

REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE3

FACULTÉ GÉNIE DES PROCÉDÉS
DEPARTEMENT DE GÉNIE CHIMIQUE



THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE

Doctorat LMD

Présentée par

NEMDILI LEÏLA

Option Génie Chimique

Étude expérimentale et modélisation de la cristallisation de substances d'intérêt pharmaceutique

soutenue le 15 / 02 / 2018

Devant le Jury composé de :

Président	Pr. Rihab Boushaba	Université Salah Boubnider Constantine3
Rapporteur	Pr. Mohamed Bouhelassa	Université Salah Boubnider Constantine3
Examineur	Pr. Djafer Benachour	Université Ferhat Abbas Sétif1
Examineur	Pr. Farida Aissani	Université Abderrahmane Mira Bejaia
Examineur	Pr. Abdemalek Belkhiri	Université Salah Boubnider Constantine3
Examineur	Dr. Slimane Merouani (MCA)	Université Salah Boubnider Constantine3
Invitée	Ouahiba Koutchoukali (MAA)	Université Salah Boubnider Constantine3

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire TVT Martin Luther University Halle-Wittenberg, Center of Engineering Science, Thermal Process Engineering, Allemagne. J'exprime toute ma gratitude envers le Professeur Joachim Ulrich, Directeur du laboratoire TVT, de m'y avoir accueillie pendant 06 mois et d'avoir mis à ma disposition les moyens nécessaires à mon travail expérimental. Je remercie également, l'ensemble des doctorants de ce laboratoire, Hamid, Julia, Mohammad, Phuong, Franzi, Ronny, Patrick, Anne, Haihao, Felixe et Claudia, de m'avoir aidée à réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

J'exprime toute ma gratitude envers mon co-encadreur Madame Koutchoukali Ouahiba, pour ses constants encouragements ainsi que pour ses nombreux conseils avisés, sa gentillesse et sa permanente disponibilité.

Ma profonde gratitude s'adresse également à Monsieur Koutchoukali pour son aide et ses conseils scientifiques et sa sympathie.

J'exprime toute ma reconnaissance à Monsieur Bouhelassa Mohamed, Professeur à l'Université3 d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail.

Je remercie le Professeur Boushaba Rihab (Université Constantine 3) pour l'honneur qu'elle me fait, en présidant ce jury.

J'adresse mes vifs remerciements aux Professeurs Djafer Benachour (Université Ferhat Abbas Sétif1), Farida Aissani (Université Abderrahmane Mira Béjaia), et au Docteur Slimane Merouani (MCA) (Université Constantine3) d'avoir accepté d'examiner cette thèse.

Je tiens à remercier tout particulièrement Imene, Amel, Khalida, Lilia, Sarah, Wafa, Fatima, Meriem et Sousou, mes amies d'enfance Nassima et Djamila pour leur amitié, leur aide, leur générosité et pour tout ce que nous avons partagé au cours de ces années.

Je tiens également à remercier Youcef, Didin, Mohammed, Mehdi, Ammar et Fateh.

Enfin, je ne peux terminer sans citer mon Père et ma Mère qui n'ont cessé de m'apporter leurs aides, leurs encouragements et leurs soutiens durant toutes ces années d'étude. Ma reconnaissance est sans limites. Qu'ils soient vivement remerciés. Je tiens à remercier également tous les membres de ma famille, mes sœurs Warda et Sarah, qui ont été à mes côtés dans les moments les plus durs, mes frères Hassan, Yacine, Zouheir, Djamel et mon cher Wahid.

Table des matières

Remerciements	1
Table des figures	7
Liste des tableaux	10
Nomenclature	11
Résumé	14
Abstract	15
Introduction générale	16
1 Notions de base de la cristallisation	19
1.1 Introduction	19
1.2 Solubilité	20
1.3 Sursaturation	20
1.4 Diagramme de phase et largeur de la zone métastable	21
1.5 Différents modes d'obtention de la sursaturation	22
1.6 Etapes de cristallisation	23
1.6.1 Nucléation	23
1.6.2 Croissance	28
1.7 Temps d'induction	32
1.8 Conclusion	33
Bibliographie	34
2 Techniques de caractérisation de la cristallisation	36
2.1 Introduction	36

2.2	Suivi de la phase liquide	38
2.2.1	ATR-FTIR (Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared) (<i>in-situ</i>)	38
2.2.2	Spectroscopie Raman (<i>in situ</i>)	39
2.2.3	PIR (Proche Infra Rouge) (<i>in situ</i>)	39
2.2.4	Densimétrie en ligne	40
2.2.5	Conductimétrie	40
2.2.6	Réfractométrie	41
2.2.7	Technique ultrasons (<i>in situ</i>)	41
2.3	Suivi de la phase solide	42
2.3.1	Analyse d'image	43
2.3.2	Microscopie vidéo (<i>in situ</i>)	43
2.3.3	Turbidimétrie (<i>in situ</i>)	44
2.3.4	Diffraction laser	44
2.3.5	La sonde 3D-ORM	45
2.3.6	La sonde FBRM	46
2.4	Conclusion	48
	Bibliographie	49
3	Modélisation des cinétiques d'une cristallisation discontinue	56
3.1	Introduction	56
3.2	Modélisation de la cinétique de nucléation	57
3.2.1	Modèles de la zone métastable	57
3.2.2	Approche du temps d'induction	62
3.3	Modélisation de la cinétique de croissance	63
3.4	Conclusion	64
	Bibliographie	66
4	Modélisation par bilan de population d'une cristallisation discontinue	68
4.1	Introduction	68
4.2	Equation du bilan de population pour un cristalliseur discontinu	68
4.3	Méthodes de résolution du bilan de population	69
4.3.1	Méthode des différences finies	69
4.3.2	Méthode des volumes finis	70
4.3.3	Méthode des caractéristiques	70

4.3.4	Méthode des classes	71
4.3.5	Méthode des éléments finis	71
4.3.6	Méthode de Monte Carlo	72
4.3.7	Méthode des moments	72
4.3.8	Méthode des lignes	74
4.4	Conclusion	76
Bibliographie		77
5	Etude de la cristallisation de l'acide citrique anhydre	80
5.1	Introduction	80
5.2	Produits	82
5.3	Méthodes	83
5.3.1	Mesure de la solubilité	83
5.3.2	Mesure de la largeur de la zone métastable	84
5.3.3	Mesure de la croissance cristalline	85
5.4	Résultats et discussion	86
5.4.1	Solubilité	86
5.4.2	Largeur de la zone métastable	89
5.4.3	Cinétique de croissance cristalline	91
5.5	Optimisation des paramètres cinétiques de cristallisation de l'acide citrique anhydre par résolution du bilan de population et la méthode des moments	94
5.5.1	Résolution du modèle de bilan de population (EBP) par la méthode des moments	95
5.5.2	Résultats et discussion	97
5.6	Conclusion	100
Bibliographie		102
6	Détermination des cinétiques de cristallisation du sulfate de potassium	106
6.1	Introduction	106
6.2	Matériels et méthodes	107
6.2.1	Matériels	107
6.2.2	Mesure de solubilité	108
6.2.3	Mesure de la largeur de la zone métastable (LZM)	108
6.2.4	Mesure du temps d'induction	110
6.2.5	Mesure de la vitesse de croissance	112

6.3	Résultats et discussion	112
6.3.1	Solubilité	112
6.3.2	Largeur de la zone métastable (LZM)	112
6.3.3	Détermination des paramètres cinétiques de la nucléation primaire	114
6.3.4	Temps d'induction	116
6.3.5	Détermination des paramètres cinétiques de croissance	118
6.3.6	Détermination de la tension superficielle	120
6.4	Conclusion	122
	Bibliographie	123
	Conclusion générale	126
	Perspectives	128

Table des figures

1.1	Diagramme concentration-température : diagramme de MIERS.	21
1.2	Différents mécanismes de nucléation.	24
1.3	Théories de la nucléation.	25
1.4	Energie d'activation de la nucléation en fonction du rayon du nuclei.	26
1.5	Nucléation primaire hétérogène.	27
1.6	Représentation des processus impliqués dans la croissance cristalline [19].	28
1.7	Profil de la concentration autour d'un cristal.	29
1.8	Schéma d'un cristal exhibant des faces F, S et K.	30
1.9	Modèle mononucléaire.	30
1.10	Modèle polynucléaire.	31
1.11	Modèle bidimensionnel (Birth and Spread).	31
1.12	Modèle BCF.	32
1.13	Temps d'induction en fonction de la sursaturation [22].	33
2.1	Différents types d'outils d'analyse utilisés en cristallisation en solution.	37
2.2	Réfractomètre.	41
2.3	Principe de mesure de la sonde ultrasons.	42
2.4	Principe de mesure de l'instrument 3D-ORM [10].	46
2.5	Principe de mesure de la sonde laser FBRM [10].	47
2.6	Exemples de mesure de longueur de corde [10].	48
3.1	Classification des méthodes utilisées pour la détermination des cinétiques de cristallisation. (G : vitesse de croissance, J : vitesse de nucléation).	56
5.1	Structure moléculaire de l'acide citrique.	83
5.2	Bloc de chauffage.	83
5.3	Montage expérimental avec sonde ultrasons, contrôleur et agitateur magnétique.	84

5.4	Cellule de mesure de la croissance d'un monocristal.	86
5.5	Montage expérimental de la croissance d'un monocristal avec moniteur, cellule microscopique, caméra vidéo et thermo-cryostat.	86
5.6	Solubilité de l'acide citrique dans l'eau mesurée par réfractomètre.	87
5.7	Solubilité expérimentale et calculée par l'équation d'Apelblat de l'acide citrique en fonction de la température.	89
5.8	Variation de la vitesse des ultrasons au cours de cycles de chauffage et de refroidissement.	90
5.9	LZM d'acide citrique dans l'eau à la vitesse de refroidissement 5 K/h.	90
5.10	Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour une solution de concentration 71% en poids d'ACA.	91
5.11	Courbe de désursaturation mesurée par sonde ultrasons au cours d'un ensemencement isotherme à $T = 35\text{ }^{\circ}\text{C}$	92
5.12	Croissance cristalline d'un monocristal d'ACA dans une cellule microscopique ($T = 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta C = 10,05\text{ g}/100\text{g}$ solvant).	93
5.13	Taux de croissance G en fonction de la sursaturation ΔC pour différents monocristaux d'ACA.	93
5.14	Les quatre premiers moments de l'EBP des cristaux de l'ACA pour une cristallisation non ensemencée.	98
5.15	Les quatre premiers moments de l'EBP des cristaux de l'ACA pour une cristallisation ensemencée.	98
5.16	Diamètre moyen en nombre et en surface dans une cristallisation d'ACA avec ensemencement.	99
5.17	Diamètre moyen en nombre et en surface dans une cristallisation d'ACA sans ensemencement.	99
5.18	Courbe de désursaturation de l'ACA dans l'eau ($T = 35\text{ }^{\circ}\text{C}$).	101
6.1	Structure de la molécule du sulfate de potassium.	108
6.2	Station parallèle de réaction d'incitation avec un module de commande.	110
6.3	Montage expérimental pour la mesure du temps d'induction avec sonde à ultrasons, 3D-ORM, contrôleur et agitateur magnétique.	111
6.4	Solubilité du sulfate de potassium dans l'eau mesurée par réfractomètre.	113
6.5	Variation de la vitesse de propagation des ultrasons pendant les cycles de chauffage et de refroidissement ($0,12\text{ g}/\text{g}$, $3\text{ K}/\text{h}$).	113
6.6	Exemple de mesure de turbidité montrant le profil de température et le signal IR correspondant.	114
6.7	LZM d'une solution aqueuse de sulfate de potassium non ensemencée, à la vitesse de refroidissement $3\text{ K}/\text{h}$	115

6.8	Courbe de $\log(b)$ en fonction de LZM pour une température de saturation $25\text{ }^{\circ}\text{C}$	115
6.9	Exemple de mesure du temps d'induction ($0,1306\text{ g/g}$ solvant ; 2 K/min).	116
6.10	Effet du degré de sursaturation et de la température de sursaturation sur la mesure du temps d'induction.	117
6.11	Temps d'induction du sulfate de potassium en fonction de sous-refroidissement ΔT ($T_{sat} = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, sonde 3D-ORM).	117
6.12	Courbe de désursaturation mesurée lors d'une expérienceensemencée dans des conditions isothermes ($T_{sat} = 27\text{ }^{\circ}\text{C}$, sonde ultrasons).	118
6.13	Courbe de désursaturation avec un ajout successif de semences ($T_{sat} = 27\text{ }^{\circ}\text{C}$, sonde ultrasons).	119
6.14	Estimation des paramètres des cinétiques de croissance.	120
6.15	courbe $\ln t_{ind}$ en fonction $(\ln S)^{-2}$ pour le système sulfate de potassium – eau	121

Liste des tableaux

5.1	Paramètres de l'équation modifiée d'Apelblat et résultats d'analyse d'erreur.	88
5.2	Enthalpie molaire ΔH_{sol} , entropie molaire ΔS_{sol} et énergie de Gibbs molaire ΔG_{sol}	88
5.3	Constante cinétique de croissance cristalline pour différentes valeurs de g	92
5.4	Grandeurs moyennes.	99
5.5	Paramètres cinétiques expérimentaux et simulés.	100

Nomenclature

Lettres classiques

A	Constante	[-]
A_{T0}	Surface spécifique pour 100 g solvant	[$cm^2/100g$]
b	Vitesse de refroidissement	[Kh^{-1}]
B_0	Vitesse de nucléation primaire	[$s^{-1}.m^{-3}$]
C	Concentration	[wt%], [g/100g]
C^*	Concentration de saturation	[wt%], [g/100g]
C_i	Concentration à l'interface cristal-solution	[wt%], [g/100g]
ΔC_{max}	Sursaturation maximale	[wt%], [g/100g]
ΔC_0	Sursaturation initiale	[wt%], [g/100g]
F	Facteur de forme global	[-]
f	Constante de proportionnalité	[$\#cm^{-3}$]
G	Taux de croissance linéaire	[ms^{-1}]
g	Ordre de croissance	[-]
ΔG	Énergie d'activation de nucléation	[$J mol^{-1}$]
ΔG_s	Énergie consommée par la formation d'interface solide-liquide	[$J.mol^{-1}$]
ΔG_v	Énergie libérée par la formation du volume cristallin	[$J.mol^{-1}$]
ΔG_{crit}	Énergie d'activation critique	[$J.mol^{-1}$]
ΔH_s	Enthalpie de dissolution	[$J.mol^{-1}$]
IR	Indice de réfraction	[-]
J	Taux de nucléation homogène	[$\#cm^{-3}min^{-1}$]
K_B	Constante de Boltzmann	[JK^{-1}]
K_g	Coefficient de flux massique	[$g/cm^2.min.(g/100g)^g$]
k_g	Constante cinétique de croissance	[$cm/min.(g/100g)^g$]
K_m	Constante cinétique de nucléation	[$\#cm^{-3}min^{-1}$]
L_0	Taille caractéristique d'un cristal	[m]
l_0	Taille moyenne des cristaux d'ensemencement à $t = 0$	[cm]
M	Masse molaire	[$g.mol^{-1}$]
m	Exposant de la sursaturation dans la nucléation	[-]
m_c	Masse du soluté solide	[g]
m_s	Masse du solvant	[g]
N	Nombre d'Avogadro	[mol^{-1}]

N_m	Taux de nucléation	$[\#cm^{-3}min^{-1}]$
r	Rayon du nuclei	$[m]$
r_c	Rayon critique	$[m]$
R	Constante des gaz parfaits	$[J.mol^{-1}.K^{-1}]$
R_g	Vitesse de consommation du soluté par unité de surface de semence	$[g.m^{-2}s^{-1}]$
S	taux de sursaturation	$[-]$
T	Température	$[^{\circ}C], [K]$
t	Temps	$[s], [min]$
T_{lim}	Température de nucléation	$[^{\circ}C]$
ΔT_{max}	Sous-refroidissement limite	$[^{\circ}C]$
t_{ind}	Temps d'induction	$[s], [min]$
v	Volume d'une seule particule	$[cm^3]$
V_m	Volume moléculaire	$[cm^3]$
x	Fraction molaire	$[mol.mol^{-1}]$

Symboles grecs

μ	Potentiel chimique	$[J.mol^{-1}]$
ρ_c	masse volumique de cristaux	$[g/cm^3]$
ϕ_v	Facteur de forme de volume	$[-]$
ϕ_s	Facteur de forme de surface	$[-]$
γ	Coefficient d'activité	$[-]$
λ	Énergie interfaciale	$[J.m^{-2}]$
κ	Facteur de forme	$[-]$
θ	Angle de contact du nuclei sur l'impureté	$[^{\circ}]$
γ_{l-i}	Tension superficielle à l'interface liquide-impureté	$[J.m^{-2}]$
γ_{s-i}	Tension superficielle à l'interface solide-impureté	$[J.m^{-2}]$
γ_{s-l}	Tension superficielle à l'interface solide-liquide	$[J.m^{-2}]$
σ	Degré de sursaturation	$[-]$
ν	Nombre de mole d'ions	$[-]$
α	Constante	$[-]$

Abbréviations

ACA	Acide Citrique Anhydre
ACM	Acide Citrique monohydrate
ATR-FTIR	Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared
BCF	Burton, Cabrera et Frank
DTC	Distribution en taille des cristaux
EBP	Equation de bilan de population
EDP	Equation différentielle aux dérivées partielles
EDO	Equation différentielle ordinaire
FBRM	Focused Beam Reflectance Method
LZM	Largeur de la zone métastable
MCST	Multi capture signal technology
TAP	Technologie Analytique des Procédés
TCN	Théorie classique de nucléation
PIR	Proche Infra Rouge
3D-ORM	Mesure de reflectance optique à 3 dimensions

Résumé

Le principal objectif de cette thèse est la détermination des cinétiques de cristallisation (nucléation et croissance) en mode discontinu (batch) par refroidissement de deux substances d'intérêt pharmaceutique en solution aqueuse : l'acide citrique et le sulfate de potassium. Dans un premier temps, des mesures expérimentales de solubilité, de la largeur de la zone métastable et du temps d'induction ont été réalisées à l'aide des dispositifs in situ de la Technologie Analytique des Procédés : sonde ultrasons, sonde de turbidité et sonde 3D-ORM. Les mesures de la zone métastable ont permis, sur la base de modèles empiriques tels les modèles de Nývlt et Kubota, d'extraire les paramètres cinétiques de nucléation primaire. Les mesures du temps d'induction, réalisées sur le sulfate de potassium, ont permis d'étudier l'influence du degré de sursaturation et de la température de saturation sur celui-ci d'une part, et de calculer la tension interfaciale en utilisant la théorie classique de nucléation, d'autre part. Ensuite, les paramètres cinétiques de croissance ont été obtenus à partir des courbes de désursaturation de solutionsensemencées des deux produits en utilisant le modèle de Garside. Une autre méthode, reposant sur l'observation de l'évolution de la taille caractéristique d'un cristal unique à différentes sursaturations dans une cellule microscopique a, été utilisée aussi pour l'estimation des paramètres cinétiques de croissance de l'ACA. Par ailleurs, outre la détermination indépendante des cinétiques de nucléation et de croissance, une méthode simultanée faisant appel au bilan de population a été utilisée dans le cas de l'acide citrique. Un modèle mathématique pour la cristallisation batch de l'ACA a été construit en exploitant les cinétiques résultant des modèles empiriques nucléation et la croissance, une équation d'équilibre de population, et un bilan de matière. Un algorithme d'optimisation a été utilisé pour obtenir les paramètres cinétiques dans les expressions de nucléation et de croissance en adaptant les résultats simulés aux données expérimentales.

Mots clés : paramètres cinétiques de cristallisation, ACA, sulfate de potassium, LZM, temps d'induction, bilan de population, optimisation.

Abstract

The main objective of this thesis is the determination of the kinetics (nucleation and growth) of batch crystallization by cooling of two substances of pharmaceutical interest in aqueous solution : citric acid and potassium sulphate. Initially, experimental measurements of solubility, metastable zone width and induction time were performed using the in situ devices of Process Analytical Technology (PAT) : ultrasound probe, turbidity probe and probe of 3D- ORM. Measurements of the metastable zone have permitted, based on empirical models such as the Nývlt and Kubota models, to extract the kinetic parameters of primary nucleation. The measurements of the induction time, carried out on potassium sulphate, had allowed to study the influence of the degree of supersaturation and of the saturation temperature on it on the one hand, and to calculate the surface tension using the classical nucleation theory. Then, the kinetic growth parameters were obtained from the desupersaturation curves of seeded solutions of the two products using the Garside model. Another method based on the observation of the evolution of the characteristic size of a single crystal at different supersaturations in a microscopic cell was also used to estimate the kinetic growth parameters of CAA. Furthermore, in addition to the independent determination of nucleation and growth kinetics, a simultaneous population balance method has been used in the case of citric acid. A mathematical model for batch crystallization of CAA was constructed exploiting the kinetics resulting from empirical models of nucleation and growth, a population equilibrium equation, and a material balance. An optimization algorithm was used to obtain the kinetic parameters in the nucleation and growth expressions by adapting the simulated results to the experimental data.

Keywords : crystallization kinetics, CAA, potassium sulfate, MSZW, induction time, population balance, optimization.

Introduction générale

La cristallisation est une opération fondamentale dans la fabrication de nombreuses substances d'intérêt pharmaceutique. C'est un des plus anciens procédés du génie chimique. Les anciens le connaissaient à travers la cristallisation du sel par évaporation de l'eau de mer. Aujourd'hui, la cristallisation est un procédé essentiel de séparation solide-liquide et de purification largement utilisé dans les industries pharmaceutique, chimique et agro-alimentaire. Elle constitue donc souvent l'étape clé dans la production de produits à forte valeur ajoutée avec des propriétés et des fonctionnalités spécifiques. Deux étapes essentielles gouvernent l'apparition du solide : la nucléation, au cours de laquelle les cristaux naissent et la croissance au cours de laquelle ils se développent et grossissent. Les enjeux actuels de la cristallisation consistent à maîtriser les propriétés des cristaux obtenus telles que la pureté, le faciès, la distribution granulométrique, la structure cristalline tout en répondant à des impératifs économiques et environnementaux. Pour une conception et une opération de cristallisation réussies, on doit être en mesure de comprendre et de déterminer à la fois les cinétiques de nucléation et de croissance. Des outils pour surveiller les processus de cristallisation, tels que les outils in situ de la technologie analytique des procédés permettent d'extraire ces cinétiques. Pour obtenir une meilleure connaissance des processus discontinus, des équipements in situ ont été développés pour suivre l'évolution du processus de cristallisation, à la fois dans les phases liquide et solide. Ces techniques utilisent certaines propriétés optiques ou spectroscopiques du système, de sorte que le prélèvement des échantillons du système n'est pas nécessaire.

Une des exigences de la cristallisation batch est la nécessité d'une solution sursaturée. Une telle solution sursaturée existe dans un état métastable qui se déplace vers un état stable par un processus de transition de phase. Par conséquent, les propriétés des solutions sursaturées sont d'une grande importance pour le processus de cristallisation. Elles doivent être connues en particulier la solubilité. Cette dernière, constitue souvent la première étape pour la compréhension de tout processus de cristallisation. Elle permet de choisir la méthode de génération de sursaturation et le choix du système de cristallisation.

Dans cette étude, la cinétique de la nucléation primaire en fonction de la sursaturation et de la composition a été évaluée en utilisant deux approches, la largeur de la zone métastable (LZM) et le temps

d'induction. La LZM a été mesurée à l'aide d'une sonde ultrasons tandis que le temps d'induction a été déterminé grâce à une sonde 3D-ORM.

Pour mesurer la vitesse de croissance et déterminer la cinétique, différentes méthodes peuvent être utilisées. Celles-ci incluent des procédés directs impliquant par exemple la croissance de monocristaux à sursaturations constantes ou les méthodes indirectes basées sur la mesure de la concentration de la solution en fonction du temps au cours d'une cristallisation discontinue isotherme ensemencée (méthode de désursaturation).

Les données expérimentales obtenues pour les phénomènes de nucléation et de croissance permettent alors d'en extraire les cinétiques de manière indépendante.

Une autre méthode de détermination des cinétiques, dite simultanée, consiste à combiner celles-ci aux équations du bilan de population et du bilan matière et à la résolution du système d'équations obtenu.

L'objectif du présent travail est l'étude des cinétiques de nucléation et de croissance de deux produits d'intérêt pharmaceutique lors d'une cristallisation discontinue, ensemencée ou non ensemencée, par refroidissement et la modélisation mathématique du processus de cristallisation.

Ainsi le présent travail repose sur deux axes :

1. Etude expérimentale de processus de nucléation et de croissance
2. Modélisation mathématique des cinétiques de cristallisation.

Cette thèse comporte six chapitres

Le chapitre 1 présente les différents aspects théoriques de la cristallisation, tels que la solubilité, la sursaturation, la zone métastable et décrit de manière détaillée les mécanismes intervenant dans le processus de cristallisation, en particulier la nucléation et la croissance.

Le chapitre 2 expose les techniques de caractérisation et de suivi de la cristallisation où il est essentiel de contrôler aussi bien la phase liquide que la phase solide.

Le chapitre 3 s'intéresse, en particulier, aux modèles permettant la détermination séparée des cinétiques de nucléation et de croissance. Il expose les différents modèles existants pour la nucléation, basés sur la mesure de la largeur de la zone métastable ou du temps d'induction. Il présente, en outre, le modèle de Garside utilisé pour l'étape de croissance.

Le chapitre 4 concerne la modélisation numérique d'une cristallisation discontinue par refroidissement. Le modèle, décrivant ce procédé, implique des équations algébriques (saturation, cinétique de nucléation et de croissance), des équations différentielles ordinaires (bilan de matière) et une équation aux dérivées partielles (bilan de population). La résolution de ce modèle passe par celle du bilan de population (équation aux dérivées partielles de premier ordre de type hyperbolique, la plus difficile à résoudre des EDPs), qui peut être effectuée soit, en le réduisant à un système d'équations différentielles ordinaires, soit, en utilisant les techniques de discrétisation. Ce chapitre a donc pour but de présenter les différents schémas numériques pour l'EBP. Cependant, dans ce travail nous nous intéresserons en particulier à la méthode des moments.

Le chapitre 5 couvre l'étude des cinétiques de cristallisation de solutions aqueuses d'acide citrique anhydre dans l'intervalle de température 34-60 °C. Dans cet objectif, nous avons d'abord déterminé la solubilité de ces solutions à l'aide d'un refractomètre et la largeur de la zone métastable à l'aide d'une sonde ultrasons. Ensuite, les données expérimentales de solubilité ont été corrélées avec l'équation modifiée d'Apelblat et ont permis d'estimer l'enthalpie et l'entropie de dissolution ainsi que l'énergie molaire de Gibbs. Pour estimer les paramètres cinétiques, l'approche de Nývlt a été utilisée dans le cas de la nucléation. Dans le cas de la cinétique de croissance deux méthodes ont été utilisées. La méthode de Garside qui consiste à suivre le profil de désursaturation et la méthode reposant sur l'observation de l'évolution de la taille caractéristique d'un cristal unique à différentes sursaturations dans une cellule microscopique.

Enfin, le dernier chapitre est consacré à la détermination des cinétiques de cristallisation du sulfate de potassium. Dans un but de comparaison entre les différents techniques de mesure, les points de nucléation et de solubilité à diverses concentrations de soluté, ont été mesurés à la fois par une sonde à ultrasons et une sonde de turbidité. La LZM, mesurée à cinq vitesses de refroidissement différentes, a permis d'estimer les paramètres cinétiques de nucléation, en utilisant la théorie classique de Nývlt. Une autre technique de mesure in-situ la sonde 3D-ORM a été pour mesurer le temps d'induction du système. Ces mesures ont été exploitées pour extraire la cinétique de nucléation d'une part et d'en déduire la tension superficielle du sulfate de potassium d'autre part. L'effet du degré de sursaturation et de la température de saturation sur le temps d'induction mesuré ont été étudiés.

Chapitre 1

Notions de base de la cristallisation

1.1 Introduction

La cristallisation en solution est l'une des opérations unitaires les plus anciennes du génie des procédés. Aujourd'hui, elle constitue un procédé principal dans les secteurs industriels pharmaceutique, chimique et agroalimentaire. La cristallisation peut conduire à des cristaux de grande pureté dans des conditions relativement douces en nécessitant beaucoup moins d'énergie que d'autres procédés de séparation, tels que la distillation ou l'évaporation. Dans des conditions idéales, les cristaux résultant de cette opération s'écoulent librement lors de transfert et sont faciles à manipuler et à emballer [1]. Ces avantages font que 80% des produits finaux dans l'industrie chimique et pharmaceutique incluent au moins une étape de cristallisation au cours de leur production [2].

Les enjeux actuels de la cristallisation consistent à maîtriser les propriétés des cristaux obtenus telles que la pureté, le faciès, la distribution granulométrique, la structure cristalline tout en répondant à des impératifs économiques et environnementaux [3].

Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, la cristallisation est notamment employée pour accomplir les deux objectifs suivants :

- Séparation et purification des composés organiques.
- Livraison de produits aux propriétés physiques convenables pour les processus en aval et la formulation [4].

Ce chapitre présente une étude bibliographique et théorique des principes de la cristallisation par refroidissement tels que la solubilité, la sursaturation, la zone métastable ainsi que les mécanismes et les cinétiques de deux étapes principales qui y interviennent.

1.2 Solubilité

La solubilité d'une substance dans un solvant est la quantité maximale dissoute dans des conditions de température et de pression données [5]. Elle est caractéristique des interactions entre le soluté et le solvant, dans la phase liquide, qui peuvent être de type ion-dipôle, dipôle-dipôle, liaison hydrogène ou de type Van der Waals. Un soluté se dissoudra mieux dans un solvant donné si les deux présentent des interactions similaires.

La solubilité dépend de plusieurs paramètres tels que la nature du solvant ou la présence d'un anti-solvant [6], la température, le pH et la présence d'impuretés.

La solubilité peut être exprimée par la relation thermodynamique :

$$\ln x = \frac{\Delta H_d}{RT} + \frac{\Delta S_d}{R} \quad (1.1)$$

x fraction molaire du soluté

ΔH_d chaleur de dissolution ($J.mol^{-1}$)

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

1.3 Sursaturation

Une solution dans laquelle la concentration en soluté est supérieure à la solubilité est dite sursaturée. Une telle solution est métastable et le soluté en sursaturation précipite à la moindre perturbation. La sursaturation constitue l'élément moteur de la cristallisation. Elle est représentée par la différence des potentiels chimiques du soluté en solution sursaturée et en solution saturée [5].

$$\Delta\mu = \mu - \mu^* \quad (1.2)$$

Avec

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

μ potentiel chimique du soluté dans la solution sursaturée ($J.mol^{-1}$)

μ^* potentiel chimique du soluté à l'équilibre thermodynamique ($J.mol^{-1}$)

La sursaturation peut être définie de trois façons différentes :

sursaturation absolue

$$\Delta C = C - C^* \quad (1.3)$$

rapport de sursaturation

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

degré de sursaturation

$$\sigma = \frac{C - C^*}{C^*} = S - 1 \quad (1.5)$$

avec

C Concentration du soluté dans la solution sursaturée.

C^* Concentration du soluté à l'équilibre ou solubilité.

1.4 Diagramme de phase et largeur de la zone métastable

La représentation des courbes de solubilité et de sursaturation sur un diagramme concentration-température forment le diagramme de phase d'un système donné. La zone métastable correspond à la région délimitée par la courbe de solubilité et la courbe de sursaturation. La nucléation spontanée du soluté ne peut avoir lieu que lorsque la sursaturation atteint la limite de la zone métastable (LZM). Le diagramme de phase, représenté sur la [Figure 1.1](#), est divisé en trois zones :

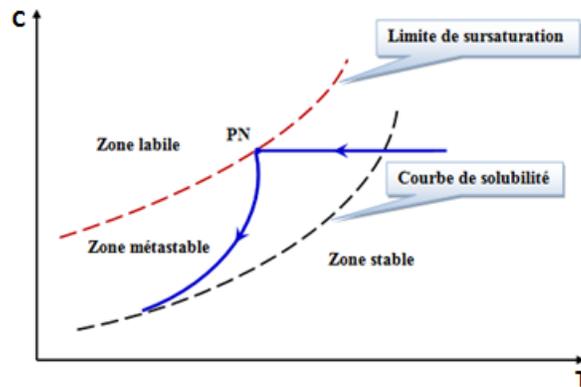


FIGURE 1.1 – Diagramme concentration-température : diagramme de MIERS.

- **Zone sous-saturée ou stable** située en dessous de la courbe de solubilité. Dans cette zone, les éléments de soluté sont libres dans le solvant et la cristallisation est impossible. Un cristal placé dans une telle solution se dissout.

- **Zone métastable** située entre la courbe de solubilité et la limite de la zone métastable (LZM). Dans cette région la nucléation du solide ne peut pas se produire spontanément mais des cristaux introduits dans cette région peuvent grossir. Dans cette zone, d'importance majeure, le contrôle de la taille finale des cristaux est possible [7]. Si on opère par addition de cristaux d'ensemencement tout près de la courbe de solubilité, on observe des vitesses de croissance trop faibles. Si on opère tout près de la limite de la zone métastable, on favorise la nucléation secondaire [8]. Le niveau de sursaturation optimal pour un processus de cristallisation par ensemencement est donc situé (environ) au milieu de la largeur de zone métastable (LZM) [9].
- **Zone sursaturée ou labile** délimitée par la courbe limite de la zone métastable. Ici la nucléation primaire se produit spontanément mais aucune maîtrise de la cristallisation n'est possible.

Pour une cristallisation discontinue par refroidissement, la largeur de la zone métastable peut être définie par la différence entre la température de saturation et la température de sursaturation pour une concentration donnée du soluté [6].

1.5 Différents modes d'obtention de la sursaturation

Le but de toute opération de cristallisation étant de provoquer la sursaturation. Plusieurs modes d'obtention de la sursaturation et donc de cristallisation peuvent être réalisés. Ils sont souvent choisis en fonction de l'allure de la courbe de solubilité [10]. Parmi ces modes on peut citer :

- **Le refroidissement** : cette méthode s'applique si la solubilité varie de manière importante avec la température entre la température ambiante et la température de vaporisation du solvant à pression atmosphérique. Dans ce cas, le refroidissement est le moyen le plus évident pour générer cette force motrice.
- **Le refroidissement par évaporation du solvant sous-vide** : lorsque la solubilité ne varie pas ou très peu avec la température, on évapore une partie du solvant sous un vide de plus en plus poussé, ce qui engendre alors une chute de température, une augmentation de la concentration en soluté et, par conséquent, de la sursaturation. Le solvant évaporé peut être condensé et réinjecté dans le cristalliseur. Dans ce cas l'opération est équivalente à un refroidissement simple mais présente l'avantage d'éviter les encrassements des surfaces froides. Ce mode conduit non seulement à un gain

d'énergie mais aussi à une productivité plus importante [11].

- **l'addition d'un co-solvant** : dans lequel la solubilité du soluté est très basse ou nulle. Dans ce cas, on utilise un co-solvant parfaitement miscible avec le premier, mais qui ne solubilise pas le soluté.
- **La congélation** : la congélation du solvant à partir d'une solution augmente la concentration du soluté dans la solution et provoque la sursaturation. Le solvant congelé peut être éliminé par sublimation sous vide.

1.6 Etapes de cristallisation

La cristallisation est un processus qui se déroule généralement en deux étapes : nucléation et croissance.

1.6.1 Nucléation

La création d'une nouvelle phase à partir d'une solution mère sursaturée est appelée nucléation [12]. En général, selon le mécanisme, la nucléation peut être divisée en deux catégories principales ([Figure 1.2](#)) : la nucléation primaire et la nucléation secondaire [13,14]. La nucléation primaire se produit dans une solution exempte de cristaux. La nucléation secondaire a lieu en présence de cristaux du soluté à cristalliser. La nucléation primaire peut être de deux types : homogène ou hétérogène. La première se produit lorsqu'aucun effet mécanique ne vient perturber la solution [2]. La seconde se produit au voisinage de l'agitateur, des parois du cristalliseur ou encore en présence d'impuretés solides présentes dans le milieu [15].

La nucléation secondaire a lieu lorsque des cristaux de la substance à cristalliser sont déjà présents en solution. On distingue trois types : la nucléation secondaire de surface, la nucléation secondaire de contact et la nucléation secondaire apparente.

- **La nucléation secondaire de surface** résulte de l'arrachement d'excroissances présentes à la surface des cristaux suite à des forces de cisaillement ou aux chocs entre les cristaux.
- **La nucléation secondaire de contact** résulte de la libération de particules de tailles microscopiques suite à des chocs des cristaux entre eux lorsque la suspension est dense.

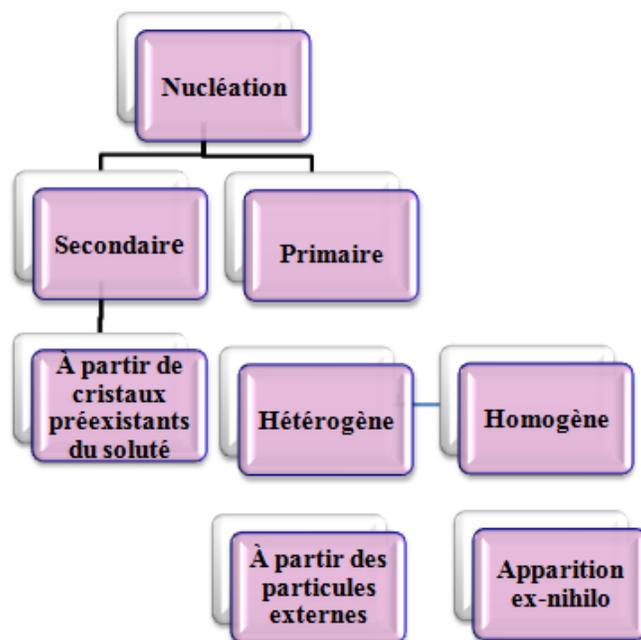


FIGURE 1.2 – Différents mécanismes de nucléation.

- **La nucléation secondaire apparente** se produit lorsque des microcristaux restent attachés à la surface des cristaux d'ensemencement. Si ces microcristaux sont libérés dans la suspension, ils feront office de germes.

Trois théories décrivent, à l'heure actuelle, le mécanisme de la nucléation. La première appelée théorie classique de nucléation (TCN) admet que le mécanisme s'effectue en une seule étape, elle est analogue à la condensation d'une phase vapeur au sein d'une phase liquide [6].

La deuxième théorie, dite de Kashchiev [16], décrit un mécanisme en deux étapes où la densification des molécules a d'abord lieu puis il y a un arrangement ordonné des molécules, comme le montre la [Figure 1.3](#). Des données expérimentales, soutenant le modèle de nucléation en deux étapes, ont été obtenues pour des protéines et particulièrement pour le lysozyme [16].

La troisième théorie, la plus récente, suggère le mécanisme du nucléus unique (SNM). Ce germe unique, formé dans une solution claire sursaturée, croît jusqu'à une certaine taille puis subit une nucléation secondaire par attrition [8,17].

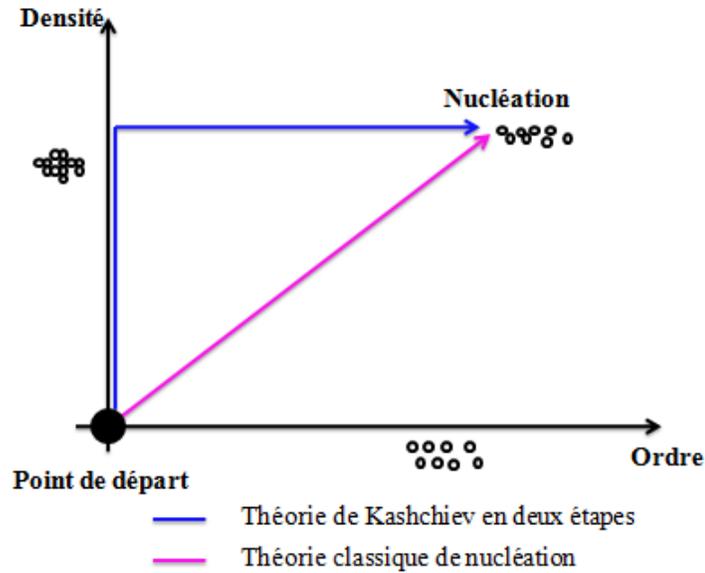


FIGURE 1.3 – Théories de la nucléation.

1.6.1.1 Mécanismes de nucléation primaire

a) Nucléation primaire homogène

Le processus de nucléation primaire homogène consiste en la formation d'agrégats moléculaires (dimères, trimères) formés par association les uns aux autres. Si la sursaturation est suffisamment élevée, les agrégats atteignent une taille critique et se transforment en nucléis. Dans le cas contraire ils vont se dissoudre à nouveau dans la solution. Pour la formation de ces nucléis, une barrière énergétique doit être dépassée. Par hypothèse, les germes sont considérés comme sphériques et l'énergie d'activation ΔG nécessaire à la nucléation se décompose en deux termes :

- Une énergie libre positive ΔG_s due à la formation d'une interface (solide-liquide) proportionnelle à la surface de l'agrégat et à la tension superficielle γ des nucléis. Elle tend à limiter la formation des nucléis.
- Une énergie libre négative (due à l'agglomération) proportionnelle au volume. Elle favorise la nucléation.

L'énergie d'activation de nucléation ΔG s'écrit :

$$\Delta G = \Delta G_v + \Delta G_s \quad (1.6)$$

$$\Delta G = 4\pi r^2 \gamma + \frac{4}{3}\pi r^3 \Delta G_v \quad (1.7)$$

r le rayon du nucléi (m)

γ la tension interfaciale entre le nucléi et la solution ($J.m^{-2}$)

Dans la [Figure 1.4](#), nous observons que ΔG et ΔG_s augmentent en valeur absolue au fur et à mesure

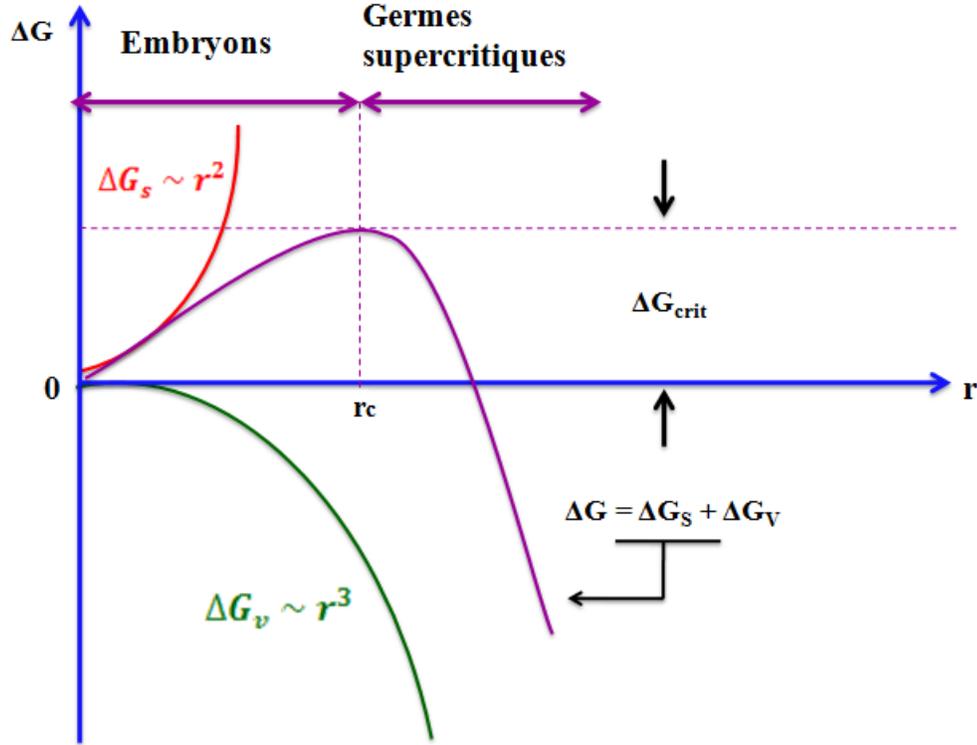


FIGURE 1.4 – Énergie d’activation de la nucléation en fonction du rayon du noyau.

que la taille des noyaux s’accroît. L’énergie d’activation de nucléation ΔG est une fonction du rayon des noyaux et admet un maximum correspondant au rayon critique r_c . L’expression de ce maximum est donnée par l’Équation 1.8

$$\frac{d\Delta G}{dr} = 8\pi r\gamma + 4\pi r^2 \Delta G_v \quad (1.8)$$

Le rayon critique r_c , représentant la taille maximale d’un noyau stable en solution, vaut

$$r_c = \frac{-2\gamma}{\Delta G_v} \quad (1.9)$$

A ce rayon critique correspond une énergie d’activation critique, ΔG_{crit}

$$\Delta G_{crit} = \frac{16\pi\gamma}{3(\Delta G_v)^2} = \frac{4\pi\gamma r_c^2}{3} \quad (1.10)$$

La variation de l’enthalpie libre associée à la formation d’un noyau de taille critique ΔG_{crit} a alors pour expression :

$$\Delta G_{crit} = \frac{16\pi\gamma^3 V_m^2}{3(K_B T \ln S)^2} \quad (1.11)$$

Où γ est la tension superficielle du solide, V_m le volume moléculaire d’une molécule de soluté et ($V_m = \frac{M_s}{\rho_s N_a}$) et S la sursaturation. D’autre part, la vitesse de nucléation B_0 peut être exprimée par l’équation d’Arrhenius :

$$B_0 = A \exp\left[-\frac{\Delta G_{crit}}{K_B T}\right] \quad (1.12)$$

L'équation déduite de 1.12, décrivant la relation de dépendance entre la vitesse de nucléation primaire homogène et la sursaturation est alors donnée par :

$$B_0 = A \exp\left[\frac{16\pi\gamma^3 V_m^2}{3(K_B T)^3 (\ln S)^2}\right] \quad (1.13)$$

Dans les équations 1.12 et 1.13, A est le facteur pré-exponentiel et K_B la constante de Boltzman.

b) Nucléation primaire hétérogène

La nucléation primaire hétérogène peut être induite par la présence d'impuretés mais aussi par les surfaces étrangères à la solution telles que les pales de l'agitateur ou les parois du cristalliseur. Ces dernières provoquent une nucléation primaire hétérogène à des sursaturations plus faibles que celles exigées pour la nucléation primaire homogène [12].

La théorie de la nucléation hétérogène est une extension directe de la nucléation homogène. On suppose la formation d'un nucleus solide à la surface d'une particule étrangère. La figure représente les trois phases en contact : l'impureté, le nucleus et le liquide. Trois tensions interfaciales sont donc mises en jeu :

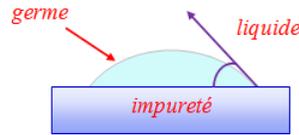


FIGURE 1.5 – Nucléation primaire hétérogène.

γ_{l-i} tension superficielle à l'interface liquide-impureté

γ_{s-i} tension superficielle à l'interface solide-impureté

γ_{s-l} tension superficielle à l'interface solide-liquide

θ angle de contact du nucleus avec l'impureté défini par :

$$\gamma_{l-i} = \gamma_{s-i} + \gamma_{s-l} \cos \theta \quad (1.14)$$

La présence d'impuretés dans la solution saturée réduit l'énergie nécessaire à la nucléation. La diminution de la barrière énergétique dépend essentiellement de l'angle de contact θ entre le solide étranger (impureté) et la solution saturée.

$$\Delta G_{crit}^{hom} = \phi \Delta G_{crit}^{het} \quad (1.15)$$

Avec

$$\phi = \frac{(2 + \cos \theta)(1 - \cos \theta)^2}{4} \quad (1.16)$$

1.6.1.2 Mécanisme de nucléation secondaire

La meilleure combinaison entre un substrat et un soluté de cristallisation existe quand le substrat est en fait de même nature que le soluté. La nucléation se produisant, dans ce cas, est appelée nucléation secondaire [14]. Ce mécanisme de nucléation se produit à des sursaturations beaucoup plus faibles que la nucléation homogène ou hétérogène [12].

1.6.2 Croissance

Lorsque la taille d'un nucleus dépasse la taille critique, il se met à croître. La croissance est la seconde étape de la cristallisation et représente le transport des molécules de soluté de la solution vers les cristaux. La croissance cristalline dépend à la fois des caractéristiques du cristal (structure, liaisons et défauts) et des caractéristiques du milieu de croissance (sursaturation, température, conditions hydrodynamiques autour du cristal, solvant, additifs). D'autre part, la combinaison de ces paramètres conduit à des mécanismes et à des cinétiques dont découlent des faciès cristallins variés [14].

La croissance cristalline s'effectue par une série de processus au cours desquels un atome ou une molécule est incorporée à la surface d'un cristal (Figure 1.6), entraînant une augmentation de taille. A l'échelle atomique, on trouve les modèles de Kossel et Stranski [18] qui considèrent l'attachement des molécules en surface, leur diffusion sur la surface et leur intégration dans les nœuds.

(1) Transport de soluté à une position proche de surface du cristal

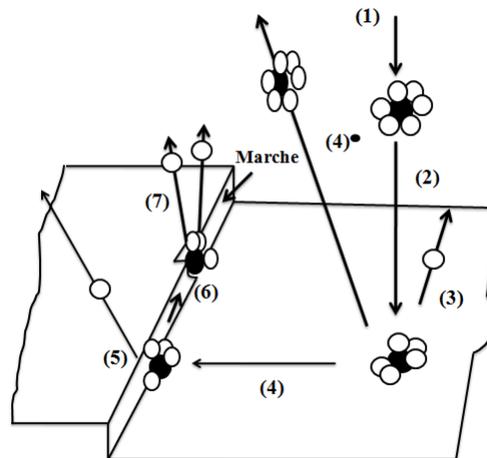


FIGURE 1.6 – Représentation des processus impliqués dans la croissance cristalline [19].

(2) Diffusion de la molécule entourée du solvant à travers la couche limite

- (3) Adsorption à la surface du cristal
- (4) Diffusion (dans la marche)
- (5) Désorption de la surface
- (6) Intégration au réseau cristallin
- (7) Libération totale ou partielle du solvant

Pratiquement, il est difficile de déterminer la cinétique de croissance selon les étapes précédentes (Figure 1.6). Dans la littérature, on utilise un processus de croissance réduit à la combinaison d'une étape de diffusion et d'une étape de réaction :

- L'étape de diffusion : diffusion des ions ou des molécules de soluté dans la couche limite de diffusion vers la couche limite de réaction.

- L'étape de réaction : incorporation des molécules de soluté dans le cristal.

L'enchaînement de ces deux étapes peut être décrit par un modèle du film (Figure 1.7). Le soluté

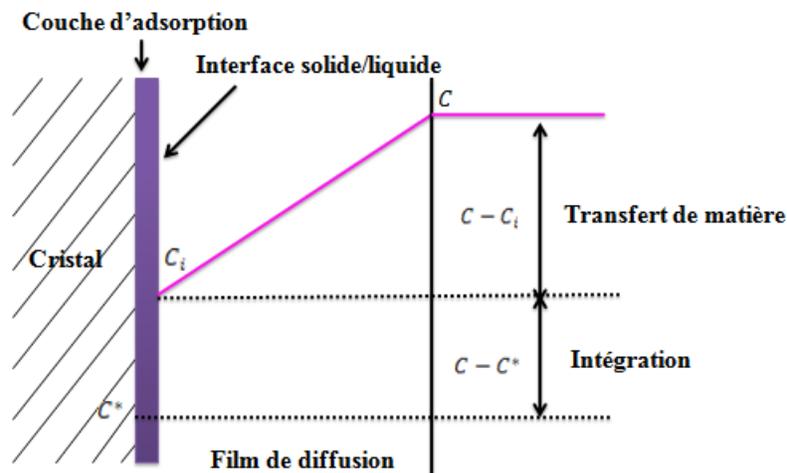


FIGURE 1.7 – Profil de la concentration autour d'un cristal.

traverse le film de diffusion puis la couche d'adsorption par diffusion surfacique à la recherche d'un site d'intégration. A l'intérieur du film, un gradient de concentration $C - C_i$ est défini avec C_i la concentration du soluté à l'interface cristal-solution. Dans la couche d'adsorption la concentration est supposée constante et égale à celle à l'interface. A la surface du cristal la concentration redevient égale à la concentration de saturation C^* . Sur un cristal, trois types de faces cristallines peuvent être rencontrées : les faces planes ou lisses (F), les faces en escalier dites step (S) et les faces en nœuds ou rugueuses (K) dites kink (Figure 1.8). Les faces rugueuses sont riches en sites d'intégration et croissent rapidement, tandis que, les faces planes sur lesquelles les molécules de soluté peuvent difficilement s'intégrer, croissent plus lentement. Généralement, la croissance sur ces faces planes s'effectue principalement soit, par un mécanisme

de croissance bidimensionnelle soit, par croissance en spirale.

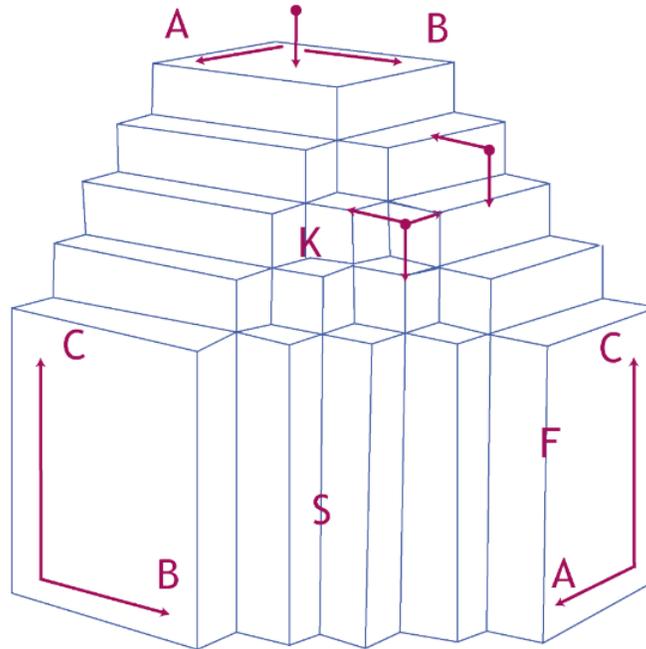


FIGURE 1.8 – Schéma d'un cristal exhibant des faces F, S et K.

a) **Germination bidimensionnelle**

Pour ce type de croissance, trois modèles ont été proposés : Les modèles mononucléaires, polynucléaires et ceux combinant nucléation et étalement :

- **Modèles mononucléaires** : un nucleus s'étale sur la surface par rattachement des molécules de soluté en provenance de la solution. Lorsque la surface est entièrement recouverte, la construction d'une nouvelle couche nécessite la formation d'un nouveau nucleus. La croissance s'opère de façon discontinue (Figure 1.9).

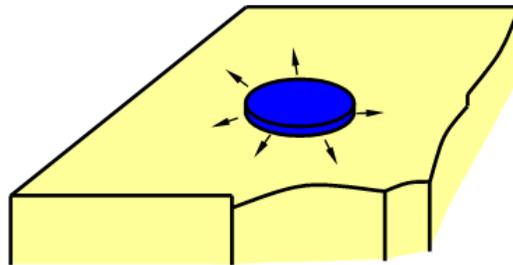


FIGURE 1.9 – Modèle mononucléaire.

- **Modèles polynucléaires** : dans ce cas, les nuclei ne s'étalent pas. La croissance résulte de la formation d'un nombre suffisant de nuclei pour recouvrir l'ensemble de la surface (Figure 1.10).

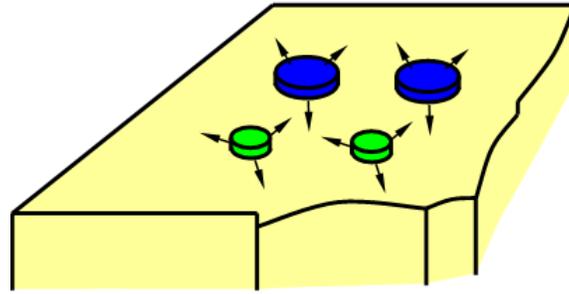


FIGURE 1.10 – Modèle polynucléaire.

- **Modèles combinant nucléation et étalement (Birth and Spread) :** ils combinent les deux mécanismes précédents. Plusieurs nuclei se forment à la surface et s'étaient jusqu'à recouvrement total de celle-ci. On peut observer la formation simultanée de plusieurs couches sur une même face par création de nouveaux nuclei sur des nuclei en cours d'étalement (Figure 1.11). La croissance est alors continue.

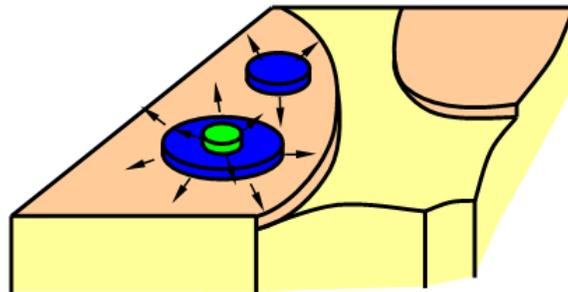


FIGURE 1.11 – Modèle bidimensionnel (Birth and Spread).

b) **Croissance en spirale (BCF)**

Ce type de croissance, le plus fréquemment rencontré, a lieu lorsque la surface d'un cristal présente une dislocation vis (Figure 1.12). Cette dernière est un défaut de l'empilement cristallin. Cette théorie, proposée par Burton, Cabrera et Franck (BCF) [20] suggère qu'un tel défaut favorise une croissance plus régulière de la face en diminuant la barrière énergétique à franchir, comparativement à un mécanisme de croissance bidimensionnel. Ceci implique que ce type de croissance a lieu même pour des sursaturations faibles.

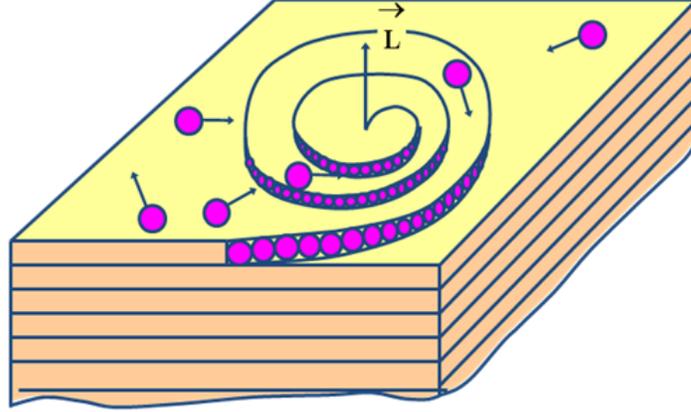


FIGURE 1.12 – Modèle BCF.

1.7 Temps d'induction

Le temps d'induction est défini comme étant la durée de temps qui s'écoule entre la création de la sursaturation et l'apparition du premier nucléus détectable [21]. Ce temps est souvent utilisé comme une mesure macroscopique simple de la cinétique de nucléation. En faisant l'hypothèse que le mécanisme de formation des premiers nucléus est contrôlé principalement par la vitesse de nucléation, le temps d'induction est inversement proportionnel à la vitesse de nucléation [19] :

$$t_{ind} \propto \exp\left[\frac{16\pi\gamma^3 V_m^2}{3(KT)^3 (\ln S)^2}\right] \quad (1.17)$$

Théoriquement le temps d'induction comprend trois périodes.

- Le temps de relaxation t_r nécessaire pour la distribution des agglomérats pour répondre à la sursaturation imposée.
- Le temps de nucléation t_n requis pour produire des nucléi stables qui ne vont pas se dissoudre dans la solution.
- Le temps de croissance t_g nécessaire pour la croissance des cristaux jusqu'à une taille détectable [19].

Le temps d'induction est la somme de ces trois périodes.

$$t_{ind} = t_r + t_n + t_g \quad (1.18)$$

En traçant la variation du logarithme du temps d'induction en fonction du degré de sursaturation, il est possible, dans certains cas, d'identifier les différents mécanismes de nucléation. Ces changements de mécanismes se traduisent sur la [Figure 1.13](#) par les changements de pente. D'une façon générale, on peut distinguer 3 zones : une région I pour les faibles sursaturations, caractéristiques de la nucléation primaire

hétérogène ; une région III à forte sursaturation où le mécanisme d'une nucléation homogène prédomine et enfin une région intermédiaire II dans laquelle des deux mécanismes coexistent. Dans le cas où une zone de nucléation primaire homogène peut être déterminée, la pente de la droite permet de calculer la tension interfaciale cristal-solution [22].

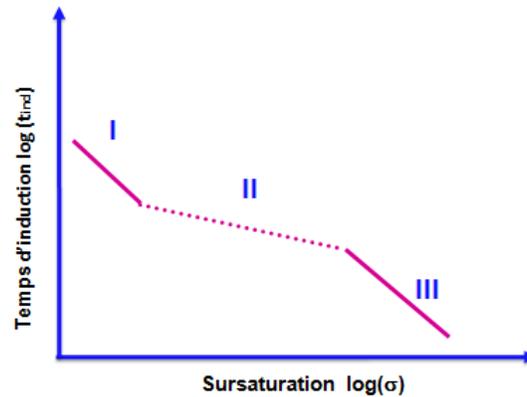


FIGURE 1.13 – Temps d'induction en fonction de la sursaturation [22].

1.8 Conclusion

Dans ce chapitre plusieurs aspects importants de la cristallisation ont été examinés. Nous avons, dans un premier temps, présenté les aspects thermodynamiques de la cristallisation à travers la courbe de solubilité et l'aspect cinétique à travers la limite de la zone métastable et la sursaturation. Nous avons ensuite consacré une deuxième partie aux deux étapes essentielles de la cristallisation : la nucléation et la croissance ainsi que les théories et les mécanismes qui les décrivent.

La connaissance de tous ces paramètres est essentielle pour le suivi et le contrôle de la cristallisation. À l'heure actuelle, la recherche sur la cristallisation est limitée par les techniques d'observation, même si, durant les deux dernières décennies, de nombreux dispositifs expérimentaux ont été mis au point et sont d'une grande aide pour mieux comprendre les cinétiques et le processus de cristallisation. Ces techniques de caractérisation, concernant aussi bien la phase liquide que la phase solide, sont présentés dans le chapitre suivant.

Bibliographie

- [1] J. Ulrich, C. Strege, *Some aspects of the importance of metastable zone width and nucleation in industrial crystallizers*, J. Cryst. Growth. 237-239 (2002) 2130–2135. doi :10.1016/S0022-0248(01)02284-9.
- [2] M. Mostafavi, *In-line/on-line measuring techniques in the solution crystallization processes*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2015.
- [3] A. Khalil, *Etude expérimentale d'un procédé de cristallisation en émulsion huile dans eau : Application au distéarate d'éthylène glycol*, thèse de doctorat, Ecole Doctorale de Chimie de Lyon, 2011.
- [4] Z.K. Nagy, M. Fujiwara, X.Y. Woo, R.D. Braatz, *Determination of the kinetic parameters for the crystallization of paracetamol from water using metastable zone width experiments*, Ind. Eng. Chem. Res. 47 (2008) 1245–1252. doi :10.1021/ie060637c.
- [5] A.G. Jones, *Crystallization process systems*, Butterworth-Heinemann, Oxford ; Boston, 2002.
- [6] A. Borissova, Z. Dashova, X. Lai, K.J. Roberts, *Examination of the semi-batch crystallization of benzophenone from saturated methanol solution via aqueous antisolvent drowning-out as monitored in-process using ATR FTIR spectroscopy*, Cryst. Growth Des. 4 (2004) 1053–1060. doi :10.1021/cg049947t.
- [7] C. Strege, *On pseudo-polymorphic phase transformations*, Martin Luther university Halle-Wittenberg, Germany, 2004.
- [8] S. Kadam, Somnath, *Monitoring and Characterization of Crystal Nucleation and Growth during Batch Crystallization*, 2012.
- [9] S. Titiz-Sargut, J. Ulrich, *Application of a protected ultrasound sensor for the determination of the width of the metastable zone*, Chem. Eng. Process. Process Intensif. 42 (2003) 841–846. doi :10.1016/S0255-2701(02)00215-5.
- [10] M. Rushdi, *Process Analytical Technology Based Approaches for the Monitoring and Control of Size and Polymorphic Form in Pharmaceutical Crystallisation Processes*, Loughborough University, 2010. doi :10.1017/CBO9781107415324.004.
- [11] J.P. Klein, R. Boistelle, J. Dugua, *Cristallisation industrielle : aspects pratiques*, Tech. L'ingénieur. Génie Des Procédés. 3J2788 (1989) J2788.1–J2788.31.

- [12] R.J. Davey, J. Garside, *From molecules to crystallizers. An introduction to crystallization*, Oxford University Press, Inc, New York, 2000.
- [13] A.C. Zettlemoyer, *Nucleation*, Marcel Dekker, Inc, New York, 1969.
- [14] D. Murphy, N. Rodríguez -Hornedo, *Significance of Controlling Crystallization Mechanisms and Kinetics*, J. Pharm. Sci. 88 (1999) 651–660. doi :10.1021/js980490h.
- [15] M. Förster, M. Bohnet, *Modification of molecular interactions at the interface crystal/heat transfer surface to minimize heat exchanger fouling*, Int. J. Therm. Sci. 39 (2000) 697–708. doi :10.1016/S1290-0729(00)00229-5.
- [16] D. Kashchiev, P.G. Vekilov, A.B. Kolomeisky, *Kinetics of two-step nucleation of crystals*, J. Chem. Phys. 122 (2005). doi :10.1063/1.1943389.
- [17] S.S. Kadam, S.A. Kulkarni, R. Coloma Ribera, A.I. Stankiewicz, J.H. ter Horst, H.J.M. Kramer, *A new view on the metastable zone width during cooling crystallization*, Chem. Eng. Sci. 72 (2012) 10–19. doi :10.1016/j.ces.2012.01.002.
- [18] G. Müller, *Crystal Growth - From Fundamental to Technology*, 1st Ed., Elsevier B.V., 2004.
- [19] J.W. Mullin, *Crystallization*, 4th Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford ; Boston, 2001.
- [20] Burton, W.K, Cabrera, N, and Frank, F.C. (1951) *Philos. Trans. R. Soc. London*, A243, 299–358.
- [21] N. Kubota, *A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions*, J. Cryst. Growth. 310 (2008) 629–634. doi :10.1016/j.jcrysgro.2007.11.123.
- [22] S. Teychené, *Maîtrise du polymorphisme dans les procédés de cristallisation de produits d'intérêts pharmaceutiques : application à la cristallisation de l'Eflucimibe*, thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Toulouse, 2004.

Chapitre 2

Techniques de caractérisation de la cristallisation

2.1 Introduction

Le nombre important de mécanismes entrant en jeu dans le procédé de cristallisation rend son contrôle très délicat [1]. Le manque de compréhension des processus impliqués et le mauvais contrôle peuvent provoquer l'échec du procédé en aval et altérer la qualité du produit final, (la non reproductibilité [2], la distribution de taille très large ou la production excessive de fines particules [3]). Pour une bonne maîtrise du procédé, en mode discontinu (batch) ou en mode continu, il est essentiel de quantifier chaque mécanisme et de disposer d'une mesure fiable, directe ou indirecte, non seulement de la phase continue liquide (sursaturation) mais aussi de la phase solide (distribution de taille des cristaux, DTC). Ceci peut être réalisé par des techniques d'analyse ou de caractérisation en temps réel [4,5].

Les méthodes d'analyse regroupant les outils in-situ et en ligne, appelées Technologie Analytique des Procédés (TAP) et désigné en anglais par PAT (Process Analytical Technology), fournissent un apport considérable et des informations continues sur les deux phases impliquées dans la cristallisation (liquide et dispersée). Ces nouvelles technologies d'analyse sont de plus en plus utilisées dans la recherche scientifique et permettent d'assurer une bonne qualité des produits, particulièrement dans l'industrie pharmaceutique [6]. En effet, au lieu d'examiner la qualité du produit final, elles permettent de concevoir, analyser et contrôler la fabrication en continu, et en temps réel, des produits durant le déroulement du procédé [4]. Les techniques de mesure peuvent être classées selon leur localisation vis-à-vis du procédé et sont schématisés dans la [Figure 2.1](#) [4,7].

- Mesure hors ligne** les échantillons sont prélevés, isolés et transportés vers l'instrument d'analyse. Cette méthode présente, trois limitations majeures liées à la discontinuité de la mesure, au prétraitement et au transport de l'échantillon. Ces derniers peuvent modifier la composition ainsi que la représentativité de l'échantillon prélevé par rapport au système complet [1].
- Mesures en ligne** Dans ce cas, les échantillons ne sont pas prélevés, mais analysés en temps réel à travers une boucle de recirculation qui les réintroduit dans le système après analyse. Ce type d'outils est, par exemple, très largement utilisé pour surveiller la transition polymorphique ou pseudo-polymorphique afin d'en comprendre la cinétique et acquérir les connaissances nécessaires pour développer des procédé robustes.
- Mesures in-situ (in-line)** La mesure est effectuée in-situ et la sonde est donc directement immergée dans la suspension du cristalliseur pour un contrôle en temps réel. Ce type de mesure est utilisé pour le suivi et le contrôle soit de la phase dispersée, distribution de taille des cristaux (DTC) à l'aide par exemple de la sonde in-situ FBRM, soit de la phase liquide avec par exemple la sonde ATR-FTIR.

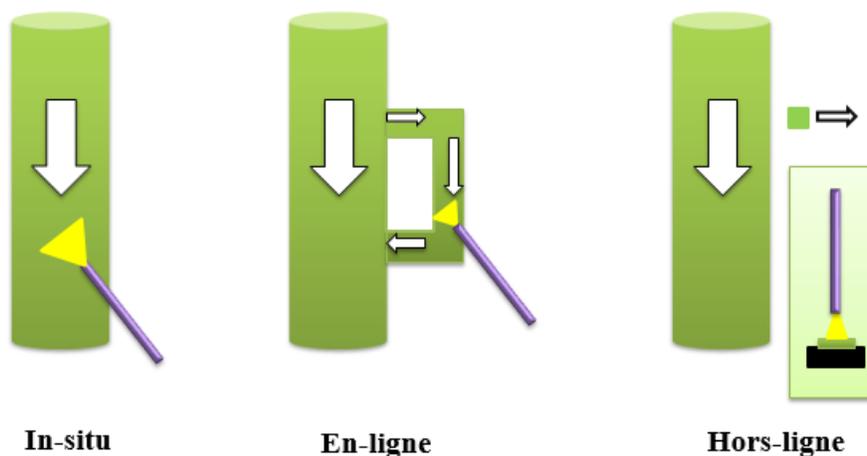


FIGURE 2.1 – Différents types d'outils d'analyse utilisés en cristallisation en solution.

Le contrôle de la phase liquide et de la phase dispersée est fondamental pour la cristallisation. Ainsi, [8,9], dans un but d'estimation des cinétiques et/ou de contrôle, ont utilisé au moins deux techniques de mesure différentes afin d'obtenir des informations en ligne sur les deux phases impliquées. Dans le paragraphe qui suit, nous allons donc décrire, les dispositifs TAP utilisés pour le suivi de la phase liquide d'une part, et de la phase solide d'autre part.

2.2 Suivi de la phase liquide

En cristallisation, la connaissance de l'évolution des concentrations et de la sursaturation dans la phase continue [5] permet le calcul des cinétiques de cristallisation. Les méthodes utilisées pour la détermination de la concentration regroupent les méthodes spectroscopiques, les méthodes physiques et les techniques ultrasons [10].

2.2.1 ATR-FTIR (Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared) (*in-situ*)

La spectroscopie ATR-FTIR a été empruntée à la chimie analytique et transposée à la cristallisation au début des années 1990 [11,12]. Elle consiste à imposer un faisceau contenant une combinaison de multiples fréquences de la lumière à un échantillon et à mesurer la quantité de lumière infrarouge absorbée à ces fréquences. Les valeurs de ces dernières indiquent quelles espèces chimiques sont présentes, tandis que les mesures d'absorption indiquent les concentrations de ces espèces [13,14]. Le domaine infrarouge est compris entre 10 et 12800 cm^{-1} et est divisé en trois domaines : le lointain infrarouge entre 10-200 cm^{-1} , le moyen entre 200-4000 cm^{-1} et le proche entre 4000-12800 cm^{-1} . Il est à noter que la plupart des composés absorbent le rayonnement dans la gamme d'IR. Cependant, l'utilisation de la spectroscopie moyen IR est la plus adaptée pour élucider la composition d'une molécule. Les sondes *in-situ* à réflectance totale atténuée (RTA) ou ATR (Attenuated Total Reflectance), développées récemment, ne permettent de voir que les molécules en solution au voisinage du cristal et ne sont donc pas sensibles à la présence de particules solides en suspension (la séparation des phases n'est pas nécessaire). Leur principe repose sur l'existence d'un champ évanescent dans un milieu d'indice de réfraction donné en contact avec un milieu de plus fort indice où se produit une réflexion interne totale. Les sondes RTA présentent quelques avantages importants [5].

- grâce à la faible pénétration de l'onde évanescente, la mesure n'est pas sensible à la présence des particules solides
- pour la même raison, il est donc possible de travailler avec des liquides très absorbants comme l'eau, ce qui est totalement exclu avec les mesures en transmission.
- la mesure *in-situ* permet de s'affranchir de tout dispositif de prélèvement.

- la mesure donne théoriquement accès à toutes les espèces chimiques présentes en solution, notamment les impuretés.
- suivi des changements chimiques ayant lieu au niveau de l'interface cristal/solution de manière non destructive.

Cependant, en tant que mesure indirecte, sa limitation principale est l'étalonnage préalable [1] qui permet de relier la concentration en soluté dans l'échantillon analysé à l'intensité d'absorption d'une ou de plusieurs bandes du spectre. En outre, la sonde optique est vulnérable à l'attaque chimique et à l'encrassement [15]. Fujiwara et al. [16] ont utilisé cette technique pour mesurer la concentration en solution et la courbe de solubilité du paracétamol dans l'eau ainsi que la largeur de la zone métastable. L'utilisation de cette technique pour la détermination des courbes de solubilité et de limite de zone métastable a été utilisée avec succès à différents systèmes et est très répandue [17,18].

2.2.2 Spectroscopie Raman (*in situ*)

La spectroscopie Raman consiste à imposer un rayon laser monochromatique à un échantillon et à mesurer la quantité de lumière dispersée à différentes longueurs d'onde. Les différences de longueur d'onde entre le rayon incident et le rayon réfléchi ou dispersé sont une sorte d'empreinte digitale pour les types de liaisons chimiques existant dans l'échantillon [19]. Cette méthode est utilisée depuis 1991 pour faire des mesures quantitatives de compositions de polymorphes. En outre, cette technique a l'avantage de pouvoir être utilisée pour le contrôle de la phase dispersée et de la phase continue simultanément [20,21]. La sonde de prélèvement de la spectroscopie Raman a un coût élevé tout comme la sonde optique ATR-FTIR, mais est chimiquement moins sensible [15]. Son étalonnage, par contre, peut être difficile pour la détermination de la composition polymorphe, car l'intensité du signal est affectée par la distribution de taille des particules [22]. Un autre inconvénient potentiel de cette méthode est l'utilisation des lasers de haute intensité qui pourraient inciter le chauffage de l'échantillon, phénomène qui serait évidemment nuisible dans le cas de produits pharmaceutiques [23].

2.2.3 PIR (Proche Infra Rouge) (*in situ*)

La spectroscopie Proche-infrarouge (PIR) couvre la gamme des longueurs d'onde de 800 à 2500 *nm* et est bien appropriée à l'analyse in-situ [24]. Elle peut être utilisée pour surveiller quantitativement la

composition polymorphe [25]. La spectroscopie PIR a surtout été utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour la caractérisation des matières premières, mais elle est considérée aujourd'hui comme une méthode standard [26].

L'étalonnage des mesures, difficile et fastidieux, est fait par l'utilisation de techniques chimiométriques PLS (Partial Least Square ou méthode des moindres carrés partiels) et PCR (Principal Component Regression ou Régression des composantes principales) à partir de spectres acquis à différentes concentrations en solide, en solution, et à température variable. Dans certains cas, cependant, l'étalonnage brut est suffisant pour extraire l'information nécessaire [26].

2.2.4 Densimétrie en ligne

Les méthodes utilisées pour déterminer la concentration en phase liquide en cristallisation incluent les méthodes directes liées à des propriétés qui dépendent de la concentration. C'est le cas de la densimétrie.

Cette technique peut s'appliquer soit à un système de composant unique [27] soit à une solution binaire [28]. Comme cette dernière doit être libre de cristaux pour être mesurée, on fait passer l'échantillon dans une cellule externe de mesure de densité à travers une boucle d'échantillonnage. Cela peut, cependant, produire des fluctuations de température et soumettre le filtre à un encrassement [29].

Garside cité par Veessler et al [5] considère la mesure de densité comme l'une des plus prometteuses, bien qu'une précision de l'ordre de $10^{-4}g$ de soluté/ g de solvant soit requise pour une estimation correcte de la sursaturation.

2.2.5 Conductimétrie

La conductimétrie en cristallisation a été utilisée par de nombreux auteurs, [30–33]. Nývlt, cité par veessler [5], propose d'utiliser un conductimètre spécifique pour l'identification de données cinétiques à partir d'opérations discontinues de cristallisation par refroidissement. L'appareil est applicable en ligne aux solutions d'électrolytes concentrées et ne peut pas être utilisé d'une façon générale puisqu'il s'adresse à des solutions conductrices. Même dans ce cas, des limitations assez sévères sont rencontrées car la conductivité est sensible à d'autres paramètres que la concentration comme la température, ou la présence

d'impuretés.

D'autres auteurs [34,35] ont utilisé une sonde conductimétrique pour suivre la cristallisation d'acide salicylique et d'acide adipique, en vue de l'identification des paramètres cinétiques de nucléation, de croissance et d'agglomération. Zhu [36] a également utilisé cette méthode pour mesurer en ligne la sursaturation du carbonate de sodium $NaHCO_3$. Il a noté qu'aux sursaturations élevées, la sonde elle-même peut devenir un substrat pour une nucléation secondaire hétérogène.

2.2.6 Réfractométrie

La concentration en solide dissous dans une suspension peut être mesurée par réfractométrie. Cette méthode de mesure est particulièrement utilisée dans l'industrie sucrière. Genceli et al. [37] ont montré que la mesure de l'indice de réfraction est une technique appropriée pour la détermination de la sursaturation dans le processus de cristallisation du système $MgSO_4$. Cependant cette technique ne fonctionne que lorsqu'il y a un changement important de l'indice de réfraction avec la concentration en soluté. En outre, cet outil est sensible à la formation des bulles d'air [11].



FIGURE 2.2 – Réfractomètre.

2.2.7 Technique ultrasons (*in situ*)

Ces dernières années, l'utilisation des ultrasons et leur influence sur la cristallisation, notamment sur la nucléation primaire, a fait l'objet de nombreux travaux. Ces études ont ainsi montré que l'application des ultrasons permettait d'accélérer la formation des cristaux, de diminuer le temps d'induction et la largeur de la zone métastable, et de modifier la taille, la forme et le nombre de cristaux formés [38,39].

En outre, comme cette technique engendre la formation d'un grand nombre de noyaux dans un temps court, elle présente une alternative à l'ensemencement, méthode classique de contrôle de la nucléation et des propriétés des cristaux produits [40]. Le principe utilisé dans la mesure de la vitesse ultrasons (Figure 2.3) est basé sur la détermination du temps requis pour l'onde ultrasons pour être transportée par un milieu donné [41]. Le son transporté, avec une vitesse ultrasons définie, dépend de la densité et de la compressibilité adiabatique du milieu. Il est possible de mesurer la taille des cristaux dans un intervalle de taille allant de 0,01 à 1000 μm , pour une concentration de solide de l'ordre de 0,1 à 50 en volume. En plus de la détermination de la taille des cristaux, la technique est également capable de détecter la nucléation, la croissance cristalline et la brisure du cristal en ligne et en temps réel. La technique à ultrasons, à une seule fréquence, est une méthode robuste qui appartient à la catégorie des outils peu coûteux de la technologie TAP [42–45]. Plusieurs études ont montré que cette technique (une seule fréquence) pouvait être employée pour la détermination de la largeur de la zone métastable (LZM) [43,44,46] et la sursaturation [43]. A l'issue des travaux réalisés par Glade et al. [47], la sonde ultrasons protégée s'est révélée être également une méthode indirecte pour la détermination de la cinétique de croissance cristalline basée sur la mesure de la courbe de désursaturation. Les paramètres de croissance peuvent être évalués aussi bien pour les composés organiques qu'inorganiques [46,47].

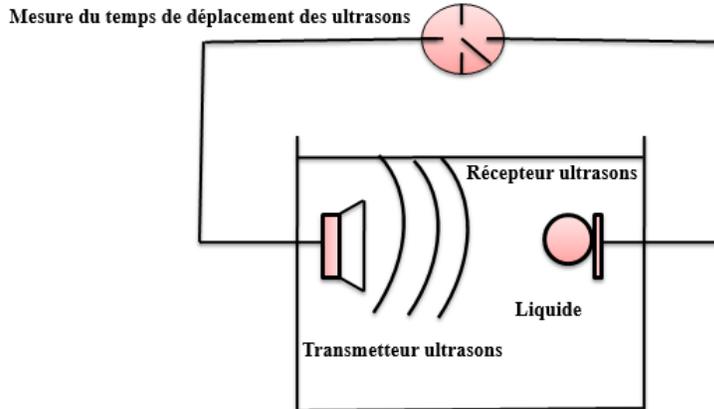


FIGURE 2.3 – Principe de mesure de la sonde ultrasons.

2.3 Suivi de la phase solide

Comme les mesures caractérisant la phase continue sont insuffisantes pour évaluer les cinétiques de nucléation, il est essentiel d'avoir accès à l'évolution de la distribution de taille des cristaux à travers un analyseur de particules. Celui-ci permet la détermination des tailles caractéristiques des populations de

cristaux à partir de propriétés observables, dépendantes de leur distribution [5]. Pour mesurer la taille des cristaux, de nombreuses méthodes sont disponibles. Elles incluent par exemple, la sonde FBRM, la sonde 3D-ORM, la sonde turbidimétrique, la diffraction laser, les ultrasons ou encore l'analyse d'images.

2.3.1 Analyse d'image

L'analyse d'image consiste en une caractérisation du solide, observé généralement sous un microscope optique. C'est la plus simple technique de contrôle de taille et de forme du cristal dans le processus de cristallisation. Sa simplicité est due au fait que c'est une technique d'observation directe. Un analyseur d'image, non automatisé, est utilisé pour mesurer la taille des cristaux en temps réel par échantillonnage manuel. Le cristal est placé sous le microscope.

Ces dernières années, de nombreuses applications d'analyse d'images pour la mesure de l'évolution de la taille des cristaux et leur forme, se sont développées [46,48–52]. C'est le cas par exemple du système de mesure PVM de Lasentec particules et vision. Ce dernier, peut recueillir 10 à 30 images par seconde, fournissant des photos instantanées bidimensionnelles des cristaux en temps réel [53] et permet également d'observer des cristaux aussi petits que 5-15 microns [54]. Barrett et al. [55] l'ont également utilisé pour caractériser la largeur de la zone métastable.

2.3.2 Microscopie vidéo (*in situ*)

C'est une méthode qui repose sur un microscope vidéo de haute résolution axé sur une sonde *in situ*. Elle utilise des lumières pour illuminer une zone au sein de la suspension. Cependant, le système a été principalement utilisé pour valider le résultat d'autres techniques de caractérisation *in-situ* du solide. En effet, celui-ci fournit des images bidimensionnelles du cristal à orientation aléatoire qui limitent la capacité des logiciels d'imagerie à identifier automatiquement les cristaux individuels [56]. La microscopie vidéo peut être utilisée non seulement pour caractériser la taille et la forme du cristal, mais aussi pour déterminer la zone métastable [57]. Elle permet, en outre, le suivi de la composition polymorphique pour les systèmes chimiques présentant des formes polymorphes et le contrôle de la distribution de taille des cristaux [50,58–60]. La seule limitation de cette méthode est le processus l'échantillonnage. En effet, l'échantillon doit être représentatif du système complet.

2.3.3 Turbidimétrie (*in situ*)

La présence des particules solides dans une phase liquide change les propriétés optiques de la solution, ce qui permet d'utiliser un dispositif optique tel que la turbidimétrie pour la détection des particules solides [29]. Cette technique consiste à mesurer l'atténuation d'un faisceau de lumière incident due à la présence de particules dans un milieu liquide. La quantité de lumière diffusée est liée à la concentration des particules en suspension par la loi de Beer-Lambert. Cependant, cette quantité dépend de plusieurs paramètres tels que les propriétés optiques de la solution, l'indice de réfraction relatif du milieu, la forme et la taille des particules [36]. Ce qui nécessite souvent un étalonnage.

La turbidimétrie est une technique très simple pour évaluer à la fois l'apparition et la disparition d'un solide dans une solution ou une suspension. Dans le premier cas, il est possible de déterminer le point de nucléation d'un processus de cristallisation (première apparition d'un solide) et de mesurer dans le second cas, le point de solubilité (disparition du dernier cristal) [61]. Avantium Technologies a, par exemple, développé un dispositif (Crystal16), basé sur la mesure de turbidité, pour la détermination simultanée de la solubilité de solutions contenues dans 16 flacons différents. Cet instrument, opérant par cristallisation par refroidissement, est très utile pour effectuer un criblage rapide de solvants appropriés pour un produit pharmaceutique [61]. Kadam et al. [62] ont déterminé la largeur de la LZM du paracétamol dans l'eau, à l'aide de ce dispositif.

La turbidimétrie a été largement utilisée dans l'étude de la cristallisation de différents produits [63]. Grâce à sa sensibilité à la taille des particules [64] et à son utilisation simple, l'analyse turbidimétrique en ligne permet d'étudier la zone métastable [65,66], calculer les paramètres cinétiques et contrôler la distribution de taille des cristaux [67].

2.3.4 Diffraction laser

Lorsqu'un faisceau lumineux est projeté sur des particules dont la taille est sensiblement supérieure à la longueur d'onde de la lumière, les interactions observées sont de trois types : la réflexion, la réfraction et la diffraction.

L'étendue et la forme de la distribution de la lumière diffractée dépend du rapport entre la longueur d'onde et la taille des particules. Pour quantifier cette lumière, on utilise un dispositif qui se compose essentiellement d'un tube laser émettant un faisceau de lumière vers une cellule contenant l'échantillon à

analyser, via un dispositif optique approprié. La lumière diffractée est focalisée par une lentille de Fourier, pour produire des anneaux d'intensité, de diamètre et d'épaisseur variables sur le plan du détecteur [5].

La diffraction laser est une technique largement utilisée pour la détermination de la DTC. Le suivi de l'évolution de la DTC dans les processus de cristallisation industrielle est rare. En effet cette technique est limitée à une concentration de solide d'environ 1% alors que celle dans les cristalliseurs industriels est en général d'un ordre de grandeur plus élevé. Dans ce cas on prélève des échantillons (secs) du cristalliseur et on les analyse au laboratoire. Cependant, certains chercheurs [68] ont montré que le suivi en ligne de la DTC pour contrôler la qualité des cristaux dans le processus est réalisable si on utilise, en combinaison avec le dispositif, un système de dilution automatisé. L'avantage de cette technique est l'absence d'étalonnage. En revanche, on peut noter un autre inconvénient important : l'instrument n'est pas capable de prendre en compte correctement la forme des cristaux.

2.3.5 La sonde 3D-ORM

Le système 3D-ORM SMF possède un faisceau laser d'une intensité de 10 mW. L'entrée du faisceau laser dans la sonde est réalisée par une fibre mono-mode de 4 μm . La séparation des signaux entrants et sortants est réalisée avec un coupleur à fibre optique (Figure 2.4). En raison de la rotation du système optique et de la formation du point focal dynamique, l'imagerie d'un chemin en spirale avec un diamètre de 8,5 mm a lieu [12]. Le couplage des signaux réfléchis à partir de la sonde est réalisé avec la fibre mono-mode entrante. La petite section transversale de ces fibres garantit que seules des particules directement ou à proximité immédiate du point focal sont détectées. Les signaux réfléchis sont perçus comme des impulsions par temps dans le photomultiplicateur suivant des systèmes de mesure particuliers. Le point focal peut détecter des particules de 0,5 jusqu'à 600 μm . En outre, il peut optiquement élargir et détecter sélectivement de plus grandes particules jusqu'à 2000 μm , et également, dans des cas spéciaux, jusqu'au 4000 μm . En conséquence, la position du point focal dépend principalement de la distribution de taille des particules utilisées pendant le processus. La distance optimale du point focal de la fenêtre de sonde est moitié de la taille des particules étudiées [69]. Le logiciel MCST combiné avec le 3D-ORM dans des conditions in situ, offre diverses façons de présentation de données qui peuvent être configurées par l'utilisateur au besoin. Par rapport au FBRM, le 3D-ORM n'a été rapporté que sur un nombre plus restreint de publications. Mostafavi et al. [4] ont analysé la capacité de la sonde 3D-ORM dans le suivi des transitions de phase polymorphique. Ils ont montré que cette technique est capable de reconnaître une transition de phase par augmentation des longueurs enregistrées. Helmdach et al. [69] ont démontré l'utilisation de cette technique

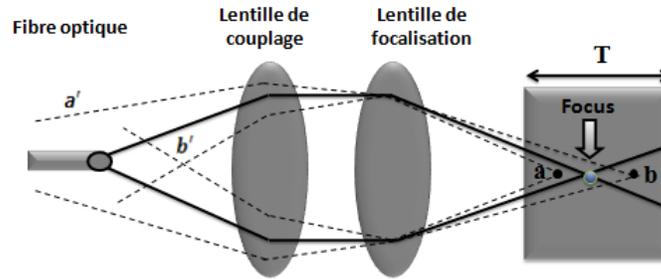


FIGURE 2.4 – Principe de mesure de l'instrument 3D-ORM [10].

pour détecter la transition polymorphe dans une étude de cas avec l'acide L-Glutamique.

2.3.6 La sonde FBRM

La sonde FBRM (Focused Beam Reflectance Method) constitue l'une des techniques les plus utilisées ces dernières années, pour la caractérisation des cristaux in situ. Cet outil, placé directement dans le cristalliseur, permet de caractériser des suspensions de haute concentration [53].

Le principe de fonctionnement de la sonde de granulométrie laser FBRM (Figure 2.5) s'appuie sur le phénomène de réflexion de la lumière. En effet, lorsqu'une onde lumineuse rencontre un obstacle partiellement opaque, elle est réfléchi. La lumière réfléchi par les particules est ainsi captée par une cellule photosensible, puis envoyée à l'unité centrale de l'appareil où le signal est traité. La sonde FBRM mesure le temps que va mettre cette lumière pour être réfléchi d'un bout à l'autre d'une particule. En multipliant ce temps par la vitesse de balayage de l'appareil, une distance est obtenue. Cette distance est appelée longueur de corde. Elle correspond à la distance entre les deux bords de la particule traversée par le laser. Sur la Figure 2.6, il est possible de voir comment le laser peut se propager dans le milieu analysé. L'appareil est capable de mesurer une dizaine de milliers de cordes par seconde et génère une distribution complète de ces dernières (DLC). Ainsi, il est possible de représenter le nombre de détections par seconde (\neq/s), en fonction des différentes classes de longueur de corde.

Le nombre et la longueur mesurés des cordes sont liés à la concentration du solide, au diamètre et la forme des particules. La sonde FBRM permet également de suivre l'évolution de la DLC en fonction du temps, pour différentes classes de taille de cordes (fines, intermédiaires et grosses) des cristaux [36]. De nombreuses études ont été réalisées pour déterminer la distribution des tailles de particules à partir de la DLC mesurée [70–77].

Cependant, comme la sonde FBRM fournit seulement une mesure de longueur de corde, elle ne peut pas être utilisée pour mesurer directement la taille des particules. L'obtention de la DTC à partir de la DLC implique la résolution d'un problème d'inversion. Des méthodes ont été consacrées à la résolution de ce problème [78,79].

La technique FBRM présente plusieurs avantages tels que :

- analyse en ligne en temps réel des populations de cristaux.
- absence de prétraitement d'échantillon comme la dilution qui engendre des erreurs, la sonde étant directement immergée dans le mélange.
- temps d'analyse court avec une résolution élevée (large domaine de taille de particule (1-1000 μm)).
- utilisation dans des solutions de concentration élevée et à l'intérieur des conditions sévères [80].

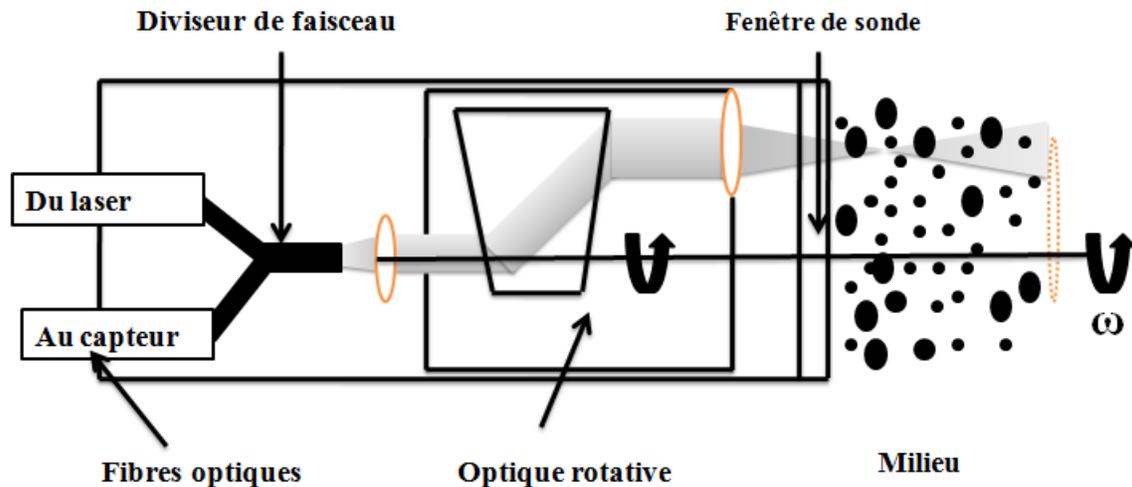


FIGURE 2.5 – Principe de mesure de la sonde laser FBRM [10].

La sonde FBRM a été largement utilisée dans les processus de cristallisation pour fournir des informations aussi bien qualitatives que quantitatives sur la nucléation et la croissance cristalline. En effet, la seule augmentation soudaine du nombre de cordes indique le début de la nucléation. De nombreux auteurs [18,55,75,81,82] ont utilisé avec succès la technique FBRM pour détecter la largeur de la zone métastable. D'autres [55,82] ont montré que la technique FBRM pouvait être également utilisée pour déterminer la courbe de solubilité. D'un autre côté, Fujiwara et al. [16] ont comparé la largeur de la zone métastable obtenue par FBRM à celle obtenue par observation visuelle et par la sonde ATR-FTIR. Ils concluent que la nucléation est mieux détectée par la sonde FBRM que par les deux autres méthodes. En

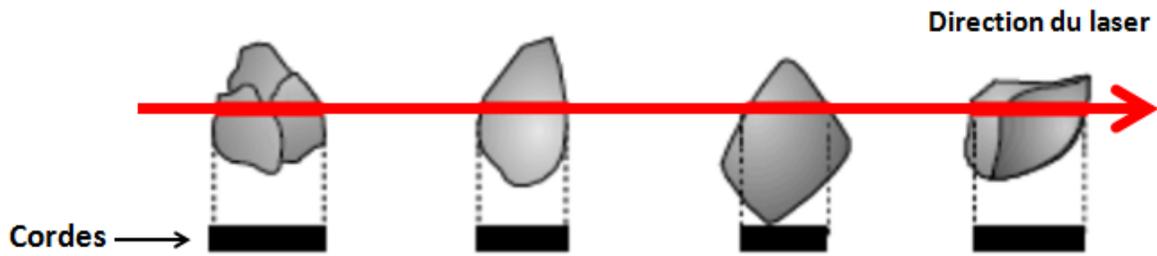


FIGURE 2.6 – Exemples de mesure de longueur de corde [10].

outre, la sonde FBRM permet de suivre l'effet des conditions opératoires du processus sur la DTC [83–86].

2.4 Conclusion

Ce chapitre a présenté les différentes techniques expérimentales couramment utilisées pour le contrôle et le suivi des deux phases liquide et dispersée lors de cristallisation. Il est relevé que parmi ces techniques, les méthodes in situ (sonde), permettant une observation et une détermination en ligne et en temps réel, restent les plus fiables.

Bibliographie

- [1] N. Gherras, *Etude expérimentale et modélisation par bilans de populations des cinétiques de nucléation de croissance d'opérations discontinues de cristallisation par refroidissement en absence et en présence d'impuretés*, thèse de doctrat, Ecole Nationale Supérieure des Mines, Saint-Etienne, 2011. <https://www.theses.fr/163213623>.
- [2] J.Nývlt , *The kinetics of industrial crystallization*, Elsevier, 1985.
- [3] J.W. Mullin, *Crystallization*, 4th Ed., Butterworth-Heinemann, 2001.
- [4] M. Mostafavi, *In-line/on-line measuring techniques in the solution crystallization processes*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2015.
- [5] S. Veessler, F. Puel, G. Fevotte, *Polymorphisme dans les procédés de cristallisation en solution*, S.T.P. Pharma Prat. 15 (2005) 53–84.
- [6] E. Simone, A.N. Saleemi, Z.K. Nagy, *In situ monitoring of polymorphic transformations using a composite sensor array of Raman, NIR, and ATR-UV/vis spectroscopy, FBRM, and PVM for an intelligent decision support system* , Org. Process Res. Dev. 19 (2014) 167–177. doi :10.1021/op5000122.
- [7] L.X. Yu, R.A. Lionberger, A.S. Raw, R. D'Costa, H. Wu, A.S. Hussain, *Applications of process analytical technology to crystallization processes*, Adv. Drug Deliv. Rev. 56 (2004) 349–369. doi :10.1016/j.addr.2003.10.012.
- [8] Y. Qiu, Å.C. Rasmuson, *Estimation of crystallization kinetics from batch cooling experiments*, AIChE J. 40 (1994) 799–812. doi :10.1002/aic.690400507.
- [9] S. de Wolf, J. Jager, O.. Bosgra, H. Kramer, *Identification and control of a 970 liter evaporative crystallizer*, in : A. Mersmann (Ed.), 11th Symp. Ind. Cryst., Garmisch Partenkir, Germany, 1990 : pp. 89–94.
- [10] J. Heinrich, *Determination of Crystallization Kinetics Using in Situ Measurement Techniques and Model-Based Experimental Design Analysis*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2008.
- [11] F. Lewiner, J.P. Klein, F. Puel, G. Févotte, *On-line ATR FTIR measurement of supersaturation during solution cystallization processes. Calibration and applications on three solute/solvent systems*,

- Chem. Eng. Sci. 56 (2001) 2069–2084. doi :10.1016/S0009-2509(00)00508-X.
- [12] F. Lewiner, G. Févotte, J.P. Klein, F. Puel, *Improving batch cooling seeded crystallization of an organic weed-killer using on-line ATR FTIR measurement of supersaturation*, J. Cryst. Growth. 226 (2001) 348–362. doi :10.1016/S0022-0248(01)01395-1.
- [13] D.D. Dunuwila, L.B. Carroll, K.A. Berglund, *An investigation of the applicability of attenuated total reflection infrared spectroscopy for measurement of solubility and supersaturation of aqueous citric acid solutions*, J. Cryst. Growth. 137 (1994) 561–568. doi :10.1016/0022-0248(94)90999-7.
- [14] D.D. Dunuwila, K. a. Berglund, *ATR FTIR spectroscopy for in situ measurement of supersaturation*, J. Cryst. Growth. 179 (1997) 185–193. doi :10.1016/S0022-0248(97)00119-X.
- [15] W.M. Doyle, *A Beginner's Guide to industrial spectroscopic analysis*, www.hellma-axiom.com/pdf/technical.
- [16] M. Fujiwara, P.S. Chow, D.L. Ma, R.D. Braatz, *Paracetamol Crystallization Using Laser Backscattering and ATR-FTIR Spectroscopy : Metastability, Agglomeration, and Control*, Cryst. Growth Des. 2 (2002) 363–370. doi :10.1021/cg0200098.
- [17] Z.K. Nagy, M. Fujiwara, X.Y. Woo, R.D. Braatz, *Determination of the kinetic parameters for the crystallization of paracetamol from water using metastable zone width experiments*, Ind. Eng. Chem. Res. 47 (2008) 1245–1252. doi :10.1021/ie060637c.
- [18] N.A. Mitchell, P.J. Frawley, *Nucleation kinetics of paracetamol ethanol solutions from metastable zone widths*, J. Cryst. Growth. 312 (2010) 2740–2746. doi :10.1016/j.jcrysgro.2010.05.043.
- [19] C.M. Deeley, R. Spragg, *A comparison of Fourier transform and near-infrared Fourier transform Raman spectroscopy for quantitative measurements : an application in polymorphism*, Spectrochim. Acta. 4 (1991) 1217–1223.
- [20] J.A. Falcon, K.A. Berglund, *Monitoring of Antisolvent Addition Crystallization with Raman Spectroscopy*, Cryst. Growth Des. 3 (2003) 947–952. doi :10.1021/cg0340446.
- [21] Y. Hu, J.K. Liang, A.S. Myerson, L.S. Taylor, *Crystallization Monitoring by Raman Spectroscopy : Simultaneous Measurement of Desupersaturation Profile and Polymorphic Form in Flufenamic Acid Systems*, Ind. Eng. Chem. Res. 44 (2005) 1233–1240. doi :10.1021/ie049745u.
- [22] B. O'Sullivan, P. Barrett, G. Hsiao, A. Carr, B. Glennon, *In Situ Monitoring of Polymorphic Transitions*, Org. Process Res. Dev. 7 (2003) 977–982. doi :10.1021/op030031p.
- [23] J. Johansson, S. Pettersson, L.S. Taylor, *Infrared imaging of laser-induced heating during Raman spectroscopy of pharmaceutical solids*, J. Pharm. Biomed. Anal. 30 (2002) 1223–1231. doi :10.1016/S0731-7085(02)00461-2.
- [24] A. Khalil, *Etude expérimentale d'un procédé de cristallisation en émulsion huile dans eau : Application au distéarate d'éthylène glycol*, thèse de doctorat, Université Claude Bernard, Lyon 1. 2011

- [25] T. Norris, P.K. Aldridge, S. Sonja Sekulic, *Determination of End-points for Polymorph Conversions of Crystalline Organic Compounds Using On-line Near-infrared Spectroscopy*, *Analyst*. 122 (1997) 549–552. doi :10.1039/a700782e.
- [26] G. Févotte, J. Calas, F. Puel, C. Hoff, *Applications of NIR spectroscopy to monitoring and analyzing the solid state during industrial crystallization processes*, *Int. J. Pharm.* 273 (2004) 159–169. doi :10.1016/j.ijpharm.2004.01.003.
- [27] T. Gutwald, A. Mersmann, *Batch cooling crystallization at constant supersaturation : Technique and experimental results*, *Chem. Eng. Technol. - CET*. 13 (1990) 229–237. doi :10.1002/ceat.270130131.
- [28] Y. Zhu, P. Demilie, P. Davoine, M.P. Delplancke-Ogletree, *Application of density meter in the supersaturation determination of the two-component equilibrium systems*, *J. Cryst. Growth*. 263 (2004) 459–465. doi :10.1016/j.jcrysgro.2003.10.084.
- [29] M. Rushdi, *Process Analytical Technology Based Approaches for the Monitoring and Control of Size and Polymorphic Form in Pharmaceutical Crystallisation Processes*, Loughborough University, 2010. doi :10.1017/CBO9781107415324.004.
- [30] I. Seyssiecq, S. Veessler, D. Mangin, J.P. Klein, R. Boistelle, *Modelling gibbsite agglomeration in a constant supersaturation crystallizer*, *Chem. Eng. Sci.* 55 (2000) 5565–5578. doi :10.1016/S0009-2509(00)00185-8.
- [31] S.L. Wang, Y.J. Fu, W.C. Zhang, X. Sun, Z.S. Gao, *In-line bulk concentration measurement by method of conductivity in industrial KDP crystal growth from aqueous solution*, *Cryst. Res. Technol.* 35 (2000) 1027–1034. doi :10.1002/1521-4079(200009)35 :9<1027 : :AID-CRAT1027>3.0.CO ;2-7.
- [32] E. Garcia, S. Veessler, R. Boistelle, C. Hoff, *Crystallization and dissolution of pharmaceutical compounds an experimental approach*, *J. Cryst. Growth*. 198-199 (1999) 1360–1364. doi :10.1016/S0022-0248(98)01023-9.
- [33] L. Hlozny, A. Sato, N. Kubota, *On-line measurement of supersaturation during batch cooling crystallization of ammonium alum*, *J. Chem. Eng. Japan*. 25 (1992) 604–606.
- [34] R. Franck, R. David, J. Villiermaux, J.P. Klein, *Crystallization and precipitation engineering-II. A chemical reaction engineering approach to salicylic acid precipitation : Modelling of batch kinetics and application to continuous operation*, *Chem. Eng. Sci.* 43 (1988) 69–77. doi :10.1016/0009-2509(88)87127-6.
- [35] R. David, J. Villiermaux, P. Marchal, J.P. Klein, *Crystallization and precipitation engineering-IV. Kinetic model of adipic acid crystallization*, *Chem. Eng. Sci.* 46 (1991) 1129–1136. doi :10.1016/0009-2509(91)85105-7.
- [36] Y. Zhu, *Etude expérimentale de la cristallisation du bicarbonate de sodium*, thèse de doctorat, Université Libre de Bruxelles, 2004.
- [37] F.E. Genceli, C. Himawan, G.J. Witkamp, *Online determination of supersaturation and metastable*

- zone width of $MgSO_4 \cdot 12H_2O$ with conductivity and refractive index measurement techniques I, *J. Cryst. Growth*. 275 (2005). doi :10.1016/j.jcrysgro.2004.11.162.
- [38] N. Lyczko, F. Espitalier, O. Louisnard, J. Schwartzentruber, *Effect of ultrasound on the induction time and the metastable zone widths of potassium sulphate*, *Chem. Eng. J.* 86 (2002) 233–241. doi :10.1016/S1385-8947(01)00164-4.
- [39] J. Dodds, F. Espitalier, O. Louisnard, R. Grossier, R. David, M. Hassoun, et al., *The effect of ultrasound on crystallisation-precipitation processes : Some examples and a new segregation model*, *Part. Part. Syst. Charact.* 24 (2007) 18–28. doi :10.1002/ppsc.200601046.
- [40] C.J. Price, *Take Some Solid Steps to improve Crystallization*, *Chem. Eng. Prog.* 93 (1997) 34–43.
- [41] J. Ulrich, M.J. Jones, *Speed of sound*, in : A. Chianese, H.J.M. Kramer (Eds.), *Ind. Cryst. Process Monit. Control*, Wiley-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, 2012 : pp. 59–69.
- [42] H. Gurbuz, B. Ozdemir, *Experimental determination of the metastable zone width of borax decahydrate by ultrasonic velocity measurement*, *J. Cryst. Growth*. 252 (2003) 343–349. doi :10.1016/S0022-0248(02)02519-8.
- [43] W. Omar, J. Ulrich, *Application of ultrasonics in the on-line determination of supersaturation*, *Cryst. Res. Technol.* 34 (1999) 379–389. doi :10.1002(SICI)1521-4079(199903)34 :3<379 : :AID-CRAT379>3.0.CO ;2-Z.
- [44] S. Titiz-Sargut, J. Ulrich, *Application of a protected ultrasound sensor for the determination of the width of the metastable zone*, *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* 42 (2003) 841–846. doi :10.1016/S0255-2701(02)00215-5.
- [45] S. Al-Jibbouri, C. Strege, J. Ulrich, *Crystallization kinetics of epsomite influenced by pH-value and impurities*, *J. Cryst. Growth*. 236 (2002) 400–406. doi :10.1016/S0022-0248(01)02172-8.
- [46] L. Nemdili, O. Koutchoukali, M. Bouhelassa, J. Seidel, F. Mameri, J. Ulrich, *Crystallization kinetics of citric acid anhydrate*, *J. Cryst. Growth*. 451 (2016) 88–94. doi :10.1016/j.jcrysgro.2016.07.008.
- [47] H. Glade, A.M. Ilyaskarov, J. Ulrich, *Determination of Crystal Growth Kinetics Using Ultrasonic Technique*, *Chem. Eng. Technol.* 27 (2004) 736–740. doi :10.1002/ceat.200403217.
- [48] D.B. Patience, J.B. Rawlings, *Particle-shape monitoring and control in crystallization processes*, *AIChE J.* 47 (2001) 2125–2130. doi :10.1002/aic.690470922.
- [49] M. Li, D. Wilkinson, *Determination of non-spherical particle size distribution from chord length measurements. Part 1 : Theoretical analysis*, *Chem. Eng. Sci.* 60 (2005) 3251–3265. doi :10.1016/j.ces.2005.01.008.
- [50] J. Calderon De Anda, X.Z. Wang, X. Lai, K.J. Roberts, *Classifying organic crystals via in-process image analysis and the use of monitoring charts to follow polymorphic and morphological changes*, *J. Process Control*. 15 (2005) 785–797. doi :10.1016/j.jprocont.2005.02.002.

- [51] X.Z. Wang, K.J. Roberts, C. Ma, *Crystal growth measurement using 2D and 3D imaging and the perspectives for shape control*, Chem. Eng. Sci. 63 (2008) 1173–1184. doi :10.1016/j.ces.2007.07.018.
- [52] L.L. Simon, Z.K. Nagy, K. Hungerbuhler, *Comparison of external bulk video imaging with focused beam reflectance measurement and ultra-violet visible spectroscopy for metastable zone identification in food and pharmaceutical crystallization processes*, Chem. Eng. Sci. 64 (2009) 3344–3351. doi :10.1016/j.ces.2009.04.016.
- [53] P. Barrett, B. Glennon, *In-line FBRM monitoring of particle size in dilute agitated suspensions*, Part. Part. Syst. Charact. 16 (1999) 207–211. doi :10.1002/(SICI)1521-4117(199910)16 :5<207 : :AID-PPSC207>3.0.CO ;2-U.
- [54] A.W. Pacek, I.P.T. Moore, A.W. Nienow, R. V. Calabrese, *Video technique for measuring dynamics of liquid-liquid dispersion during phase inversion*, AIChE J. 40 (1994) 1940–1949. doi :10.1002/aic.690401203.
- [55] P. Barrett, B. Glennon, *Characterizing the Metastable Zone Width and Solubility Curve Using Lasentec FBRM and PVM*, October. 80 (2002) 799–805. doi :10.1205/026387602320776876.
- [56] R.D. Braatz, S. Hasebe, *Particle size and shape control in crystallization processes*, Chem. Process Control 6. (2001) 345–367.
- [57] C.J. Brown, X.-W. Ni, *Determination of metastable zone width, mean particle size and detectable number density using video imaging in an oscillatory baffled crystallizer*, CrystEngComm. 14 (2012) 2944. doi :10.1039/c2ce06628a.
- [58] B. Presles, J. Debayle, G. Févotte, J.-C. Pinoli, *Novel image analysis method for in situ monitoring the particle size distribution of batch crystallization processes*, J. Electron. Imaging. 19 (2010) 031207. doi :10.1117/1.3462800.
- [59] A. Khalil, F. Puel, Y. Chevalier, J.M. Galvan, A. Rivoire, J.P. Klein, *Study of droplet size distribution during an emulsification process using in situ video probe coupled with an automatic image analysis*, Chem. Eng. J. 165 (2010) 946–957. doi :10.1016/j.ces.2010.10.031.
- [60] A. Khalil, F. Puel, X. Cosson, O. Gorbachev, Y. Chevalier, J.M. Galvan, et al., *Crystallization-in-emulsion process of a melted organic compound : In situ optical monitoring and simultaneous droplet and particle size measurements*, J. Cryst. Growth. 342 (2012) 99–109. doi :10.1016/j.jcrysgro.2011.06.005.
- [61] A. Chianese, M. Bravi, E. Fazio, *Turbidimetry and nephelometry*, in : A. Chianese, H.J.M. Kramer (Eds.), Ind. Cryst. Process Monit. Control, Wiley-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, 2012 : pp. 21–28.
- [62] S.S. Kadam, S.A. Kulkarni, R. Coloma Ribera, A.I. Stankiewicz, J.H. ter Horst, H.J.M. Kramer, *A new view on the metastable zone width during cooling crystallization*, Chem. Eng. Sci. 72 (2012) 10–19. doi :10.1016/j.ces.2012.01.002.
- [63] G.M. Crawley, F. Gruy, M. Cournil, *In-line study of crystal fragmentation in a stirred reactor*, Chem.

Eng. Sci. 51 (1996) 4537–4550.

- [64] M. Raphael, S. Rohani, *On-line estimation of solids concentrations and mean particle size using a turbidimetry method*, Powder Technol. 89 (1996) 157–163. doi :10.1016/S0032-5910(96)03177-4.
- [65] L.A. Smith, K.J. Roberts, D. Machin, G. McLeod, *An examination of the solution phase and nucleation properties of sodium, potassium and rubidium dodecyl sulphates*, J. Cryst. Growth. 226 (2001) 158–167. doi :10.1016/S0022-0248(01)01368-9.
- [66] Y. Zhu, D. Youssef, C. Porte, A. Rannou, M.P. Delplancke-Ogletree, B.L. Mi Lung-Somarriba, *Study of the solubility and the metastable zone of 1,3-dihydroxyacetone for the drowning-out process*, J. Cryst. Growth. 257 (2003) 370–377. doi :10.1016/S0022-0248(03)01463-5.
- [67] M. Moscosa-Santillán, O. Bals, H. Fauduet, C. Porte, A. Delacroix, *Study of batch crystallization and determination of an alternative temperature-time profile by on-line turbidity analysis - application to glycine crystallization*, Chem. Eng. Sci. 55 (2000) 3759–3770. doi :10.1016/S0009-2509(00)00045-2.
- [68] A.M. Neumann, H.J.M. Kramer, *A Comparative Study of Various Size Distribution Measurement Systems*, Part. Part. Syst. Charact. 19 (2002) 17–27.
- [69] L. Helmdach, F. Schwartz, J. Ulrich, *Process Control Using Advanced Particle Analyzing Systems : Applications from Crystallization to Fermentation Processes*, Chem. Eng. Technol. 37 (2014) 213–220. doi :10.1002/ceat.201300190.
- [70] E.J.W. Wynn, *Relationship between particle-size and chord-length distributions in focused beam reflectance measurement : Stability of direct inversion and weighting*, Powder Technol. 133 (2003) 125–133. doi :10.1016/S0032-5910(03)00084-6.
- [71] M. Schöll, J., Kempkes, M., Mazzotti, *Focused Beam Reflectance Measurement*, in : A. Chianese, H.J.M. Kramer (Eds.), Ind. Cryst. Process Monit. Control, Wiley-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, 2012 : pp. 21–28.
- [72] A. Ruf, J. Worlitschek, M. Mazzotti, *Modeling and Experimental Analysis of PSD Measurements through FBRM*, Part. Part. Syst. Charact. 17 (2000) 167–179.
- [73] M. Kempkes, J. Eggers, M. Mazzotti, *Measurement of particle size and shape by FBRM and in situ microscopy*, Chem. Eng. Sci. 63 (2008) 4656–4675. doi :10.1016/j.ces.2007.10.030.
- [74] Z.Q. Yu, P.S. Chow, R.B.H. Tan, *Interpretation of focused beam reflectance measurement (FBRM) data via simulated crystallization*, Org. Process Res. Dev. 12 (2008) 646–654. doi :10.1021/op800063n.
- [75] J.W. Chew, S.N. Black, P.S. Chow, R.B.H. Tan, *Comparison between open-loop temperature control and closed-loop supersaturation control for cooling crystallization of glycine*, Ind. Eng. Chem. Res. 46 (2007) 830–838. doi :10.1021/jc060446+.
- [76] S.C. Barthe, R.W. Rousseau, *Utilization of focused beam reflectance measurement in the control of crystal size distribution in a batch cooled crystallizer*, Chem. Eng. Technol. 29 (2006) 206–211.

doi :10.1002/ceat.200500364.

[77] P. Barrett, J. Worlitschek, V. Bracken, B.O. Sullivan, D.O. Grady, *A Review of the Use of Process Analytical Technology for the Understanding and Optimization of Production Batch Crystallization Processes*, Org. Process Res. Dev. 9 (2005) 348–355. doi :10.1021/op049783p.

[78] M. Li, D. Wilkinson, K. Patchigolla, *Determination of non-spherical particle size distribution from chord length measurements. Part 2 : Experimental validation*, Chem. Eng. Sci. 60 (2005) 4992–5003. doi :10.1016/j.ces.2005.04.019.

[79] J. Worlitschek, T. Hocker, M. Mazzotti, *Restoration of PSD from chord length distribution data using the method of projections onto convex sets*, Part. Part. Syst. Charact. 22 (2005) 81–98. doi :10.1002/ppsc.200400872.

[80] S.C. Barthe, *Investigation and Modeling of the mechanisms involved in batch cooling crystallization and polymorphism through efficient use of the FBRM*, thèse de doctorat, Georgia Institute of Technology, 2008.

[81] V. Liotta, V. Sabesan, *Monitoring and feedback control of supersaturation using ATR-FTIR to produce an active pharmaceutical ingredient of a desired crystal size*, Org. Process Res. Dev. 8 (2004) 488–494. doi :10.1021/op049959n.

[82] G.X. Zhou, M. Fujiwara, X.Y. Woo, E. Rusli, H.-H. Tung, C. Starbuck, et al., *Direct Design of Pharmaceutical Antisolvent crystallization through Concentration Control*, Cryst. Growth Des. 6 (2006) 892–898. doi :10.1021/cg0504049.

[83] Z.Q. Yu, R.B.H. Tan, P.S. Chow, *Effects of operating conditions on agglomeration and habit of paracetamol crystals in anti-solvent crystallization*, J. Cryst. Growth. 279 (2005) 477–488. doi :10.1016/j.jcrysgro.2005.02.050.

[84] Z.Q. Yu, P.S. Chow, R.B.H. Tan, J. Island, *Seeding and constant-supersaturation control by ATR-FTIR in Anti-Solvent crystallization*, Org. Process Res. Dev. 10 (2006) 717–722.

[85] Y.J. Yi, A.S. Myerson, *Laboratory Scale Batch Crystallization and the Role of Vessel Size*, Chem. Eng. Res. Des. 84 (2006) 721–728. doi :10.1205/cherd.05148.

[86] N.C.S. Kee, R.B.H. Tan, R.D. Braatz, *Semi automated identification of the phase diagram for enantiotropic crystallizations using ATR-FTIR spectroscopy and laser backscattering*, Ind. Eng. Chem. Res. 50 (2011) 1488–1495. doi :10.1021/ie100794h.

Chapitre 3

Modélisation des cinétiques d'une cristallisation discontinue

3.1 Introduction

Pour décrire un procédé de cristallisation, un modèle mathématique permettant d'obtenir des informations sur la cinétique ou de connaître l'évolution de la population du solide est nécessaire. Cette modélisation implique différents bilans (bilan de population, de masse et d'énergie) ainsi que les cinétiques du procédé (cinétique de nucléation et de croissance) [1].

Deux approches mathématiques existent pour déterminer les cinétiques d'un procédé de cristallisation

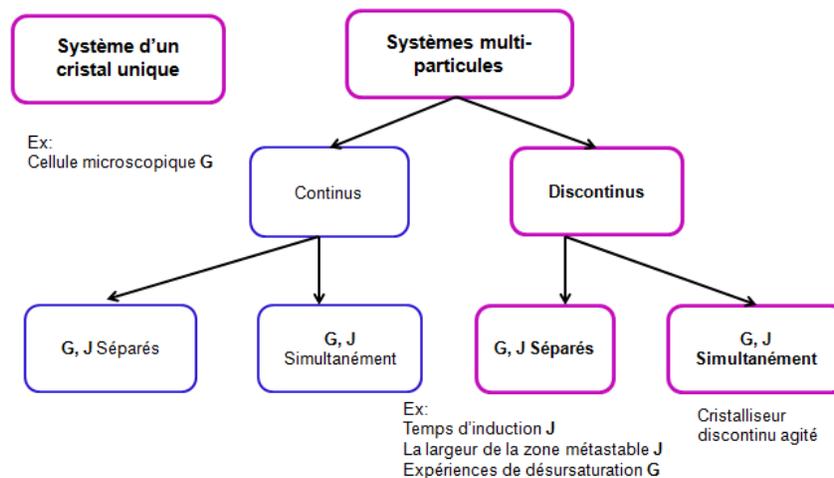


FIGURE 3.1 – Classification des méthodes utilisées pour la détermination des cinétiques de cristallisation. (**G** : vitesse de croissance, **J** : vitesse de nucléation).

donné : celle qui consiste à obtenir la cinétique des étapes de nucléation et de croissance séparément et celle qui permet leur obtention simultanée. Le schéma représenté sur la [Figure 3.1](#) donne un aperçu de ces différentes approches.

Dans ce chapitre on s'intéressera, en particulier, aux modèles permettant la détermination séparée des cinétiques de nucléation et de croissance. L'identification de ces dernières par l'approche du bilan de population sera étudiée dans le chapitre suivant avec les différents schémas numériques.

3.2 Modélisation de la cinétique de nucléation

Dans la littérature, plusieurs méthodes existent pour la détermination de la cinétique de nucléation [Figure 3.1](#). Elles sont basées sur la mesure de la largeur expérimentale de la zone de métastable, du temps d'induction, ou sur la combinaison entre modélisation par bilan de population et distribution de taille des particules mesurée [2].

3.2.1 Modèles de la zone métastable

La cinétique de nucléation est étroitement liée à la largeur de la zone métastable (LZM), définie comme la différence entre la température de saturation et la température à laquelle les cristaux sont détectés lors du refroidissement à vitesse constante d'une solution claire. Contrairement à la courbe de solubilité, fixe d'un point de vue thermodynamique, cette limite de zone métastable constitue une limite cinétique et peut varier, pour un système soluté solvant donné, en fonction des paramètres du procédé tels que la vitesse de refroidissement, la nature du solvant et l'agitation. Sa caractérisation en fonction des conditions du procédé peut aider les scientifiques à comprendre comment un procédé de cristallisation peut se comporter à différentes échelles ou en présence d'une perturbation. C'est pourquoi, l'étude de la LZM a suscité de nombreuses recherches durant plus de quatre décennies [3–5].

La détermination expérimentale de la limite de zone métastable est aisée mais dépend beaucoup de la méthode expérimentale utilisée. En effet, selon la technique utilisée l'évaluation sera différente [2].

En cristallisation, la tâche la plus importante consiste à obtenir les données cinétiques du processus qui pourraient être utilisées pour la conception des cristalliseurs. Dans le cas de la nucléation, deux méthodes expérimentales existent pour extraire la cinétique, la première consiste à mesurer la largeur de la zone métastable (LZM), la seconde à déterminer le temps d'induction [6].

Dans la première méthode dite polytherme, la LZM est mesurée expérimentalement par refroidissement d'une solution, à température de saturation connue, avec une vitesse de refroidissement constante, jusqu'à l'apparition des premiers cristaux [4,7]. Ce processus est ensuite répété pour différentes vitesses de refroidissement et températures de saturation. La température à laquelle la nucléation est détectée, pour une température de saturation et une vitesse de refroidissement données, permet de calculer la largeur de zone métastable et d'estimer la cinétique de nucléation [6].

Dans la deuxième méthode dite isotherme, on détermine la LZM en mesurant le temps d'induction. Dans ce cas, la solution est d'abord refroidie à une température prédéfinie T , pour atteindre une solution sursaturée aussi rapidement que possible. Après avoir atteint la sursaturation, le temps d'induction correspond au temps écoulé jusqu'à la détection du premier cristal [8].

Sur la base de résultats expérimentaux, différentes approches, pour la modélisation de la zone métastable LZM et par conséquent de la cinétique de nucléation, ont été proposées. Ces approches regroupent l'approche classique de Nývlt [9], et celles qui en dérivent, celles de Kubota et Sangwal [3].

3.2.1.1 Approche classique de Nývlt

Nývlt [9] a montré que la vitesse de nucléation J , d'un système soumis à un refroidissement à vitesse constante, dépend de la sursaturation ΔC par une relation empirique appelée loi de puissance donnée par l'Équation 3.1 [9,10].

$$J = K \Delta C^m \quad (3.1)$$

Où K est la constante de vitesse de nucléation, ΔC la sursaturation absolue, m l'ordre de nucléation et J la masse de nucléis formés par unité de masse de solution.

Par ailleurs, Nývlt [9] suppose que, pour une cristallisation par refroidissement, la vitesse de nucléation est égale à la vitesse de génération de la sursaturation. Cette dernière est proportionnelle à la vitesse de refroidissement du système et est exprimée par l'Équation 3.2

$$\frac{d\Delta C}{dt} = b \left(\frac{dC^*}{dT} \right) \quad (3.2)$$

b représente la vitesse de refroidissement donnée par :

$$b = \frac{\Delta T}{\Delta t} \quad (3.3)$$

$\frac{dC^*}{dT}$ représente la pente de la courbe de solubilité pour une température de saturation donnée.

Le sous-refroidissement limite ΔT_{max} , représentant la largeur de la zone métastable, est relié à la sursaturation maximale ΔC_{max} développée au cours du refroidissement par :

$$\Delta C_{max} = \frac{dC^*}{dT} \Delta T_{max} \quad (3.4)$$

En combinant les équations 3.1, 3.2 et 3.3 on obtient l'expression suivante :

$$\Delta T_{max} = \left(\frac{dC^*}{dT} \right)^{\frac{1-m}{m}} \left(\frac{b}{K} \right)^{\frac{1}{m}} \quad (3.5)$$

En appliquant une fonction logarithmique aux deux membres de l'Équation 3.5 on obtient :

$$\ln \Delta T_{max} = \frac{1-m}{m} \ln \left(\frac{dC^*}{dT} \right) - \frac{1}{m} \ln K + \frac{1}{m} \ln b \quad (3.6)$$

Les deux paramètres K et m , respectivement constante cinétique de nucléation, et ordre apparent de nucléation, peuvent être obtenus sans expériences supplémentaires. Cependant, leur détermination par cette méthode présente une incertitude relativement élevée [10].

On constate généralement que la quantité $\frac{dC^*}{dT}$ dépend fortement de la température T , mais la quantité $\frac{dC^*}{TdT}$ est pratiquement indépendante de la température. Par conséquent, on s'attend à ce que, contrairement à l'équation originale de Nývlt [9], l'Équation 3.6, en 1985 Nývlt a proposé une expression reliant sous-refroidissement limite adimensionnel $\frac{\Delta T_{max}}{T_0}$ avec la vitesse de refroidissement b qui décrit mieux les données expérimentales de $\Delta T_{max}(b)$ et dans laquelle T_0 représente la température de saturation initiale. Ensuite, de l'Équation 3.5 on obtient :

$$\ln \frac{\Delta T_{max}}{T_0} = \left[\frac{1-m}{m} \ln \left(\frac{dC^*}{T_0 dT} \right) - \frac{1}{m} (\ln K + (2m-1) \ln T_0) \right] + \frac{1}{m} \ln b \quad (3.7)$$

Même si cette modification ne corrige pas les limitations de l'approche de Nývlt, cette dernière reste très utilisée [3].

3.2.1.2 Approche de Kubota

La mesure de la zone métastable est fortement influencée par la méthode de détection des premiers nucléis [11,12]. Pour exprimer cette dépendance Kubota [13] a proposé une autre approche. Il garde les mêmes approximations que Nývlt [9], mais émet l'hypothèse que la densité en nombre de nucléis en cours de croissance atteint, après un certain temps appelé temps d'induction, une valeur fixe mais inconnue [14]. L'Équation 3.1 peut exprimer la vitesse de nucléation en nombre de nucléi par unité de volume et de temps. Si on considère que la solubilité est linéairement liée à la température, alors on peut substituer

la sursaturation ΔC par le sous-refroidissement limite ΔT . Dans ce cas, la vitesse de nucléation peut se réécrire sous la forme :

$$J(t) = K_1(\Delta T)^p \quad (3.8)$$

Par ailleurs si on désigne par $\frac{N_m}{V}$ la densité (en nombre) des nuclei formés pendant un temps t_m nécessaire à leur détection, celui-ci peut être calculé en intégrant la vitesse de nucléation :

$$\frac{N_m}{v} = \int_0^t J(t)dt \quad (3.9)$$

En supposant K_1 constant sur l'intervalle de température considéré l'intégration de l'Équation 3.9 donne :

$$\Delta T_{max} = \left(\frac{N_m}{v}\right)^{\frac{1}{p+1}} \left(\frac{b(p+1)}{K_1}\right)^{\frac{1}{p+1}} \quad (3.10)$$

En passant aux logarithmes de part et d'autre de l'expression 3.10 on obtient :

$$\ln \Delta T_{max} = \left[\frac{1}{p+1} \ln\left(\frac{N_m}{v}\right) - \frac{1}{p+1} \ln\left(\frac{K_1}{(p+1)}\right)\right] + \frac{1}{p+1} \ln b \quad (3.11)$$

Cette équation 3.11 permet la détermination expérimentale aisée de l'ordre de nucléation. Par contre, la valeur de la constante cinétique de nucléation K_1 ne peut être obtenue que si la valeur de $\frac{N_m}{v}$ est connue. Ce terme peut être calculé selon [15,16], pour une méthode de détection de la zone métastable donnée, si on considère une taille approximative des nuclei de l'ordre de $10 \mu m$. Par exemple pour des mesures avec une sonde turbidimétrique la valeur de $\frac{N_m}{v}$ est d'environ $10^{11} (\#/m^3)$.

Cette approche de Kubota comporte des limitations comparables à celles de Nývlt, puisque les deux sont basées sur les mêmes hypothèses. Toutefois, elle donne de bons résultats dans l'estimation de la cinétique de nucléation [16].

3.2.1.3 Approche de Sangwal dite de Nývlt modifiée

L'équation de Nývlt présente plusieurs inconvénients liés principalement aux unités de la vitesse de nucléation exprimées sur la base de concentrations alors que conventionnellement les cinétiques sont exprimées en nombre de nuclei formés par unité de volume et de temps. En outre, la constante et l'ordre de nucléation de cette équation ont des unités compliquées et leur signification physique reste obscure. Pour simplifier l'équation de Nývlt et lever ces ambiguïtés, Sangwal [17] a proposé une autre approche en supposant que la vitesse de nucléation J est liée au rapport de sursaturation adimensionnel $\ln S_{max}$ par la loi de puissance :

$$J = K(\ln S_{max})^m \quad (3.12)$$

Ici ΔT_{max} est pris égal à la différence $T_{lim} - T_0$

Ensuite, il a utilisé la théorie des solutions régulières pour décrire la dépendance entre la largeur de la zone métastable ΔT_{max} et la sursaturation maximale S_{max} [17]. Cette relation est donnée par l'Équation 3.13 :

$$\ln S_{max} = \ln\left(\frac{C_{max}}{C_{lim}}\right) = \left(\frac{\Delta H_s}{R} \frac{\Delta T_{max}}{T_0 T_{lim}}\right) \quad (3.13)$$

En effet, pour de très faibles sursaturations, l'approximation $\ln S_{max} \approx \sigma_{max}$ est valable. Or,

$$\sigma_{max} = \frac{\Delta C_{max}}{C_{lim}} = \left(\frac{\Delta H_s}{R} \frac{\Delta T_{max}}{T_0 T_{lim}}\right) \quad (3.14)$$

En combinant les équations 3.12 et 3.14, nous obtenons :

$$J = K \left(\frac{\Delta H_s}{R} \frac{\Delta T_{max}}{T_0 T_{lim}}\right)^m \quad (3.15)$$

Par ailleurs la vitesse de nucléation J peut être considérée comme proportionnelle à la vitesse de génération de la sursaturation, ce qui permet d'écrire :

$$J = f \frac{\Delta C_{max}}{C_{lim} \Delta t} = f \frac{\Delta C_{max}}{C_{lim} \Delta T} \frac{\Delta T}{\Delta t} = f \left(\frac{\Delta H_s}{RT_{lim}}\right) \left(\frac{b}{T_0}\right) \quad (3.16)$$

Où f est la constante de proportionnalité en nombre de nucléis par unité de volume. En écrivant l'égalité entre les équations 3.15 et 3.16 puis en passant aux logarithmes, on obtient la relation 3.17 qui exprime une relation linéaire entre la largeur de la zone métastable adimensionnelle et la vitesse de refroidissement par :

$$\ln \frac{\Delta T_{max}}{T_0} = \phi - \beta \ln T_0 + \beta \ln b = \varphi + \beta \ln b \quad (3.17)$$

où,

$$\varphi = \phi - \beta \ln T_0 \quad (3.18)$$

$$\beta = \frac{1}{m} \quad (3.19)$$

$$\phi = \frac{1-m}{m} \ln\left(\frac{\Delta H_s}{RT_{lim}}\right) + \frac{1}{m} \ln\left(\frac{f}{K}\right) \quad (3.20)$$

Cette approche de Sangwal est plus cohérente que celle de Nývlt d'une part parce que la constante cinétique K est exprimée dans les mêmes unités que la vitesse de nucléation en termes de nombre de nucléis par unité de volume et d'autre part, parce qu'il y a une compatibilité entre les deux membres de l'expression finale obtenue. En revanche, le sens physique de la constante cinétique n'est toujours pas clair. Aussi, Sangwal a proposé une autre approche [17,18] dans laquelle il utilise la théorie classique de la nucléation 3D.

3.2.1.4 Approche basée sur la théorie classique de nucléation (3D-CNT)

Dans cette deuxième approche, Sangwal [17] propose de prédire la limite de zone métastable en utilisant la théorie des solutions régulières, la relation entre la vitesse de nucléation et la vitesse de refroidissement, la température de saturation et la chaleur de dissolution. La relation entre la sursaturation S et la vitesse de nucléation J est exprimée par la théorie classique de nucléation 3D-CNT selon laquelle on a :

$$J = A \exp\left[\frac{-B}{(\ln S_{max})^2}\right] \quad (3.21)$$

avec :

$$B = \kappa \left(\frac{\omega}{1 - \frac{\Delta T_{max}}{T_0}}\right)^3 \quad (3.22)$$

En injectant 3.12 dans 3.21, J prend la forme

$$J = A \exp\left[-B \left(T_{lim} \frac{R}{\Delta H_s}\right)^2 \left(\frac{T_0}{\Delta T_{max}}\right)^2\right] \quad (3.23)$$

En combinant les deux équations 3.15 et 3.13 exprimées J on obtient :

$$\exp\left[-B \left(T_{lim} \frac{R_G}{\Delta H_s}\right)^2 \left(\frac{T_0}{\Delta T_{max}}\right)^2\right] = f \left(\frac{\Delta H_s}{RT_{lim}}\right) \left(\frac{b}{AT_0}\right) \quad (3.24)$$

En appliquant la fonction logarithmique à cette égalité, nous obtenons un autre type d'expression reliant la largeur de zone métastable à la vitesse de refroidissement telle que :

$$\left(\frac{T_0}{\Delta T_{max}}\right)^2 = F_1 [-\ln b + X + \ln T_0] = F - F_1 \ln b \quad (3.25)$$

où,

$$F = F_1 (X + \ln T_0) \quad (3.26)$$

$$F_1 = \frac{1}{B} \left(\frac{\Delta H_s}{RT_{lim}}\right) \quad (3.27)$$

$$X = \ln\left(\frac{ART_{lim}}{f\Delta H_s}\right) \quad (3.28)$$

F et X sont reliés à B (la constante thermodynamique de la nucléation) et A (la constante cinétique) de la nucléation 3D primaire homogène.

3.2.2 Approche du temps d'induction

La nucléation est souvent caractérisée par le temps d'induction défini comme le temps écoulé pour observer l'apparition des premiers cristaux dans une solution où la sursaturation est créée par refroidissement à vitesse constante [5]. Dans l'approche de Kubota, le temps d'induction est défini de

la même façon que la largeur de zone métastable. Reste alors à déterminer le temps nécessaire pour que la densité $\frac{N_m}{V}$ des nucléis en formation soit détectable. Kubota définit cette quantité par la relation :

$$\frac{N_m}{V} = \int_0^{t_{ind}} J_n dt = \int_0^{t_{ind}} K_n (\Delta T_{max})^n dt \quad (3.29)$$

$$\frac{N_m}{V} = K_n (\Delta T_{max})^n t_{ind} \quad (3.30)$$

Après réarrangement de l'Équation 3.30 on obtient le temps d'induction t_{ind} en fonction de ΔT

$$t_{ind} = \left(\frac{N_m}{V K_n} \right) (\Delta T_{max})^{-n} \quad (3.31)$$

Ainsi, la largeur de la zone métastable représentée par le sous-refroidissement maximum ΔT_{max} est reliée au temps d'induction, ce qui représente le point fort de cette théorie par rapport à l'approche classique de Nývlt [14].

3.3 Modélisation de la cinétique de croissance

Un certain nombre de modèles sont disponibles pour estimer la cinétique de croissance à partir de la courbe de désursaturation et sont récapitulés par Tavare [19].

Une des méthodes les plus utilisées pour modéliser la cinétique de croissance est la méthode de Garside [20]. Cette méthode est basée sur les dérivées de la courbe de désursaturation au temps zéro. On assume que le changement de concentration au sein de la solution est dû à la croissance cristalline et non à la nucléation. Par ailleurs, on suppose que la croissance est indépendante de la taille des cristaux et que la dispersion du taux de croissance est négligeable.

La vitesse de croissance d'un cristal peut être définie en termes de vitesse linéaire d'une face ou de plusieurs faces. La vitesse linéaire d'une face est définie comme l'avancement de cette face selon la direction qui lui est perpendiculaire. On définit donc une vitesse de croissance linéaire globale G ($m.s^{-1}$) comme la dérivée de la taille caractéristique d'un cristal par rapport au temps :

$$G = \frac{dL}{dt} \quad (3.32)$$

Lorsqu'une cristallisation résulte de la formation de cristaux relativement petits, il n'est pas possible de suivre les vitesses d'avancement des faces des cristaux, dans ce cas il est plus commode de suivre une cinétique globale.

La vitesse de croissance globale peut être décrite par la relation [5] :

$$G = k_g \Delta C^g \quad (3.33)$$

Où k_g est le coefficient de croissance et g est l'ordre de croissance. Au lieu de la vitesse de croissance cristalline G , on peut utiliser le flux massique R_g :

$$R_g = K_g \Delta C^g \quad (3.34)$$

K_g représente le coefficient cinétique global de flux massique. Le flux massique R_g peut-être converti en une vitesse de croissance en utilisant le facteur de forme F des cristaux comme suit :

$$G = \frac{F}{3\rho_c} R_g \quad (3.35)$$

Pour évaluer les cinétiques de croissance cristalline, Garside et al. [20] ont proposé une méthode basée sur la détermination des dérivées initiales de la courbe de désursaturation. Les paramètres cinétiques g et K_g peuvent être obtenus par les expressions suivantes :

$$g = \frac{2F\Delta C_0}{3\rho_c l_0 A_{T_0}} + \frac{\Delta C_0 \Delta \ddot{C}_0}{\Delta \dot{C}_0^2} \quad (3.36)$$

$$K_g = \frac{\Delta \dot{C}_0}{A_{T_0} \Delta C^g} \quad (3.37)$$

Où ΔC_0 est la sursaturation à $t = 0$, $\Delta \dot{C}_0$ et $\Delta \ddot{C}_0$ sont respectivement, les dérivées première et seconde de la courbe de désursaturation à $t = 0$ et l_0 est la taille moyenne des cristaux de semence à $t = 0$. Les dérivées première $\Delta \dot{C}_0$ et seconde $\Delta \ddot{C}_0$, relatives à la sursaturation, sont fréquemment obtenues par l'ajustement de la courbe de désursaturation par un polynôme de second ordre de la forme :

$$\Delta C = a_2 t^2 + a_1 t + a_0 \quad (3.38)$$

La sursaturation, les dérivées première et seconde à $t = 0$ peuvent être alors calculées par :

$$\Delta C_0 = a_0, \Delta \dot{C}_0 = a_1, \Delta \ddot{C}_0 = a_2 \quad (3.39)$$

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté l'approche classique pour établir la cinétique de cristallisation qui consiste à isoler les processus de croissance et de nucléation et à déterminer leur cinétique séparément. Il ressort de ce chapitre que la nucléation peut être estimée à l'aide de différents modèles théoriques dérivant tous de la méthode de Nývlt. Cette dernière, malgré ses nombreuses hypothèses simplificatrices, reste très utilisée. La croissance, quant à elle, peut être estimée à partir de la courbe de désursaturation dans une expérience discontinue isotherme etensemencée par la méthode de Garside.

Le chapitre qui suit présentera la méthode globale de détermination des cinétiques reposant sur le bilan de population en combinaison avec le bilan matière et les équations cinétiques pour estimer les cinétiques de cristallisation de manière plus précise.

Bibliographie

- [1] T. Bakir, *Estimation d'un procédé de cristallisation en batch*, thèse de doctorat, Lyon, 2006.
- [2] N. Gherras, *Etude expérimentale et modélisation par bilans de populations des cinétiques de nucléation de croissance d'opérations discontinues de cristallisation*, thèse de doctorat, Ecole Nationale supérieures des Mines de St Etienne, 2011.
- [3] K. Sangwal, *Recent developments in understanding of the metastable zone width of different solute - solvent systems*, J. Cryst. Growth. 318 (2011) 103–109. doi :10.1016/j.jcrysgro.2010.11.078.
- [4] J.Nývlt , *Kinetics of industrial crystallization*, 1984.
- [5] J.W. Mullin, *Crystallization*, Butterworth-Heinemann, Oxford ; Boston, 2001.
- [6] J.Nývlt , Nucleation and growth rate in mass crystallization, Prog. Cryst. Growth Charact. 9 (1984) 335–370. doi :10.1016/0146-3535(84)90085-6.
- [7] J.B. Rawlings, S.M. Miller, W.R. Witkowskit, *Model Identification and Control of Solution Crystallization Processes : A Review*, Ind. Eng. Chem. Res. 32 (1993) 1275–1296. doi :10.1021/ie00019a002.
- [8] K. Sangwal, E. Mielniczek-Brzóska, J. Borc, *On the induction period for crystallization in solutesolvent systems by polythermal method*, Cryst. Res. Technol. 48 (2013) 956–968. doi :10.1002/crat.201300159.
- [9] J.Nývlt , *Kinetics of nucleation in solutions*, J. Cryst. Growth. 3-4 (1968) 377–383.
- [10] Z.K. Nagy, M. Fujiwara, X.Y. Woo, R.D. Braatz, *Determination of the kinetic parameters for the crystallization of paracetamol from water using metastable zone width experiments*, Ind. Eng. Chem. Res. 47 (2008) 1245–1252. doi :10.1021/ie060637c.
- [11] B. Marciniak, *Density and ultrasonic velocity of undersaturated and supersaturated solutions of fluoranthene in trichloroethylene, and study of their metastable zone width*, J. Cryst. Growth. 236 (2002) 347–356. doi :10.1016/S0022-0248(01)02088-7.
- [12] J.W. Mullin, S.J. Jancic, *Interpretation of metastable zone widths*, Trans. Inst. Chem. Eng. 57 (1979) 188–193.
- [13] N. Kubota, *A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions*, J. Cryst. Growth. 310 (2008) 629–634. doi :10.1016/j.jcrysgro.2007.11.123.

- [14] N. Kubota, *A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions*, J. Cryst. Growth. 310 (2007) 629–634. doi :10.1016/j.jcrysgro.2007.11.123.
- [15] A. Mersmann, K. Bartosch, *How to predict the metastable zone width*, J. Cryst. Growth. 183 (1998) 240–250. doi :10.1016/S0022-0248(97)00417-X.
- [16] N.A. Mitchell, P.J. Frawley, *Nucleation kinetics of paracetamol ethanol solutions from metastable zone widths*, J. Cryst. Growth. 312 (2010) 2740–2746. doi :10.1016/j.jcrysgro.2010.05.043.
- [17] K. Sangwal, *A novel-self consistent Nývlt-like equation for metastable zone width determined by the polythermal method*, Cryst. Res. Technol. 44 (2009) 231–247. doi :10.1002/crat.200800501.
- [18] N. Gherras, G. Fevotte, *Comparison between approaches for the experimental determination of metastable zone width : A case study of the batch cooling crystallization of ammonium oxalate in water*, J. Cryst. Growth. 342 (2012) 88–98. doi :10.1016/j.jcrysgro.2011.06.058.
- [19] N.S. Tavare, *Industrial Crystallization : Process Simulation Analysis and Design*, 1995. doi :10.1007/978-1-4899-0233-7.
- [20] J. Garside, L.G. Gibilaro, N.S. Tavare, *Evaluation of crystal growth kinetics from a desupersaturation curve using initial derivatives*, Chem. Eng. Sci. 37 (1982) 1625–1628. doi :10.1016/0009-2509(82)80031-6.

Chapitre 4

Modélisation par bilan de population d'une cristallisation discontinue

4.1 Introduction

Un modèle qui décrit le procédé de la cristallisation batch par refroidissement implique des équations algébriques (saturation, cinétique de nucléation et de croissance), deux équations aux dérivées ordinaires (bilan de matière et bilan thermique) et une équation aux dérivées partielles (bilan de population). Pour résoudre le modèle, il faut résoudre le bilan de population (équation aux dérivées partielles de premier ordre de type hyperbolique, la plus difficile à résoudre des EDP) soit en le réduisant en un système d'équations différentielles ordinaires, soit en utilisant les techniques de discrétisation. Les différentes techniques de résolution numérique d'EBP disponibles dans la littérature sont résumées dans une revue de Ramkrishna [1].

4.2 Equation du bilan de population pour un cristalliseur discontinu

L'équation du bilan de la population (EBP) est un concept utilisé dans de nombreuses disciplines, particulièrement en génie chimique, pour décrire l'évolution d'une population de particules. Ce concept, introduit par Hulburt et Katz en 1964 [2], a été appliqué pour la première fois à la cristallisation par Randolph et Larson en 1988 [3]. Dans le cas d'un cristalliseur discontinu agité, dans lequel on ne tient compte que des phénomènes de nucléation et de croissance, l'équation du bilan de population dans un

intervalle de taille L et $L + dL$ peut être exprimée par :

$$\frac{\partial n(L, t)}{\partial t} + \frac{\partial G(L, t)n(L, t)}{\partial L} = 0 \quad (4.1)$$

où : $n(L, t)$ représente le nombre de cristaux par unité de volume et de longueur ou la distribution de tailles des cristaux (DTC) dans la classe de taille $[L; L + dL]$, $G(L, t)$ représente la vitesse de croissance des cristaux.

Si la croissance des cristaux est indépendante de leur taille, l'équation se réécrit :

$$\frac{\partial n(L, t)}{\partial t} + G(t)\frac{\partial n(L, t)}{\partial L} = 0 \quad (4.2)$$

La modélisation mathématique de la cristallisation nécessite la solution de l'équation du bilan de population obtenue par intégration de l'Équation 4.2. Nous allons donc décrire dans le paragraphe suivant les différentes méthodes de résolution de l'EBP.

4.3 Méthodes de résolution du bilan de population

Plusieurs méthodes numériques peuvent être utilisées pour résoudre l'équation du bilan de population.

Parmi ces techniques on peut citer les plus importantes :

- la méthode des différences finies
- la méthode des volumes finis
- la méthode des caractéristiques
- la méthode des classes
- la méthode des éléments finis
- la méthode de Monté-Carlo
- la méthode des moments
- la méthode des lignes

4.3.1 Méthode des différences finies

La méthode des différences finies est l'une des méthodes de résolution les plus largement utilisées dans le domaine d'analyse numérique pour la résolution des EDPs. Cette méthode de discrétisation, basée sur l'approximation des dérivées partielles au moyen des développements de Taylor limités en utilisant la définition de la dérivée [4], transforme les équations continues en équations discrètes et calcule la distribution de taille des cristaux ou particules (DTC) en chaque nœud d'un maillage prédéfini [5]. Le maillage peut être à pas de discrétisation fixe ou variable. La discrétisation de l'EBP consiste à discrétiser

la densité de bilan de population $n(L,t)$ en N_p éléments sur l'intervalle de taille $[L_0, L_{max}]$ avec un pas ΔL . Différents schémas de discrétisation peuvent être utilisés [6,7].

- Le schéma des différences finies en arrière (à gauche)
- le schéma des différences finies en avant (à droite)
- le schéma des différences finies centrées

Les deux premiers schémas sont obtenus en se limitant à la dérivée première dans le développement de Taylor tandis que le dernier est déduit en allant jusqu'à la deuxième dérivée de Taylor.

La méthode des différences finies a l'avantage d'être très simple. Cependant, comme sa précision dépend fortement du maillage utilisé qui doit être aussi fin que possible, le nombre d'équations à résoudre devient plus important et, par conséquent, le temps de calcul est beaucoup plus long. En outre, de nombreux schémas de cette méthode montrent des instabilités pour l'EBP et rendent son application difficile dans le cas de la cristallisation [7].

4.3.2 Méthode des volumes finis

La méthode des volumes finis [8] a supplanté les méthodes classiques basées sur les différences finies dans le traitement des problèmes complexes et notamment tridimensionnels. Cette méthode consiste à diviser le domaine en plusieurs intervalles appelés volumes de contrôle. On étudie donc les volumes discrétisés au lieu des nœuds et on utilise la conservation des flux de chaque volume discrétisé.

Plusieurs chercheurs [9–11] ont utilisé cette méthode pour la résolution du bilan de population en cristallisation.

La méthode des volumes finis peut être utilisée dans la simulation du procédé de cristallisation mais ne présente pas d'intérêt pour le contrôle du procédé.

4.3.3 Méthode des caractéristiques

La méthode des caractéristiques est une technique mathématique de type géométrique particulièrement adaptée aux problèmes de transport et donc aux EDPs. Elle résout l'EDP du bilan de population (EBP) en déterminant les lignes caractéristiques le long desquelles l'EBP est réduite à un système d'équations différentielles ordinaires faciles à résoudre [12].

Dans le cas du bilan de population, la condition initiale exprimant la distribution de la population des cristaux est notée $n(L, 0)$. La nucléation correspondant à la formation de nucléis fraîchement formés

est donné par le terme $n(0, t)$. La résolution nécessite une discrétisation spatiale et temporelle qui peut s'effectuer à pas fixe ou à pas variable. On peut choisir par exemple, un pas fixe pour la variable espace et un pas variable pour le temps. Le pas variable est déterminé par rapport à la vitesse de croissance $G(t)$. Cette méthode présente un inconvénient similaire à la méthode des différences finies, pour obtenir une distribution de taille précise, le pas spatial doit être aussi fin que possible. Ceci, contrairement à la méthode des différences finies, n'entache pas sa rapidité de calcul.

4.3.4 Méthode des classes

La méthode des classes, développée par Hounslow et al. [13], Litster et al. [14] et Ramkrishna [1] et basée sur la discrétisation du bilan de population, est l'une des méthodes les plus utilisées en cristallisation car elle permet de simuler la distribution de taille des particules dans son ensemble. Elle constitue un moyen simple de transformer le bilan de population en N équations différentielles ordinaires en découpant l'intervalle de variation de la taille caractéristique L en N segments. Les solutions du système d'équations obtenu correspondent aux intégrales de la fonction de distribution en nombre, sur l'intervalle de taille considéré. Ce dernier peut être celui obtenu par l'expérience, par exemple par granulométrie laser, ou différent.

La méthode des classes est très efficace mais reste empirique dans le choix du nombre de classes. En effet, afin que la distribution calculée soit indépendante du nombre de classes choisi, il est recommandé de discrétiser le problème à l'aide d'un nombre de classes supérieur à 50 dans le cas de la nucléation et croissance cristalline, voire beaucoup plus si l'agrégation doit être prise en compte [6]. La méthode peut fournir à la simulation le même degré d'exactitude que les expériences [15,16].

4.3.5 Méthode des éléments finis

La méthode des éléments finis consiste à découper le domaine de taille en petits éléments, également appelés mailles, et à rechercher une formulation simplifiée du problème sur chaque élément. Elle ramène également l'EBP à un système d'EDO. Les systèmes d'équations pour tous les éléments sont ensuite rassemblés, ce qui forme une grande matrice. La résolution de ce système global donne la solution approximative au problème. La DTC est approximée par une combinaison linéaire des fonctions de base. Cette méthode a été employée pour résoudre l'EBP, comprenant des processus avec la croissance et l'agrégation simultanées [17,18] cependant, cette méthode exige a priori souvent la connaissance de la DTC résultante. Les inconvénients de ces méthodes incluent l'incapacité de capturer la discontinuité qui peut surgir le long du séparatif (courbe qui divise des états résultant des conditions initiales de ceux qui

résultent des conditions aux limites). Qamar et al. [19] ont montré que l'utilisation de la méthode des éléments finis au procédé de cristallisation, est difficile à mettre en œuvre et qu'elle se caractérise par un temps de calcul long.

4.3.6 Méthode de Monte Carlo

La méthode stochastique de Monte Carlo est l'une des méthodes les plus utilisées pour modéliser ou simuler la distribution de taille des particules [20,21].

Elle est basée sur le principe de suivi de l'évolution dynamique d'une population de particules extrêmement importante par le suivi d'une partie seulement de cette population. Il en résulte un ensemble d'équations stochastiques du bilan de population plutôt que des équations déterministes. L'inconvénient principal de cette méthode est que sa précision dépend en grande partie du nombre de particules de l'échantillon considéré [22] et son application dans le cas du bilan de population nécessite un temps de calcul trop long [10]. Marchisio et al. [23] ont utilisé cette méthode pour valider les calculs obtenus par la méthode des moments. D'autres chercheurs [24], abondant dans le même sens, ont effectué une comparaison entre les deux méthodes.

4.3.7 Méthode des moments

La méthode des moments est la technique de résolution de l'EBP la plus simple et la plus couramment citée dans la littérature [2,3]. C'est aussi la première méthode numérique proposée pour la résolution d'une EBP. Cette méthode est particulièrement intéressante lorsque la croissance est indépendante de la taille des cristaux mais perd sa simplicité pour les problèmes multidimensionnels [25].

Dans la méthode des moments, contrairement à la méthode de discrétisation, on ne s'intéresse pas à l'évolution de la distribution de taille des cristaux directement mais à ses propriétés à travers les moments. L'EBP est transformée en un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) lesquelles donnent la solution pour les moments de la distribution. La résolution de l'EBP consiste donc à résoudre le système en utilisant les méthodes de résolution des équations différentielles ordinaires [15]. Un inconvénient clair est le fait qu'il n'est pas possible de rechercher la distribution des moments étant donné que ce problème est mal conditionné [3].

La méthode des moments peut être employée dans la cristallisation batch, pour modéliser l'évolution temporelle du solide au cours de procédé [26]. Elle est basée sur l'idée de suivi des moments de distribution de taille des cristaux (DTC) et évite ainsi, le suivi individuel des particules. Choong et al. [27] l'ont par exemple utilisée pour l'élaboration de stratégies d'optimisation de procédés de cristallisation en batch ou

semi-batch.

L'utilisation des moments pour la résolution de l'équation du bilan de population pose le problème de la fermeture du système, autrement dit la représentation du système d'équations à l'aide d'un nombre fini de moments. Pour résoudre ce problème de fermeture, des méthodes sont proposées dans la littérature [28,29]. D'autres méthodes permettent également la reconstruction de la DTC avec les moments [29,30]. Dans le cas d'un procédé de cristallisation batch, le bilan de population peut être transformé par la méthode des moments en utilisant la définition suivante du moment d'ordre j où $j = 0...5$:

$$\mu_j = \int_0^{\infty} L^j n(L, t) dL \quad (4.3)$$

Cette définition du moment d'ordre j peut être reliée au moment d'ordre $j - 1$ par une série d'opérations mathématiques. Le système d'équations qui en résulte permet alors de modéliser le processus de cristallisation. Dans le cas de la croissance indépendante de la taille (hypothèse de McCabe), on obtient un système réduit de dimension finie.

Si l'expression du moment d'ordre j est dérivée par rapport au temps on obtient :

$$\frac{d\mu_j(t)}{dt} = \frac{d \int_{L_0}^{L_{max}} L^j n(L, t) dL}{dt} \quad (4.4)$$

Si ensuite, la dérivée et l'intégrale sont permutées on aboutit à la relation :

$$\frac{d\mu_j(t)}{dt} = \int_{L_0}^{L_{max}} L^j \frac{\partial n(L, t)}{\partial t} dL \quad (4.5)$$

Et en utilisant la relation du bilan de population 4.2 on obtient :

$$\frac{d\mu_j(t)}{dt} = - \int_{L_0}^{L_{max}} L^j G(t) \frac{\partial n(L, t)}{\partial L} dL \quad (4.6)$$

Après une intégration par partie de cette dernière nous avons :

$$\frac{d\mu_j(t)}{dt} = -([G(t)L^j n(L, t)]_{L_0}^{L_{max}} + jG(t)) \int_{L_0}^{L_{max}} L^{j-1} n(L, t) dL \quad (4.7)$$

Cette équation peut aussi s'écrire, en utilisant le fait que la distribution au-delà de la taille L_{max} est nulle, sous la forme :

$$\frac{d\mu_j(t)}{dt} = -0 + G(t)L_0^j n(L_0, t) + jG(t)\mu_{j-1}(t) \quad (4.8)$$

En utilisant ensuite la relation de la condition initiale :

$$n(L_0, t) = \frac{B_0}{G(t)} \quad (4.9)$$

On arrive finalement à la relation qui donne la dérivée du moment j , par rapport au temps, exprimée sous la forme suivante :

$$\frac{d\mu_j}{dt} = jG\mu_{j-1} + B_0L_0^j \quad (4.10)$$

Chaque moment individuel représente une propriété de la distribution de taille. Ainsi, Le nombre total des particules est donné par le moment d'ordre 0. La courbe donnant l'évolution du moment d'ordre 0 permet donc de connaître la distribution de taille en nombre de particules. Il en est de même pour le moment d'ordre 1 proportionnel à la longueur totale des particules. Le moment d'ordre 2, μ_2 est proportionnel à la surface et le moment d'ordre 3, μ_3 est proportionnel au volume et à la concentration du solide $C_s(t)$. Par ailleurs, à partir des moments, d'autres grandeurs telles que le diamètre moyen en nombre, en surface ou en masse peuvent être calculées.

La concentration simulée du solide, C_s est évaluée comme suit :

$$C_s(t) = \rho_c k_v \mu_3(t) \quad (4.11)$$

Le facteur de volume k_v dépend de la morphologie de la particule. En appliquant l'équation $\frac{d\mu_j}{dt}$ pour les quatre premiers moments d'ordre 0-3 et en utilisant l'équation du bilan matière [Équation 4.11](#) on obtient le système d'équations différentielles ordinaires suivant qui peut être résolu aisément :

$$\frac{d}{dt}\mu_0(t) = B_0 \quad (4.12)$$

$$\frac{d}{dt}\mu_1(t) = G\mu_0(t) \quad (4.13)$$

$$\frac{d}{dt}\mu_2(t) = 2G\mu_1(t) \quad (4.14)$$

$$\frac{d}{dt}\mu_3(t) = 3G\mu_2(t) \quad (4.15)$$

$$\frac{d}{dt}C(t) = 3\rho_c k_v G\mu_2(t) \quad (4.16)$$

Puisque $C_s(t)$ est mesurable et proportionnelle à $\mu_3(t)$, on peut considérer que la sortie est $\mu_3(t)$. Ce système étant complet, nous pouvons calculer l'évolution des variables d'états $\mu_j(t)$, $C_s(t)$ et $C(t)$.

Pour obtenir une DTC complète, on doit faire intervenir un nombre de moments plus important et donc un système avec beaucoup plus d'équations. Ce qui augmente évidemment la complexité de résolution du système et constitue le principal inconvénient de cette méthode.

4.3.8 Méthode des lignes

La méthode des lignes est considérée comme une méthode de différence finie spéciale, mais plus efficace en termes de précision et de temps de calcul que la méthode des différences finies régulières. Il

s'agit essentiellement de discrétiser une équation différentielle donnée en une ou deux dimensions tout en utilisant une solution analytique dans la direction restante. La méthode des lignes a le mérite à la fois de la méthode des différences finies et de la méthode analytique [31]. En outre, la méthode des lignes possède les propriétés suivantes qui justifient son utilisation :

- Efficacité de calcul : le caractère semi-analytique de la formulation conduit à un algorithme simple et compact, qui donne des résultats précis. Avec moins d'effort de calcul que d'autres techniques.
- Stabilité numérique : en séparant la discrétisation de l'espace et du temps, il est facile d'établir la stabilité et la convergence pour un large éventail de problèmes.
- Effort de programmation réduit : en utilisant les solveurs d'équations différentielles ordinaires (EDO) bien documentés et fiables, l'effort de programmation peut être considérablement réduit.
- Temps de calcul réduit : puisque seule une petite quantité de lignes de discrétisation est nécessaire dans le calcul, il n'est pas nécessaire de résoudre un grand système d'équations ; Par conséquent, le temps de calcul est petit.

L'utilisation de la méthode des lignes implique habituellement les cinq étapes de base suivantes :

- Division de la région de solution dans des couches.
- Discrétisation de l'équation dans une direction de la même coordonnée.
- Transformation pour obtenir des équations ordinaires découplées.
- Transformation inverses et introduction des conditions aux limites.
- Solution des équations.

La méthode de lignes (MOL) consiste à discrétiser le domaine spatial et de remplacer l'EDP par un système d'équations différentielles ordinaires (EDOs), pour lesquelles des intégrateurs efficaces ont été développés [32–34].

Pour illustrer cette procédure, nous considérons la solution de la méthode des lignes de l'équation du bilan de population donné par l'Équation 4.2.

Nous devons d'abord remplacer la dérivée spatiale n_L par une approximation algébrique. Dans ce cas, nous utiliserons une différence finie (DF) telle que :

$$n \approx \frac{n_i - n_{i+1}}{\Delta L} \quad (4.17)$$

Alors l'approximation de la méthode des lignes de l'Équation 4.2 est :

$$\frac{dn_i}{dt} = -G \frac{n_i - n_{i+1}}{\Delta L} \quad (4.18)$$

avec : $1 \leq i \leq M$ dans la quelle i représente le nombre d'EDOs.

Cette transformation d'une EDP de l'Équation 4.2, à un système d'EDOs représentées par l'Équation 4.18 illustre l'essence même de la méthode des lignes, à savoir la substitution des dérivées spatiales, dans ce cas n_L , de sorte que la solution d'un système d'EDOs se rapproche de la solution de l'EDP originale. Ensuite, pour calculer la solution de l'EDP, on calcule une solution au système d'approximation des EDOs. Mais avant d'envisager cette intégration par rapport à t , nous devons compléter la spécification du problème d'EDP. Puisque l'Équation 4.2 est du premier ordre en t et de premier ordre en L , elle nécessite les conditions initiales et aux limites. Celles-ci seront considérées comme suit :

$$n(L, t = 0) = f(L) \quad (4.19)$$

$$n(L = 0, t) = g(L) \quad (4.20)$$

Nous considérons maintenant brièvement l'intégration numérique des EDOs de l'Équation 4.2. Si la dérivée est approximée par les différences finies de premier ordre

$$\frac{dn_i}{dt} \approx -\frac{n_i^{t+1} - n_i^t}{\Delta t} + 0(\Delta t) \quad (4.21)$$

Alors les différences finies restent une approximation aux dérivées d'Équation 4.2

$$\frac{n_i^{t+1} - n_i^t}{\Delta t} = -G \frac{n_i^t - n_{i+1}^t}{\Delta L} \quad (4.22)$$

$$n_i^{t+1} = n_i^t - \left(G \frac{\Delta t}{\Delta L}\right) (n_i^t - n_{i+1}^t) \quad (4.23)$$

L'Équation 4.21 a une caractéristique importante, elle nous permet de déduire n_i^{t+1} explicitement. Ce procédé est nommé généralement la méthode vers l'avant d'Euler qui est la forme la plus fondamentale d'intégration d'EDO.

4.4 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre, dans un premier temps, l'équation du bilan de population dans le cas d'un cristalliseur discontinu agité, ensuite les différents schémas numériques de l'EBP afin de prédire l'évolution de ce qui se passe dans le cristalliseur durant le procédé de cristallisation et enfin le modèle mathématique global de la cristallisation. Dans cette partie, nous nous intéresserons particulièrement à la méthode des moments.

Bibliographie

- [1] D. Ramkrishna, *Population Balances Theory and Applications to Particulate Systems in Engineering*, Academic Press, USA, ISBN 0-12-576970-9, 2000.
- [2] H.M. Hulburt, S. Katz, *Some problems in particle technology*, Chem. Eng. Sci. 19 (1964) 555–574. doi :10.1016/0009-2509(64)85047-8.
- [3] A.D. Randolph, M.A. Larson, *Theory of Particulate Processes : Analysis and Techniques of Continuous Crystallization*, 2nd Ed., Academic Press, London, 1988.
- [4] K. Zhang, *Contrôle de l'évolution d'un procédé de cristallisation en batch gouverné par des équations aux dérivées partielles*, thèse de doctorat, Claude Bernard Lyon 1, 2011.
- [5] E. Godlewski, P.-A. Raviart, *Numerical approximations of hyperbolic systems of conservation laws*, Springer Science+Business Media, LLC, 2011.
- [6] H. Muhr, R. David, J. Villermaux, P. Jezequel, *Crystallization and precipitation engineering-VI. Solving population balance in the case of the precipitation of silver bromide crystals with high primary nucleation rates by using the first order upwind differentiation*, Chem. Eng. Sci. 51 (1996) 309–319. doi :10.1016/0009-2509(95)00257-X.
- [7] S. Kumar, D. Ramkrishna, *On the solution of population balance equations by discretization—I. A fixed pivot technique*, Chem. Eng. Sci. 51 (1996) 1311–1332. doi :10.1016/0009-2509(96)88489-2.
- [8] R.J. LeVeque, *Finite Volume Methods for Hyperbolic Problems*, 2002. doi :10.1017/CBO9780511791253.
- [9] D.L. Ma, D.K. Tafti, R.D. Braatz, *High-Resolution Simulation of Multidimensional Crystal Growth*, Ind. Eng. Chem. Res. 41 (2002) 6217–6223. doi :10.1021/ie010680u.
- [10] R. Gunawan, I. Fusman, R.D. Braatz, *High resolution algorithms for multidimensional population balance equations*, AIChE J. 50 (2004) 2738–2749. doi :10.1002/aic.10228.
- [11] S. Qamar, M.P. Elsner, I.A. Angelov, G. Warnecke, A. Seidel-Morgenstern, *A comparative study of high resolution schemes for solving population balances in crystallization*, Comput. Chem. Eng. 30 (2006) 1119–1131. doi :10.1016/j.compchemeng.2006.02.012.
- [12] S. Mubeen, S. Qamar, *Application of the Method of Characteristics to Population Balance Models*

Considering Growth and Nucleation Phenomena, (2014) 1853–1862.

[13] M.J. Hounslow, R.L. Ryall, V.R. Marshall, *A discretized population balance for nucleation, growth, and aggregation*, *AIChE J.* 34 (1988) 1821–1832. doi :10.1002/aic.690341108.

[14] J.D. Lister, D.J. Smit, M.J. Hounslow, *Adjustable discretized population balance for growth and aggregation*, *AIChE J.* 41 (1995) 591–603. doi :10.1002/aic.690410317.

[15] J. Sanyal, D.L. Marchisio, R.O. Fox, K. Dhanasekharan, *On the Comparison between Population Balance Models for CFD Simulation of Bubble Columns*, *Chem. Biol. Eng.* 44 (2005) 5063–5072.

[16] P. Marchal, R. David, J.P. Klein, J. Villiermaux, *Crystallization and precipitation engineering-I. An efficient method for solving population balance in crystallization with agglomeration*, *Chem. Eng. Sci.* 43 (1988) 59–67. doi :10.1016/0009-2509(88)87126-4.

[17] P. Singh, D. Ramkrishna, *Solution of Population Balance Equations*, *Comput. Chem. Eng.* 1 (1977) 23–31.

[18] M. Nicmanis, M.J. Hounslow, *Finite-element methods for steady-state population balance equations*, *AICHE J.* 44 (1998) 2258–2272. doi :10.1002/aic.690441015.

[19] S. Qamar, I. Hussain, A. Seidel-Morgenstern, *Application of discontinuous Galerkin scheme to batch crystallization models*, *Ind. Eng. Chem. Res.* 50 (2011) 4113–4122. doi :10.1021/ie1020427.

[20] H. Zhao, C. Zheng, Monte Carlo solution of wet removal of aerosols by precipitation, *Atmos. Environ.* 40 (2006) 1510–1525. doi :10.1016/j.atmosenv.2005.10.043.

[21] H. Briesen, *Hierarchical Characterization of aggregates for Monte Carlo simulations*, *AIChE J.* 52 (2006) 2436–2446. doi :10.1002/aic.10881.

[22] D. Meimaroglou, C. Kiparissides, *Monte Carlo simulation for the solution of the bi-variate dynamic population balance equation in batch particulate systems*, *Chem. Eng. Sci.* 62 (2007) 5295–5299. doi :10.1016/j.ces.2006.11.032.

[23] D.L. Marchisio, R.O. Fox, *Computational Models for Polydisperse Particulate and Multiphase Systems*, 2013. doi :10.1017/CBO9781139016599.

[24] D. Meimaroglou, A.I. Roussos, C. Kiparissides, *Dynamic evolution of the particle size distribution in particulate processes*, in : *IFAC Proc. Vol.*, IFAC, 2006 : pp. 661–666. doi :10.3182/20060402-4-BR-2902.00661.

[25] J. Su, Z. Gu, Y. Li, S. Feng, X. Yun Xu, *Solution of population balance equation using quadrature method of moments with an adjustable factor*, *Chem. Eng. Sci.* 62 (2007) 5897–5911. doi :10.1016/j.ces.2007.06.016.

[26] Mesbah, *Optimal Operation of Industrial Batch Crystallizers : A Nonlinear Model-based Control Approach*, 2010.

[27] K.L. Choong, R. Smith, *Novel strategies for optimization of batch, semi-batch and heating /cooling*

- evaporative crystallization*, Chem. Eng. Sci. 59 (2004) 329–343. doi :10.1016/j.ces.2003.09.024.
- [28] D.L. Marchisio, J.T. Piktorna, R.O. Fox, R.D. Vigil, *Quadrature method of moments for population balance equations*, AIChE. 49 (2003) 1266–1276. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aic.690490517/abstract>.
- [29] D.L. Marchisio, R.O. Fox, *Solution of population balance equations using the direct quadrature method of moments*, J. Aerosol Sci. 36 (2005) 43–73. doi :10.1016/j.jaerosci.2004.07.009.
- [30] A. Giaya, R.W. Thompson, *Recovering the Crystal Size Distribution from the Moment Equations*, AIChE J. 50 (2004) 879–882. doi :10.1002/aic.10084.
- [31] M.N.O. Sadiku, C.N. Obiozor, *A simple introduction to the method of lines*, Int. J. Electr. Eng. Educ. 37 (2000) 282–296. doi :10.7227/IJEEE.37.3.8.
- [32] W.E. Schiesser, *The numerical method of lines. Integration of partial differential equations*, 1st Ed., Academic Press, San Diego, 1991.
- [33] L.F. Shampine, I. Gladwell, S. Thomson, *Solving ODE with Matlab*, Cambridge University Press, 2003.
- [34] G. Griffiths, W.E. Schiesser, *Traveling Wave Analysis of Partial differential Equations. Numerical and analytical Methods with Matlab and Maple*, Academic Press, 2011.

Chapitre 5

Etude de la cristallisation de l'acide citrique anhydre

5.1 Introduction

Le processus de cristallisation est gouverné par deux étapes principales : la nucléation et la croissance des cristaux. La force motrice pour ces deux étapes est la sursaturation définie comme la différence entre la concentration actuelle du soluté dissout et la concentration à saturation (solubilité). La région entre la courbe de solubilité et la courbe de sursaturation (début du phénomène de nucléation), appelée largeur de la zone métastable (LZM), définit une fenêtre opératoire durant le processus de cristallisation [1]. La largeur de la zone métastable est influencée par différents paramètres tels que la vitesse de refroidissement, la composition du solvant, la vitesse d'agitation et la présence d'impuretés [2]. Une modélisation précise des cinétiques de cristallisation, en particulier de la courbe de solubilité, de la zone métastable et de la nucléation, est un prérequis à la conception et à la commande d'un processus de cristallisation donné [3].

Dans ce chapitre, nous étudions, la cinétique de cristallisation du système acide citrique-eau à l'aide d'un cristalliseur discontinu (batch) par refroidissement simple. La caractérisation de tout processus de cristallisation commence par la détermination de la solubilité et de la largeur de la zone métastable du système étudié. Leur connaissance dans tout l'intervalle de composition et de température est indispensable et plusieurs techniques de mesure expérimentales peuvent être utilisées [2,4-7]. Dans ce travail, le point de nucléation et la solubilité à différentes concentrations de soluté ont été mesurés par une sonde ultrasons, tandis que la solubilité a été également déterminée à l'aide d'un réfractomètre. Plusieurs

approches théoriques ont été suggérées pour calculer les paramètres cinétiques de nucléation connaissant la largeur de la zone métastable [8–11]. Ici, l'approche classique de Nývlt [8] a été utilisée.

La cristallisation de l'acide citrique monohydrate a été largement étudiée, mais peu de recherches se sont intéressées à la forme anhydre. Laguerie et al. [12] ont déterminé la solubilité ainsi que d'autres propriétés physiques de solutions aqueuses d'acide citrique monohydrate (ACM). Nývlt et Vaclavu ont, quant à eux, étudié la croissance cristalline d'un monocristal d'acide citrique monohydrate à 32 et à 12 °C [1]. L'ordre de croissance obtenu varie entre 1,9 à 2 selon les conditions opératoires. Laguerie et al. Angelino [13,14] ont ensuite étudié la cinétique de croissance de cristaux d'acide citrique monohydrate de taille supérieure à 1,4 millimètre dans un lit fluidisé à 25 °C, ils ont trouvé un ordre de croissance égal à 1,04. D'un autre côté, Sikdar et al. [15] ont étudié des cristaux de très petite taille 70 μm de la même forme monohydrate (ACM) dans un cristalliseur agité et ont obtenu un ordre de croissance égal à 0,65. Bravi et al. [16] ont déterminé la solubilité et la cinétique de nucléation primaire de solutions pures et sélectivement impures de la forme monohydrate. Pour fournir une étude critique comparative concernant les données disponibles, ces auteurs ont étudié la croissance cristalline de ce solvate dans un cristalliseur à lit fluidisé ou dans la cellule d'un granulomètre laser, en utilisant des semences de taille intermédiaire entre celles adoptées par [13,15].

La cristallisation et le comportement de la dissolution du système acide citrique-eau a été également étudiée en utilisant le refroidissement programmé d'un cristalliseur discontinu isotherme [17]. Dans cette étude, la sursaturation et la turbidité de la solution mère ont été contrôlées en ligne en utilisant simultanément la spectroscopie infrarouge de transformée de Fourier en mode ATR (Réflectance Totale Atténuée) (ATR-FTIR) et un turbidimètre. Le diagramme de phase obtenu a montré une zone métastable très large. En outre les auteurs notent que la phase anhydre cristallise par refroidissement programmé tandis que la phase monohydrate est obtenue par cristallisation discontinue isotherme. D'autres auteurs [18] ont étudié la cristallisation isotherme ensemencée de solutions aqueuses d'acide citrique monohydrate, ainsi que la modélisation de la transition de phase de l'ACA en ACM à 15 °C (c-à-d, en dessous du point de transition du système). Plus récemment, Helmdach et al. [5] ont évalué l'applicabilité de la technique ultrasons dans la détermination de la solubilité et de la zone métastable de 12 composés organiques et inorganiques (pharmaceutiques y compris). Parmi ces substances l'acide citrique a montré une excellente applicabilité. Dans un autre travail de recherche, Helmdach et al. [19] ont démontré que la technique ultrasons, méthode robuste et peu onéreuse, permet non seulement la détection de la largeur de la zone métastable et le contrôle en ligne de la sursaturation, mais aussi le contrôle indirect de la transition de

phase du système acide citrique-eau.

La présente étude est consacrée à la détermination des cinétiques de cristallisation de solutions aqueuses d'ACA dans l'intervalle de température 34-60 °C. Dans cet objectif, les points de nucléation ont été mesurés par une sonde ultrasons alors que les points de solubilité ont été déterminés dans tout l'intervalle 15-60 °C à l'aide d'un réfractomètre. Les données expérimentales de solubilité ont été corrélées avec l'équation modifiée d'Apelblat [20]. L'enthalpie et l'entropie de dissolution, ainsi que l'énergie molaire de Gibbs des solutions du système ACA-eau ont été estimées en utilisant les paramètres de l'équation modifiée d'Apelblat.

Pour estimer les paramètres cinétiques de nucléation, connaissant la largeur de la zone métastable (LZM), diverses approches théoriques peuvent être utilisées [8–11]. Ici, l'approche classique de Nývlt [8] a été sélectionnée.

Les cinétiques de croissance cristalline du système ACA-eau ont été évaluées par deux méthodes. Dans la première, le profil de désursaturation est suivi en fonction du temps. Cette méthode, présentée par Garside et al. [21], utilisée également par H. Glade et al. [22] et par R. Mohan et al. [23], suppose qu'aucune nucléation ne se produit et que le changement de concentration en solution est seulement dû à la croissance cristalline. Dans la deuxième méthode, on se base sur l'observation de l'évolution de la taille caractéristique d'un cristal unique à différentes sursaturations dans une cellule microscopique. Les cinétiques de croissance cristalline ont été calculées par régression des données expérimentales obtenues suivant la relation empirique donnée par l'Équation 3.33.

5.2 Produits

L'acide citrique anhydre (2-hydroxy-1, 2, acide 3-tricarboxylique) (CAS : 77-92-9) de pureté 99,5% acheté chez Carl Roth GmbH + Co. KG (Karlsruhe, Allemagne) a été utilisé dans cette étude. L'eau distillée de pH = 6,4 a servi comme solvant. A température ambiante, l'acide citrique existe aussi bien sous forme anhydre que sous forme monohydrate. La forme anhydre diffère de la forme monohydrate en termes de solubilité, de biodisponibilité et de conditionnement. La transition polymorphique (pseudo-polymorphique) de la forme anhydre à la forme monohydrate s'effectue à une température comprise entre 34-36 °C [5–7]. En-dessous de 34 °C, l'acide citrique monohydrate (ACM) a une solubilité inférieure à celle de la forme anhydre (ACA) et est donc sous la forme thermodynamique stable, alors

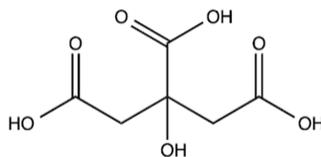


FIGURE 5.1 – Structure moléculaire de l'acide citrique.

qu'au-dessus de 34 °C la phase anhydre est plus stable [24–26].

5.3 Méthodes

5.3.1 Mesure de la solubilité

La solubilité correspond à la concentration en soluté dans une solution lorsque celle-ci se trouve à saturation à une température donnée. Pour mesurer la solubilité de l'acide citrique, des solutions saturées d'acide citrique sont préparées en accord avec les données de solubilité de Helmdach et al. [19] et chauffées pour assurer la dissolution complète de la phase solide. Des Epi-tubes de 2 mL sont alors remplis avec chacune des solutions précédentes. Dans l'intervalle de température 15-30 °C, les épi-tubes sont placés dans un cryostat et maintenus à une température de saturation constante pendant 12 heures. Dans la gamme de température 34-60 °C, un bloc de chauffage régulé en température et pouvant accueillir jusqu'à 18 Epi-tubes est utilisé [Figure 5.2](#). Ces derniers sont maintenus toute une nuit pour s'assurer que l'équilibre est bien établi. Dans les deux cas, si, on n'observe pas de cristaux au bout d'une heure, après avoir mis les tubes dans le cryostat ou le bloc de chauffage, des semences sont ajoutées et les échantillons sont agités de temps à autre. Les concentrations des échantillons sont alors mesurées au moyen d'un réfractomètre, en utilisant un étalonnage externe dont la corrélation est donnée par :

$$C = RI - \frac{1,3144}{0,1746} \quad (5.1)$$

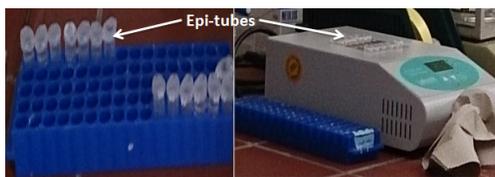


FIGURE 5.2 – Bloc de chauffage.

5.3.2 Mesure de la largeur de la zone métastable

La mesure de la largeur de zone métastable (LZM), à différentes vitesses de refroidissement, est effectuée dans un cristalliseur double enveloppe de 100 mL. Un thermo-cryostat externe est utilisé pour contrôler la température. L'agitation est assurée à l'aide d'un agitateur magnétique. La vitesse des ultrasons et la température de la solution préparée sont mesurées en utilisant une sonde à ultrasons (modèle LiquiSonic 30 immersion (2MHz, 0,1W) de SensoTech GmbH, Magdeburg, Allemagne). Le principe et le processus de mesure sont décrits en détail par Omar et al. [27]. Le montage expérimental mis en place est représenté en Figure 5.3. Les expériences sont menées dans la gamme de concentration 65-76% en poids d'acide citrique anhydre et dans l'intervalle de température 27-70 °C. Chaque solution est chauffée de manière à assurer une dissolution totale du soluté solide dans les conditions d'équilibre. Les vitesses de refroidissement utilisées pour déterminer la température de début de nucléation sont 5, 4, 3 et 2 K/h. La mesure de LZM s'effectue à l'aide de la sonde ultrasons in situ, qu'est combiné à un profil de température approprié, peut induire une cristallisation par refroidissement. Dans cette étude une corrélation d'étalonnage entre différentes concentrations de l'acide citrique, la vitesse des ultrasons et la température a été utilisée ($T = 14-61\text{ }^{\circ}\text{C}$; $v = 1677-1725\text{ m/s}$). Cette relation d'étalonnage, déjà déterminée par Helmdach et al. [28] pour l'acide citrique est la suivante :

$$C = 61076,61 - 176,59T - 70,65v + 0,1010Tv + 0,12T^2 + 0,02v^2 \quad (5.2)$$

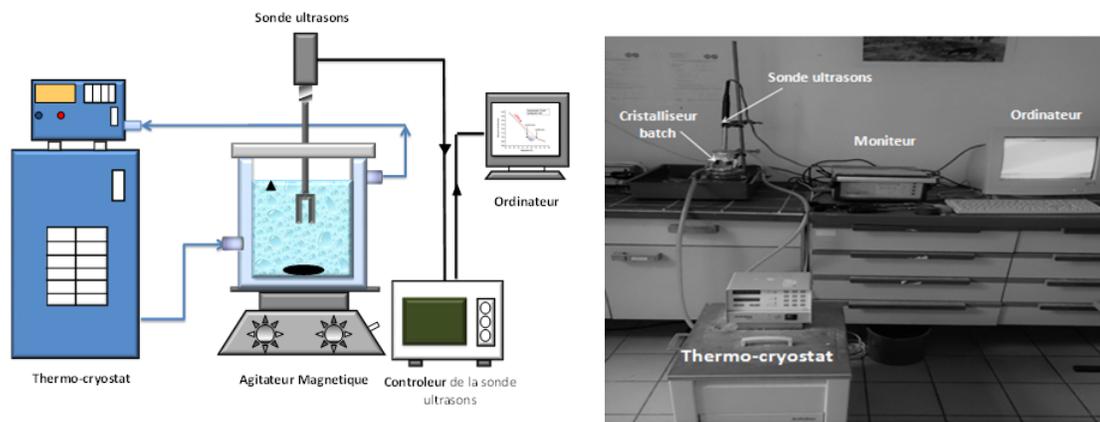


FIGURE 5.3 – Montage expérimental avec sonde ultrasons, contrôleur et agitateur magnétique.

5.3.3 Mesure de la croissance cristalline

5.3.3.1 Méthode de désaturation

Pour déterminer la vitesse de croissance de l'acide citrique dans l'eau, on mesure le profil de désaturation d'une solution ensemencée en fonction du temps dans un cristalliseur batch (discontinu). L'ensemencement doit se faire lorsque la solution se trouve dans la zone métastable pour éviter la nucléation [29].

Une solution saturée de concentration connue est chauffée lentement jusqu'à 40 °C et jusqu'à environ 10 K au-dessus du point de solubilité. La température est alors maintenue constante pendant une heure pour assurer la dissolution totale. Ensuite, la température est ajustée afin d'obtenir un certain degré de sursaturation. Alors, des semences de distribution de taille (DTC) connue (400-560 μm), préparées auparavant par tamisage, sont ajoutées à la solution saturée en agitation. Les variations de concentration et de température de la solution pendant un cycle de refroidissement, sont mesurées par la sonde ultrasons.

5.3.3.2 Evolution de la dimension d'un monocristal

Pour déterminer le taux de croissance d'ACA, on suit l'accroissement de taille d'un cristal unique (monocristal) placé dans une cellule microscopique (modèle BX-40F fabriqué par Olympus) équipé d'une caméra vidéo (modèle CF11/type KAPPA) connecté à un moniteur (modèle KX- 14CPI, Sony) et à un ordinateur pour faire fonctionner le logiciel de traitement et d'analyse d'images (Global Lab Image SP0550) [30]. Une solution saturée limpide est préparée selon les données déterminées dans le paragraphe 5.3.1 a été introduite dans une cellule microscopique contrôlée en température (voir Figure 5.4). La solution est refroidie à une température de saturation donnée de manière à assurer la sursaturation et un cristal est alors ajouté pour évaluer sa croissance. Différents degrés de sursaturation sont créés par ajustement de la température de sursaturation. Dans un tel dispositif cinq mesures sont nécessaires, sur différents monocristaux, pour obtenir une valeur moyenne du taux de croissance et garantir une bonne qualité des résultats. Cinq mesures permettent en effet d'avoir une marge d'erreur acceptable. Au cours de la croissance, un microscope numérique permet de prendre des images toutes les 20 secondes durant trois heures. Le logiciel de traitement d'image (Olympus) permet, d'après les données d'analyse fournies, d'évaluer le taux de croissance du cristal étudié.

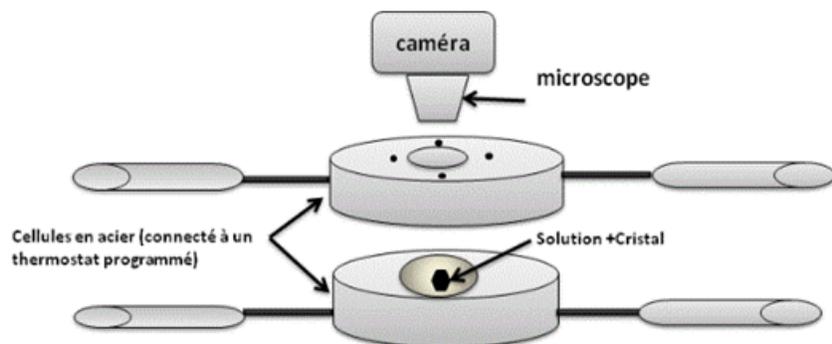


FIGURE 5.4 – Cellule de mesure de la croissance d'un monocristal.

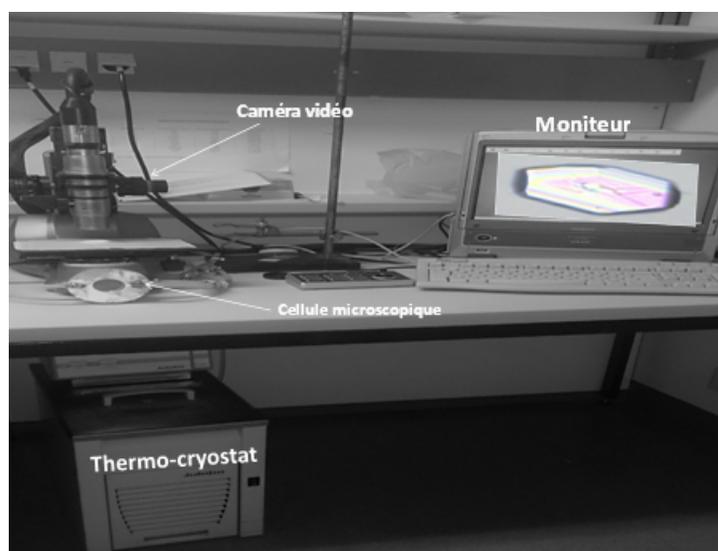


FIGURE 5.5 – Montage expérimental de la croissance d'un monocristal avec moniteur, cellule microscopique, caméra vidéo et thermo-cryostat.

5.4 Résultats et discussion

5.4.1 Solubilité

La variation de solubilité de l'acide citrique mesurée dans l'intervalle de température 15-60 °C est représentée sur la Figure 5.6. On peut constater, d'après la courbe, que la solubilité, de pente positive, peut être divisée en deux parties. Une première partie, pour une température inférieure à 34 °C correspondant à la forme monohydrate et une seconde partie, au-dessus de 34 °C, correspondant à la forme anhydre. Ces deux courbes ont été ajustées par les équations 5.3 et 5.4 pour l'ACM et l'ACA respectivement. Tous les

points de solubilité obtenus dans cette étude sont en très bon accord avec les données de la littérature [19].

$$C_{ACM} = 36,6607 + 0,95807T \quad (5.3)$$

$$C_{ACA} = 54,49011 + 0,36162T \quad (5.4)$$

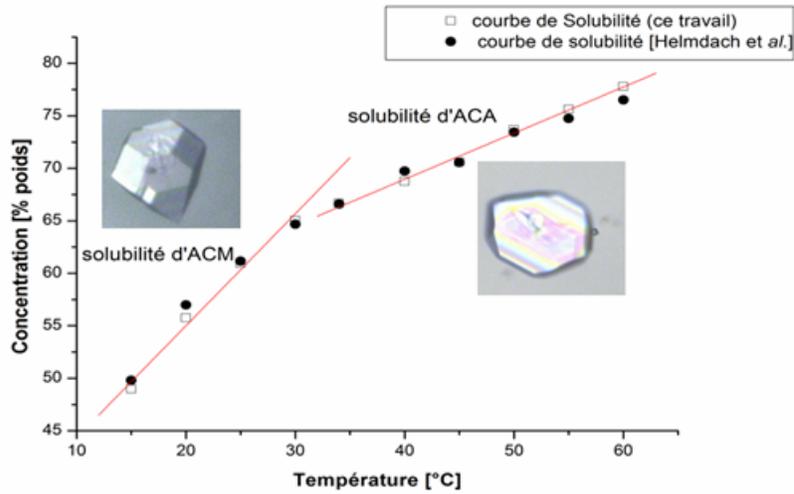


FIGURE 5.6 – Solubilité de l'acide citrique dans l'eau mesurée par réfractomètre.

5.4.1.1 Corrélation de la solubilité

De nombreux modèles thermodynamiques peuvent être utilisés pour corréliser les données expérimentales de solubilité. Dans cette étude le modèle modifié d'Apelblat, applicable aux solutions non idéales et aussi bien aux systèmes polaires qu'apolaires, a été choisi.

L'équation modifiée d'Apelblat [20] s'exprime par la relation suivante :

$$\ln x = A + \frac{B}{T} + C \ln T \quad (5.5)$$

Où x est la fraction du soluté dans la solution, R la constante des gaz parfaits, T la température absolue et A , B , C des paramètres ajustables de l'Équation 5.5. Ces derniers sont déterminés par régression non linéaire multiple des données expérimentales de solubilité en utilisant l'Équation 5.5 et présentés dans le tableau V.1. Pour décrire la validité du modèle d'Apelblat, la racine de déviation aux moindres carrés (RDMC) exprimée par l'équation suivante et donnée dans le Tableau 5.1 a été utilisée :

$$RDMC = \left[\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N (x_k^{calc} - x_k^{exptl})^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (5.6)$$

Où N est le nombre des points expérimentaux, x_k^{exptl} la valeur expérimentale de solubilité et x_k^{calc} celle calculée à partir de l'Équation 5.5.

TABLE 5.1 – Paramètres de l'équation modifiée d'Apelblat et résultats d'analyse d'erreur.

A	B	C	R^2	10^2 RDMC
-19,0209	0,5745	3,2216	0,9997	0,0719

5.4.1.2 Estimation de l'enthalpie et de l'entropie de dissolution et de l'enthalpie libre molaire de Gibbs

Les propriétés thermodynamiques, notamment l'enthalpie de dissolution ΔH_{sol} , l'entropie molaire ΔS_{sol} , et l'énergie molaire de Gibbs ΔG_{sol} peuvent être calculées par la forme modifiée d'équation d'Apelblat [31,32].

$$\Delta H_{sol} = R(-B + CT) \quad (5.7)$$

$$\Delta S_{sol} = R(A + C(1 + \ln T)) \quad (5.8)$$

$$\Delta G_{sol} = \Delta H_{sol} - T\Delta S_{sol} \quad (5.9)$$

TABLE 5.2 – Enthalpie molaire ΔH_{sol} , entropie molaire ΔS_{sol} et énergie de Gibbs molaire ΔG_{sol} .

$T(K)$	$\Delta H_{sol}(kJ.mol^{-1})$	$\Delta S_{sol}(kJ.mol^{-1}.K^{-1})$	$\Delta G_{sol}(kJ.mol^{-1})$
288	15,2742	0,0338	14,7669
293	15,5395	0,0347	14,8448
298	15,8047	0,0356	14,9138
303	16,0699	0,0365	14,9744
307	16,2820	0,0372	15,0169
313	16,6002	0,0382	15,0708
318	16,8654	0,0390	15,1069
323	17,1306	0,0399	15,1354
328	17,3958	0,04072	15,1563
333	17,6610	0,0415	15,1697

La comparaison entre les données de solubilité mesurées et calculées du système ACA-eau est donnée en Figure 5.7. On peut noter que l'équation d'Apelblat corrèle bien les données expérimentales de solubilité de ce système sur tout l'intervalle de température 313-333 K.

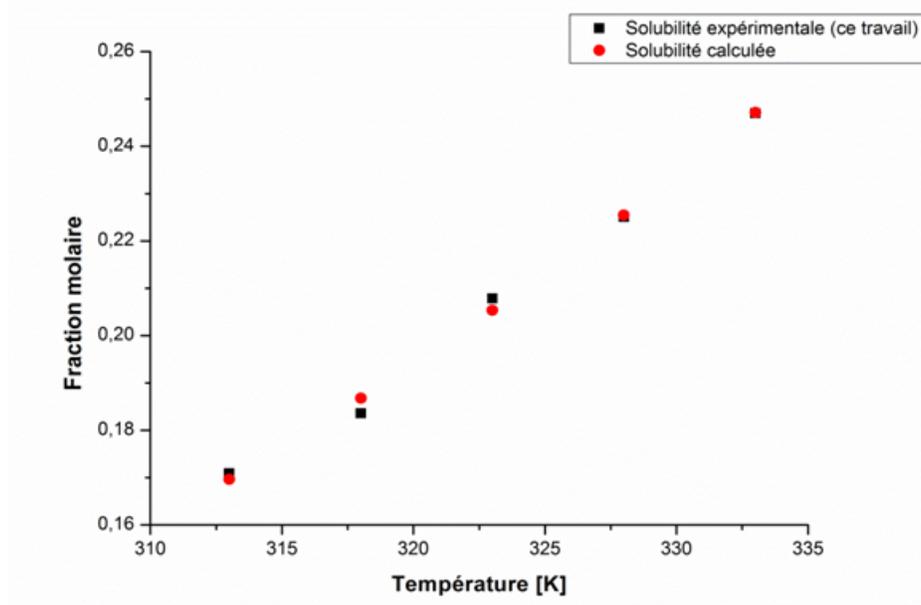


FIGURE 5.7 – Solubilité expérimentale et calculée par l'équation d'Apelblat de l'acide citrique en fonction de la température.

L'enthalpie molaire de la solution, estimée à 298,15 K dans ce travail ($15,80 \text{ kJ.mol}^{-1}$) est légèrement différente de celle obtenue par Apelblat [34] ($18,11 \text{ kJ.mol}^{-1}$) ou par Kruif [33] ($18,47 \text{ kJ.mol}^{-1}$) à la même température. Cet écart est dû à la différence observée entre les données expérimentales de solubilité obtenues dans ce travail et celles des autres auteurs [33–35].

5.4.2 Largeur de la zone métastable

Une solution à 71% en poids d'acide citrique anhydre (ACA) a été soumise à des cycles de refroidissement et de chauffage de 5 K/h, dans l'intervalle de température 32-50 °C. Au cours de cette expérience, les variations de la vitesse des ultrasons en fonction de la température ont été mesurées et sont présentées dans la Figure 5.8. On peut observer que la vitesse des ultrasons dans le milieu étudié diminue linéairement lorsque la température augmente. L'apparition de germes ou de nucléis au sein de la solution provoque un saut brusque dans le signal des ultrasons. Les points de solubilité peuvent être obtenus à partir de l'intersection des courbes à des températures plus élevées, lorsque la solution est réchauffée avec la même vitesse. La différence entre la température de saturation et la température de nucléation, pour une vitesse de refroidissement particulière donnée, fournit la largeur de la zone métastable. Les résultats obtenus pour cette zone métastable à partir d'une solution nonensemencée ACA-eau, présentés dans la Figure 5.9, montrent une bonne concordance avec ceux de la littérature.

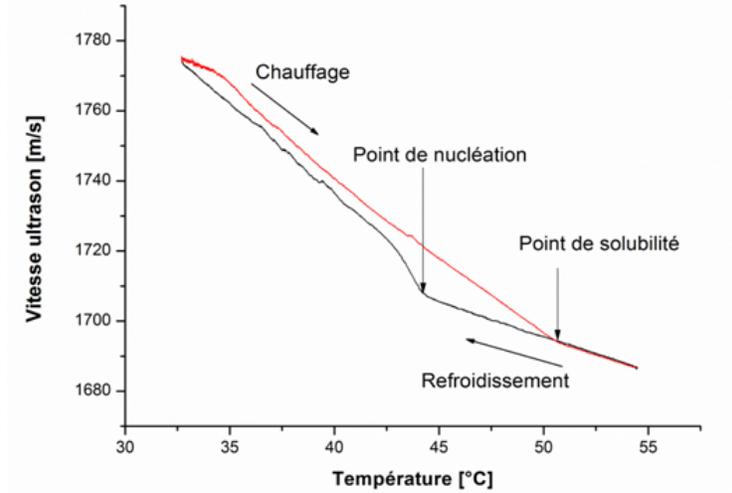


FIGURE 5.8 – Variation de la vitesse des ultrasons au cours de cycles de chauffage et de refroidissement.

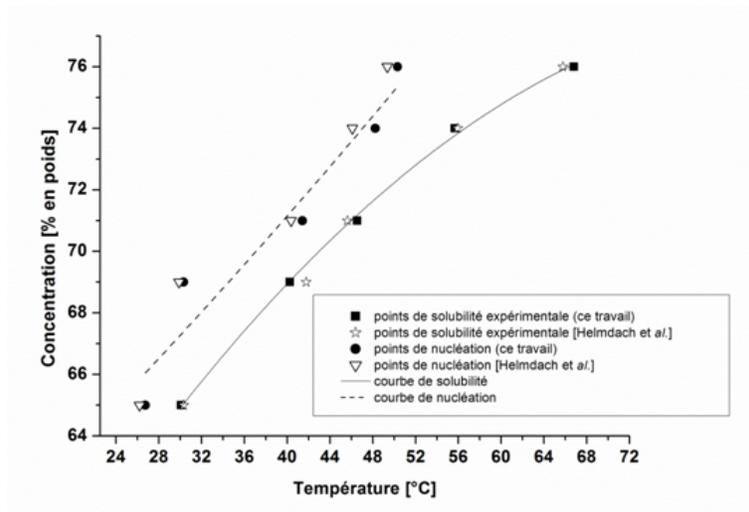


FIGURE 5.9 – LZM d'acide citrique dans l'eau à la vitesse de refroidissement 5 K/h.

5.4.2.1 Estimation des paramètres cinétiques de nucléation primaire

La largeur de zone métastable est directement liée à la cinétique de nucléation primaire. En se basant sur l'approche classique de Nývlt [8], exprimée par la relation 3.6, on peut déterminer les paramètres de nucléation primaire : m l'ordre de nucléation et K_m la constante de nucléation, en traçant $\log(b)$ en fonction de $\log \Delta T_{max}$. La pente de la courbe, représentée sur la Figure 5.10, donne l'ordre de nucléation m et sa valeur permet, à partir de l'ordonnée à l'origine, de calculer la constante de vitesse K_m . On constate que l'ordre de nucléation m a une valeur minimale par rapport au mécanisme de la nucléation primaire, qu'est généralement compris entre 5 et 15 [1]. L'équation de corrélation de la courbe obtenue est donnée

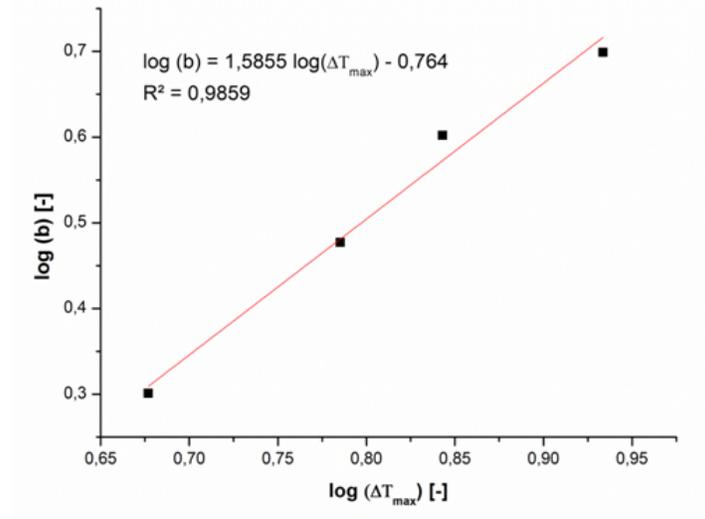


FIGURE 5.10 – Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour une solution de concentration 71% en poids d'ACA.

par :

$$\log(b) = 1,5855 \log(\Delta T_{max}) - 0,764 \quad (5.10)$$

5.4.3 Cinétique de croissance cristalline

5.4.3.1 Méthode de désaturation

Pour estimer la cinétique de croissance durant une cristallisation discontinue (batch) isotherme, la variation de la concentration de la solution d'une solution ensemencée, en fonction du temps est donnée par la courbe de désaturation représentée par la Figure 5.11. En utilisant la méthode de Garside [21], selon laquelle la courbe de désaturation peut être approximée par un polynôme de deuxième degré par rapport au temps, on obtient l'équation suivante :

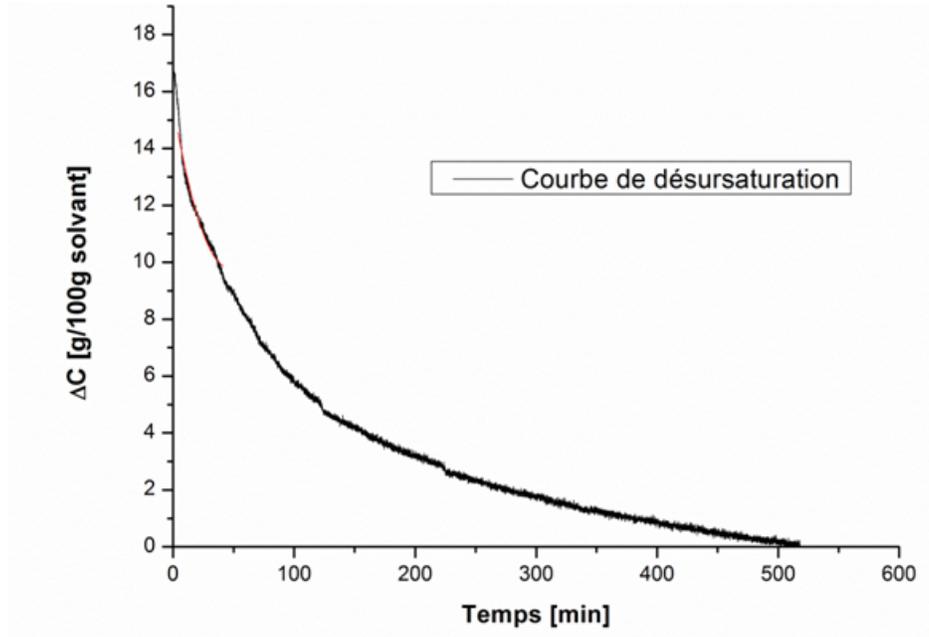
$$\Delta C = 0,01225t^2 - 0,51t + 17,05 \quad (5.11)$$

Les valeurs de A_{T0} ont été calculées en supposant les valeurs de g dans l'Équation 3.36. Pour chaque hypothèse, les valeurs calculées de A_{T0} , les constantes de vitesse de croissance K_g et k_g sont données dans le Tableau 5.3.

En comparant les courbes de désaturation déterminée dans cette étude et celle mesurée par Helmdach et al. [5], et la courbe de sursaturation déterminée dans cette étude, on peut en conclure que la vitesse de consommation de l'ACA est plus rapide que celle de la forme ACM.

TABLE 5.3 – Constante cinétique de croissance cristalline pour différentes valeurs de g .

G	$A_{T0}[cm^2/100gsolvant]$	$K_g[g/cm^2min(g/100gsolvant)^g]$	$k_g[cm/min(g/100gsolvant)^g]$
1,89	1540,83	$5,19 \times 10^{-5}$	$3,59 \times 10^{-5}$
2	1109,8	$5,28 \times 10^{-5}$	$3,64 \times 10^{-5}$
2.5	488,57	$2,9 \times 10^{-5}$	2×10^{-5}


 FIGURE 5.11 – Courbe de désursaturation mesurée par sonde ultrasons au cours d'un ensemencement isotherme à $T = 35 \text{ }^\circ\text{C}$.

5.4.3.2 Cinétique de croissance par cellule microscopique

La Figure 5.12 montre l'évolution de la dimension d'un monocristal d'acide citrique anhydre dans une cellule microscopique sur une durée de 3 heures. La vitesse de croissance du cristal est proportionnelle au niveau de sursaturation. Elle augmente lorsque les niveaux de sursaturation sont élevés et est donc plus lente pour des niveaux de sursaturation inférieurs. Les degrés de sursaturation dans la cellule microscopique, à différentes températures, sont mesurés au moyen d'un réfractomètre.

La sursaturation ΔC est la force motrice pour la croissance cristalline. Sa connaissance permet de calculer l'ordre du taux de croissance. Ce dernier, peut être déterminé pour l'ACA à différents niveaux de sursaturation et à titre d'exemple, celui correspondant à la sursaturation $\Delta C = 10,05 \text{ g/100g solvant}$ est représenté sur la Figure 5.12. Une régression non linéaire des taux de croissance cristalline mesurés selon la loi empirique exprimant la vitesse de croissance par la relation en puissance, l'Équation 3.33 donne par ajustements des résultats expérimentaux un ordre de croissance g de 1,8932 ($g \approx 2$) et une constante

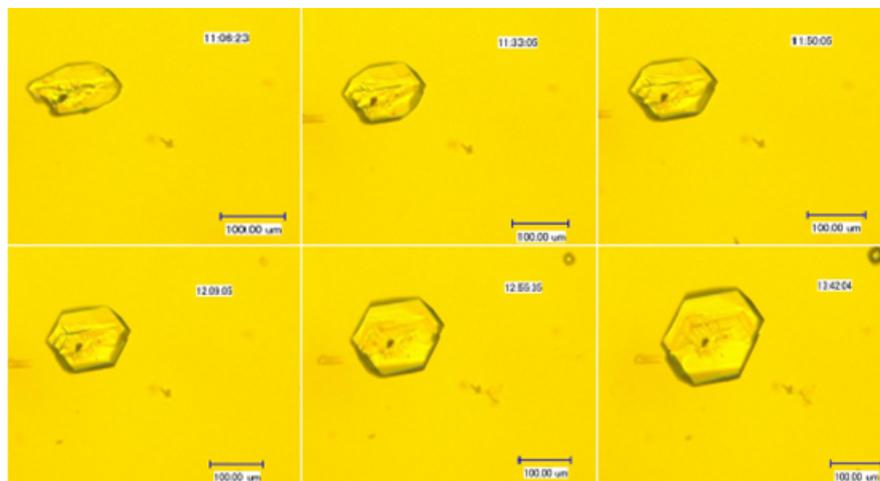


FIGURE 5.12 – Croissance cristalline d'un monocristal d'ACA dans une cellule microscopique ($T = 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta C = 10,05\text{ g}/100\text{g solvant}$).

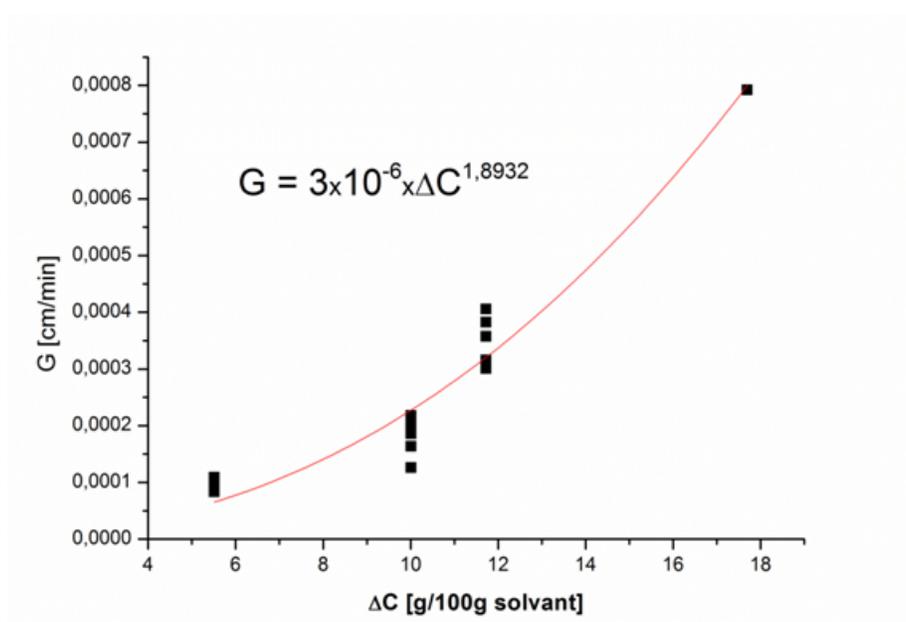


FIGURE 5.13 – Taux de croissance G en fonction de la sursaturation ΔC pour différents monocristaux d'ACA.

cinétique de croissance de 3×10^{-6} . L'ordre cinétique de croissance g est en bon accord avec la littérature qui rapporte que l'ordre global de croissance est généralement compris entre 0 et 2,5 [36]. Les mesures d'un monocristal sont importantes pour avoir un aperçu sur les mécanismes de croissance d'un cristal spécifique et pour valider les théories de croissance. Si on se base sur la plupart des modèles théoriques de croissance proposés dans la littérature, ce résultat est plausible [21]. Il est très probable que, en raison de la concentration élevée et de la viscosité élevée de la phase liquide, de telles limitations puissent avoir lieu. En conséquence, selon le mécanisme de croissance impliqué, cette valeur de l'ordre de croissance est attendue

[6]. La valeur du coefficient du taux de croissance d'ACA obtenue à l'aide de la cellule microscopique est plus petite que celle de l'acide citrique monohydrate (ACM) déterminé par Caillet et al. [6] dans un rapport de 10^{-1} . La croissance au sein de la cellule microscopique s'effectue dans une solution stagnante sans agitation et a donc lieu par convection naturelle tandis que la croissance de la suspension (solide+liquide), dans la méthode de désursaturation est gouvernée par l'agitation, ce qui explique pourquoi la vitesse de croissance obtenue par la seconde méthode est plus faible. On peut, par ailleurs, noter que la constante cinétique de croissance obtenue dans cette étude est plus faible que celle déterminée par Caillet et al. [6] dans le même rapport. Ces auteurs ont réalisé les expériences de croissance d'ACM dans des conditions isothermes à $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ et ont contrôlé la phase solide in situ par la spectroscopie Raman. Des profils de désursaturation, mesurés à partir de solutions ensemencées à différentes concentrations initiales, ont été utilisés pour estimer les paramètres du taux de croissance en utilisant une relation linéaire entre la concentration initiale et la vitesse de consommation du soluté.

5.5 Optimisation des paramètres cinétiques de cristallisation de l'acide citrique anhydre par résolution du bilan de population et la méthode des moments

Une des approches communément utilisée pour déterminer les cinétiques de nucléation et de croissance, en particulier dans la conception des cristalliseurs industriels, est l'utilisation de la modélisation par bilan de population. L'équation du bilan de population (EBP) est une équation différentielle aux dérivées partielles (EDP) de premier ordre et son intégration nécessite la discrétisation en taille et en temps. Cette dernière, cependant, est longue en temps de calcul. Aussi, pour faciliter la résolution numérique du bilan de population, on utilise, par exemple, la méthode des moments qui le réduit à un système d'équations différentielles ordinaires.

La cinétique de cristallisation a été étudiée pour l'acide citrique anhydre. Des expériences isothermes ensemencées de croissance de l'ACA-eau sont réalisées dans un cristalliseur batch par refroidissement pour les mesures de la courbe de désursaturation. Les paramètres (k_b , b , k_g , g) ont été déterminés par des relations empiriques à partir des résultats expérimentaux, en considérant les deux phénomènes de manière séparée.

Dans cette section, l'objectif est, non seulement l'optimisation des paramètres cinétiques de cristallisation mais aussi, l'exploitation de la résolution de l'équation de l'EBP par la méthode des moments pour obtenir certains aspects qui caractérisent la distribution de taille de cristaux telles que : le nombre, la taille, la surface et le volume.

5.5.1 Résolution du modèle de bilan de population (EBP) par la méthode des moments

Selon les hypothèses mentionnées précédemment (paragraphe 4.2) pour un cristalliseur discontinu (batch) parfaitement agité de volume constant, dans lequel la brisure, l'agglomération et la dispersion de la vitesse de croissance sont négligeables, l'équation du bilan de population pour une vitesse de croissance indépendante de la taille s'exprime comme suit :

$$\frac{\partial n(L, t)}{\partial t} + G(t) \frac{\partial n(L, t)}{\partial L} = 0 \quad (5.12)$$

Conditions initiale et aux limites :

$$n(0, t) = n^0 = \frac{B}{G} \quad (5.13)$$

$$n(L, 0) = n_s \quad (5.14)$$

n_s représente la distribution de densité de population des semences ajoutées à $t=0$ et G le taux de croissance des nucléis.

Parmi les paramètres de cristallisation, la concentration du soluté est celle qui peut être contrôlée expérimentalement. Le bilan matière fournit une relation entre le modèle et l'expérience, en terme de concentration qui peut être exploiter pour identifier les paramètres cinétiques pour un système donné.

La nucléation et la croissance des cristaux ont pour l'effet de réduire la concentration du soluté en solution. C'est dû au dépôt des molécules du soluté sur la surface des cristaux.

Le taux de variation du volume d'une seule particule due à la croissance est donné par

$$\frac{dv}{dt} = \frac{dL}{dt} \frac{dv}{dL} \quad (5.15)$$

$$\frac{dL}{dt} = G \quad (5.16)$$

avec

$$v = k_v L^3 \quad (5.17)$$

$$\frac{dv}{dL} = \frac{d}{dL} k_v L^3 \quad (5.18)$$

$$\frac{dv}{dt} = 3k_v L^2 G \quad (5.19)$$

L'augmentation de taille d'un cristal exprimée par la variation de sa masse peut être exprimée par :

$$\frac{dm_i}{dt} = 3\rho k_v L^2 G \quad (5.20)$$

Le taux global de consommation du soluté par toutes les particules est donné par :

$$\frac{dM}{dt} = \int_0^{\infty} n(L) \frac{dm_i}{dt} dL \quad (5.21)$$

Le bilan de matière peut être exprimé par :

$$\frac{dC}{dt} = -3\rho_c k_v G \int_0^{\infty} n(L) L^2 dL \quad (5.22)$$

C est la concentration massique, ρ_c est la densité de cristal, k_v le facteur de forme ou de volume convertissant L^3 en volume réel du cristal.

La croissance cristalline est également exprimée par une relation empirique simple généralement utilisée dans la conception des cristalliseurs industriels [38].

$$G = k_g (C(t) - C^*)^g \quad (5.23)$$

Les autres équations, constitutives et nécessaire au modèle sont, le taux de nucléation et le taux de croissance donnés comme suit :

$$B = k_b \Delta C^b \quad (5.24)$$

$$G = k_g \Delta C^g \quad (5.25)$$

Les paramètres de nucléation et de croissance, k_b , b , k_g , g peuvent être identifiés à partir des données expérimentales. Pour cela l'EBP doit être résolue par l'un des différents schémas numériques ([chapitre 4](#)). Dans cette étude, la méthode des moments a été utilisée et implémentée dans le logiciel MATLAB (2010). L'EBP étant réduite à une série d'équations différentielles ordinaires (EDO), représentant les moments de distributions en nombre, la résolution du système d'équations devient facile et rapide [39,40].

La méthode des moments est utilisée pour des processus particuliers, comme la cristallisation batch, afin de modéliser l'évolution temporelle du soluté solide pendant le processus. Elle est donc basée sur le seul suivi de la distribution de taille des cristaux, évitant ainsi le suivi individuel des particules.

Pour un processus homogène, on définit le moment d'ordre j de la distribution de taille des cristaux (DTC) notée $n(L)$ par l'Équation 4.3. Les quatre premiers moments ont une interprétation physique et chaque moment individuel représente, en effet, un aspect de la distribution des cristaux. Ainsi, le moment μ_0 d'ordre zéro est proportionnel au nombre total de particules, le moment μ_1 d'ordre 1 est proportionnel à la longueur (taille des particules), les moments μ_2 d'ordre 2 et μ_3 d'ordre 3 sont proportionnels à la surface et au volume des cristaux, respectivement. Les facteurs de forme (de surface) et de volume dépendent de la morphologie de la particule. Le bilan de population et le bilan de matière sont reliés par le troisième moment de la distribution de taille.

L'expression de la dérivée d'un moment d'ordre j par rapport au temps est donnée par :

$$\frac{d\mu_j(t)}{dt} = jG\mu_{j-1} + BL_0^j \quad (5.26)$$

La concentration simulée en soluté C_s peut être calculé par :

$$C_s = \rho_c k_v \mu_3 \quad (5.27)$$

Les quatre premiers moments de la distribution résultant de l'Équation 5.26 et l'Équation 5.32 du bilan matière constituent alors le système d'EDO à résoudre, représenté par :

$$\frac{d}{dt}\mu_0(t) = k_b(C(t) - C^*)^b \quad (5.28)$$

$$\frac{d}{dt}\mu_1(t) = k_g(C(t) - C^*)^g \mu_0(t) \quad (5.29)$$

$$\frac{d}{dt}\mu_2(t) = 2k_g(C(t) - C^*)^g \mu_1(t) \quad (5.30)$$

$$\frac{d}{dt}\mu_3(t) = 3(C(t) - C^*)^g \mu_2(t) \quad (5.31)$$

$$\frac{d}{dt}C(t) = 3\rho_c k_v(C(t) - C^*)^g \mu_2(t) \quad (5.32)$$

5.5.2 Résultats et discussion

Dans cette étude, l'approche de modélisation par l'équation de bilan de population a été appliquée à la cristallisation discontinue de l'ACA dans le cas d'une solution aqueuseensemencée et nonensemencée.

5.5.2.1 Calcul des moments

a) Cristallisation nonensemencée

Les conditions initiale et aux limites sont :

$$\mu_i(0) = 0 \text{ pour } i = 0, 1, 2, 3$$

$$C(0) = 215,5406 \text{ g/100g solvant}$$

La Figure 5.14 montre les quatre premiers moments de l'EBP des cristaux de l'ACA pour une cristallisation nonensemencée.

b) Cristallisationensemencée

$$\mu_i(0) = 0 \text{ pour } i = 1, 2, 3$$

Le moment d'ordre 0 reflète, dans la solutionensemencée, le taux de nucléation primaire calculé à partir de la relation 5.24.

Les conditions initiale et aux limites sont :

$$(\mu_0 = 3.0046 \times 10^3).$$

$$C(0) = 215,5406 \text{ g/100g solvant}$$

La Figure 5.15 présente les quatre premiers moments de l'EBP des cristaux de l'ACA pour une cristallisationensemencée.

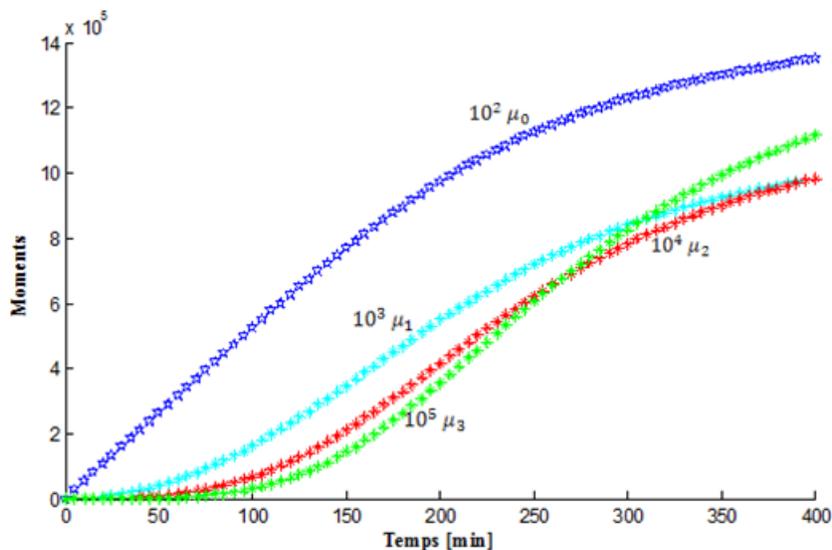


FIGURE 5.14 – Les quatre premiers moments de l'EBP des cristaux de l'ACA pour une cristallisation non ensemencée.

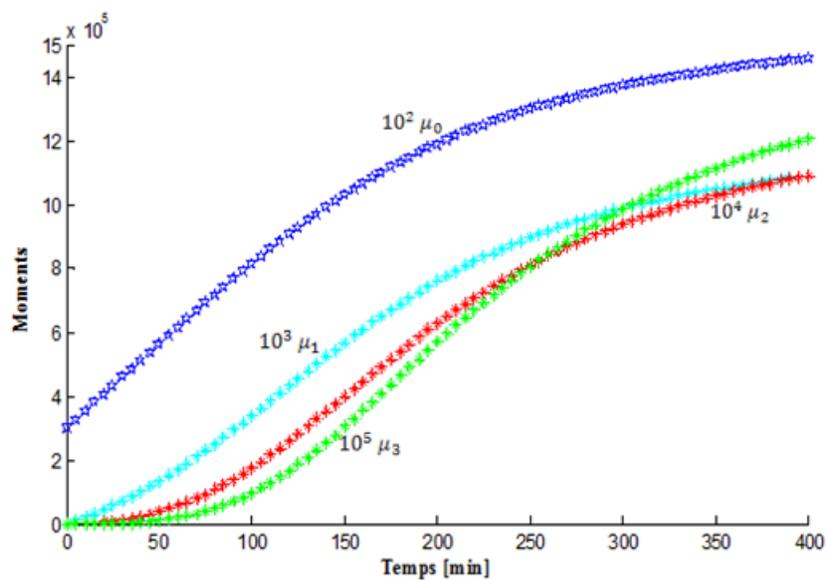


FIGURE 5.15 – Les quatre premiers moments de l'EBP des cristaux de l'ACA pour une cristallisation ensemencée.

5.5.2.2 Calcul du diamètre moyen

Grâce aux relations de proportionnalité liant les moments d'ordre 0, 1, 2, 3 et 4 et les propriétés de distribution de taille (nombre, taille, surface et volume), le calcul des grandeurs moyennes telles que le diamètre moyen en nombre, en surface et en masse peuvent être résumés selon le tableau 5.4.

TABLE 5.4 – Grandeurs moyennes.

DTC	Diamètre moyen
en nombre	$L_{1,0} = \frac{\mu_1}{\mu_0}$
en surface	$L_{3,2} = \frac{\mu_3}{\mu_2}$
en masse	$L_{4,3} = \frac{\mu_4}{\mu_3}$

La Figure 5.17 présente l'évolution du diamètre moyen exprimé en nombre et en surface, dans une cristallisation ensemencée et non ensemencée. On constate que l'augmentation du diamètre moyen en présence de semence est légèrement plus rapide que celle en absence d'ensemencement. On peut expliquer cette écart par la présence de semence qui favorise la croissance.

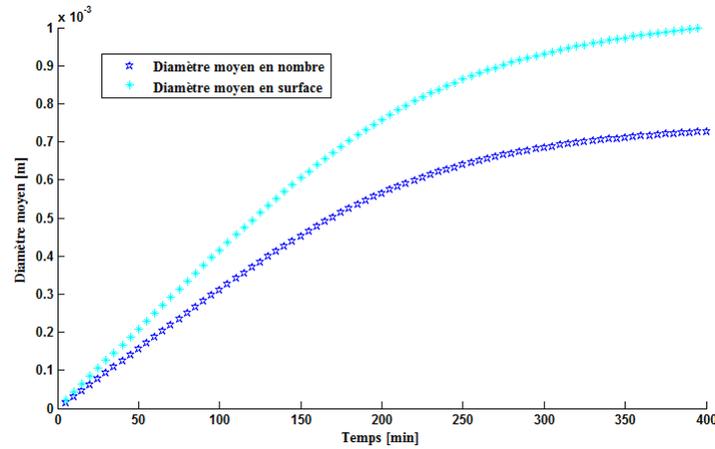


FIGURE 5.16 – Diamètre moyen en nombre et en surface dans une cristallisation d'ACA avec ensemencement.

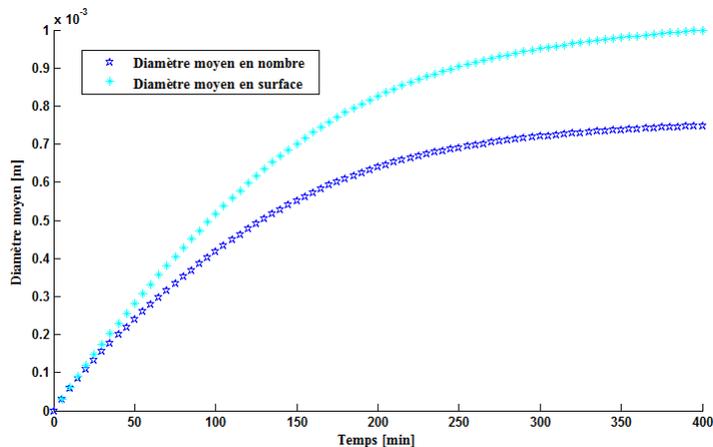


FIGURE 5.17 – Diamètre moyen en nombre et en surface dans une cristallisation d'ACA sans ensemencement.

5.5.2.3 Paramètres cinétiques optimaux

Pour estimer les cinétiques de cristallisation de l'ACA, à partir de la courbe de désursaturation mesurée, le bilan de population a été résolu par la méthode des moments. Les valeurs initiales des paramètres (b , k_b , g et k_g), nécessaires à l'optimisation ont été considérées comme celles calculées par le modèle théorique de Garside [21] (cf § 5.4.3.1). La résolution du bilan de population a été réalisée dans les deux cas,ensemencée et non ensemencé. Les équations du modèle peuvent être résolues par un algorithme d'optimisation. Dans notre cas l'algorithme lsqnonlin de Matlab (2010) a été utilisé. Ces valeurs simulées sont alors adaptées aux données expérimentales de concentration par un algorithme d'optimisation, qui consiste à minimiser la fonction objective suivante :

$$\phi = \sum_{i=1}^N (C_{exp} - C_{modèle})^2 \quad (5.33)$$

Le [Tableau 5.5](#) présente d'une part les paramètres cinétiques déterminés à partir de résultats expérimentaux et ceux obtenus par l'algorithme d'optimisation d'autre part.

TABLE 5.5 – Paramètres cinétiques expérimentaux et simulés.

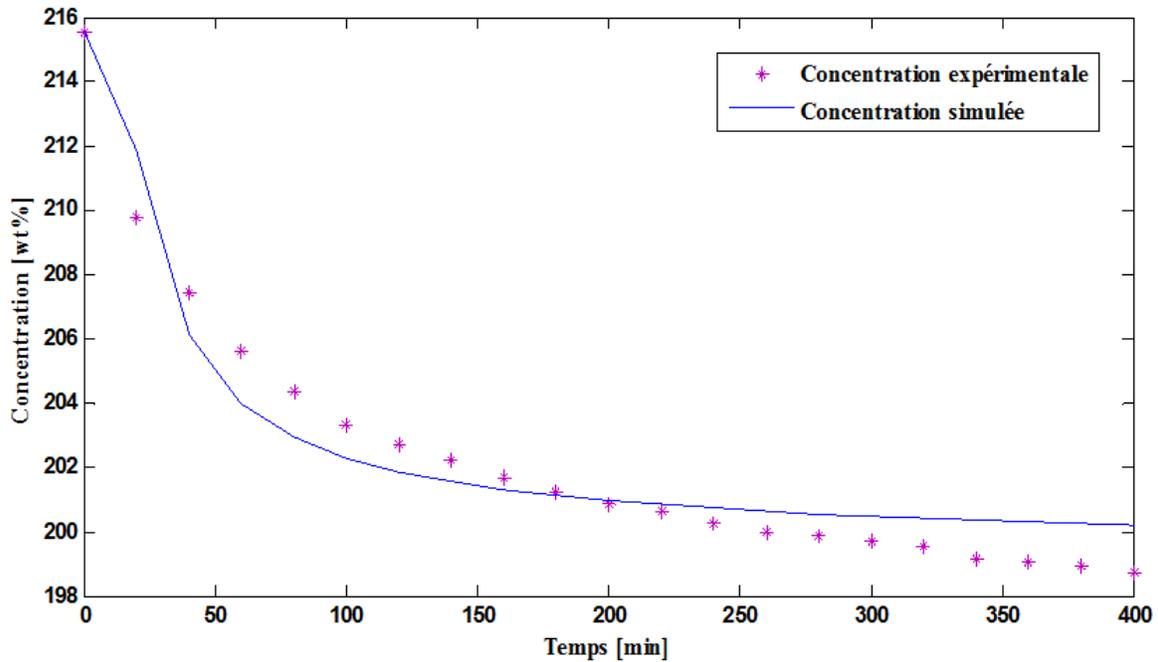
Paramètres cinétiques	Expérimental	Simulé
b	1,5855	1,6770
k_b	6×10^1	$5,6 \times 10^{-1}$
g	1,8932	2,91
k_g	3×10^{-6}	$3,64 \times 10^{-6}$

5.6 Conclusion

Dans ce chapitre, la cristallisation de solutions aqueuses d'ACA dans un cristalliseur batch par refroidissement a été étudiée. La solubilité, la LZM et le profil de désursaturation de l'ACA ont été déterminés expérimentalement.

Dans un premier temps, les paramètres cinétiques de nucléation primaire de l'ACA ont été estimés en utilisant les données expérimentales de la largeur de la zone métastable et l'équation de Nývlt.

Dans un deuxième temps, la cinétique de croissance cristalline a été déterminée par deux approches expérimentales différentes. La première consiste à déterminer la courbe de désursaturation d'une solution ensemencée isotherme. La deuxième repose sur le suivi de l'évolution de la taille d'un cristal unique (monocristal) dans une cellule microscopique à différents niveaux de sursaturation. Les coefficients du taux de croissance, obtenus par les deux procédés, sont dans un rapport de 10. Cette différence s'explique

FIGURE 5.18 – Courbe de désursaturation de l'ACA dans l'eau ($T= 35\text{ }^{\circ}\text{C}$).

par le fait que, la croissance dans une cellule microscopique (en absence d'agitation) est contrôlée par convection naturelle, alors qu'elle est contrôlée par l'agitation dans la suspension (liquide + solide).

En dernière partie, un modèle mathématique pour la cristallisation en batch de l'ACA a été établi en employant d'une part, les expressions empiriques de nucléation et de croissance et l'équation du bilan de population couplée avec le bilan matière, d'autre part. Les paramètres cinétiques de nucléation et de croissance ont été optimisés en minimisant l'écart entre les résultats simulés et les données expérimentales.

Bibliographie

- [1] J.W. Mullin, *Crystallization*, 4th Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford ; Boston, 2001.
- [2] J.Nývlt , *Kinetics of industrial crystallization*, 1984.
- [3] S. Titiz-Sargut, J. Ulrich, *Influence of Additives on the Width of the Metastable Zone*, *Crystal.* 2 (2002) 371–374. doi :10.1021/cg020011z.
- [4] A. Apelblat, *Citric acid*, Springer, 2014.
- [5] L. Helmdach, M.P. Feth, J. Ulrich, *Application of ultrasound measurements as pat tools for industrial crystallization process development of pharmaceutical compounds*, *Org. Process Res. Dev.* 19 (2015) 110–121. doi :10.1021/op4001803.
- [6] A. Caillet, N. Sheibat-Othman, G. Fevotte, *Crystallization of Monohydrate Citric Acid. 2. Modeling through Population Balance Equations*, *Cryst. Growth Des.* 7 (2007) 2088–2095. doi :10.1021/cg0606343.
- [7] A. Caillet, F. Puel, G. Fevotte, *In-line monitoring of partial and overall solid concentration during solvent-mediated phase transition using Raman spectroscopy*, *Int. J. Pharm.* 307 (2006) 201–208. doi :10.1016/j.ijpharm.2005.10.009.
- [8] J.Nývlt , *Kinetics of nucleation in solutions*, *J. Cryst. Growth.* 3-4 (1968) 377–383.
- [9] N. Kubota, *A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions*, *J. Cryst. Growth.* 310 (2008) 629–634. doi :10.1016/j.jcrysgro.2007.11.123.
- [10] K. Sangwal, *Novel Approach to Analyze Metastable Zone Width Determined by the Polythermal Method : Physical Interpretation of Various Parameters*, *Cryst. Growth Des.* 9 (2009) 942–950. doi :10.1021/cg800704y.
- [11] K. Sangwal, *A novel-self consistent Nývlt-like equation for metastable zone width determined by the polythermal method*, *Cryst. Res. Technol.* 44 (2009) 231–247. doi :10.1002/crat.200800501.
- [12] C. Laguerie, M. Aubry, J.P. Couderc, *Some physicochemical data on monohydrate citric acid solutions in water : solubility, density, viscosity, diffusivity, pH of standard solution, and refractive index*, *J. Chem. Eng. Data.* 21 (1976) 85–87. doi :10.1021/je60068a031.
- [13] C. Laguerie, G. Muratet, H. Angelino, *Choice of a Method for Determination of Crystal Growth rate*

- in a Fluidized Layer : Application to the Growth of Citric Acid Monohydrate Crystals* , Chem. Eng. J. 14 (1977) 17–25.
- [14] C. Laguerie, H. Angelino, *Comparison between Dissolution and Crystal Growth of Citric Acid Monohydrate in Fluidized Bed*, Chem. Eng. J. 10 (1975) 41–48.
- [15] S.K. Sikdar, A.D. Randolph, *Secondary Nucleation of Two Fast Growth Systems in a Mixed Suspension Crystallizer : Magnesium Sulfate and Citric Acid Water Systems*, AIChE J. 22 (1976) 110–117. doi :10.1002/aic.690220113.
- [16] M. Bravi, B. Mazzarotta, *Primary nucleation of citric acid monohydrate : Influence of selected impurities*, Chem. Eng. J. 70 (1998) 197–202. doi :10.1016/S1385-8947(98)00092-8.
- [17] H. Groen, K. Roberts, *Nucleation, growth, and pseudo-polymorphic behavior of citric acid as monitored in situ by attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopy*, J. Phys. Chem. B. (2001). 05 (43), pp 10723–10730. DOI : 10.1021/jp011128l
- [18] A. Caillet, A. Rivoire, J.M. Galvan, F. Puel, G. Fevotte, *Crystallization of monohydrate citric acid. 1. In situ monitoring through the joint use of raman spectroscopy and image analysis*, Cryst. Growth Des. 7 (2007) 2080–2087. doi :10.1021/cg060557b.
- [19] L. Helmdach, J. Ulrich, *Influence of the Solvent Composition on Crystallization of Citric Acid Measured By an Ultrasonic Device*, in : Aidic, 2011 : pp. 1–4. www.aidic.it/isic18/webpapers/13Helmdach.pdf.
- [20] A. Apelblat, E. Manzurola, *Solubility of ascorbic, 2-furancarboxylic, glutaric, pimelic, salicylic, and o-phthalic acids in water from 279.15 to 342.15 K, and apparent molar volumes of ascorbic, glutaric, and pimelic acids in water at 298.15 K*, J. Chem. Thermodyn. 21 (1989) 1005–1008. doi :10.1016/0021-9614(89)90161-4.
- [21] J. Garside, L.G. Gibilaro, N.S. Tavaré, *Evaluation of crystal growth kinetics from a desupersaturation curve using initial derivatives*, Chem. Eng. Sci. 37 (1982) 1625–1628. doi :10.1016/0009-2509(82)80031-6.
- [22] H. Glade, A.M. Ilyaskarov, J. Ulrich, *Determination of Crystal Growth Kinetics Using Ultrasonic Technique*, Chem. Eng. Technol. 27 (2004) 736–740. doi :10.1002/ceat.200403217.
- [23] R. Mohan, K.A. Boateng, A.S. Myerson, *Estimation of crystal growth kinetics using differential scanning calorimetry*, J. Cryst. Growth. 212 (2000) 489–499. doi :10.1016/S0022-0248(00)00309-2.
- [24] C. Laguerie, H. Angelino, *Comparison of Dissolution and Growth of Citric Acid Monohydrate Crystals in a Fluidized Bed*, Chem. Eng. J. (1975). 10(1) :41-48. DOI10.1016/0300-9467(75)88015-4
- [25] C. Laguerie, G. Muratet, H. Angelino, *Choice of a method for determining crystal growth rates in a fluidized bed : Application to the growth of acid crystals*, Chem. Eng. J. 14(1977) p17.
- [26] M. Bravi, B. Mazzarotta, *Primary nucleation of citric acid monohydrate : influence of selected impurities*, Chem. Eng. J. 70 (1998) 197–202. doi :10.1016/S1385-8947(98)00092-8.
- [27] W. Omar, J. Ulrich, *Application of ultrasonics in the on-line*

- determination of supersaturation*, Cryst. Res. Technol. 34 (1999) 379–389. doi :10.1002/(SICI)1521-4079(199903)34 :3<379 : :AID-CRAT379>3.0.CO ;2-Z.
- [28] L. Helmdach, M.P. Feth, J. Ulrich, *Online analytical investigations on solvent- , temperature- and water vapour-induced phase transformations of citric acid*, Cryst. Res. Technol. 47 (2012) 967–984. doi :10.1002/crat.201200215.
- [29] J. Klein, R. Boistelle, J. Dugua, *Cristallisation industrielle. aspects pratiques*, Tech. L'ingénieur. J2788 (1994).
- [30] M. Gougazeh, W. Omar, J. Ulrich, *Growth and dissolution kinetics of potassium sulfate in pure solutions and in the presence of Cr 3+ ions*, Cryst. Res. Technol. 44 (2009) 1205–1210. doi :10.1002/crat.200900318.
- [31] A. Apelblat, E. Manzurola, *Solubilities of L-aspartic, DL-aspartic, DL-glutamic, p-hydroxybenzoic, oanisic, p-anisic and itaconic acids in water from T=278 K to T=345 K*, J. Chem. Thermodyn. 29 (1997) 1527–1533. doi :10.1006/jcht.1997.0267.
- [32] A. Apelblat, E. Manzurola, *Solubilities of o-acetylsalicylic, 4-aminosalicylic, 3,5-dinitrosalicylic, and p-toluic acid, and magnesium-DL- aspartate in water from T=(278 to 348) K*, J. Chem. Thermodyn. 31 (1999) 85–91. doi :10.1006/jcht.1998.0424.
- [33] C.G. de Kruif, J.C. van Miltenburg, A.J.J. Sprenkels, G. Stevens, W. de Graaf, H.G.M. de Wit, *Thermodynamic properties of citric acid and the system citric acid-water*, Thermochim. Acta. 58 (1982) 341–354. doi :10.1016/0040-6031(82)87109-8.
- [34] A. Apelblat, *Enthalpy of solution of oxalic, succinic, adipic, maleic, malic, tartaric, and citric acids, oxalic acid dihydrate, and citric acid monohydrate in water at 298.15 K*, J. Chem. Thermodyn. 18 (1986) 351–357. doi :10.1016/0021-9614(86)90080-7.
- [35] A. Daneshfar, M. Baghlani, R.S. Sarabi, R. Sahraei, S. Abassi, H. Kaviyan, et al., *Solubility of citric, malonic, and malic acids in different solvents from 303.2 to 333.2K*, Fluid Phase Equilib. 313 (2012) 11–15. doi :10.1016/j.fluid.2011.09.033.
- [36] N.S. Tavaré, *Characterization of Crystallization Kinetics from Batch Experiments*, Sep. Purif. Rev. 22 (3) (1993) 93–210. doi :10.1080/15422119308544978.
- [37] L. Helmdach, M.P. Feth, J. Ulrich, *Application of Ultrasound Measurements as PAT Tools for Industrial Crystallization Process Development of Pharmaceutical Compounds*, Org. Process Res. Dev. (2013). doi :org/10.1021/op4001803 | Org.
- [38] A. Chan, *Crystallization Studies on a Bacillus licheniformis Alpha-amylase*, (2008).
- [39] H.M. Hulburt, S. Katz, *Some problems in particle technology*, Chem. Eng. Sci. 19 (1964) 555–574. doi :10.1016/0009-2509(64)85047-8.
- [40] J. Sanyal, D.L. Marchisio, R.O. Fox, K. Dhanasekharan, *On the comparison between population*

balance models for CFD simulation of bubble columns, Ind. Eng. Chem. Res. 44 (2005) 5063–5072. doi :10.1021/ie049555j.

[41] J. Sanyal, D.L. Marchisio, R.O. Fox, K. Dhanasekharan, *On the Comparison between Population Balance Models for CFD Simulation of Bubble Columns*, Chem. Biol. Eng. 44 (2005) 5063–5072.

[42] V. Alopaeus, M. Laakkonen, J. Aittamaa, *Solution of population balances by high order moment-conserving method of classes : reconstruction of a non-negative density distribution*, Chem. Eng. Sci. 63 (2008) 2741–2751. doi :10.1016/j.ces.2008.02.027.

Chapitre 6

Détermination des cinétiques de cristallisation du sulfate de potassium

6.1 Introduction

La connaissance de la courbe de solubilité, des points de nucléation et de la largeur de la zone métastable sont essentielles pour la conception et le contrôle d'un processus de cristallisation donné et pour l'estimation de paramètres cinétiques [1]. La cinétique de cristallisation peut être également déterminée par la mesure du temps d'induction défini comme le temps nécessaire à l'apparition des premiers nuclei détectables au sein de la solution, après la création de la sursaturation. Ce dernier, dépend de la même façon que la LZM, d'un certain nombre de paramètres, y compris la température, la concentration, le solvant et la vitesse d'agitation [2].

La LZM peut être déterminée en suivant les changements de propriétés de la solution et/ou de la phase solide. Parmi les propriétés dont les variations peuvent être exploitées pour la détection de la LZM, on peut citer à titre non exhaustif, la densité, la viscosité, la conductivité, la turbidité et l'indice de réfraction [3].

Le temps d'induction peut être déterminé par une procédure expérimentale simple qui nécessite d'établir au préalable la sursaturation de la solution et de la maintenir constante à l'aide d'un bain thermostaté. La détection des premiers nuclei peut alors être déterminée à l'aide d'un turbidimètre ou d'un conductimètre dans le cas des solutions ioniques. La valeur du temps d'induction dépend de la technique utilisée [4].

La cristallisation du sulfate de potassium a été largement étudiée dans la littérature [5–10] Certaines de ces études [11] ont abordé la cristallisation du sulfate de potassium en solution aqueuse par refroidissement

dans un cristalliseur continu (MSMPR) pour déterminer les cinétiques de croissance, d'autres [12] ont, par exemple, dans le même type de cristalliseur, étudié l'effet des surfactants sur la croissance du produit. En cristallisation discontinue, certains auteurs comme Lyczko et al. [13] ont étudié l'effet des ultrasons sur la nucléation primaire du sulfate de potassium en solution aqueuse par des mesures du temps d'induction et de la largeur de zone métastable. Le début de la nucléation a été détecté par des mesures de conductivité. D'autres auteurs tels que Gougazeh et al. [14] ont par exemple déterminé les cinétiques de croissance et de dissolution du sulfate de potassium en effectuant des mesures sur des monocristaux. Enfin, on peut, par ailleurs, citer les travaux de Kobari et al. [15, 16] qui ont utilisé la simulation par ordinateur de la limite de la zone métastable et du temps d'induction pour des solutionsensemencées [15] ou nonensemencées [16] de sulfate de potassium, en résolvant simultanément les équations du bilan de population et de matière par la méthode des moments.

Dans notre étude, en vue de déterminer les cinétiques de cristallisation du sulfate de potassium en solution aqueuse, nous avons mesuré, dans un premier temps, la largeur de la zone métastable et le temps d'induction. La LZM a été déterminée à cinq vitesses de refroidissement différentes en utilisant une sonde à ultrasons et une sonde de turbidité. Le temps d'induction a été mesuré au moyen d'une sonde 3D-ORM et l'effet du degré de sursaturation et de la température de saturation sur le temps d'induction mesuré a été étudié. Dans un deuxième temps, la sonde ultrasons, en tant que méthode indirecte précise et reproductible, a été utilisée pour déterminer la courbe de désursaturation en fonction du temps.

Les paramètres cinétiques de nucléation ont été obtenus à partir des données expérimentales de la LZM en utilisant la théorie classique de Nývlt [17]. Les données du temps d'induction ont été utilisées pour déterminer l'énergie interfaciale du sulfate de potassium en se basant sur la théorie classique de nucléation. Les profils de désursaturation ont permis, en combinaison avec le modèle de croissance linéaire, de déterminer les paramètres cinétiques de croissance.

6.2 Matériels et méthodes

6.2.1 Matériels

Le sulfate de potassium (Numéro CAS : 7778-80-5) est une poudre cristalline de formule brute K_2SO_4 , de masse molaire $172,259 \text{ g.mol}^{-1}$ et de formule développée donnée en (Figure 6.1). Il a une grande variété d'utilisations. Lorsqu'il est de pureté relativement faible, ce produit chimique peut être utilisé dans la fabrication d'engrais. Cependant, une plus grande pureté et d'autres propriétés particulières telles qu'une granulométrie spécifique sont nécessaires pour son utilisation dans les matériaux de construction (panneau mural de gypse), les armoiries, les réactifs analytiques, la fabrication de verre et les médicaments [18].

Le sulfate de potassium, utilisé dans ce travail, de pureté 99,5% a été acheté auprès de Carl Roth GmbH

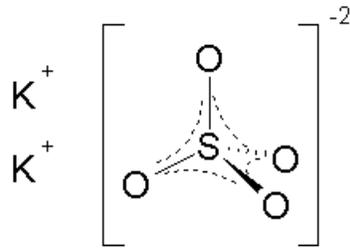


FIGURE 6.1 – Structure de la molécule du sulfate de potassium.

+ Co. KG (Karlsruhe, Allemagne). L'eau distillée de pH = 6,4 a servi comme un solvant.

6.2.2 Mesure de solubilité

Une solution saturée de sulfate de potassium a été préparée sur la base des données de solubilité publiées par Mullin [19]. Elle est ensuite chauffée pour s'assurer de la dissolution complète de la phase solide. Des Epi tubes de 2 mL, sont alors remplis de cette solution saturée et placés dans un cryostat à une température de saturation donnée. Si, au bout d'une heure, on n'observe aucune formation de cristaux, quelques semences sont ajoutées et les échantillons agités de temps à autre. Les solutions sont alors maintenues à température constante dans le cryostat pendant 12 heures. Ces expériences sont similaires à celles décrites dans le chapitre 5. L'intervalle de température de solubilité considéré est de 15 à 35 °C. Les concentrations mesurées, au moyen d'un réfractomètre, peuvent être corrélées à l'indice de réfraction à l'aide d'un étalonnage externe comme suit :

$$C = \frac{RI - 1,3311}{0,1073} \quad (6.1)$$

6.2.3 Mesure de la largeur de la zone métastable (LZM)

Les points de solubilité et de nucléation du sulfate de potassium constituant la largeur de zone métastable ainsi que le temps d'induction ont été déterminés conformément aux données disponibles dans la littérature [13].

6.2.3.1 Mesure par ultrasons

La mesure de LZM a été effectuée dans un cristalliseur à double enveloppe en verre de 100 mL en utilisant différentes vitesses de refroidissement (2, 3, 7, 15 et 20 K/h). La solution a été agitée en utilisant un agitateur magnétique et sa température a été contrôlée avec un thermostat externe (voir [Figure 5.3](#)). La vitesse ultrasons et la température de la solution préparée ont été mesurées en utilisant le capteur d'immersion LiquiSonic 30 modèle (2 MHz, 0,1 W) de SensoTech GmbH, Magdeburg, Allemagne. Cette sonde de mesure de la vitesse ultrasons et de la température a une précision de 0,01 m/s et 0,01 K respectivement. Le principe de mesure et le procédé sont décrits en détail par Omar et al. [20]. Dans ce travail, une corrélation d'étalonnage entre différentes concentrations du sulfate de potassium, la vitesse ultrasons et la température a été utilisée :

$$C = 214,8656 - 0,3037T - 0,4035v + 0,00017v^2 \quad (6.2)$$

6.2.3.2 Mesure de la turbidité

Les mesures de solubilité et de nucléation ont été réalisées à l'aide du système RS-10 (ITA Instruments KG Incentive S, Hettlenleidelheim Allemagne) [21]. Ce dispositif, représenté sur la [Figure 6.2](#), permet de réaliser jusqu'à six expériences simultanément, avec un contrôle indépendant de la température et de la vitesse d'agitation. La vitesse d'agitation peut varier de 350 à 1200 tr/min, tandis que la température peut être réglée à une température variant entre 243,15 et 423,15 K. En outre, la vitesse de refroidissement et de chauffage est de 5 K/min maximum. Les températures relatives aux points de nucléation et de solubilité sont mesurées en détectant les changements de turbidité dans les solutions grâce aux variations de température opérées à l'aide d'une sonde IR. Cette sonde IR est conçue comme une sonde de transmission miniature pour un fonctionnement dans la plage de longueur d'onde de 920-960 nm et avec une source lumineuse de 8 mm. La lumière traverse la solution du canal émetteur infrarouge vers le canal récepteur IR.

La turbidité en temps réel (le rapport de l'intensité de la lumière avant et après le passage de la solution) et la température des solutions sont collectées en connectant la sonde IR à la boîte multi-IR (code pièce ATS10232) et le capteur de température Multi-Temp 10 (code pièce ATS10001). L'unité IR et le module Multi-Temp 10 ont été connectés à l'ordinateur via le bloc de station de réaction STEM Integrity 10. La solution est refroidie jusqu'à l'apparition de la nucléation par un profil de température suivi d'un réchauffage jusqu'à la dissolution de toutes les particules. Le début de nucléation et de solubilité a été détecté par un capteur de turbidité.



FIGURE 6.2 – Station parallèle de réaction d’incitation avec un module de commande.

6.2.4 Mesure du temps d’induction

Le montage expérimental utilisé dans ce travail pour la détermination du temps d’induction est illustré sur la [Figure 6.3](#).

La nucléation est souvent caractérisée par le temps d’induction défini comme le temps qui s’écoule entre l’instant où l’on établit des conditions stables de sursaturation et celui où l’on détecte les premiers nuclei. Il devrait être lié au LZM, car le temps d’induction et la LZM reflètent la nucléation et sont inversement proportionnels à la sursaturation [19, 26] ont suggéré que la période du temps d’induction t_{ind} est inversement proportionnelle au taux de nucléation. Pour toutes les expériences, on a préparé des solutions de 300 mL à un taux de sursaturation donné, par dissolution du sulfate de potassium dans l’eau. Avant de mesurer le temps d’induction, la solution est préchauffée au-dessus de sa température de saturation pendant au moins 30 minutes pour assurer la dissolution complète de la phase solide. La solution limpide est ensuite refroidie jusqu’au niveau approprié de sous-refroidissement ΔT avec une vitesse de 2 K/min. La précision du temps d’induction mesuré est fortement liée au refroidissement rapide de la solution. Le moment auquel la solution a atteint le sous-refroidissement souhaité a été pris comme le temps zéro. La solution est ensuite maintenue à une température constante donnée jusqu’à ce que la nucléation apparaisse. À un certain moment, le nombre de cristaux détectés augmente. Le temps d’induction est compté à partir du moment où la température la plus basse est atteinte et reste stable jusqu’à ce que les premiers cristaux détectables apparaissent. Cette expérience, réalisée à l’aide d’une sonde 3D-ORM, est répétée pour différentes températures de saturation (35, 30, 25, 20 °C). En outre, pour plus de précision,

toutes les mesures, pour chaque température de saturation, sont répétées trois fois. La sonde 3D-ORM (mesure de réflectance optique tridimensionnelle) a été utilisée pour mesurer le temps d'induction et pour la concentration et les mesures de température le dispositif ultrasons a été utilisé. L'angle de la sonde 3D-ORM a une portée de 45 à 60 °C. La pointe de la sonde 3D-ORM doit être placée près de la paroi du cristalliseur double-enveloppe où un régime du flux ascendant peut être supposé. La sonde ultrasons est placée dans la moitié supérieure du volume de liquide.

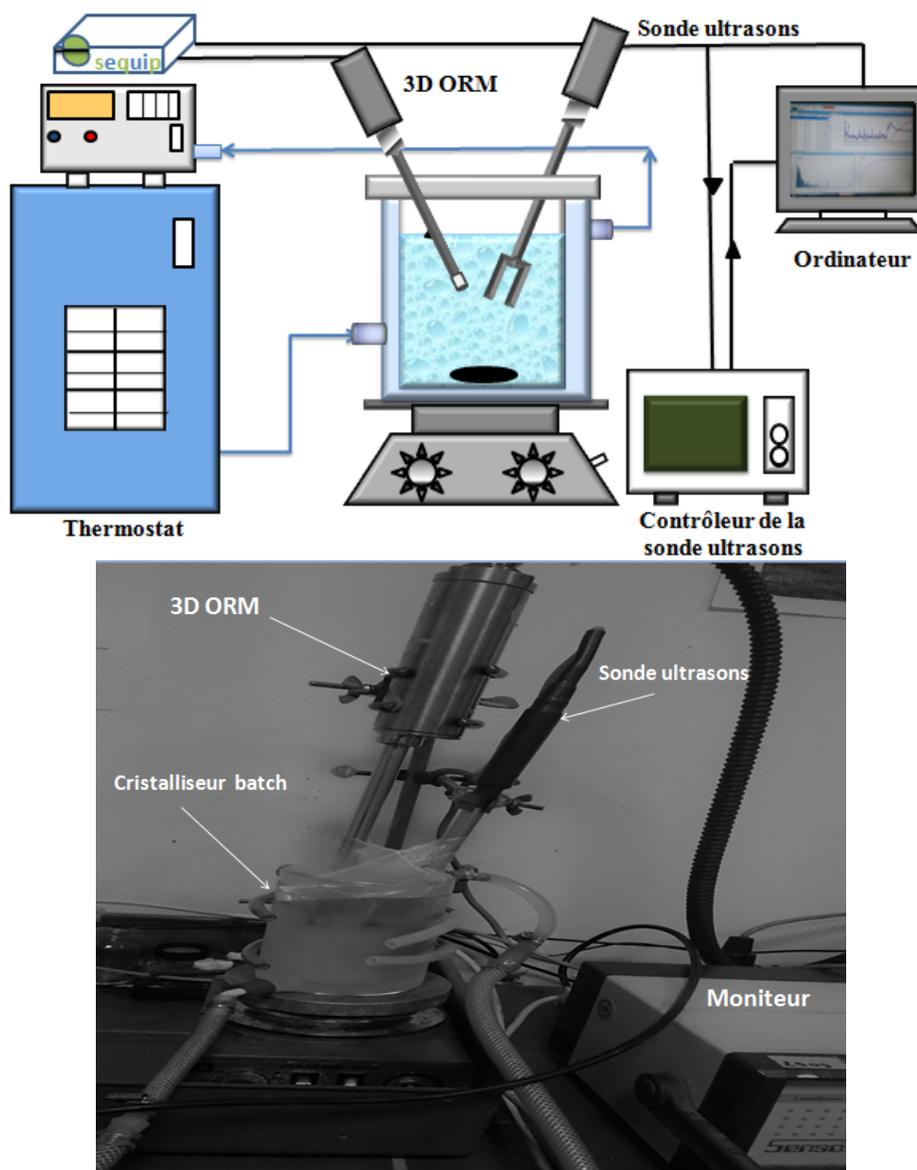


FIGURE 6.3 – Montage expérimental pour la mesure du temps d'induction avec sonde à ultrasons, 3D-ORM, contrôleur et agitateur magnétique.

6.2.5 Mesure de la vitesse de croissance

Glade et al. [23] ont démontré que la technique ultrasons peut être appliquée comme une méthode indirecte précise et reproductible pour la détermination de la courbe de désursaturation. Avant la réalisation des expériences de désursaturation, les courbes de saturation et de nucléation sont obtenues à l'aide de la sonde ultrasons. Ces mesures sont nécessaires pour s'assurer que la LZM est suffisamment large, que ses limites sont connues et qu'un ensemencement et des mesures de désursaturation sont appropriés dans cette zone.

Un ensemencement isotherme d'une solution aqueuse de sulfate de potassium, de concentration initiale connue (14,32% en poids), a été réalisé dans un cristalliseur batch. Les solutions résultantes ont été chauffées lentement jusqu'à 40 °C jusqu'à environ 5 K au-dessus du point de solubilité. La température a été maintenue constante pendant une heure pour s'assurer que tous les cristaux sont dissous. La température a été ensuite ajustée pour obtenir un certain niveau de sursaturation. Une semence de 0,1 g, préparée préalablement et possédant une DTC connue (250 – 355 μm), a été ajoutée à la solution saturée en agitation. Les variations de la concentration et de la température de la solution pendant un cycle de refroidissement du cristalliseur batch sont alors mesurées par la sonde ultrasons [24].

6.3 Résultats et discussion

6.3.1 Solubilité

La solubilité du sulfate de potassium a été mesurée sur le domaine de température de 15-35 °C et les résultats sont portés sur la [Figure 6.4](#). Comme on peut le constater, la courbe de solubilité présente une pente positive. Tous les points de solubilité obtenus dans cette étude sont en bon accord avec des données de littérature [13].

6.3.2 Largeur de la zone métastable (LZM)

Une solution de 0,12 g/g solvant a été soumise à des cycles de refroidissement et de chauffage de 3 K/h, dans la plage de 20 à 35 °C. Au cours de cette expérience, les variations de la vitesse ultrasons en fonction de la température ont été mesurées et sont présentées dans la [Figure 6.5](#). On peut noter que la vitesse ultrasons augmente linéairement avec l'augmentation de la température [20]. L'apparition de nuclei induit un saut brusque du signal ultrason. Les points de solubilité peuvent être obtenus à partir de l'intersection

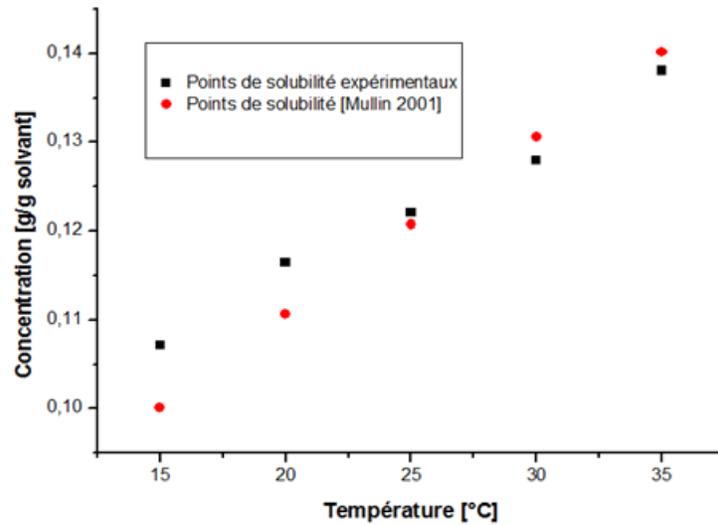


FIGURE 6.4 – Solubilité du sulfate de potassium dans l'eau mesurée par réfractomètre.

des courbes à des températures plus élevées, lorsque l'on réchauffe la solution avec la même vitesse.

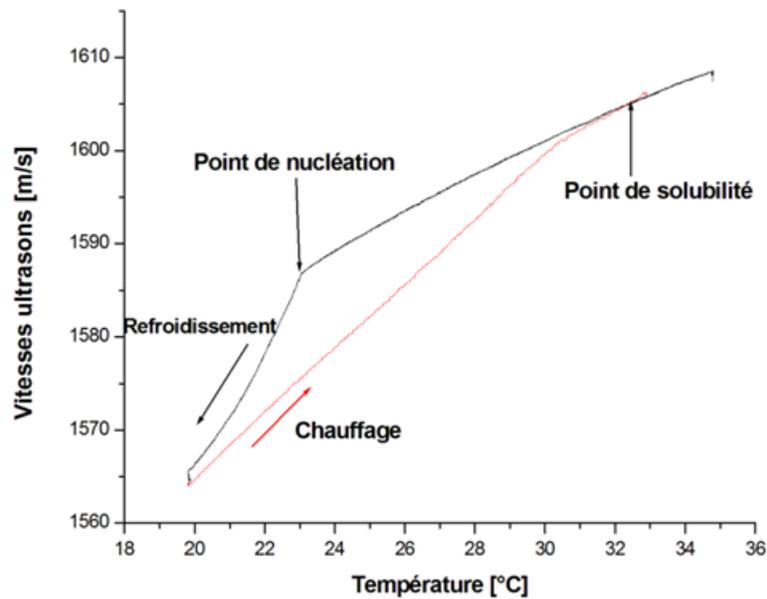


FIGURE 6.5 – Variation de la vitesse de propagation des ultrasons pendant les cycles de chauffage et de refroidissement (0,12 g/g, 3 K/h).

La variation soudaine de la valeur de la turbidité de la solution reflète l'apparition ou la disparition des nuclei. Un cycle expérimental est montré à la [Figure 6.6](#). Les données de LZM obtenues à l'aide des sondes ultrasons et de turbidité à partir d'une solution aqueuse du sulfate de potassium, nonensemencée,

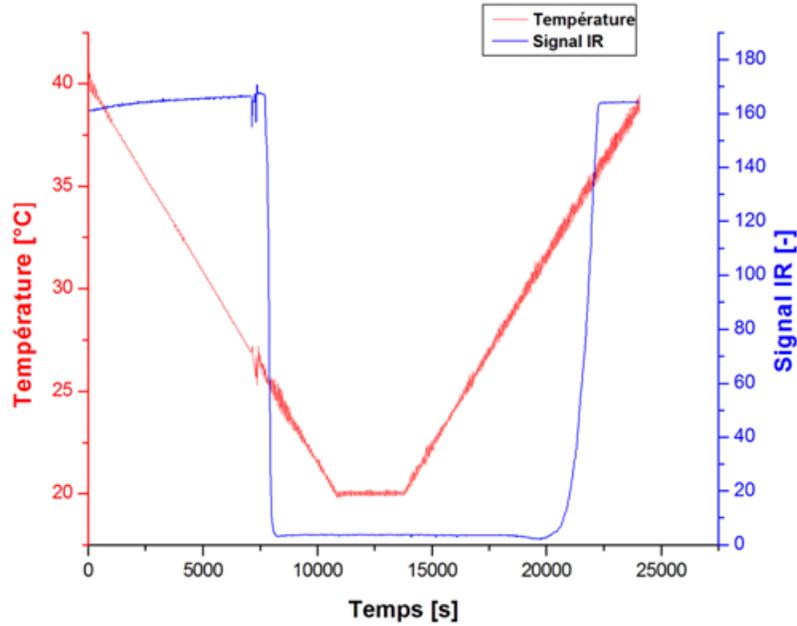


FIGURE 6.6 – Exemple de mesure de turbidité montrant le profil de température et le signal IR correspondant.

sont montrées sur la Figure 6.7. La LZM est intimement liée à la cinétique de la nucléation primaire. La différence entre la température de saturation et la température de nucléation pour une vitesse de refroidissement donnée fournit la LZM. D’après la Figure 6.7, les résultats obtenus par les deux méthodes sont en bon accord.

6.3.3 Détermination des paramètres cinétiques de la nucléation primaire

En se basant sur l’analyse des points expérimentaux de la largeur de zone métastable pour différentes vitesses de refroidissement et l’équation de Nývlt [17], la dépendance linéaire exprimée par l’Équation 3.6 permet de calculer les valeurs de l’ordre de nucléation, m , et de la constante de nucléation, K_m . La pente de la courbe, représentée sur la Figure 6.8, donne l’ordre de nucléation et l’intersection permet le calcul de la constante cinétique une fois l’ordre m , déterminé, selon Équation 6.3. L’équation de corrélation est :

$$\log(b) = 4,0971 \log(\Delta T_{max}) - 2,2364 \quad (6.3)$$

L’ordre de nucléation trouvé dans ce travail ($m = 4,09$) est plus faible que celui rapporté dans la littérature ($m = 5,81$) [13]. Pour une nucléation primaire, l’ordre est généralement compris entre 5 et 10. Il convient de noter que l’ordre de nucléation est un paramètre physique fondamental du processus de cristallisation qui

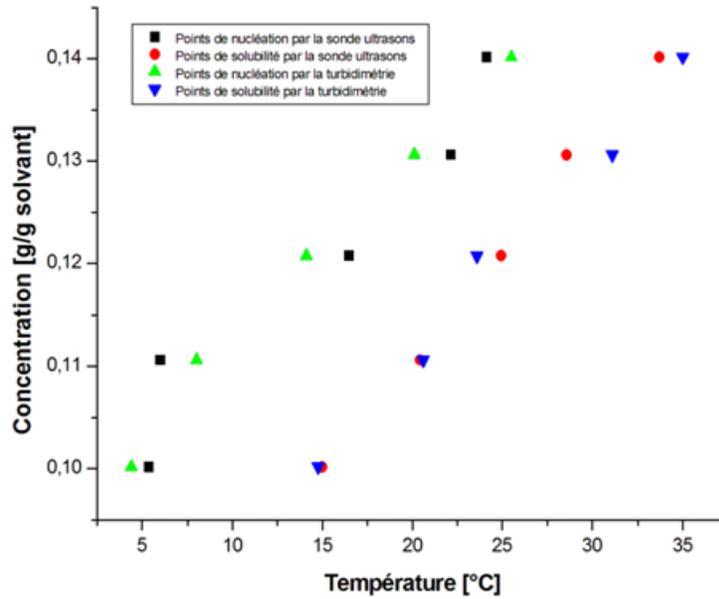


FIGURE 6.7 – LZM d’une solution aqueuse de sulfate de potassium nonensemencée, à la vitesse de refroidissement 3 K/h.

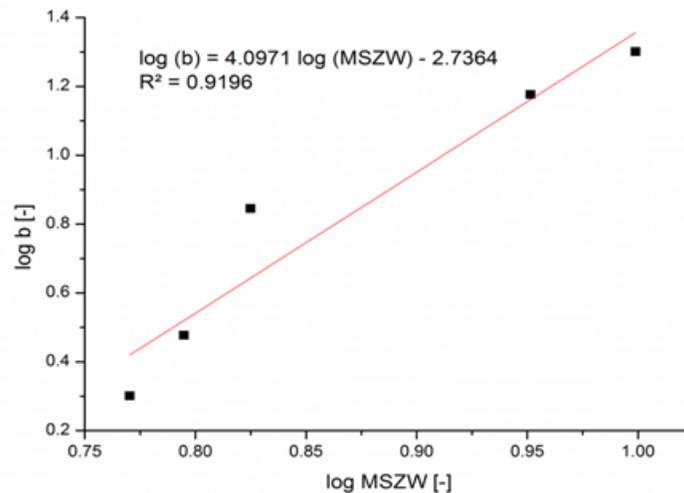


FIGURE 6.8 – Courbe de $\log(b)$ en fonction de LZM pour une température de saturation 25 °C.

décrit la dépendance de LZM par rapport à la vitesse de refroidissement dans des conditions opératoires données. Cependant, la largeur expérimentale de la zone métastable dépend de la méthode de détection utilisée pour suivre l’événement de nucléation. Par conséquent, la constante m est juste un ordre de nucléation apparent et sa valeur dépend de la croissance cristalline des nuclei stables et détectables et de la méthode expérimentale utilisée pour la mesure de LZM. [25]

6.3.4 Temps d'induction

Un échantillon pour la mesure du temps d'induction par 3D-ORM est représenté sur la [Figure 6.9](#). Pour étudier l'influence de la température de saturation sur le comportement du temps d'induction mesuré

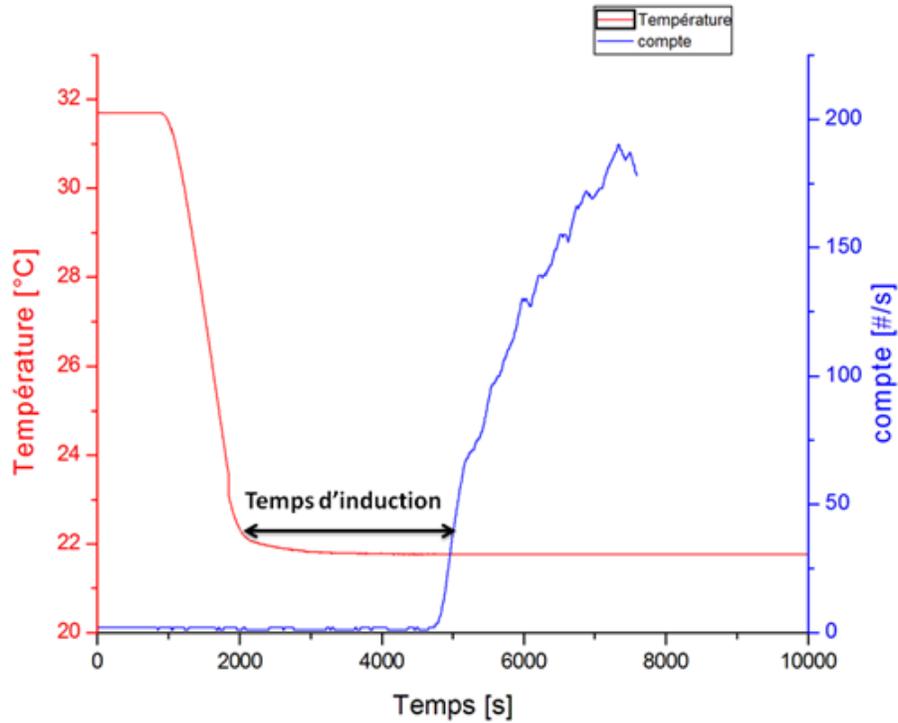


FIGURE 6.9 – Exemple de mesure du temps d'induction (0,1306 g/g solvant ; 2 K/min).

et offrir une référence utile pour la cristallisation industrielle, quatre températures de saturation différentes (35, 30, 25 et 20 ° C) sont étudiées et les résultats sont résumés dans la [Figure 6.10](#). Les résultats obtenus indiquent que le temps d'induction du processus de nucléation dépend du niveau de la température de saturation. Comme le montre la [Figure 6.10](#) obtenue à partir de l'expression de Kubota [26], on constate que l'effet de la température de saturation sur le temps d'induction est considérable.

Le temps d'induction exprimé par l'[Équation 3.31](#), selon une loi de puissance en fonction de sous-refroidissement ΔT , permet d'estimer l'ordre de nucléation et le rapport $\frac{N_m}{K_n V} = 7,33 \times 10^7$ par ajustement des données expérimentales du temps d'induction en fonction du sous-refroidissement. On obtient alors l'expression suivante :

$$t_{ind} = 7,33 \times 10^7 (\Delta T)^{-4,6897} \quad (6.4)$$

Dans le cas de la sonde 3D-ORM, la densité en nombre de cristaux accumulés $\frac{N_m}{K_n V}$ n'étant pas disponible, on ne peut obtenir la valeur exacte de la constante de nucléation K_n .

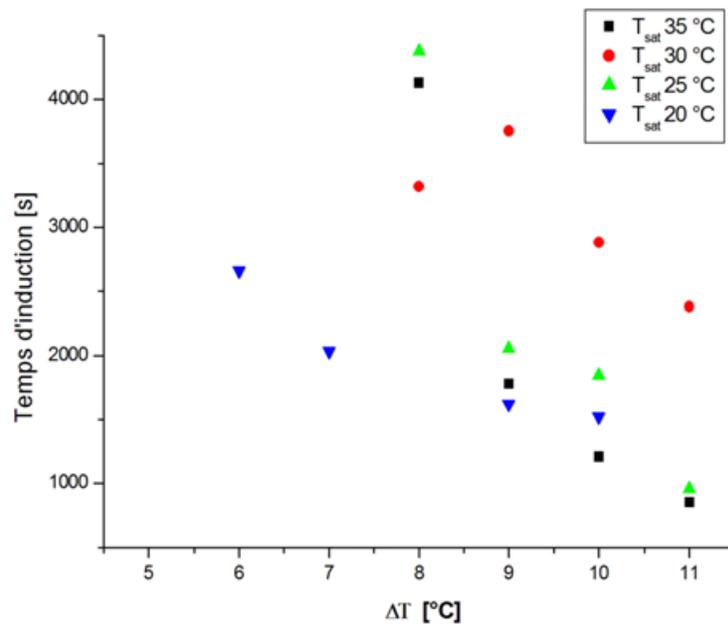


FIGURE 6.10 – Effet du degré de sursaturation et de la température de sursaturation sur la mesure du temps d'induction.

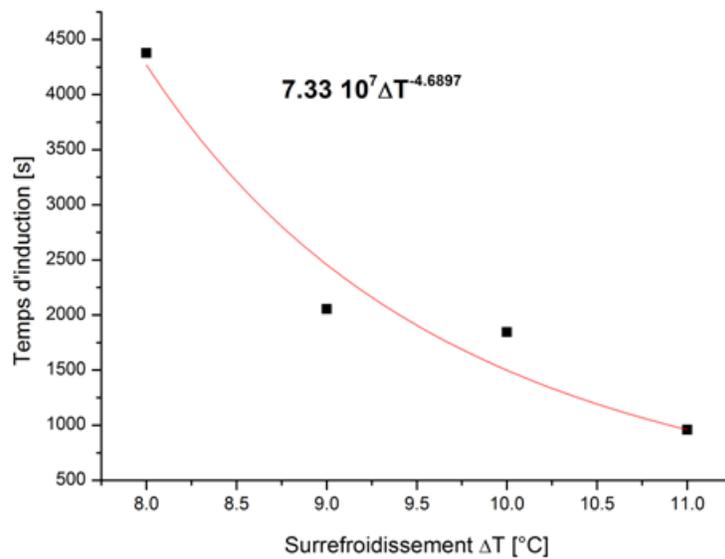


FIGURE 6.11 – Temps d'induction du sulfate de potassium en fonction de sous-refroidissement ΔT ($T_{sat} = 25$ °C, sonde 3D-ORM).

6.3.5 Détermination des paramètres cinétiques de croissance

Le profil de concentration fonction du temps, lors du refroidissement d'une solutionensemencée (courbe de désursaturation), montre la même allure pour toutes les expériences réalisées. Un exemple de profil de désursaturation à la température de 27 °C est présenté en [Figure 6.12](#).

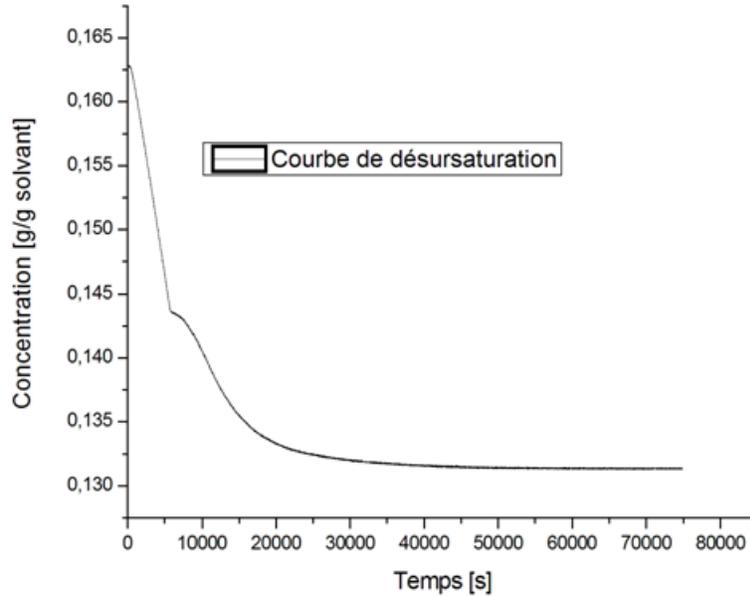


FIGURE 6.12 – Courbe de désursaturation mesurée lors d'une expérienceensemencée dans des conditions isothermes ($T_{sat} = 27\text{ °C}$, sonde ultrasons).

La variation initiale de la masse solide m_s , peut être liée au taux de croissance linéaire selon l'expression suivante de Myerson, [27].

$$R_g = \frac{1}{a_c} \frac{dm_s}{dt} = 3 \frac{\phi_v}{\phi_s} \rho_c \frac{dL}{dt} = 3 \frac{\phi_v}{\phi_s} \rho_c G \quad (6.5)$$

R_g est la vitesse de consommation du soluté par unité de surface de semence et G est la vitesse de croissance linéaire.

En supposant l'expression linéaire de la vitesse globale de croissance suivante, [Équation 6.6](#), on peut calculer l'évolution de m_s en fonction du temps en utilisant l'[Équation 6.7](#).

$$G = \frac{dL}{dt} = K_g \Delta C^g = K_g (C(t) - C^*) \quad (6.6)$$

$$\frac{dm_s}{dt} = 3 \frac{\phi_v}{\phi_s} a_c \rho_c K_g \Delta C_0^g \quad (6.7)$$

$C(t)$: la concentration en soluté [g/g solvant].

a_c : la surface globale des cristaux de semence,

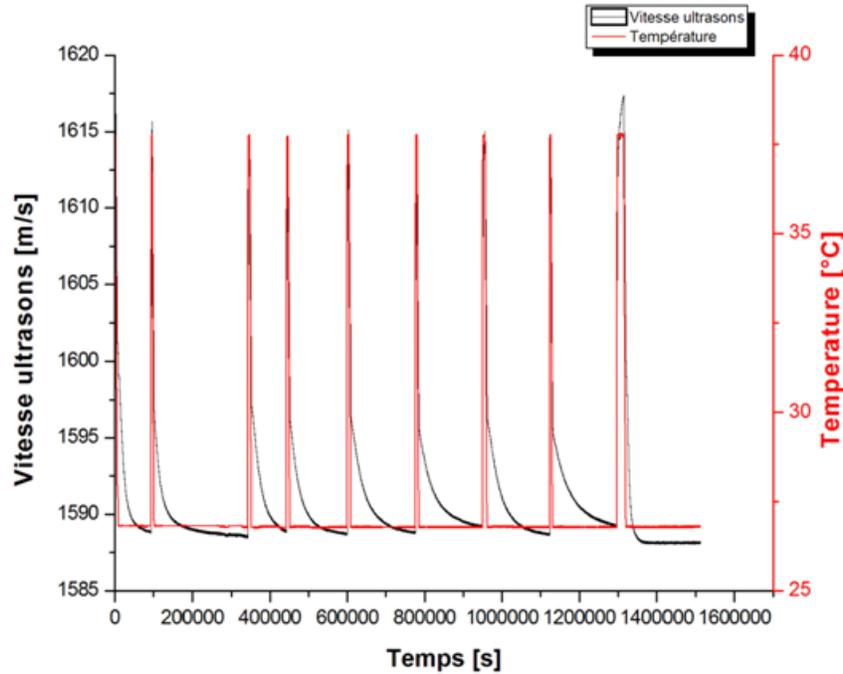


FIGURE 6.13 – Courbe de désursaturation avec un ajout successif de semences ($T_{sat} = 27\text{ }^{\circ}\text{C}$, sonde ultrasons).

ρ_c : la densité des cristaux,

m_s : la masse des cristaux,

ϕ_v et ϕ_s sont le facteur de forme en volume et le facteur de forme de surface respectivement,

K_g : la constante globale de cinétique de croissance, et g l'exposant cinétique de croissance.

On peut supposer une surface de semence a_c initiale constante qui conduit à l'expression suivante :

$$\ln \frac{dm_s}{dt} = \ln(3a_c \frac{\phi_v}{\phi_s} \rho_c K_g) + g \ln(\Delta C_0) \quad (6.8)$$

La représentation graphique, [Figure 6.14](#) de l'expression [6.8](#) permet d'en extraire la constante cinétique globale de croissance à partir de l'ordonnée à l'origine et l'ordre global de croissance à partir de la pente. Le coefficient de vitesse de croissance global peut être estimé à partir de l'intersection et la pente donne l'ordre de taux de croissance.

$$G = 4,4 \times 10^{-3} \Delta C_0^{1,58} \quad (6.9)$$

Dans ce travail, la valeur déterminée de l'ordre de croissance est de 1,58. Cependant, les valeurs rapportées par Gougazeh et al. [14], pour le même produit, se situent dans l'intervalle de [1,31-1,37]. La comparaison directe de l'ordre obtenu ici et celui de la littérature n'est pas possible, en raison d'une part, des conditions expérimentales (sursaturation, intervalle de température, agitation) et, d'autre part, des faciès des germes

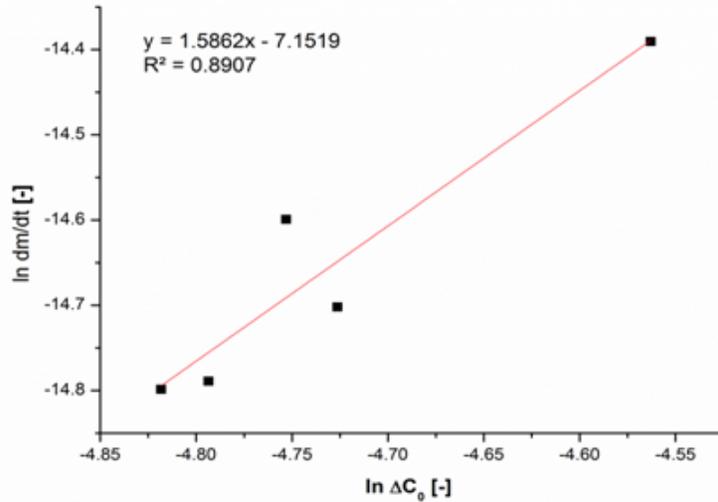


FIGURE 6.14 – Estimation des paramètres des cinétiques de croissance.

utilisés lors de l'ensemencement. En effet, les valeurs de l'ordre de croissance sont particulièrement sensibles aux conditions expérimentales.

La valeur de l'ordre de cinétique de croissance est couramment utilisée pour prévoir le mécanisme du processus de réaction de surface (croissance). En général, un ordre de croissance g proche de 1 indique un mécanisme de nucléation et d'étalement (Birth and Spread) alors qu'un ordre de croissance, compris dans l'intervalle [1-2], indique plus tôt un mécanisme de croissance en spirale (BCF). Dans le cas de la croissance du sulfate de potassium étudié, l'ordre de 1,58 obtenu à partir des données expérimentales indique que le processus de croissance du sulfate de potassium est régi par un mécanisme en spirale (BCF) [28].

6.3.6 Détermination de la tension superficielle

Il est possible de déduire la valeur de tension superficielle si la cinétique de nucléation est connue [29]. La tension superficielle entre les phases solide et liquide peut être calculée par des mesures du temps d'induction de la cristallisation. La vitesse de nucléation primaire homogène peut être obtenue à partir des théories de nucléation classiques [30].

$$B_0 = A \exp\left[-\frac{f\gamma_{SL}^3 M^2 N}{\rho_c^2 \nu^2 R^3 T^3 (\ln S)^2}\right] \quad (6.10)$$

Le terme sous l'exponentielle dépend directement de l'énergie interfaciale. L'expression ci-dessous décrit la relation inversement proportionnelle entre le temps d'induction et la vitesse de nucléation homogène [19]

$$J = \alpha t_{ind}^{-1} \quad (6.11)$$

Où une constante et t_{ind} est le temps d'induction. En combinant les équations 6.10 et 6.11, on peut avoir

$$t_{ind} = B \exp\left[\frac{f\gamma_{SL}^3 M^2 N}{\rho_c^2 \nu^2 R^3 T^3 (\ln S)^2}\right] \quad (6.12)$$

En passant au logarithme de part et d'autre de l'Équation 6.12, on obtient :

$$\ln t_{ind} = A_1 (\ln S)^{-2} + A_2 \quad (6.13)$$

A_1 et A_2 sont des constantes données par :

$$A_1 = \frac{f\gamma_{SL}^3 M^2 N}{\rho_c^2 \nu^2 R^3 T^3}$$

$$A_2 = \ln B$$

Où B est une constante égale à α/A .

En supposant que la cristallisation par refroidissement est réalisée par nucléation homogène, la tension interfaciale peut être calculée à partir de l'Équation 6.12 .

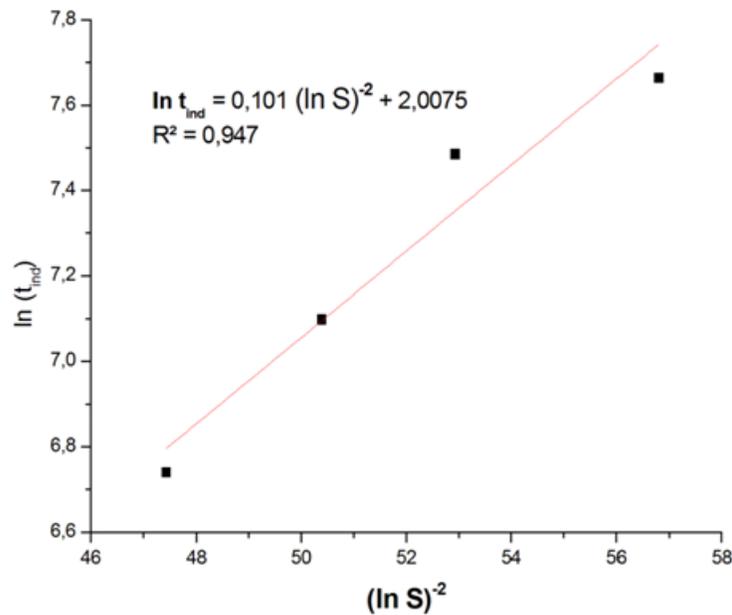


FIGURE 6.15 – courbe $\ln t_{ind}$ en fonction $(\ln S)^{-2}$ pour le système sulfate de potassium – eau .

L'expression 6.13 permet d'obtenir par ajustement du $\ln t_{ind}$ en fonction du $(\ln S)^{-2}$ les constantes A_1 et A_2

Ce qui permet de réécrire l'Équation 6.14 sous la forme

$$\ln t_{ind} = 0,101(\ln S)^{-2} + 2,0075 \quad (6.14)$$

La pente de la courbe permet d'estimer la tension interfaciale cristal-solution. Cette dernière est en effet d'une importance considérable dans le processus de nucléation

Les données nécessaires au calcul de la tension interfaciale sont respectivement :

$$\nu=3; \rho_c=2,66 \text{ g.m}^{-3}; T= 308 \text{ K}; f= 0,166, M= 174,259 \text{ g.mol}^{-1} \text{ and } N= 6,023 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}.$$

Dans le cas du sulfate de potassium le nombre de moles d'ions en solution est égale à 3. Les autres paramètres tels que la masse volumiques ρ_c et le facteur de forme f sont tirés de la littérature [14].

La tension superficielle calculée par ces données $\gamma_{SL} = 6,19 \times 10^{-15} \text{ J.m}^{-2}$.

Généralement plus la valeur de l'énergie interfaciale est élevée plus il est difficile pour le soluté de cristalliser.

6.4 Conclusion

La cristallisation du sulfate de potassium dans l'eau dans un cristalliseur batch par refroidissement a été étudiée.

Les paramètres cinétiques de la nucléation primaire ont été estimés à l'aide de données expérimentales de LZM et l'équation de Nývlt [13]. L'ordre de nucléation obtenu dans ce travail ($m = 4,09$) est plus faible que celui rapporté dans la littérature ($m = 5,81$). Il convient de noter que l'ordre de nucléation décrit la dépendance de LZM par rapport à la vitesse de refroidissement dans des conditions opératoires données. Cependant, la largeur de la zone métastable, mesurée expérimentalement, dépend de la méthode de détection de l'événement de nucléation. Par conséquent, la constante m ne représente qu'un ordre de nucléation apparent et sa valeur dépend de la croissance cristalline des nucléis stables et détectables et de la méthode expérimentale utilisée pour la mesure. Concernant l'influence de la température de saturation sur le comportement mesuré du temps d'induction, les résultats obtenus indiquent que le temps d'induction du processus de nucléation dépend du niveau de la température de saturation.

Concernant la cinétique de croissance, la valeur obtenue de l'ordre de croissance (1,58) indique que le modèle de croissance en spirale (BCF) peut être appliqué, avec succès, pour décrire le processus de croissance du sulfate de potassium. Cependant, les valeurs rapportées dans une étude précédente se situent dans le domaine de [1,31-1,37]. En raison de la différence concernant la sursaturation ainsi que le faciès cristallin des semences utilisées, une comparaison directe de l'ordre de croissance obtenu et celui rapporté dans la littérature n'est pas possible. En effet, les valeurs du coefficient de vitesse de croissance sont notoirement sensibles aux conditions expérimentales.

Bibliographie

- [1] S. Titiz-Sargut, J. Ulrich, *Application of a protected ultrasound sensor for the determination of the width of the metastable zone*, Chem. Eng. Process. Process Intensif. 42 (2003) 841–846. doi :10.1016/S0255-2701(02)00215-5.
- [2] H. Hu, T. Hale, X. Yang, L.J. Wilson, *A spectrophotometer-based method for crystallization induction time period measurement*, J. Cryst. Growth. 232 (2001) 86–92. doi :10.1016/S0022-0248(01)01145-9.
- [3] K.K. Chaitanya, D. Sarkar, *Determination of the Metastable Zone Width by a Simple Optical Probe*, Chem. Eng. Technol. 37 (2014) 1037–1042. doi :10.1002/ceat.201300691.
- [4] O. Söhnel, J.W. Mullin, *Precipitation of calcium carbonate*, J. Cryst. Growth. 60 (1982) 239–250. doi :10.1016/0022-0248(82)90095-1.
- [5] N. Doki, N. Kubota, A. Sato, M. Yokota, O. Hamada, F. Masumi, *Scaleup experiments on seeded batch cooling crystallization of potassium alum*, AIChE J. 45 (1999) 2527–2533. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0033392284partnerID=tZOtx3y1>.
- [6] A.D. Randolph, M.D. Cise, *Nucleation kinetics of the potassium sulfate-water system*, AIChE J. 18 (1972) 798–807. doi :10.1002/aic.690180423.
- [7] N. Doki, N. Kubota, A. Sato, M. Yokota, *Effect of cooling mode on product crystal size in seeded batch crystallization of potassium alum*, Chem. Eng. J. 81 (2001) 313–316. doi :10.1016/S1385-8947(00)00172-8.
- [8] Z.L. Sha, H. Hatakka, M. Louhi-Kultanen, S. Palosaari, *Crystallization kinetics of potassium sulfate in an MSMPR stirred crystallizer*, J. Cryst. Growth. 166 (1996) 1105–1110. doi :10.1016/0022-0248(96)00131-5.
- [9] J. Mydlarz, J. Jones, *Growth and dissolution kinetics of potassium-sulfate crystals in aqueous 2-propanol solutions*, Chem. Eng. Sci. 44 (1989) 1931 – 1402.
- [10] N. Kubota, J. Fukazawa, H. Yashiro, J.W. Mullin, *Impurity effect of chromium (III) on the growth and dissolution rates of potassium sulfate crystals*, 149 (1995) 113–119.
- [11] A. Jones, J. Mullin, *Crystallization Kinetics of Potassium Sulfate in a Draft-Tube Agitated Vessel*, 32 (1973) 2002–2009. doi :10.1002/aic.690321210.

- [12] F. Kuschel, A. König, S. Herold, *Crystallization of Potassium Sulfate from Pure Aqueous Solution and in Presence of Surfactants*, Cryst. Res. Technol. 18 (1983) 427–433.
- [13] N. Lyczko, F. Espitalier, O. Louisnard, J. Schwartzentruber, *Effect of ultrasound on the induction time and the metastable zone widths of potassium sulphate*, Chem. Eng. J. 86 (2002) 233–241. doi :10.1016/S1385-8947(01)00164-4.
- [14] M. Gougazeh, W. Omar, J. Ulrich, *Growth and dissolution kinetics of potassium sulfate in pure solutions and in the presence of Cr 3+ ions*, Cryst. Res. Technol. 44 (2009) 1205–1210. doi :10.1002/crat.200900318.
- [15] M. Kobari, N. Kubota, I. Hirasawa, *Simulation of metastable zone width and induction time for a seeded aqueous solution of potassium sulfate*, J. Cryst. Growth. 312 (2010) 2734–2739. doi :10.1016/j.jcrysgro.2010.05.042.
- [16] M. Kobari, N. Kubota, I. Hirasawa, *Computer simulation of metastable zone width for unseeded potassium sulfate aqueous solution*, J. Cryst. Growth. 317 (2011) 64–69. doi :10.1016/j.jcrysgro.2010.12.069.
- [17] J. Nývlt, *Kinetics of nucleation in solutions*, J. Cryst. Growth. 3-4 (1968) 377–383.
- [18] E. Korovessi, Andreas A. Linninger, *Batch Processes*, Taylor Francis, 2006.
- [19] J.W. Mullin, *Crystallization*, 4th Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford ; Boston, 2001.
- [20] W. Omar, J. Ulrich, *Application of ultrasonics in the on-line determination of supersaturation*, Cryst. Res. Technol. 34 (1999) 379–389. doi :10.1002/(SICI)1521-4079(199903)34 :3<379 : :AID-CRAT379>3.0.CO ;2-Z.
- [21] S. Maosoongnern, V. Diaz Borbon, A.E. Flood, J. Ulrich, *Introducing a fast method to determine the solubility and metastable zone width for proteins : Case study lysozyme*, Ind. Eng. Chem. Res. 51 (2012) 15251–15257. doi :10.1021/ie300799d.
- [22] M. Jin, P. Froberg, Y. Sun, P. Li, J. Yu, J. Ulrich, *Study on metastable zone width and crystal growth of a ternary system : Case study MgCl₂.6H₂O.1,4-dioxane*, Chem. Eng. Sci. 133 (2014) 181–189. doi :10.1016/j.ces.2014.12.025.
- [23] H. Glade, A.M. Ilyaskarov, J. Ulrich, *Determination of Crystal Growth Kinetics Using Ultrasonic Technique*, Chem. Eng. Technol. 27 (2004) 736–740. doi :10.1002/ceat.200403217.
- [24] L. Nemdili, O. Koutchoukali, M. Bouhelassa, J. Seidel, F. Mameri, J. Ulrich, *Crystallization kinetics of citric acid anhydrate*, J. Cryst. Growth. 451 (2016) 88–94. doi :10.1016/j.jcrysgro.2016.07.008.
- [25] K. Sangwal, *A novel-self consistent Nývlt-like equation for metastable zone width determined by the polythermal method*, Cryst. Res. Technol. 44 (2009) 231–247. doi :10.1002/crat.200800501.
- [26] N. Kubota, *A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions*, J. Cryst. Growth. 310 (2008) 629–634. doi :10.1016/j.jcrysgro.2007.11.123.
- [27] A.S. Myerson, *Handbook of Industrial Crystallization*, 2nd Ed., Elsevier Science Technology Books,

2001.

[28] T.N.P. Nguyen, K.J. Kim, *Kinetic study on hemipenta hydrate risedronate monosodium in batch crystallization by cooling mode*, Int. J. Pharm. 364 (2008) 1–8. doi :10.1016/j.ijpharm.2008.05.037.

[29] W. Wu, G.H. Nancollas, *Determination of interfacial tension from crystallization and dissolution data : A comparison with other methods*, Adv. Colloid Interface Sci. 79 (1999) 229–279. doi :10.1016/S0001-8686(98)00072-4.

[30] J.F. Richardson, J.H. Harker, J.R. Backhurst, *Particle Technology and Separation Processes*, 5th Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, 2002.

Conclusion générale

La cristallisation en solution est une technique de purification et de séparation largement employée dans la production de particules dans les domaines de la chimie fine et de la pharmacie. Plus de 90% des produits pharmaceutiques contiennent des principes actifs généralement cristallins. L'intérêt croissant porté à la cristallisation réside dans sa capacité d'obtenir des substances chimiques de grande pureté et faciles à manipuler en exigeant beaucoup moins d'énergie que d'autres procédés de séparation, tels que la distillation ou l'évaporation. Ce processus permet, outre la pureté, de contrôler la distribution de taille des cristaux et ainsi assurer l'efficacité des opérations en aval telles que le séchage, la filtration...

Cette étude a été consacrée à la détermination des paramètres cinétiques de cristallisation de deux produits d'intérêt pharmaceutique : l'acide citrique anhydre et le sulfate de potassium, en utilisant des techniques expérimentales *in situ*.

Dans le cas de l'ACA, la solubilité et les cinétiques de nucléation et de croissance ont été étudiées dans un cristalliseur discontinu (batch) par refroidissement. Les données expérimentales de la LZM, mesurées à l'aide d'une sonde ultrasons, ont permis d'estimer les paramètres cinétiques de la nucléation primaire en se basant sur l'équation de Nývlt. Concernant la cinétique de croissance, deux approches expérimentales différentes ont été utilisées. La première, utilise la méthode de la courbe de désursaturation de Garside. La deuxième consiste à mesurer la variation de la dimension d'un mono-cristal à différents niveaux de sursaturation dans une cellule microscopique. Les paramètres de croissance obtenus par les deux méthodes diffèrent notamment sur la valeur de la constante de vitesse de croissance. La croissance d'un mono-cristal CAA dans une cellule microscopique est contrôlée par un phénomène de convection naturelle (surface de contact plus faible en l'absence d'agitation). En revanche, en suspension (liquide + solide), le coefficient du taux de croissance est contrôlé par l'agitation. Ceci explique la raison pour laquelle la vitesse de croissance est plus lente dans une cellule microscopique.

Par ailleurs, un modèle mathématique pour la cristallisation batch de l'ACA a été élaboré en combinant les expressions empiriques de nucléation et de croissance, l'équation du bilan de population et du bilan matière. Les paramètres cinétiques de nucléation et de croissance du modèle ont été obtenus par minimisation des écarts entre les données expérimentales, en terme de concentration (courbe de désursaturation), et celles obtenues à l'aide du modèle.

L'étude de cinétiques de cristallisation de solutions aqueuses de sulfate de potassium a été également réalisée dans un cristalliseur batch par refroidissement. Les sondes in-situ ultrasons et de turbidité ont été utilisées pour mesurer la LZM et la sonde 3D-ORM a été utilisée pour la mesure du temps d'induction. Les données de la LZM et l'équation de Nývlt ont été exploités de la même façon que pour l'ACA pour estimer les paramètres cinétiques de nucléation primaire. Ces derniers ont, par ailleurs, été estimés selon l'approche de Kubota basée sur le temps d'induction. Cependant, la donnée concernant la densité (en nombre) des cristaux accumulés n'étant pas disponible, seul un ordre apparent de nucléation a pu être déterminé. L'étude de l'influence de la température de saturation sur le temps d'induction a également été réalisée. Les résultats obtenus indiquent que le temps d'induction dépend fortement de la température de saturation.

Concernant les paramètres cinétiques de croissance du sulfate de potassium, les données estimées à partir de la courbe de désursaturation divergent quelque peu de ceux rapportés dans la littérature. Toutefois, la comparaison directe entre l'ordre de croissance obtenu dans le présent travail et celui de la littérature n'est pas possible car la vitesse de croissance est particulièrement sensible aux conditions expérimentales utilisées (température, saturation, faciès des germes, agitation...). La donnée estimée de l'ordre de croissance (1,58), se situant dans l'intervalle [1-2], indique que la croissance du sulfate de potassium s'effectue selon le mécanisme de croissance en spirale (BCF).

Perspectives

Comme perspectives à ce travail, nous proposons de :

- Terminer d'autres méthodes de résolution de l'équation du bilan de population en cours d'implémentation.

- Déterminer les cinétiques de cristallisation avec d'autres approches, en exploitant des résultats expérimentaux supplémentaires avec d'autres dispositifs tels que la sonde FBRM, la sonde turbidimétrique. Le but étant d'effectuer une comparaison entre les différentes approches.

- Estimer les cinétiques de cristallisation d'autres produits en utilisant le code de calcul développé dans ce travail.

- Utiliser des techniques expérimentales pour le suivi de la phase solide (Malvern Mastersizer) et ainsi déterminer la distribution granulométrique.