



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame KHELLAF Maya**

Titre de la thèse : « *Pervaporation membranaire pour la cristallisation : développement d'un procédé semi-continu en génie pharmaceutique* »

Résumé



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

des membranes commerciales de pervaporation sélectionnées pour leur séparation de mélanges eau/éthanol sont évaluées : une membrane organique (PDMS), de géométrie plane, et une membrane hybride (HybSi[®]), de géométrie tubulaire. Les résultats expérimentaux obtenus ont suggéré que les membranes HybSi[®] sont mieux adaptées à l'application visée car les facteurs de séparation sont favorables à l'élimination sélective de l'eau. Enfin, la dernière partie expérimentale concerne l'étude de l'influence de différents paramètres opératoires (pression du perméat, température de la solution, composition initiale eau/éthanol...) sur les performances du procédé de pervaporation appliqué à la cristallisation de l'acide L-glutamique. Les résultats obtenus ont permis de démontrer la faisabilité du procédé de pervaporation appliqué à la cristallisation malgré la mise en place des phénomènes de polarisation de concentration et de colmatage qui limitent les performances du procédé. Toutefois, cette technologie permet la cristallisation préférentielle, et reproductible, d'une forme polymorphe grâce à un choix approprié des conditions opératoires.

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