

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur.e : **Madame Carla KALAKECH**

Titre de la thèse : Cristallisation membranaire par pervaporation pour la production de paracétamol et le contrôle du polymorphisme

Résumé



La cristallisation est une opération unitaire cruciale en ingénierie des procédés, largement utilisée dans des secteurs tels que la chimie, la pharmacie et l'électronique. Malgré son importance, les méthodes actuelles de cristallisation rencontrent diverses limitations, affectant la qualité du produit final, la constance de la production et le contrôle de la forme polymorphique. Récemment, les procédés membranaires sont apparus comme une approche prometteuse pour améliorer le contrôle de la cristallisation, en particulier la pervaporation, qui utilise une membrane dense ou composite sélective. Appliquée à la cristallisation, cette méthode permet de retirer le solvant d'un mélange solvant/antisolvant, créant ainsi la sursaturation nécessaire pour initier la cristallisation. L'objectif principal de cette thèse est de contrôler le polymorphisme du paracétamol par la cristallisation sélective et la stabilisation de la forme métastable II en utilisant la cristallisation membranaire par pervaporation. La forme II du paracétamol est privilégiée pour sa haute solubilité et compressibilité par rapport à la forme I, plus stable, mais son instabilité pendant la cristallisation, notamment sa transformation rapide vers la forme I, pose des défis importants. Pour cela, la première étude a consisté à produire la forme II en petites quantités grâce à des cycles de chauffage et de refroidissement utilisant la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), suivie de sa caractérisation à l'aide de diverses techniques analytiques. Un modèle prédictif de polymorphisme par spectroscopie infrarouge proche (FT-NIR) hors ligne, combiné à une technique chimiométrique telle que l'analyse discriminante par moindres carrés partiels (PLS-DA), a été développé et validé lors d'une cristallisation par refroidissement en batch avec ensemencement. La cristallisation sélective et la stabilisation de la forme II en cristallisation batch ensemencée ont été optimisées en contrôlant le niveau de sursaturation et la température de fonctionnement. Les résultats ont montré que maintenir une température basse (5-10°C) et des niveaux de sursaturation faibles ($\beta = 1,25$) prolongeait la stabilité de la forme II jusqu'à 30 min. Cependant, l'augmentation de la masse de

semences n'a pas amélioré la stabilité, car le stress mécanique pendant la récupération des semences générait des impuretés de la forme I. L'application de la cristallisation membranaire par pervaporation pour le contrôle du polymorphisme du paracétamol a révélé que la forme I cristallisait lors des opérations non ensemencées à différents débits de perméation et rapports surface membranaire/volume d'alimentation (S/V_c), tandis que la stabilité de la forme II était d'environ 15 min en solution sursaturée, et que sa transition était ralentie à au moins 49 min pendant les opérations de cristallisation membranaire ensemencée avec un niveau de sursaturation $\beta_s=1,1$, une température de fonctionnement de 5°C et une température de semis de 7,4°C. Cependant, comparée à la cristallisation batch ensemencée conventionnelle, la stabilité de la forme II n'a pas été améliorée, ce qui suggère une préférence pour la nucléation hétérogène de la forme I qui a accéléré la transition de la forme II. La stabilisation de la forme II s'est avérée dépendre principalement des températures de fonctionnement et de semence plutôt que du débit de perméation. D'autre part, la cristallisation membranaire par pervaporation a montré des rendements de cristallisation plus élevés que la cristallisation batch par refroidissement conventionnelle. L'augmentation du rapport S/V_c et du débit de perméation a conduit à une légère amélioration de la concentration en antisolvant d'environ 5 %, ce qui n'a pas affecté le polymorphisme du paracétamol mais a augmenté le rendement de cristallisation à 43 % sans détection de vieillissement notable de la membrane ni de colmatage irréversible après 13 utilisations de la membrane.

Mots-clés : Cristallisation membranaire, Paracétamol, Pervaporation