



Faculté : TECHNOLOGIE

Département : GENIE DES PROCEDES

Domaine : Sciences et Technologie

Filière : .Génie des Procédés

Spécialité :Génie Chimique

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Thème:

Influence des paramètres opératoires sur la cristallisation de
l'acide salicylique : Plan Box Behnken

Présenté par : KARA Maissa
CHAOUUCHE Narimene

Encadrant : *Guilane Sarra*

MCB

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA

Jury de Soutenance :

Moumeni Ouarda	MCA	UBMA	Président
Guilane Sarra	MCB	UBMA	Encadrant
Djerad Souad	Pr	Université	Examineur

Année Universitaire : 2022/2023

RESUME

L'objectif de ce travail est d'étudier la cristallisation par anti-solvant d'un composé pharmaceutique ; l'acide salicylique.

L'objectif principal de l'application des ultrasons est d'améliorer la productivité du cristal et de modifier la morphologie par rapport au méthode conventionnel. Dans des conditions silencieuses des expériences ont été menées pour étudier l'effet de divers paramètres tels que la concentration de la solution, le rapport solvant-anti-solvant et la température. L'effet de divers paramètres a également été étudié sous mélange conventionnel et ultrasons pour une comparaison efficace.

Ce travail présente une étude expérimentale qui porte sur l'optimisation de l'efficacité de ces traitements et l'étude de différents effets et interactions des variables sur les réponses choisies en utilisant Box-Behnken et aussi présent une étude microscopique pour la visualisation de l'influence de divers paramètres opératoires sur la forme et la taille des cristaux.

Mots clé : Acide salicylique, ultrasons, cristallisation, anti-solvant .

Abstract

The crystallization of salicylic acid by the anti-solvent was studied using a conventional agitation approach and under the influence of ultrasound.

The main objective of the application of ultrasound is to improve the productivity of the crystal and to modify the morphology compared to the conventional method. Under silent conditions experiments were conducted to study the effect of various parameters such as solution concentration, solvent-anti-solvent ratio and temperature. The effect of various parameters was also studied under conventional mixing and ultrasonic for effective comparison.

This work presents an experimental study that focuses on the optimization of the effectiveness of these treatments and the study of different effects and interactions of variables on the responses chosen using Box-Behnken and also presents a microscopic study for the visualization of the influence of various operating parameters on the shape and size of the crystals.

Keywords : Salicylic acid, ultrasound, crystallization, anti-solvent.

ملخص

تم فحص التبلور المضاد للمذيبات لحمض الساليسيليك باستخدام طريقة التقليدية وتحت تأثير الموجات فوق الصوتية. الغرض الرئيسي من تطبيق الموجات فوق الصوتية هو تحسين إنتاجية البلورات وتغيير الشكل مقارنة بالبلورة التقليدية. في ظل ظروف صامتة، أجريت تجارب لاستقصاء تأثير العوامل المختلفة مثل تركيز المحلول، نسبة المذيب إلى مضاد المذيبات ودرجة الحرارة على بلورة الخصائص. تمت دراسة تأثير العوامل المختلفة أيضا باستخدام الطريقة التقليدية الموجات فوق الصوتية للمقارنة الفعالة.

يقدم هذا العمل دراسة تجريبية تركز على تحسين فعالية هذه العلاجات ودراسة التأثيرات المختلفة وتفاعلات المتغيرات على الاستجابات المختارة باستخدام Box-Behnken كما يقدم دراسة مجهرية لتصور تأثير العمليات المختلفة معلمات على شكل وحجم البلورات.

الكلمات المفتاحية: حمض الساليسيليك ، الموجات فوق الصوتية ، التبلور ، مضاد المذيبات.

Dédicace

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir permis de mener à terme ce travail.

Nous tenons à remercier notre encadreur Madame Guilane Sarah, Docteur à l'université de Badji Mokhtar-Annaba, pour ses précieux conseils, ses encouragements et son aide durant toute la période de notre travail.

Nous tenons à remercier les membres du jury :

- Pr. Djerad Souad.

- Dr. Moumenie Warda.

Enfin, nos remerciements s'adressent à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION GENERALE

PREMIERE PARTIE :

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I/ LA CRISTALLISATION

I-1/ INTRODUCTION

I-2/ DEFINITION

I-3/ L'OBJECTIF DE CRISTALLISATION

I-4/ NOTION FONDAMENTALE

I-4-1/ Solution

I-4-2/ Concentration

I-4-3/ Solubilité

I-4-4/ Courbe de solubilité

I-4-5/ Sursaturation et métastabilité

I-4-6/ Temps d'induction

I-5/ MODE DE CRISTALLISATION

I-6/ MECANISME DE FORMATION DE CRISTAUX

I-6-1/ Germination (nucléation)

I-6-2/ Croissance

I-7/ QUELQUES NOTIONS DE CRISTALLOGRAPHIE

I-7-1/ Morphologie cristalline

I-7-2/ Faciès

I-7-3/ Polymorphisme cristallin

I-8/ L'UTILISATION D'ANTI-SOLVANT EN CRISTALLISATION

I-8-1/ Définition

I-8-2/ Effet sur la solubilité

I-9/ L'ACIDE SALICYLIQUE

I-9-1/ Définition de l'acide salicylique

I-9-2/ Histoire de l'acide salicylique

I-9-3/ Structure et dénomination

I-9-4/ Propriétés physiques et chimiques

I-9-4-1/ Propriétés physiques

I-9-4-2/ Propriétés chimiques

I-9-5/ Biosynthèse de l'acide salicylique

I-9-6/ Production industrielle

I-9-7/ Effet thérapeutique

REFERENCE BIBLIOGRAPHES

II/ ULTRASONS ET SONOCHIMIE

II-1/ GENERALITES SUR LES ULTRASONS

II-2/ Définition

II-3/ Généralité sur les ondes ultrasonores

II-3-1/ Les ondes

II-3-2/ Les ondes sonores

II-4/ Types d'ultrasons

II-4-1/ Les ultrasons de faible puissance

II-4-2/ Les ultrasons de puissance

II-5/ Les différents systèmes d'ultrasons

II-5-1/ Système de bain

II-5-2/ Système à sonde immergé

II-6/ Les générateurs d'ultrasons

II-6-1/ Générateur mécanique

II-6-2/ Transducteur piézomagnétique

II-6-3/ Transducteur piezoélectrique

II-7/ Applications des ultrasons

II-8/ La cavitation

II-8-1/ Types de cavitation

II-8-2/ Relation entre la cavitation et la chimie

II-9/ Cristallisation assistée par ultrasons

REFERENCE BIBLIOGRAPHES

III/ PLAN D'EXPÉRIENCE

III-1/ INTRODUCTION

III-2/ DÉFINITION

III-3/ INTÉRÊT DES PLANS D'EXPÉRIENCE

III-4/ NOTION DE BASES DES PLANS D'EXPÉRIENCE

III-4-1/ Réponse, Facteurs, Niveau

III-4-2/ Matrice d'expérience

III-4-3/ Modèle Mathématique

III-5/ DIFFERENTS TYPES DU PLAN D'EXPERIENCE

III-5-1/ Plans de Box-Behnken

III-5-1-1/ Construction des plans de Box-Behnken

III-5-1-2/ Propriétés des plans de Box-Behnken

III-5-1-3/ Avantage des plans de Box-Behnken

III-5-2/ Autres types de plans d'expériences

REFERENCE BIBLIOGRAPHES

CONCLUSION

DEUXIEME PARTIE :

CRISTALLISATION DE L'ACIDE SALICYLIC EN PRESENCE D'ULTRASONS

I/ INTRODUCTION

I-1/ MATERIEL ET METHODES

I-1-1/ Réactif

I-1-2/ Montage expérimentale

I-1-2-1/ La cristallisation par la méthode sonocrystallisation (en présence d'ultrasons)

II/ OPTIMISATION

II-1/ INTRODUCTION

II-2/ Le principe du travail

II-3/ La matrice

II-4/ Diagrammes des effets principaux

II-5/ Diagrammes des effets d'interactions des facteurs sur le rendement de cristallisation de l'Acide Salicylique par l'anti-solvant

II-6/ Equation de régression en unités codées

II-7/ Le coefficient de détermination R^2

II-8/ Analyse de la variance (ANOVA)

I-9/ Les graphiques de contour

II-10/ Les graphiques de surface de réponse

II-11/ Optimisation des réponses

CONCLUSION

LISTE DES TABLEAUX

PREMIERE PARTIE :

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau I-1 : Structure d' Acide Salicylique.

Tableau I-2 : Propriétés physiques d'Acide Salicylique.

Tableau I-3: Propriétés chimiques d'Acide Salicylique.

Tableau II-1 : Gamme de fréquence acoustique.

DEUXIEME PARTIE :

CRISTALLISATION DE L'ACIDE SALICYLIC PAR LA METHODE CONVENTIONNELLE ET EN PRESENCE D'ULTRASONS

Tableau II-1 : Facteurs et domaine d'étude du plan de Box-Behnken.

Tableau II-2 : Matrice expérimentale des facteurs et de la réponse étudiée.

Tableau II-3 : les Coefficients non codés.

Tableau II-4 : Récapitulatif du modèle.

Tableau II-5 : Analyse de variance du modèle.

Tableau II-6 : les effets linéaire significatif et no significatif.

Tableau II-7 : les effets au carré significatif et no significatif.

Tableau II-8 : les effets des interactions significatif et no significatif.

Tableau II-9 : Essais de validation dans des conditions optimales : R(rapport)= 2,4949,T(température) = 29,9431°C et C(concentration) = 3,5354 (g/20 ml).

LISTE DES FIGURES

PREMIERE PARTIE :

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Figure I-1 : Concentration en soluté en fonction de la température.

Figure I-2 : Courbe de désursaturation en fonction du temps.

Figure I-3 : Mécanismes de nucléation.

Figure I-4 : Schématisation de polymorphe, solvate et phase amorphe d'après.

Figure I-5 : Solubilités de la benzophénone dans différents mélanges eau-éthanol.

Figure I-6 : l'acide salicylique.

Figure I-7 : Biosynthèse de l'Acide Salicylique dans la plante (PAL : Phénylalanine Ammonia Lyase).

Figure II-1 : Système à sonde immergée.

Figure II-2 : Sifflet de Galton.

Figure II-3 : représentation 3D d'un transducteur piézomagnétique.

Figure II-4 : Piézoélectricité du quartz à l'équilibre (à gauche) et en présence d'une contrainte de pression. Les barycentres des charges sont représentés par les C+ et les C-.

Figure II-5 : Exemple d'applications des ultrasons.

Figure II-6 : Génération, croissance et éclatement de bulles résultante du phénomène de cavitation.

Figure III-1 : Schématisation d'un dispositif expérimental.

Figure III-2 : Domaine de variation du « facteur », constitué de toutes les valeurs comprises entre le niveau bas et le niveau haut.

Figure III-3 : Plan de Box-Behnken pour trois facteurs.

**DEUXIEME PARTIE :CRISTALLISATION DE L'ACIDE SALICYLIC PAR LA METHODE CONVENTIONNELLE ET
EN PRESENCE D'ULTRASONS**

Figure I-1 : Acide Salicylique.

Figure I-2 : Montage expérimental (Sonocristallisation).

Figure II-1 : Diagramme des effets principaux pour l'Acide Salicylique.

Figure II-2 : Diagrammes des effets d'interactions des facteurs sur le rendement de cristallisation de l'acide salicylique par l'anti-solvant.

Figure II-3 : Graphique de contour du rendement de cristallisation de l'Acide Salicylique, T et le rapport (R).

Figure II-4 : Graphique de contour du rendement de cristallisation de l'acide salicylique, C et T.

Figure II-5 : Graphique de contour du rendement de cristallisation de l'Acide Salicylique, C et R.

Figure II-6 : Graphique de surface de réponse de cristallisation de l'acide salicylique, T et le rapport (R).

Figure II-7 : Graphique de surface de réponse du rendement de cristallisation de l'acide salicylique, C et T.

Figure II-8 : Graphique de surface de réponse du rendement de cristallisation de l'acide salicylique, C et R.

Figure II-9 : Optimisation des réponses pour l'acide salicylique.

INTRODUCTION GENERAL

INTRODUCTION GENERALE

La cristallisation est une étape de traitement importante qui affecte les propriétés du produit exigences finales et universelles dans tous les secteurs industriels, y compris la chimie fine et la pharmacie.

La Cristallisation de molécules médicamenteuses à l'aide d'un anti-solvant est largement utilisée les ingrédients pharmaceutiques actifs sont produits dans l'industrie pharmaceutique.

Un avantage significatif de la méthode de cristallisation par anti-solvant est qu'elle élimine l'utilisation de l'énergie thermique, qui peut réduire l'activité des matériaux sensibles à la température. C'est tout la cristallisation par anti-solvant est meilleure que la cristallisation par évaporation, qui nécessite également matériel coûteux et énergivore. Cependant, les propriétés physicochimique de l'anti-solvant peuvent affecter de manière significative la vitesse de mélange avec la solutions et peuvent provoquer des changements soudains de sursaturation et finalement modifier les taux de nucléation et la croissance cristalline des composés précipités. De nombreux médicaments modernes sont hydrophobes et ont une faible solubilité dans l'eau. La cristallisation industriel de l'eau avec un anti-solvant a été largement utilisée pour précipiter de tels médicaments. L'eau présente de nombreux avantages en tant qu'anti-solvant, mais en raison de la faible miscibilité de l'eau dans des solutions organiques. L'utilisation d'eau entraîne un retard dans la vitesse de mélange entre la solution et l'anti-solvant. De faibles taux de mélange peuvent limiter le taux de sursaturation locale et peuvent ainsi réduire le taux de nucléation et la formation ultérieure de particules, ce qui peut conduire à la formation de gros cristaux avec une large distribution de taille de cristal. De plus, les conditions impliquées dans les expériences de cristallisation influencent fortement le mécanisme de formation des particules et contrôlent la taille des particules et sa distributions. Par conséquent, le contrôle de la taille et la distribution des cristaux a été le problème le plus important liée aux processus de cristallisation résistant aux solvants impliquant de l'eau. L'utilisation d'ultrasons fournit une variable efficace pour contrôler la cristallisation par anti-solvant et surmonter les problèmes associés à la distribution de la taille des cristaux. La cristallisation assistée par ultrasons est souvent décrite comme une cristallisation sonique. Au cours des dernières décennies, les chercheurs ont découvert que les ultrasons peuvent être utilisés efficacement pour contrôler de manière bénéfique diverses étapes des opération de cristallisation, y compris la nucléation et la croissance des cristaux. Il a été démontré que les ultrasons en tant que source d'énergie induisent la nucléation à une sursaturation inférieure a celle des vibrations

conventionnelle. L'utilisation des ultrasons peut également réduire la largeur de la région métastable et le temps d'induction nécessaire au début de la cristallisation. Les ultrasons permettent un mélange rapide et uniforme, améliore la forme et la distribution de la taille des cristaux et réduisent l'agglomération.

La structure du présent mémoire se présente comme suit :

La première partie est une étude bibliographique relative sur la cristallisation en général. Elle présente une étude sur la cristallisation par l'anti-solvant et au phénomène de la cavitation acoustique engendrée par les ultrasons.

La deuxième partie c'est une étude expérimentale de la cristallisation en présence d'ultrasons.

PREMIERE PARTIE
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

PREMIERE PARTIE

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION : (cambria 12)

La cristallisation est une opération unitaire du génie des procédés qui consiste à isoler un produit sous forme de cristaux. Suite à la perturbation des équilibres solide-liquide d'un système, des particules cristallines naissent puis croissent jusqu'à ce que le système revienne à son état d'équilibre thermodynamique. Ces phénomènes se déroulent sous l'action d'un transfert simultané de matière et de chaleur dépendant fortement de la nature du fluide et de la mécanique des particules [1].

La cristallisation peut être conduite en phase gazeuse, en milieu fondu ou en solution, cette dernière étant la plus répandue. En solution, la cristallisation est provoquée par un dépassement de la limite de solubilité pouvant être atteint en procédant à un refroidissement, une évaporation, ou un ajout d'anti-solvant [2]. La sonochimie partage avec la chimie qui va dans la direction du développement durable les mêmes buts à savoir l'usage de moins de produits chimiques et de solvants, réduction de la consommation d'énergie et augmentation des produits et métabolites. Cette partie présente dans un premier temps, une étude théorique sur la cristallisation ; généralités ; méthodes et notions de cristallographies et expose des généralités sur l'acide salicylique qui est la molécule examinée. Une synthèse bibliographique sur la sonochimie et les plans d'expérience est présentée dans un second temps.

I-2 / DEFINITION :

La cristallisation est un changement d'état qui permet d'obtenir une phase solide cristallisée à partir d'une phase gazeuse ou liquide. Il y a cristallisation lorsque la solubilité (saturation) d'un des composants dans la solution est dépassée et atteint la sursaturation [3].

I-3 / L'OBJECTIF DE CRISTALLISATION : (A METTRE SUR LES DIAPOS)

L'objectif de la cristallisation peut être :

- Isoler un produit pour le récupérer sous forme solide ; c'est en quelque sorte l'inverse d'une distillation.

- Purifier un produit : lors de la cristallisation, les impuretés sont rejetées dans la phase liquide.
- Conférer au produit la bonne forme cristalline (morphologie, taille de particules, structure cristalline...) afin de l'étudier par différentes techniques comme la diffraction des rayons X ou pour lui assurer la stabilité et la biodisponibilité nécessaire dans le cas d'une substance pharmaceutique [4].

I-4/ NOTIONS FONDAMENTALES :

La cristallisation en solution est un procédé très largement utilisé industriellement comme technique de séparation, de purification et de mise en forme du solide. 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. Souvent, le terme cristallisation est réservé à la formation des cristaux par variation de température, alors que le terme précipitation concerne davantage la formation de cristaux par variation de pH ou par mélange de solutions contenant les réactifs appropriés [5].

I-4-1/ Solution :

Une solution est un mélange liquide homogène de plusieurs composés. Le constituant majoritaire est communément appelé solvant. Il se peut certaines fois que plusieurs espèces jouent ce rôle (solvants). Les autres composés sont alors nommés solutés [5].

I-4-2/ Concentration :

La concentration définit la quantité d'un soluté présente dans une quantité donnée de solution ou de solvant [5].

I-4-3/ Solubilité :

La solubilité d'une substance chimique dans un solvant désigne la quantité de matière maximale de ce corps pouvant être dissoute par quantité de solvant à une température donnée. Lorsque la limite maximale de solubilisation de cette substance est atteinte, la solution est dite « saturée » [6].

I-4-4/ Courbe de solubilité :

La courbe de solubilité représente la variation de la solubilité en fonction de la température à une pression fixe. Ce diagramme (C, T) est une donnée de base de la cristallisation en solution. L'équilibre thermodynamique d'un produit sous forme liquide dans un solvant peut être représenté par sa courbe de solubilité en fonction de la température à pression constante.

- **La zone stable (1)** : est la zone ou l'ensemble du produit se retrouve sous forme liquide car nous sommes dans une zone où la concentration en soluté est inférieure à la solubilité du produit. L'ajout de cristaux va entraîner la dissolution de ceux-ci tant que la concentration en soluté reste en dessous de la courbe de solubilité. Il peut être intéressant de se placer temporairement dans cette zone pour dissoudre des cristaux de faibles tailles, permettre de garder uniquement ceux de grandes tailles, ou supprimer les petits débris présents sur la surface des cristaux plus gros dans le cas d'un ensemencement.
- **La zone métastable (2)** : est une zone où les cristaux que nous ajoutons vont croître, des phénomènes de germination peuvent avoir lieu entraînant la création de nouveaux cristaux. Nous détaillerons plus loin le terme de germination car il existe plusieurs possibilités pour expliquer l'apparition de cristaux. Cependant les cinétiques régissant la croissance et la germination vont plutôt avantager la croissance. En se plaçant dans cette zone, nous pouvons favoriser la croissance d'une distribution donnée en limitant l'apparition de cristaux supplémentaire.
- **La zone labile (3)** : est la zone où d'une part, les cristaux que nous ajoutons ne se dissolvent pas mais grossissent et, d'autre part, la sursaturation est telle que des cristaux vont apparaître de façon spontanée puis vont grossir pour ramener "rapidement" la concentration en soluté à la solubilité pour rétablir un équilibre thermodynamique. En se plaçant dans cette zone, il est possible de maximiser le nombre de germes générés car la germination prédomine par rapport à la croissance. Cela limite donc en partie la taille maximale des cristaux, en limitant leur taux d'accroissement. La zone labile est définie grâce à la courbe de saturation qui dépend de la température, des conditions hydrodynamiques et des impuretés. La forte dépendance de cette courbe face aux impuretés implique un sérieux problème de modélisation entraînant des incertitudes sur le modèle [7].

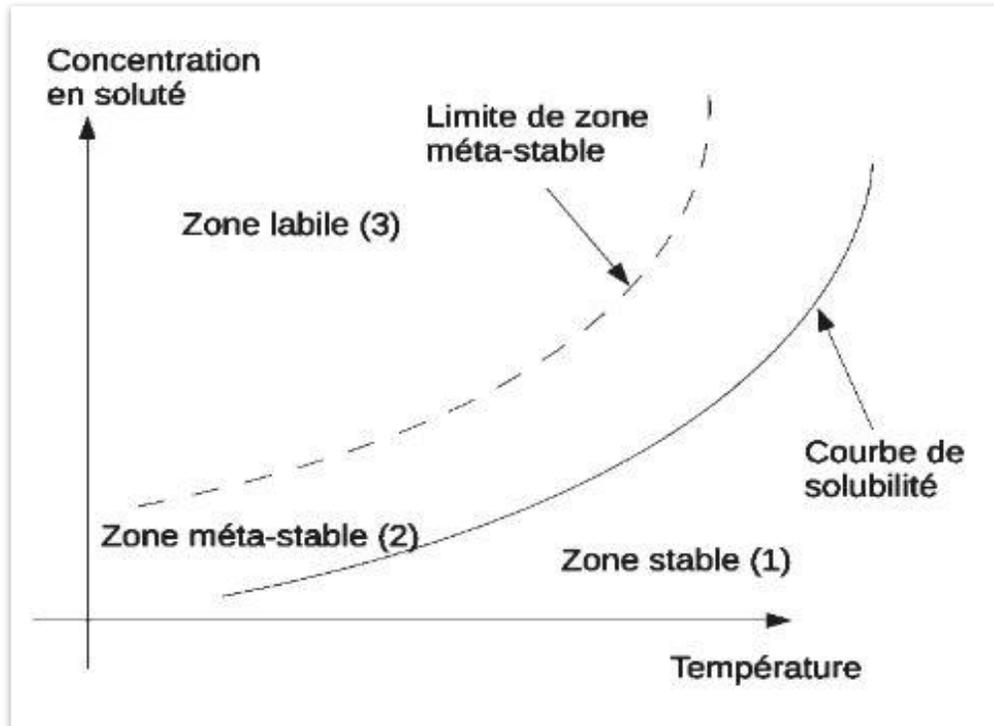


Figure I-1 : Concentration en soluté en fonction de la température.

I-4-5/ Sursaturation et métastabilité :

Une solution sursaturée est une solution qui contient plus de soluté qu'elle ne peut en dissoudre à l'équilibre thermodynamique. La sursaturation représente donc la force motrice de la cristallisation et elle mesure l'écart à l'équilibre du système.

Si (C) la concentration de la solution avant que la cristallisation n'ait lieu et (C^*) la concentration à saturation - c'est-à-dire la solubilité - alors il est possible de définir la sursaturation de différentes manières :

- Le degré de sursaturation.
- la sursaturation relative.
- La sursaturation absolue.

La sursaturation est un écart à l'équilibre et elle peut être obtenue en utilisant différents moyen :

- Refroidissement ou chauffage (utilisé pour les solutés qui présentent une solubilité inverse).
- Evaporation ou lyophilisation du solvant.
- Relargage par ajout d'un anti-solvant.

- Précipitation.
- Modification du pH de la solution dans certain cas [6].

I-4-6/ Temps d'induction :

Le temps d'induction à une sursaturation modérée S est défini comme étant le temps nécessaire à l'apparition des premiers cristaux au sein de la solution après la création de la sursaturation, plus exactement c'est le temps de latence entre le moment où la sursaturation est créée et le moment où les premiers cristaux apparaissent. La figure I-2 montre la courbe de sursaturation en fonction du temps, où t_{ind} est le temps nécessaire pour obtenir une distribution d'agrégats moléculaires dans un état stable à partir du moment où la sursaturation a été créée, t_n est le temps nécessaire pour formation de nucléaires stables, t_g le temps requis pour que les nucléaires grossissent jusqu'à une taille détectable et t_{tr} la période latente. Durant cette période, aucun changement est observé dans la solution (la concentration est constante) [8].

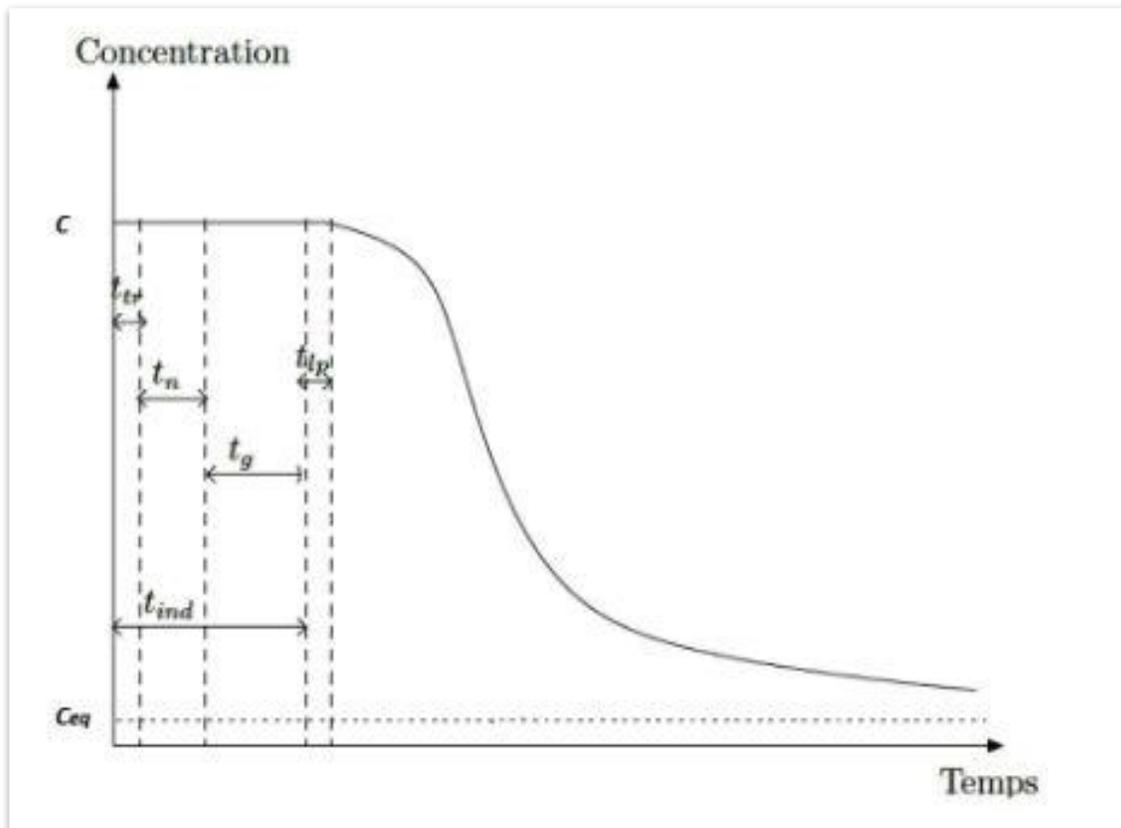


Figure I-2 : Courbe de désaturation en fonction du temps.

- **N** : nombre de cristaux formés par unité de volume.

- **a₀** : rapport du volume occupé par les nucléés sur le volume de la solution.

- **V** : volume.

- **V_m** : volume macroscopique du nucléé.

- **a_p** : facteur de forme.

- **p** : nombre qui dépend de la direction de la croissance.

- **G** : vitesse linéaire de croissance.

I-5/ MODE DE CRISTALLISATION :

Plusieurs approches sont utilisées :

- Transition de phase [4]:

- Cristallisation à partir d'une phase vapeur : sublimation suivie par une condensation solide.

- Cristallisation à partir d'un milieu fondu : fusion suivie par une solidification.

- Cristallisation à partir d'une solution [9].

- La cristallisation à partir d'une solution se fait selon quatre procédés :

- Cristallisation par refroidissement : La solubilité change en fonction de la température, le refroidissement provoque la sursaturation.

- Cristallisation par évaporation : La solubilité ne dépend pas de la température, la cristallisation se fait par évaporation d'une partie du solvant jusqu'à ce que la quantité de matière dissoute dans la solution résiduelle conduise au dépassement de la sursaturation.

- Cristallisation sous vide : La réalisation du vide permet à la fois le refroidissement et l'évaporation d'une partie de la solution. Cette technique permet l'obtention de quantités importantes de cristaux à partir des solutions moyennement concentrées.

- Cristallisation par ajout d'anti-solvant : L'ajout d'anti-solvant permet de baisser la solubilité et de générer une sursaturation élevée. Les anti-solvants sont miscibles avec le solvant alors que le soluté est insoluble ou moins soluble dans l'anti-solvant.

I-6/ MECANISME DE FORMATION DES CRISTAUX :

Le principe récurant pour provoquer une cristallisation est de modifier l'état du système pour engendrer un équilibre thermodynamique provoquant l'apparition d'une sursaturation. De ce fait, le système va chercher à retourner à un nouvel état d'équilibre thermodynamique. Pour cela il va provoquer une cristallisation du liquide pour diminuer la

concentration en soluté du produit et donc ramener la sursaturation absolue à une valeur nulle. C'est la naissance de cristaux ainsi que leurs croissances qui consomment la sursaturation.

I-6-1/ Germination (nucléation) :

La naissance de cristaux est appelée germination, nous pouvons aussi trouver dans certains documents le terme anglais "*nucleation*" francisé en "nucléation". Elle est régit par différents mécanismes qui interviennent chacun dans des conditions bien particulières. Nous devons donc relativement bien connaître les conditions de la cristallisation si nous voulons la contrôler ou la modéliser car la germination va, entre autre, fixer le nombre final de cristaux ainsi que la forme de la distribution en taille de cristaux. Une classification approximative des différents mécanismes de germination est représentée sur la figure I-3.

- **Germination primaire hétérogène :** La germination primaire hétérogène intervient dans un milieu où il n'y a pas de cristaux de la matière que nous cherchons à cristalliser et en présence d'impuretés qui vont provoquer l'apparition de germes qui deviendront des cristaux après croissance.
- **Germination primaire homogène :** Comme pour la germination précédente, il ne faut pas de cristaux de notre produit pour que ce phénomène apparaisse, par contre il ne faut, en plus, aucune impureté. Ce sont les molécules du produit qui, en se regroupant à cause de l'agitation de la solution, vont former des "macromolécules" provoquant l'apparition de germe qui, en grandissant, vont former les cristaux [11].
- **Germination secondaire de contact :** La germination secondaire de contact intervient dans un milieu où il ya déjà des cristaux du produit. En raison de l'agitation du milieu, des cristaux vont se "percuter" entraînant l'apparition de brisures. Celles-ci forment un équivalent de germe et donc des cristaux supplémentaires qui vont pouvoir croître en consommant la sursaturation.
- **Germination secondaire de surface :** La germination secondaire de surface se déroule également dans un milieu où il y a présence de cristaux de notre produit. Par contre, les germes supplémentaires ne proviennent pas des brisures, mais des imperfections de croissance des cristaux existants. Sur la surface lisse une imperfection peut apparaître entraînant la croissance du cristal selon une nouvelle direction, cette excroissance va finir

par se détacher du cristal "mère" et former un nouveau cristal [12]. Nous pouvons toutefois ajouter que la germination représente le taux d'apparition de cristaux à la taille la plus petite possible par unité de temps. En posant $Rn(t)$ comme étant la germination x_{min} la plus petite taille de cristaux possible et $N(x, t)$ le nombre de cristaux d'une taille x à l'instant t .

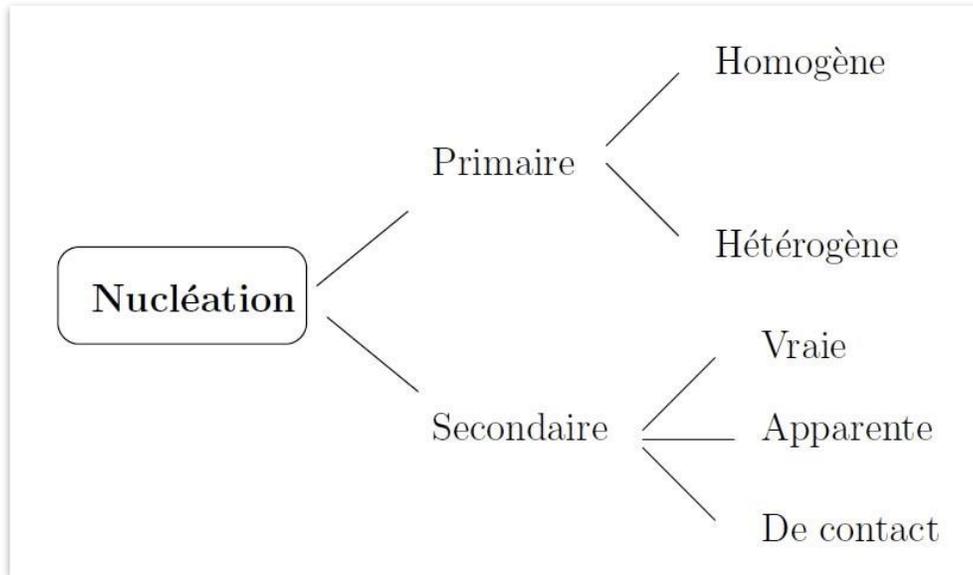


Figure I-3 : Mécanismes de nucléation.

I-6-2/ Croissance :

Dans un milieu sursaturé, un cristal va grandir en adsorbant une partie de la sursaturation pour permettre d'obtenir un équilibre thermodynamique entre les phases liquide et solide. L'adsorption de produit par le cristal est appelée croissance étant donné que les dimensions ainsi que la masse du cristal vont croître. De nombreuses théories expliquent comment se déroule l'intégration d'une molécule de produit dans le cristal [12]. Il est toutefois nécessaire de préciser que les théories actuelles ne représentent pas complètement les processus engendrant la croissance d'un cristal, en particulier dans le cas où le cristalliseur contient des impuretés qui se fixent sur une surface du cristal perturbant ainsi sa croissance.

I-7/ QUELQUES NOTIONS DE CRISTALLOGRAPHIE :

I-7-1/ Morphologie cristalline :

La morphologie, ou habitus, ou structure cristalline, d'un cristal représente la forme géométrique du cristal au sens cristallographique [13]. La morphologie du cristal est représentée par l'ensemble des formes que peut exhiber le cristal. Une forme cristalline est un ensemble de faces se déduisant les unes des autres par des éléments de symétrie. En principe, la notion de morphologie ne contient pas tout à fait la notion de forme extérieure du cristal. Celle-ci est donnée par le faciès [13]. Des cristaux présentant une même morphologie peuvent avoir des faciès différents.

I-7-2/ Faciès :

Le faciès est la forme extérieure du cristal, qui est la conséquence du développement relatif des faces entre elles. Il est important de souligner, que la forme de croissance du cristal ne comporte que les faces dont la cinétique de croissance est la plus lente, qui sont en général des faces de types F [13]. Donc, le faciès présente la topographie du cristal, celle-ci peut être observée à l'aide d'un Microscope Electronique à Balayage (MEB) qui permet des résolutions importantes.

I-7-3/ Polymorphisme cristallin :

En cristallisation, le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à cristalliser sous des formes cristallines différentes mais chimiquement identiques. De cette définition, il est possible de déduire qu'un polymorphe est la phase cristalline solide d'un composé ayant la possibilité de s'arranger, au moins, sous deux réseaux cristallins différents [14]. Le polymorphisme est un phénomène très répandu qui concerne la plupart des molécules organiques et inorganiques. Chaque polymorphe possède donc son réseau cristallin et par conséquent une énergie différente, c'est la raison pour laquelle les polymorphes présentent des propriétés physico-chimiques différentes (solubilité, compressibilité, température de fusion...)[15].

I-8/ CRISTALLISATION PAR ANTI-SOLVANT :**I-8-1/ Définition :**

Un anti-solvant est un produit baissant la solubilité et générant une sursaturation plus élevée [9]. Généralement, l'anti-solvant est totalement ou partiellement miscible avec le solvant et le soluté est insoluble ou peu soluble dans l'anti-solvant [18]. Les molécules d'anti-

solvant se lient avec celles du solvant ce qui a pour conséquence de réduire sa disponibilité pour la solvataion des molécules de soluté [9]. Par exemple, des alcools peuvent être utilisés comme anti-solvants pour des solutés hydrophiles ou de l'eau pour des solutés hydrophobes [19].

L'utilisation des anti-solvants en cristallisation a plusieurs avantages :

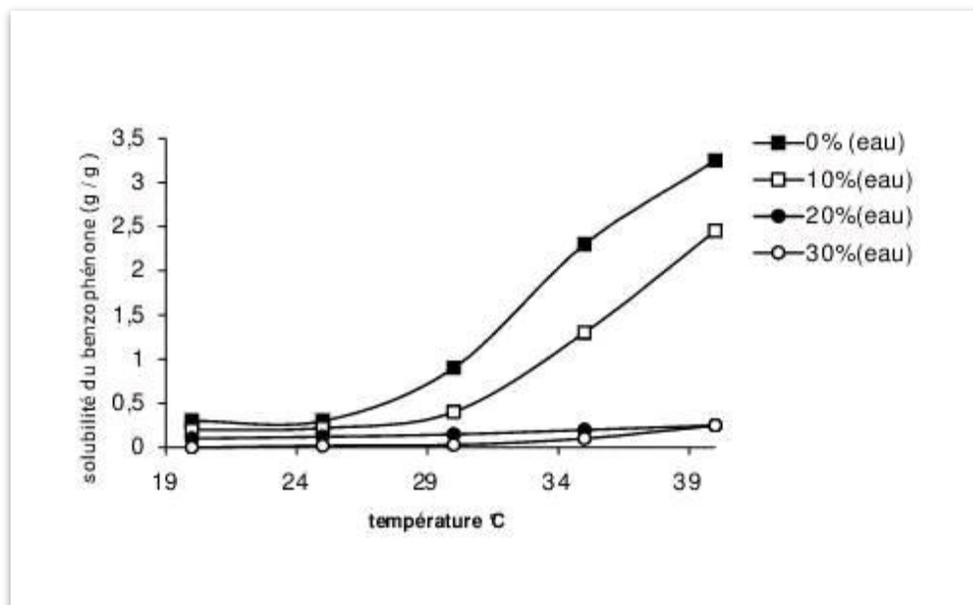
- Le rendement de récupération de soluté est important [18].
- Les cristaux issus d'une cristallisation par anti-solvant sont plus purs que ceux issus d'une simple cristallisation [18].
- La cristallisation par anti-solvant permet des économies d'énergie importantes, car elle peut remplacer certaines cristallisations évaporatives ainsi que certaines cristallisations par refroidissement [9].
- L'utilisation des anti-solvants peut présenter un intérêt pour la cristallisation des molécules dont la solubilité ne dépend pas de la température et pour les molécules qui sont instables à haute température [20].
- La maîtrise de la taille, de la forme et du polymorphisme [19,21-22].

Cependant, l'utilisation d'anti-solvant en cristallisation présente plusieurs inconvénients :

- Dans le cas d'une cristallisation semi-continue par ajout d'anti-solvant, le fait de travailler à débits importants peut donner lieu à des cristaux de faibles tailles et susceptibles de s'agglomérer [21].
- Beaucoup d'anti-solvants sont des hydrocarbures chlorés ce qui peut causer des dégâts environnementaux [18].
- Il est nécessaire d'avoir une unité de récupération d'anti-solvant et cette opération s'avère parfois difficile et coûteuse [18].

I-8-2/ Effet sur la solubilité :

L'anti-solvant a pour effet de baisser la solubilité du soluté pour une température donnée. Plusieurs travaux ont été réalisés sur l'effet d'un anti-solvant sur la solubilité [19]. La figure I-5 montre l'exemple de la solubilité de la benzophénone dans un mélange eau-éthanol (l'eau est l'anti-solvant). On observe que la solubilité en fonction de la température diminue lorsque le pourcentage d'eau augmente



. Figure I-5 : Solubilités de la benzophénone dans différents mélanges eau-éthanol [19].

I-9/ L'ACIDE SALICYLIQUE:

I-9-1/ Définition :

L'acide salicylique ou acide 2-hydroxybenzoïque est un composé organique aromatique, l'un des trois isomères de l'acide hydroxybenzoïque, constitué d'un noyau benzénique substitué par un groupe carboxyle (acide benzoïque) et un groupe hydroxyle (phénol) en position ortho (Figure I-6). C'est un solide cristallin incolore qu'on trouve naturellement dans certains végétaux, dont le saule blanc (d'où il tire son nom) et la fausse spirée (d'où le nom désuet acide spirique), utilisé comme médicament et comme précurseur de l'acide acétylsalicylique, l'aspirine.

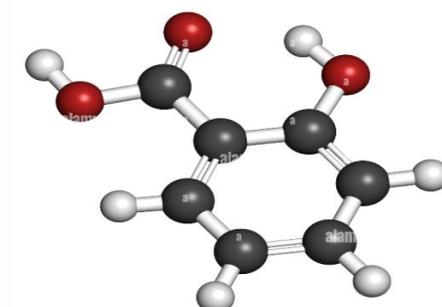


Figure I-6 : l'acide salicylique

I-9-2/ Histoire

L'acide salicylique est découvert en 1828 quand Johann Buchner a isolé, à partir de l'écorce de saule, le glucoside d'alcool salicylique (salicine). Le nom de l'acide salicylique (AS) a été donné par Raffaele Piria en 1838. La première production commerciale d'Acide Salicylique synthétique a débuté en 1874 en Allemagne. Son dérivé l'acide acétylsalicylique a été introduit sous le nom commercial d'aspirine en 1898 [24].

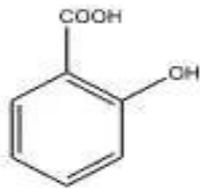
La production de l'acide salicylique lors de l'établissement de la résistance systémique chez le concombre et le tabac, beaucoup d'efforts ont été déployés pour élucider le rôle de cette molécule dans cette résistance [25.24.26].

Le développement de la SAR (résistance systémique acquise) est encore mal connu, mais l'une des composantes de la voie de signalisation serait l'acide salicylique. L'acide salicylique (acide 2-hydroxybenzoïque) est un métabolite secondaire naturel possédant des propriétés analgésiques. Les indiens d'Amérique et les Eurasiens l'utilisaient depuis longtemps les écorces de saule (*Salix* sp.) qui est la source du glycoside de l'acide salicylique, la salicine, pour soulager leurs maux et leurs douleurs [27.28].

I-9-3/ Structure et dénomination [3] :

Acide Salicylique a un système cyclique central, de nature aromatique ou hétéro-aromatique (Tableau I-1). Il possède un groupement acide et un groupement hydroxyle (on position ortho) directement fixé sur la partie aromatique.

Tableau I-1 : Structure d'acide Salicylique.

Structure	Formule brute	Nom IUPAC	Synonymes
	$C_7H_6O_3$ $C_6H_4(OH)(COOH)$	Acide 2-hydroxybenzoïque	Acide ortho-hydroxybenzoïque

I-9-4/ Propriétés physiques et chimiques :**I-9-4-1/ Propriétés physiques :**

L'Acide Salicylique est un acide o-hydroxy carboxylique aromatique incolore et cristallin contrairement à ses isomères méta et para, il est soumis à une liaison hydrogène intramoléculaire et à la volatilité de la vapeur. Il se sublime également plus facilement que

ses isomères et il est sensiblement plus acide. Les constantes de dissociation des isomères « méta » et « para » sont respectivement de 8,7105 et 3,3105 [29].

Il se cristallise sous forme d'aiguilles incolores ou de prismes monocliniques, dont les caractéristiques sont indiquées dans le tableau ci-dessous : [30].

Tableau I-2 : Propriétés physiques d'Acide Salicylique.

Point de fusion	159°C
Point de Sublimation	76°C
T° d'ébullition	211°C à 20 Torr
Densité	1,443
Masse volumique	1,443 g.cm⁻³
Point d'éclaire	157°C (coupelle fermée)
Solubilité	1,8 g/L à 20°C

I-9-4-2/ Propriétés chimiques :

La molécule d'Acide Salicylique combine les propriétés des phénols avec celles des acides carboxyliques aromatiques.

Tableau I-3: Propriétés chimiques d'Acide Salicylique.

Masse Molaire	138.123 g/mole
PKa	3

I-9-7/ Effet thérapeutique:

L'Acide Salicylique est principalement utilisés pour synthétiser des produits pharmaceutiques (Environ 60% de l'AS produit aux États-Unis a été consommé dans la fabrication de l'aspirine) [30], et comme intermédiaires dans la production de colorants et de produits agrochimiques et de parfumerie [29]. Parmi ses nombreux effets, on cite :

- Anti-inflammatoire dans les rhumatismes, dans le traitement général ou local.
- Antalgique dans les douleurs surtout articulaires.
- Antipyrétique dans les hyperthermies.
- Effet kératolytique [36].

II/ ULTRASONS ET SONOCHIMIE :

II-2/ Définition :

Les ultrasons sont définis comme étant des ondes mécaniques dont la fréquence est supérieure au seuil d'audibilité de l'oreille humaine, qui est de l'ordre de 20 kHz. Historiquement, les ultrasons ont été découverts en 1794 par le biologiste italien Lazzaro Spallanzani qui étudia le mode de navigation des chauves-souris et qui conclut que ces animaux utilisaient du son imperceptible aux humains pour se déplacer et éviter les obstacles [1]. Bien que les fondements de la discipline ultrasonore furent posés en 1880 avec la découverte de l'effet piézoélectrique de certains cristaux par Pierre et Jacques Curie [2] et le sifflet ultrasonore de Galton en 1883 [3], les premières applications commerciales des ultrasons n'ont vu le jour qu'après 1917 avec le développement de la technique d'échographie de Langevin. Cette dernière consistait à émettre une onde sonore via un transducteur piézoélectrique et à détecter en retour l'onde réfléchiée par les objets immergés [4].

II-3/ Généralité sur les ondes ultrasonores :

II-3-1/ Les ondes :

Une onde est la propagation d'une perturbation produisant une variation des propriétés physiques locales. Cette variation étant réversible, une onde transporte uniquement de l'énergie (pas de transport de matière). On peut distinguer deux types d'ondes.

Les ondes mécaniques : elles sont définies comme des perturbations mécaniques de l'état d'équilibre d'un milieu. Elles ont donc besoin d'un milieu de propagation élastique (gaz, liquide ou solide). Les ondes sismiques, les vagues sur l'eau, les ondes sonores, etc. font partie de cette catégorie.

Les ondes électromagnétiques : elles sont issues de la mise en phase d'un champ magnétique et d'un champ électrique. Parmi elles, on compte les ondes micro-ondes, les rayons X, les ondes radio ou à la lumière (infrarouge, visible ou ultraviolet), la propagation des ondes électromagnétiques ne nécessite aucun milieu [5].

II-3-2/ Les ondes sonores :

Les sons sont des ondes mécaniques produites par la vibration d'un support fluide ou solide qui se propagent grâce à l'élasticité du milieu (ondes acoustiques, ondes vibratoires). Par extension physiologique, un son désigne la sensation auditive à laquelle cette vibration est susceptible de donner naissance. Pour qu'un son soit perçu par l'oreille humaine, sa fréquence doit être comprise entre 16 kHz et 18 kHz et son intensité doit être supérieure à 0 dB (10-12 W.m⁻² à 1 kHz). Une onde acoustique est caractérisée par sa fréquence (Hz) et par son intensité (dB, W.m⁻²,...)[6].

Tableau II-1 : Gamme de fréquence acoustique [6]. (à changer)

0 Hz	16 Hz	16 kHz	100 kHz	1 MHz	1 GHz	100 GHz
Infrasons	Sons	Ultrasons de forte puissance		Ultrasons de faible puissance		Hypersons
		Basse fréquence	Haute fréquence	Très haute fréquence		
Séisme	Audition humaine	Acoustique sous marine Sonochimie		Contrôle Non Destructif Echographie Thérapie par ultrasons		Microscopie acoustique

II-4/ Types d'ultrasons :

Les ultrasons font partie des ondes mécaniques sonores, c'est-à-dire que l'élasticité du milieu permet la propagation de la vibration du support (fluide ou solide). Leur gamme de fréquences commence juste au-dessus de la limite audible pour l'être humain, 16 kHz et s'arrête à 1 GHz. Lors du passage des ultrasons, le milieu est soumis à des surpressions et des dépressions successives. On les classe en deux catégories.

II-4-1/ Les ultrasons de faible puissance :

Aussi appelés ultrasons de diagnostic, leurs fréquences sont comprises entre quelques centaines de kHz et 1 GHz. Les intensités à ces fréquences sont souvent inférieures à quelques W/cm². A ce niveau d'intensité, toutes les modifications du milieu de propagation sont réversibles, permettant leur utilisation dans les contrôles non destructifs, comme l'échographie médicale, la mesure de distance, la mesure des propriétés élastiques des matériaux, etc.. Ces techniques ont un principe commun : une impulsion ultrasonore est

émise dans le milieu à étudier puis l'écho produit par les hétérogénéités ou les interfaces entre deux milieux, est capté.

II-4-2/ Les ultrasons de puissance :

Leur gamme de fréquences est comprise entre 16 kHz et quelques MHz. Leurs intensités acoustiques sont beaucoup plus importantes que celles des ultrasons de faible puissance et peuvent atteindre plusieurs centaines de W/cm^2 . Leurs interactions avec le milieu provoquent des modifications physico-chimiques irréversibles. Ils apportent donc des effets nouveaux qui sont utilisés dans des applications industrielles variées : soudure, émulsification, dégazage, nettoyage, applications thérapeutiques, etc. Les ultrasons de puissance sont eux-mêmes divisés en deux groupes : les ultrasons de basse fréquence de 20 à 100 kHz (les plus utilisés dans l'industrie) et les ultrasons de haute fréquence allant de 100 kHz à quelque MHz [5].

II-5/ Les différents systèmes d'ultrasons :

II-5-1/ Système de bain :

Les bains ultrasoniques ont été fabriqués à l'origine à des fins de nettoyage. Le réacteur de nettoyage ultrasonique se trouve à l'intérieur mais l'on peut directement utiliser l'enceinte de l'appareil tout entier comme réacteur ce qui exigera une agitation mécanique supplémentaire.

II-5-2/ Système à sonde immergé :

Les systèmes à sonde immergée, aussi appelés systèmes de la corne, sont utilisés plus fréquemment pour les recherches sonochimiques dans le laboratoire, parce qu'ils peuvent atteindre de plus grandes amplitudes vibratoires. Le système à sonde immergée peut délivrer directement au mélange réactionnel de grandes intensités d'ondes d'ultrasons et ce en variant l'amplitude au transducteur.

Les transducteurs modernes qui sont utilisés dans les systèmes ultrasoniques sont presque tous basés sur un schéma piézoélectrique accentué.

Les éléments du piézoélectrique seraient une composition du zirconate, de titanate dont le rôle est d'avoir une haute activité associé à des pertes minimales. le système à sonde immergée représenté sur la figure II-1.

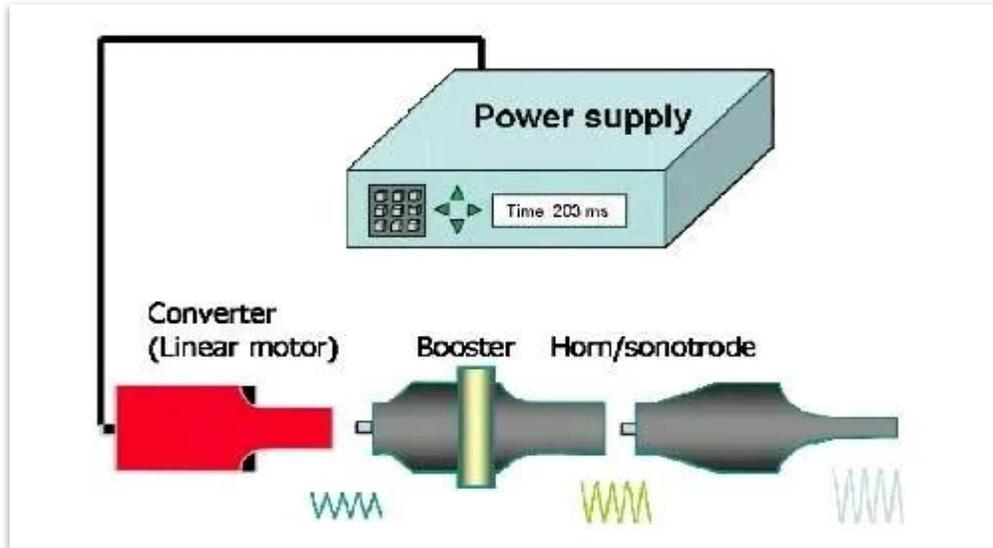


Figure II-1 : Système à sonde immergée [9].

Système de Céramique

II-7 / Applications des ultrasons :

Depuis plus d'un siècle, l'utilisation des ultrasons n'a cessé d'augmenter et de gagner plusieurs domaines très diversifiés, Figure II-5 Citons par exemple le domaine militaire pour lequel le sonar, équipement de détection des sous-marins, a permis le développement de toute une panoplie de techniques de contrôle non destructif. Ces techniques ultrasonores se sont ainsi étendues au domaine médical, où une telle technologie a permis à la fois le développement d'équipements d'imagerie médicale (2-10 MHz) et thérapeutique (20-50 kHz). Dans le domaine géologique et géographique, les ultrasons ont permis la cartographie des sols et des fonds marins, et ils ont aussi été employés dans la prospection pétrolière et minière [11.12].

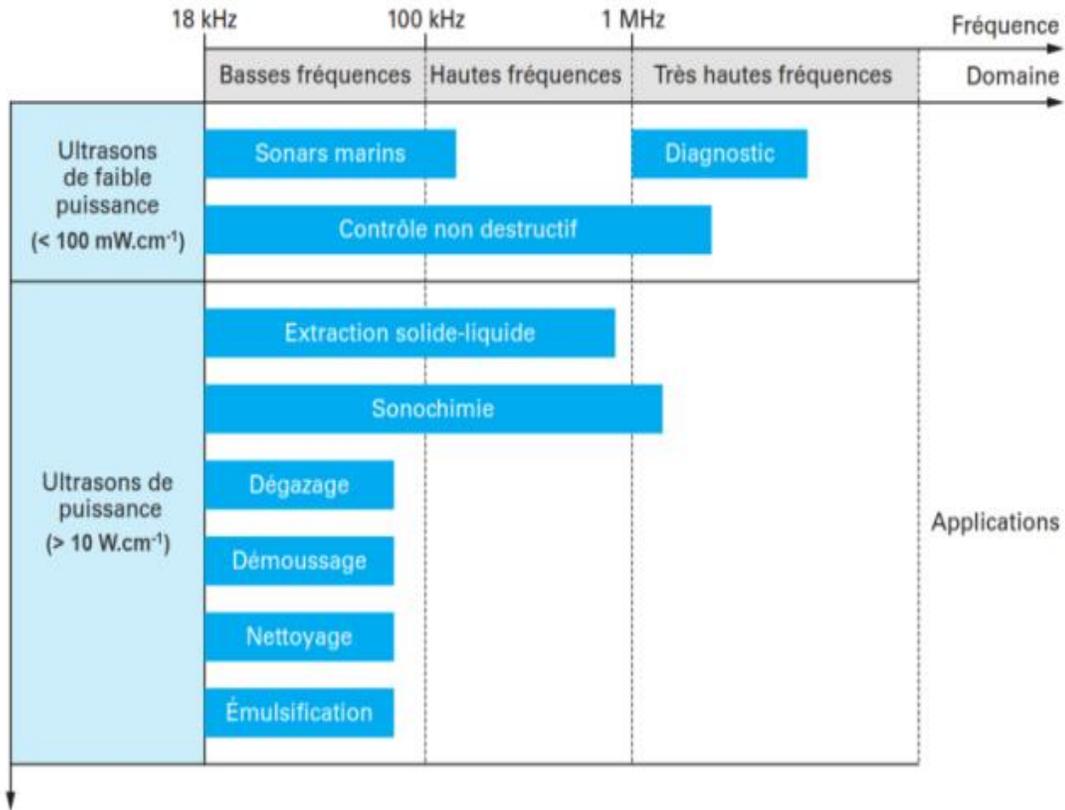


Figure II-5 : Exemple d'applications des ultrasons [13].

Enfin, le domaine qui a tiré le plus d'avantages de cette technologie est celui de l'industrie. Par exemple, les ultrasons ont été utilisés dans le nettoyage et la décontamination de surface [14], la soudure thermoplastique [15], la découpe de précision et bien d'autres procédés [16]. Enfin, le développement du matériel ultrasonore a permis l'émergence et la mise en place d'une nouvelle discipline, la sonochimie [17.18].

Le point fort de cette discipline est qu'elle permet de lever certains verrous rencontrés en milieu hétérogène. A titre d'exemple, l'application des ultrasons permet d'améliorer l'extraction des principes actifs à température ambiante avec moins de solvant toxique [19.20], ou la synthèse de nanoparticules à température douce avec un meilleur contrôle de la taille et la surface des solides formés [21]. Cependant, la question reste posée de savoir comment est impactée l'activité ultrasonore dans un tel milieu.

II-8/ La cavitation :

La pression d'une onde acoustique consiste en compressions alternatives dans un milieu transmettant la propagation au milieu le long de la direction de l'onde. Quand une grande pression négative est appliquée à un liquide, les forces intermoléculaires de Van der Waals ne sont pas assez fortes pour maintenir la cohésion, des petites cavités ou des microbulles remplies de gaz sont formés. La rapide nucléation, l'augmentation et l'éclatement de ces bulles de l'ordre du micromètre constitue le phénomène de cavitation, accidentellement observé par hasard à la fin du 19e siècle par Thorneycroft et Barnaby ; les dégâts ainsi causés par une violente agitation et une rapide formation et éclatement de bulles, transforment le liquide en deux phases liquide/vapeur [22].

À très basse pression, les espaces intermoléculaires dépassent la distance intramoléculaire critique ainsi des bulles microscopiques se forment, oscillent avec le mouvement de l'onde et grandissent en dimension en emprisonnant de la vapeur du milieu liquide environnant et par agrégation avec les autres bulles du milieu (Figure II-6). Après quelques cycles elles grandissent et acquièrent une dimension instable et éclatent violemment en dégageant une énergie considérable en créant une température localisée pouvant aller jusqu'à 5000 °K [23].

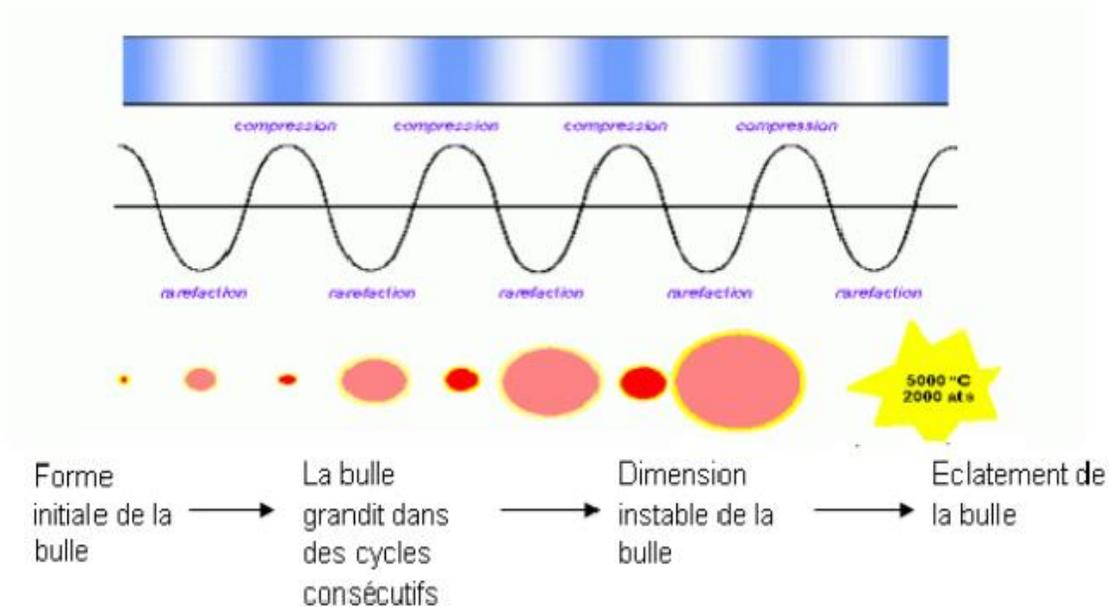


Figure II-6 : Génération, croissance et éclatement de bulles résultante du phénomène de cavitation .

II-8-1/ Types de cavitation :

En général, les sonochimistes distinguent entre deux types de cavitation: stable et transitoire. La cavitation stable se produit quand les microbulles contiennent principalement un gaz (par exemple : l'air) et leur vie moyenne est beaucoup plus longue qu'un cycle d'ultrasons, du fait de l'augmentation, de la fréquence de résonance. Les microbulles conduisent à des pressions anodiques où ils induisent des réactions chimiques [26].

Inversement, la cavitation transitoire est un phénomène de plus courte durée : une cavité est plus rapidement formée, elle contient principalement de la vapeur du liquide et éclate après quelques cycles. À une intensité d'ultrason de quelques $w.cm^{-2}$, probablement les deux types de cavitation se produisent. Comme la plupart des travaux ont été consacré à la cavitation transitoire, elle est aussi souvent considérée comme la plus efficace pour promouvoir des réactions chimiques, ce qui est probablement vrai pour les expériences menées à de hautes intensités d'ultrasons qui permettent d'éviter la formation d'ondes stationnaires. Néanmoins, à de basses intensités, la formation d'ondes vagues à le plus de chance de se produire et que l'on atteint un nombre de bulles et des rendements considérables [27].

II-8-2/ Relation entre la cavitation et la chimie :

Bien que les principes de la cavitation paraissent sans rapport d'un point de vue pratique avec la chimie, la sonochimie met en valeur et montre comment une énergie aussi importante peut être appliquée dans un simple domaine. Le plus important dans la sonochimie est que son effet sur un solvant ne devraient pas être évalué sur des paramètres comme : l'acidité, basicité, le moment dipolaire, etc., mais prendre plutôt en compte la viscosité, la volatilité et les gaz dissous, qui sont tous directement impliqués dans la formation de bulles et donc de l'énergie produite [28].

II-9/ Cristallisation assistée par ultrasons :

La cristallisation sous ultrasons couple deux phénomènes de nucléation : celui qui donne naissance aux cristaux, et celui à l'origine de l'apparition de bulles de cavitation au sein de la solution. La distribution des bulles dans une expérience de cavitation est inconnue, ainsi que leurs interactions. Ajouté au phénomène de cristallisation, ceci fait de la

cristallisation assistée par ultrasons une technique encore difficilement extrapolable au niveau industriel ou même d'une expérimentation à une autre.

Industriellement l'utilisation des ultrasons pourrait représenter une alternative à l'ensemencement, méthode classique de contrôle de la nucléation et des propriétés des cristaux produits. Mais comme il n'existe pas d'outil de simulation permettant de dimensionner et d'optimiser des sono-cristallisoirs, cette technique n'est que très peu développée à l'échelle industrielle.

Cependant, la cristallisation sous ultrasons semble pouvoir offrir un contrôle accru de certaines caractéristiques des cristaux obtenus : taille, dispersion, structure cristalline, reproductibilité comme le montrent des travaux antérieurs [29].

L'action des ultrasons a été comparée à celle de l'agitation mécanique sur des solutions sursaturées. Il a été observé que la distribution de taille obtenue sous ultrasons était plus resserrée. La taille moyenne des cristaux obtenus sous ultrasons est inférieure de 50% à la taille obtenue sous agitation mécanique [30].

Les ultrasons sont aussi reconnus pour assurer une meilleure pureté des cristaux [31]. Par exemple, des impuretés peuvent se déposer à la surface du cristal et être redistribuées dans le réseau cristallin par substitutions. Lors de la cristallisation en milieu fondu, ont proposé un mécanisme rendant compte d'une meilleure pureté du produit cristallisé sous ultrasons. Celui-ci est basé sur l'existence de points chauds au moment de l'implosion des bulles de cavitation, qui, bien qu'ayant une durée de vie éphémère (quelques nanosecondes), permettaient de dissoudre les impuretés présentant des points de fusion plus faibles.

Un des effets des ultrasons est l'effet de volume. Des expériences de sonication dans des conditions expérimentales similaires, même produit à cristalliser (même sursaturation, température identique) mais réalisées dans des réacteurs de volumes différents ne donneront pas les mêmes résultats. La taille des cristaux obtenus dans le réacteur dont le volume est le plus important sera plus élevée. Plusieurs explications sont à l'origine de ce phénomène :

- la pénétration et la réflexion de l'onde sont moins importantes dans un plus grand volume ;
- les vibrations acoustiques et le phénomène de cavitation sont plus faibles ;

- la collision entre les molécules de soluté est réduite car celles-ci sont plus éloignées

III/ PLAN D'EXPÉRIENCE :

III-1 GENERALITES

Les plans d'expériences sont utilisés depuis près d'un siècle, l'origine par les agronomes [1.2]. Cette démarche aide l'expérimentateur de structurer sa recherche de manière différente, valider ses propres hypothèses, à mieux comprendre les phénomènes étudiés et à solutionner les problèmes [3].

L'expérimentation doit être optimisée car l'objectif est d'obtenir des informations de plus fiables possibles en un minimum d'essais.

Les plans d'expériences est une méthode pour planifier ou organiser les expériences scientifiques et industrielles dans le but de retirer l'information correspondante. L'objectif de faire une modélisation des conditions optimales d'un problème par la mise au point d'une stratégie méthodologique ou on a pu établir un modèle mathématique permettant de répondre à une minimisation du nombre nécessaire d'expériences qui permet un gain en temps et en coût financier.

Depuis les premières publications par Fisher, les plans d'expériences sont utilisés dans de très nombreux domaines : agronomie, biologie, calcul numérique, chimie, électronique, marketing, mécanique, physique, etc. [2]. L'optimisation de différents problèmes nécessite les calculs numériques intensifs et mène ainsi à des nouveaux défis techniques tels que les plans de Plackett et Burman [4], la notion de surface de réponse [5, 6-8], Ils fournissent des résultats faciles à présenter à des non spécialistes.

III-2-DÉFINITION

Un plan d'expérience est une approche statistique permettant de maîtriser un problème à plusieurs facteurs. Il a pour but de minimiser le nombre d'essais pour obtenir des résultats fiables qui reflètent la variation réelle du phénomène étudié en fonction de ses diverses caractéristiques. Il constitue une stratégie de planification d'expériences afin d'obtenir des conclusions solides et adéquates de manières efficaces et économique. La méthodologie des plans d'expériences est basée sur le fait qu'une expérience convenablement organisée, conduira fréquemment à une analyse et à une interprétation statistique relativement simple des résultats [9].

III-3/ INTÉRÊT DES PLANS D'EXPÉRIENCE :

Les avantages bien connus des plans d'expérience sont [10] :

- La minimisation du nombre nécessaire d'expérience (gain en temps et en coût financier)
- La possibilité d'étudier un grand nombre de facteurs
- La détection des interactions entre les facteurs
- La modélisation des réponses étudiées
- Une précision optimum des résultats

La méthode des plans d'expérience permet une Interprétation rapide et sans équivoque en fournissant un modèle expérimental précis du système étudié.

III-4/ NOTION DE BASES DES PLANS D'EXPÉRIENCE :

III-4-1/ Réponse, Facteurs, Niveau :

Un expérimentateur qui lance une étude s'intéresse à comprendre comment réagit un système délivrant une grandeur à chaque essai. Cette grandeur s'appelle la **réponse**. La réponse du système dépend d'un ou de plusieurs **facteurs** [11].

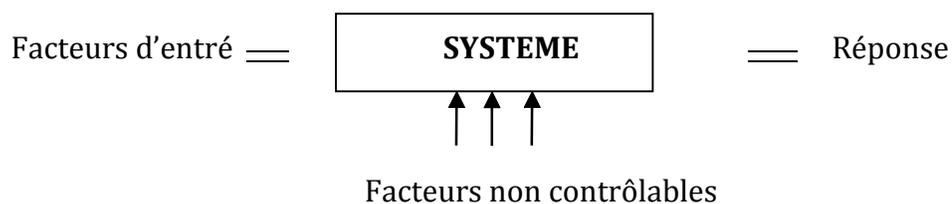


Figure III-1 : Schématisation d'un dispositif expérimental.

Les facteurs étudiés dans le plan expérience sont bien entendu les facteurs d'entrée. Un facteur est une grandeur que l'on fait varier au cours des essais. Les valeurs possibles que l'on attribue à un facteur sont appelées **niveaux**. En général, il y'a deux niveaux : le niveau bas (la borne inférieure) et le niveau haut (la borne extérieure) sont respectivement notés -

1 et +1 (ou, parfois, 1 et 2) en présente sur la figure III-2. Lorsqu'il y a trois niveaux ou plus, on utilise généralement les valeurs 1, 2, 3...

Le **domaine du facteur** est l'ensemble de toutes les valeurs que peut prendre le facteur entre le niveau bas et le niveau haut figure en présenté sur la figure III-2 [12].

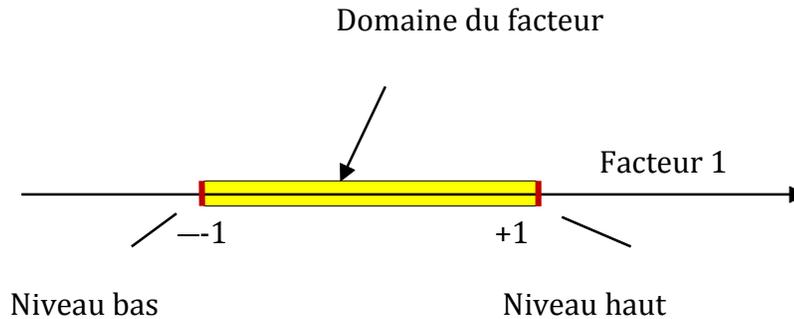


Figure III-2 : Domaine de variation du « facteur », constitué de toutes les valeurs comprises entre le niveau bas et le niveau haut

III-4-2/ Matrice d'expérience :

La matrice d'expérience est un objet mathématique qui représente, sous forme codée ou non codée, l'ensemble des expériences à réaliser. C'est un tableau constitué de n lignes correspondant aux n expériences à réaliser et de K colonnes, correspondant aux K variables étudiées. L'élément X_{ij} de la matrice ainsi formé correspond à la valeur des niveaux que prend la $j^{\text{ème}}$ variable à la $i^{\text{ème}}$ expérience [13].

III-4-3/ Modèle Mathématique :

C'est une relation mathématique qui montre le changement dans une réponse produite par le changement d'un ou plusieurs facteurs [14]. Le but de modéliser la réponse par un modèle mathématique est de pouvoir calculer ensuite toutes les réponses du domaine d'étude sans être obligé de faire les expériences. Ce modèle est appelé modèle postulé ou à priori [15].

III-5/ DIFFERENTS TYPES DU PLAN D'EXPERIENCE :

III-5-1/ Plans de Box-Behnken :

En 1960, **Box et Behnken** ont introduit un type différent de plans d'expériences pour les modèles du deuxième ordre qui permettent l'estimation de certaines interactions. C'est une matrice dont les facteurs ne prennent que trois niveaux -1, 0, +1, possédant également propriété de séquentialité : étude des k premiers facteurs en se réservant possibilité d'en ajouter de nouveaux [16].

III-5-1-1/ Construction des plans de Box-Behnken : Le plan de Box-Behnken, pour trois facteurs est construit sur un cube. Les points expérimentaux sont au milieu des arêtes de chacun des côtés du cube. Ce plan comporte douze essais auxquels on peut ajouter un (ou plusieurs) point central. Les plans de Box-Behnken répondent à un critère d'optimisation particulier : l'erreur de prévision des réponses est la même pour tous les points d'une sphère (ou une hyper sphère) centrée à l'origine du domaine expérimental. C'est le critère d'isovariance par rotation.

Le plus connu des plans de **Box-Behnken** est celui qui permet d'étudier trois facteurs : il possède 15 essais (12 arêtes et 3 points au centre). C'est le plan classique en présenté sur la figure III-3 [17.18].

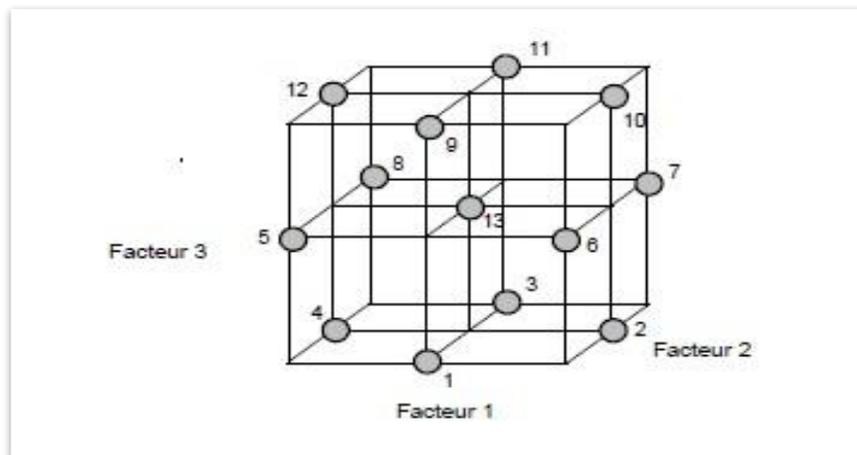


Figure III-3 : Plan de Box-Behnken pour trois facteurs.

Les coordonnées des points au centre d'une arête sont : 0, +1, -1. La construction du plan suit le principe suivant : deux facteurs décrivent un carré (4 essais d'un plan 2^2) tandis que les coordonnées du troisième facteur = 0.

III-5-1-2/ Propriétés des plans de Box-Behnken :

Les plans de **Box-Behnken** possèdent les propriétés suivantes [16]:

- Ils nécessitent 3 niveaux pour chacun des facteurs ; -1, 0 et +1 pour assurer la condition d'orthogonalité
- Ils possèdent la propriété de séquentialité
- Ils peuvent respecter le critère de presque orthogonalité, si on met 4 points au centre pour le plan à 3 facteurs et 12 points au centre pour le plan à 4 facteurs
- Les erreurs de prédiction sur les réponses calculées sont plus faibles que les erreurs expérimentales
- Les plans d'expériences de **Box-Behnken** sauf pour $m = 3$ et $m = 11$ peuvent être partitionnés en blocs orthogonaux.

III-5-1-3/ Avantage des plans de Box-Behnken :

Ces plans de BB ont toutefois l'avantage d'être économique et donc particulièrement utile lorsque les essais expérimentaux à réaliser sont coûteux. Ils exigent relativement peu d'essais [16]. Leur principal avantage réside à éviter que les points d'expériences ne soient aux sommets d'un cube ou un hypercube, mais placés à la même distance du centre du domaine.

III-5-2/ Autres types de plans d'expériences :

Il existe plusieurs types de plans d'expériences qui permettent de s'adapter à plupart des situations :

- Les plans factoriels complets.
- Les plans factoriels fractionnaires.
- Les plans de Plackett et Burman.
- Les plans Taguchi.
- Les plans pour surface de réponse.
- Les plans de mélange.
- Les plans complètement randomisés.
- Les plans des blocks randomisés.

CONCLUSION

Au cours de cette partie, Nous avons présenté des généralités sur les procédés de cristallisation, la sonochimie et les plans d'expérience. Une synthèse des travaux antérieurs sur la cristallisation assistée par ultrasons a été présentée. Du fait de la complexité du phénomène de cavitation, nous avons observé que Le principal effet des ultrasons sur le phénomène de cristallisation est l'augmentation de la vitesse de nucléation et la modification des morphologies des cristaux produits. En effet la sonocristallisation permet d'obtenir des cristaux de plus petites tailles avec une distribution de taille plus resserré et des faciès plus uniformes.

Nous avons aussi constaté que Le plan d'expérience adopté doit faciliter l'interprétation des résultats. Il doit également minimiser le nombre des essais sans toutefois sacrifier la qualité.

Finalement, Cette étude bibliographique nous a permis de collecter assez d'information sur le notre domaine d'intérêt et elle nous a incité à examiner un nouveau procédés de cristallisation par anti-solvant en présence des irradiations ultrasonores.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] J.W.Mullin. Crystallization. Butterworth-Heinemann, Oxford; Boston.2001.
- [2] Y.Tahri.Vers une meilleure compréhension de la cristallisation en solution de polymorphes : étude expérimentale et modélisation par bilan de population et par équations cinétiques. Génie des Procédés. Université Claude Bernard Lyon 1 et l'Université Mohamed V de Rabat . Septembre 2016.
- [3] W.El Bazi .Cristallisation discontinue et semi-continue de la glycine: Etude de l'influence d'un anti-solvant.19 décembre 2011.
- [4] <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Cristallisation> (visité Le xxxx).
- [5] A. Khalil. Étude expérimentale d'un procédé de cristallisation en émulsion huile dans eau : application au distéarate d'éthylène glycol. Alimentation et Nutrition. Université Claude Bernard – Lyon I, 2011.
- [6] M.Drochon. Cristallisation sous champ magnétique applications dans la prévention du phénomène d'entartrage .U.F.R des sciences pharmaceutique .Université Bordeaux.22 juin 2018.
- [7] B.Uccheddu .Observateurs pour un procédé de cristallisation en batch. Automatique Université Claude Bernard-LyonI. Juillet 2011.
- [8] H. Harizali. Cristallisation de $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ sous ultrasons : Etude expérimentale et étude microscopique. Génie des Procédés et de l'Environnement. Université de Toulouse. vendredi 24 juin 2011.
- [9] Shogo K, Effect of Supersaturation on crystal size and number of crystals produced in antisolvent crystallization, Journal of Chemical Engineering of Japan, 35, 1219-1223, 2002.

- [10] J. P. Klein, R. Boistelle, and J. Duga. *Cristallisation industrielle : Aspects pratique*. J 2 788. TI, 2005.
- [11] Dimo Kashchiev. *Nucleation Basic Theory with Applications*. Butterworth-Heinemann, 2000.
- [12] F. Puel, S. Veessler, and D. Mangin. *Cristallisation : Aspects théorique*. J 2 710. TI, 2005.
- [13] R. Thiering, F. Dehghani, and N. R. Foster, *Current issues relating to anti-solvent micronisation techniques and their extension to industrial scales*, *J. Supercrit. Fluids*, vol. 21, no. 2, pp. 159–177, 2001.
- [14] J. Bernstein. *Polymorphism in molecular crystals*. Clarendon Press ; Oxford University Press, Oxford [England]; New York .2002.
- [15] D.Mangin,F.Puel,S.Veessler. *Polymorphism in Processes of Crystallization in Solution: A Practical Review*. *Org. Process Res] . Dev.* 13, 1241–1253. 2009.
- [16] D.Mangin,F.Puel,S.Veessler. *Polymorphisme et transition de phases solides en solution*. *Tech. Ing. Principes Formul. base documentaire : TIB489DUO*. 2008.
- [17] R.Hilfiker. *Polymorphism in the pharmaceutical industry*. weinheim.2006.
- [18] Uusi-penttila M, *Spectroscopic monitoring of environmentally benign anti-solvent crystallization*, *Journal of Crystal Growth*, 166, 967-970, 1996.
- [19] Borissova A, Dashova Z, *Examination of the semi-batch crystallization of Benzophenone from saturated methanol solution via aqueous antisolvent drowing-out as monitored in-process using ATR FTIR spectroscopy*, *Crystal Growth & Design*, 4- 5, 1053-1060, 2004.
- [20] Grady D, *The effect of mixing on the metastable zone width and nucleation kinetics in the anti-solvent crystallization of benzoic acid*, *Chemical Engineering Research and Design*, 85, 945-952, 2007.

- [21] Yu. Z, Effects of operating conditions on agglomeration and habit of paracetamol in anti-solvent crystallization, *Journal Of Crystal Growth* 279, 477-488, 2005
- [22] Mark Roelands C.P, Antisolvent Crystallization of the Polymorphs of L-Histidine as a function of Supersaturation Ratio and Solvent Composition, *Crystal Growth & Design*, 4, 953-963,2006.
- [23] [https://fr.m.wikipedia.org > wiki Acide salicylique.](https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Acide_salicylique)
- [24] I.Raskin .b- Salicylate, a new plant hormone .*plant physiol.* 99. 799-803. 1992.
- [25] Métraux J P., Signer H., Ryals J., Ward E., Wyss-Benz M., Gaudin J, Raschdorf K., Schmid E., Blum W and Inverardi B. Increase in salicylic acid at the onset of systemic acquired resistance in cucumber. *Science*, 250: 1004-1006, 1990.
- [26] Delaney TP., Uknes SJ., Vernooil B., Friedrich L., Weymann K., Negrotto D., Gaffney T., Gut RM., Kessman H., Ward E., Ryals J. A central role of salicylic acid in plant disease resistance, *science* 266, pp. 1247-1250, 1994.
- [27] G.W.Hopkins.Physiologie végétale, Traduction de la 2e édition américaine par Serge Rambour, Révision scientifique de Charles-Marie Evard, De Boeck, Bruxelles, pp. 514.2003.
- [28] R.Heller,R.Esnault R,C.Lance .*Physiologie végétale 2. Développement* 6e édition de L'Abrégé, 1er et 2e cycles, DUNOD, Paris, pp. 366, 2000.
- [29] Boullard O, Leblanch, BessonB.salicylic acid. In :Ullmann 's *Encyclopedia of Industrial Chemistry*.32nd ed. Wiley-VCH. 2012 ; p 127-132.
- [30] Yalpani n., Raskin I. (1993). Salicylic acid: a systemic signal in induced plant disease resistance. *Trends Microbien.* 3, pp. 22-92.
- [31] Raskin I. Salicylate, a new plant hormone.*Plant Physiology.* 1992; p 799-803.

[32] Glenn D. Considine: Salicylic Acid and Related Compounds. In: Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry. 5th ed. John Wiley & Sons. 1984.

[33] Vasyukova N.I, Ozeretskoyanskaya O.L. Induced Plant Resistance and Salicylic Acid: A Review. Applied Biochemistry and Microbiology. 2007; p 367–373.

[34] Ota K. Mem. Kyushu Institute of Technology. Engineering. 1976 ; p 165 – 175.

[35] Rostron A. J, Spivey A. M. Journal of the Chemical Society. 1964;p 39.

[36] Lindsey A. S, Jeskey H. Chemical Reviews.57. 1957 ;p 592 –600.

[37] Reynolds J. Salicylic acid in: Martindale The Extra. 31st Edition. The Royal Pharmaceutical Society. London. 1996; p 1093.

[1] T.J. Mason, Advances in sonochemistry. . Volume 5, 1999 Volume 5, 1999, Jai Press LTD, Greenwich, Connecticut, 1999.

[2] Y. Iida, K. Yasui, T. Tuziuti, M. Sivakumar, Sonochemistry and its dosimetry, Microchemical Journal. 80 (2005) 159–164.

[3] G.J. Price, E.J. Lenz, The use of dosimeters to measure radical production in aqueous sonochemical systems, Ultrasonics. 31 (1993) 451–456.

[4] A.K. Jana, S.N. Chatterjee, Estimation of hydroxyl free radicals produced by ultrasound in Fricke solution used as a chemical dosimeter, Ultrasonics Sonochemistry. 2 (1995) S87–S91.

[5] M. ROY Florian. Etude des interactions ultrasons de puissance/revêtements organiques. chimie. Université Bourgogne Franche-Comte. 15 janvier 2018.

[6] L. Hallez. Caractérisation de transducteur ultrasonores focalisés (HIFU) dédiés à la sonochimie : application à l'irradiation de polymères, 12 mai 2009.

[7] Fang X., Mark G., & von Sonntag C., 1996: OH radical formation by ultrasound in aqueous solutions part I: the chemistry underlying the terephthalate dosimeter, Ultrason. Sonochem 3 57–63.

[8] Grewell D. A, Benatar A. & Park. J. B., 2003: Plastics and Composites Welding Handbook]], Hanser Gardner Publications New York.

- [9] Chand P., 2008: Enhancing biodiesel production from soybean oil using ultrasonics. Iowa State University, Ames, Iowa.
- [10] P. Fleury, J.-P. Mathieu, *Vibrations mécaniques, acoustique*, Eyrolles, 1962.
- [11] W.D. Chesterman, Geophysical exploration of the ocean floor using acoustic methods, *Contemp. Phys.* 9 (1968) 423–446.
- [12] D. Taylor Smith, W.N. Li, Echo-sounding and sea-floor sediments, *Mar. Geol.* 4 (1966) 353– 364.
- [13] C. Pétrier, N. Gondrexon, P. Boldo, *Ultrasons et sonochimie*, (2008) 18.
- [14] K.-V. Jenderka, C. Koch, Investigation of spatial distribution of sound field parameters in ultrasound cleaning baths under the influence of cavitation, *Ultrasonics.* 44 (2006) e401–e406.
- [15] A. Shoh, Industrial Applications of Ultrasound - A Review I. High-Power Ultrasound, *IEEE Trans. Sonics Ultrason.* 22 (1975) 60–70.
- [16] T.J. Mason, J.P. Lorimer, *Applied Sonochemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, 2002.
- [17] F. Grieser, ed., *Sonochemistry and the acoustic bubble*, Elsevier, Amsterdam ; Boston, 2015.
- [18] K.S. Suslick, The chemical effects of ultrasound, *Sci. Am.* 260 (1989) 80–87.
- [19] K. Vilku, R. Mawson, L. Simons, D. Bates, Applications and opportunities for ultrasound assisted extraction in the food industry — A review, *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 9 (2008) 161–169.
- [20] F. Chemat, N. Rombaut, A.-G. Sicaire, A. Meullemiestre, A.-S. Fabiano-Tixier, M. Abert-Vian, Ultrasound assisted extraction of food and natural products. Mechanisms, techniques, combinations, protocols and applications. A review, *Ultrason. Sonochem.* 34 (2017) 540–560.
- [21] H. Xu, B.W. Zeiger, K.S. Suslick, Sonochemical synthesis of nanomaterials, *Chem Soc Rev.* 42 (2013) 2555–2567.
- [22] Bremner D., 1990: *Advances in Sonochemistry*, ed. T. J. Mason, JAI Press, London, Vol 1, pp. 1–37.
- [23] Flint E. B., & Suslich K. S., 1991: The temperature of cavitation. *Science* 253, 1397-1399.
- [24] Petrier C., Jeunet Luche J. L., & Reverdy. G., 1992: *J. Am. Chem. Soc* 114, 3148.

[25] Suslick K. S., 1988: Homogenous sonochemistry, in: K.S. Suslick (Ed.), Chapter in Ultrasound: Its Chemical, Physical and Biological Effects, VCH publishers, New York.

[26] Leighton T. G., 1994: the Acoustic Bubble, Academic Press, New York.

[27] Lepoint T. & Lepoint-Mullie F., 1998: Synthetic Organic Sonochemistry, ed. J.-L. Luche, Plenum Press, New York pp. 1–49.

[28] Mason T. J., 1991: Practical Sonochemistry. User's Guide to Applications in Chemistry and Chemical Engineering, Ellis Horwood, Chichester, pp. 17–51.

[29] Gatamel, 1997; Lyczko, 2000; Lyczko et al. , 2002; Hassoun, 2003; Ruecroft et al. , 2005; Louhi-Kultanen et al. , 2006).

[30] (English & Dole, 1950)

[31] Ratsimba et al. , 1999.

[1] P.Chagnon, Les plans d'expériences partie 1 : Principes généraux, Revue: Contrôles-Essais- Mesures.pp (69-70,72) ; avril (2005).

[2] P.Dagnelie, Le plan d'expérience évolue. Revue MODULAD, N° 38;(2008).

[3] S. KARAM, Application de la méthodologie des plans d'expériences et de l'analyse de données { l'optimisation des processus de dépôt.thèse de doctorat. Université de Limoges;(2004).

[4] R.L. PLACKETT, J.P. BURMAN, The design of optimum multifactorial experiments, Biomertika.33(4):pp(305-325);(1946).

[5] G.E.P.Box, multi-factor designs of first order, Biomertika .39(1): pp (49-57);(1952).

[6] G.E.P.Box and K.B. Wilson, on the experimental attainment of optimum conditions (with discussion).journal of statistical royal society, Ser.B,13(1), pp(1-45);(1951).

[7] H.Scheffé, experiments with mixtures, J.R.Statist.Soc.Ser.B, 20(2), pp(344-360).

[8] J.Kiefer, optimum experiment designs (with discussion), J.R.Starust.Soc.Ser.B.21 (2), pp(272-319);(1959).

[9] BELKADI et MAKKED,2016

[10] Mesli, M., Séparation des ions de Pb(II) et Cu(II) par les techniques d'émulsion et au point trouble. Etude comparative et modélisation par les plans de Box-Benheken. Thèse de Doctorat, Université Abou Bekr Belkaid,

- [11] Dumoulin, J., Soleil, P., Application d'un plan d'expériences pour l'optimisation de la synthèse industrielle du polystyrène expansible (PSE). Revue scientifique des ISILF n°22, 2008.
- [12] Goupy, J., Les plans d'expériences. Revue MODULARD, 2006.
- [13] J.J. Rousselle, Thèse de doctorat. Les contours actifs, une méthode de segmentation application à l'imagerie médicale. Université François Robelais, 2003.
- [14] 24 Engineering statistics handbook, Process Improvement, (Chapitre 5).
- [15] J. Goupy, Les plan d'expérience, revue MODULAD, 2006, 34, 74-116.
- [16] Mesli, M., Séparation des ions de Pb(II) et Cu(II) par les techniques d'émulsion et au point trouble. Etude comparative et modélisation par les plans de Box-Benheken. Thèse de Doctorat, Université Abou Bekr Belkaid, 2017.
- [17] Souza, A.S., dos Santosa, W. N.L., Ferreira, S. L.C., Application of Box-Behnken design in the optimisation of an on-line pre-concentration system using knotted reactor for cadmium determination by flame atomic absorption spectrometry. Spectrochimica Acta Part B 60, 737- 742., 2005.
- [18] chimiométrie de l'assurance qualité du laboratoire. Masson, Paris, France, 1996.

DEUXIEME PARTIE :
CRISTALLISATION PAR ANTI-SOLVANT DE L'ACIDE
SALICYLIQUE EN PRESENCE DES ULTRASONNS DE
BASSE FREQUENCE

DEUXIEME PARTIE :

CRISTALLISATION DE L'ACIDE SALICYLIQUE PAR ANTI-SOLVANT EN PRESENCE D'ULTRASONS DE BASSE FREQUENCE

INTRODUCTION

Notre stage de fin d'étude a été effectué au niveau de laboratoire de Génie de l'Environnement de l'Université Badji Mokhtar- Annaba sur une période de 45 jours.

L'objectif de cette partie est d'examiner la cristallisation par anti-solvant d'un produit pharmaceutique ; l'acide salicylique ; en présence des ultrasons de basse fréquence (40 kHz). L'optimisation des paramètres opératoires influençant sur le rendement de cristallisation par un plan de surface de réponse modèle Box Behnken a été réalisée.

I-1/ MATERIEL ET METHODES :

I-1-1/ Réactif :

Le produit pharmaceutique choisi dans ce travail est l'acide salicylique commercialisé par XXX qui est un composé organique aromatique, de pureté 98 %, il se présente sous la forme de cristaux blanc solubles dans l'alcool et l'eau. Le solvant utilisé est l'éthanol, de pureté 96% acheté de chez XXX. L'eau distillée utilisée comme anti-solvant, est préparée au niveau de laboratoire.

I-1-2/ Montage expérimental

La figure I-2 présente le montage expérimental utilisé pour la cristallisation par anti-solvant de l'acide salicylique en présence des ultrasons de basse fréquence. Les expérimentations de cristallisation sont réalisées dans un ballon de 100 ml. Les irradiations ultrasonores sont assurées par un bain ultrasonore de marque SELECTA opérant à une fréquence de 40 kHz et une puissance électrique de 120 W. Ce dispositif permet le contrôle

de température de 10°C à 80°C, Le réacteur a été placé au centre du bain pour assurer une activité cavitationnelle maximale, et un mode d'irradiation indirecte a été utilisé.

I-1-3 Méthodes

Premièrement, le ballon contenant l'eau distillée (la quantité dépend du rapport solvant-anti-solvant) a été installé dans le bain ultrasonore, une fois la température est stabilisée, un volume de 0,02 L de solution (acide salicylique dissous dans l'éthanol) rempli dans une burette graduée est ajouté directement à l'anti-solvant, l'injection est exécutée à l'intérieur du point médian du liquide au centre de réacteur. Parallèlement les irradiations ultrasonores sont débutées pour un temps de traitement de 10 min. Aussi tôt que la solution est ajoutée à l'eau le mélange procède à la sursaturation et finalement entraîne une prompt précipitation. Les cristaux vont être par la suite récupérés par filtration et séchés à l'air libre. Le rendement de cristallisation a été évalué sur la base de la masse des cristaux séchés par rapport à quantité de soluté initialement dissoute dans le solvant [XX, XX].

Une quantité connue de cristaux séchés a été photographiée et analysée à l'aide d'un microscope optique (OPTIKA Italy) équipé par une caméra numérique. Le logiciel d'analyse d'images (ImageJ) a été utilisé pour déterminer la taille des cristaux [XX, XX].

Figure I-2 : Montage expérimental (Sonocristallisation).

II OPTIMISATION PAR PLAN D'EXPERIENCE

Ce travail consiste à optimiser le procédé de sonocrystallisation de l'acide salicylique par anti-solvant, dans ce contexte nous avons choisissait le modèle Box-Behnken. Ce choix est notamment motivé par ses avantages d'être économique et utile.

Afin de déterminer les conditions optimales pour un rendement maximal ; les trois facteurs sélectionnés pour cette étude sont : le rapport R (anti solvant/solvant), la concentration C (g/20 ml) et la température T (°C). Les résultats de ce plan ont subi par la suite le traitement statistique nécessaire.

Le domaine d'étude définit par les niveaux : haut, moyen et bas de chaque facteur est résumé dans le tableau I-1.

Tableau I-1 : Facteurs et domaine d'étude du plan de Box-Behnken.

Facteurs	-1	0	+1
Rapport (anti s/s)	1	2	3
C (g/20ml)	2	3	4
T (°C)	20	25	30

II-1 MATRICE D'EXPERIENCES

Le plan d'expérimentation est basé sur un plan Box-Behnken pour 3 facteurs X1, X2, X3 et constitué des essais répartis en 3 répétitions au centre afin de déterminer l'erreur pure, un total de 15 essais ont été générés (tableau II.1), consistant en 6 points factoriels et 6 points axiaux.

Tableau II-2 : Matrice expérimentale des facteurs et de la réponse étudiée.

StdOrder	RunOrder PtType	Blocks	R (anti s/s)	T (°C)	C (g/20ml)	R%
5	1	1	1	25	2	23.69
10	2	1	2	30	2	79.71
11	3	1	2	20	4	87.75
9	4	1	2	20	2	72.45
1	5	1	1	20	3	44.28
12	6	1	2	30	4	90.70
4	7	1	3	30	3	91.92
6	8	1	3	25	2	82.7
3	9	1	1	30	3	51.57
7	10	1	1	25	4	58.52
14	11	1	2	25	3	85.88
8	12	1	3	25	4	91.29
13	13	1	2	25	3	85.91
15	14	1	2	25	3	85.41
2	15	1	3	20	3	89.07

II-2 Modèle mathématique

C'est une relation mathématique qui montre le changement dans une réponse produite par le changement d'un ou plusieurs facteurs. Le but de modéliser la réponse par un modèle mathématique est de pouvoir calculer ensuite toutes les réponses du domaine d'étude sans être obligé de faire les expériences. Le modèle mathématique postulé est un polynôme d'ordre 2 tel que l'équation :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_{11} X_{12} + \beta_{22} X_{22} + \beta_{33} X_{32} + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{13} X_1 X_3 + \beta_{23} X_2 X_3 + \varepsilon$$

Avec:

Y est le rendement (réponse)

β_0 : représente la valeur moyenne théorique de la réponse ;

$\beta_1, \beta_2, \beta_3$: sont les coefficients des termes linéaires.

$\beta_{11}, \beta_{22}, \beta_{33}$: sont les coefficients des termes quadratiques

$\beta_{12}, \beta_{13}, \beta_{23}$: sont les coefficients des termes d'interactions ;

ε : Le terme d'erreur.

II.5 ANALYSE STATISTIQUE ET OPTIMISATION PARAMETRIQUES

La méthodologie de la surface de réponse (RSM) est une technique mathématique et statistique utile pour modéliser et analyser l'effet de plusieurs variables quantitatives sur la réponse d'intérêt, cette méthodologie permet d'économiser le temps et les efforts en réduisant le nombre d'essais expérimentaux et en donnant des résultats optimisés et statistiquement significatifs. Le logiciel utilisé pour concevoir les expériences et évaluer les résultats est le Minitab 16 qui est un logiciel commercial de statistiques adapté au système d'exploitation Windows uniquement.

II.6 ANALYSE DE LA VARIANCE

Le modèle a été validé par le test de l'analyse de la variance ANOVA, qui est un outil essentiel dans la détermination de la signification d'un effet ou d'un modèle mathématique. Le principe de l'analyse de la variance est basé sur le calcul de l'écart total entre les différentes mesures Y_i du plan d'expériences et la moyenne de ces mesures [11]. La statistique la plus importante dans le tableau d'analyse de la variance est la valeur de P (Probabilité), Cette valeur peut prendre des valeurs comprises seulement entre 0 et 1. Si elle est inférieure à 0,05 ; on conclut que l'effet est significatif et si elle est inférieure à 0,01, il est possible de conclure que le facteur est hautement significatif [11].

On définit le coefficient de détermination R^2 comme étant la fraction des variations de la réponse expliquée par le modèle seul, Le R^2 est donc une mesure de la qualité du modèle qui prend des valeurs comprises entre 0 et 1. S'il est proche de 1, le modèle permet de retrouver les valeurs des réponses mesurées. S'il est égal à 0, le modèle n'explique rien.

III-RESULTATS ET DISCUSSION

III-1 PLAN D'EXPERIMENTATION

Le plan d'expérimentation comprenant les différentes combinaisons des trois facteurs étudiés avec les valeurs des réponses observées est répertorié dans le tableau suivant :

Xxxxxxxx

III-2 VALIDATION STATISTIQUE DU MODELE POSTULE

II-4/ Diagrammes des effets principaux :

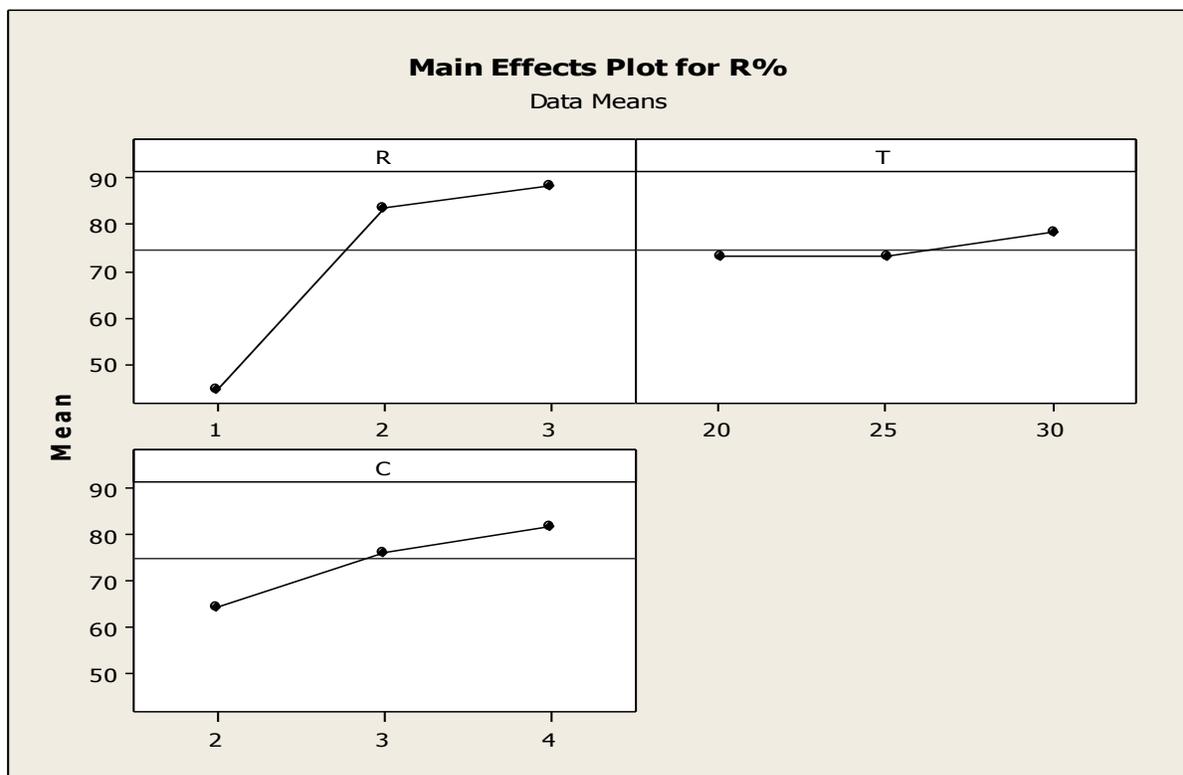


Figure II-1 : Diagramme des effets principaux pour l'Acide Salicylique.

D'après la figure 1 on a :

- Le rapport (R) favorise le rendement de cristallisation entre [1, 3 anti s/s], le rendement maximal est de 89% pour R= 3 (anti s/s).

- Lorsque la température (T) est comprise dans un intervalle de [20, 30°C] on constate puis un peu augmenté entre [25, 30°C] jusqu'à atteindre un taux maximal de 79% pour T= 30°C.
- La concentration (C) aussi favorise le rendement de cristallisation entre [2, 4 g/20ml], le rendement maximal est de 81% pour C= 4 g/20ml.

interprétation :

On constate que le rapport (R) à une effet positif sur la cristallisation de l'acide salicylique par l'anti-solvant, la température (T) à une effet négligeable et peu positive sur le rendement de cristallisation de l'acide salicylique par l'anti-solvant et la concentration (C) à une effet positif sur la cristallisation de l'acide salicylique par l'anti-solvant.

II-5/ Diagrammes des effets d'interactions des facteurs sur le rendement de cristallisation de l'Acide Salicylique par l'anti-solvant :

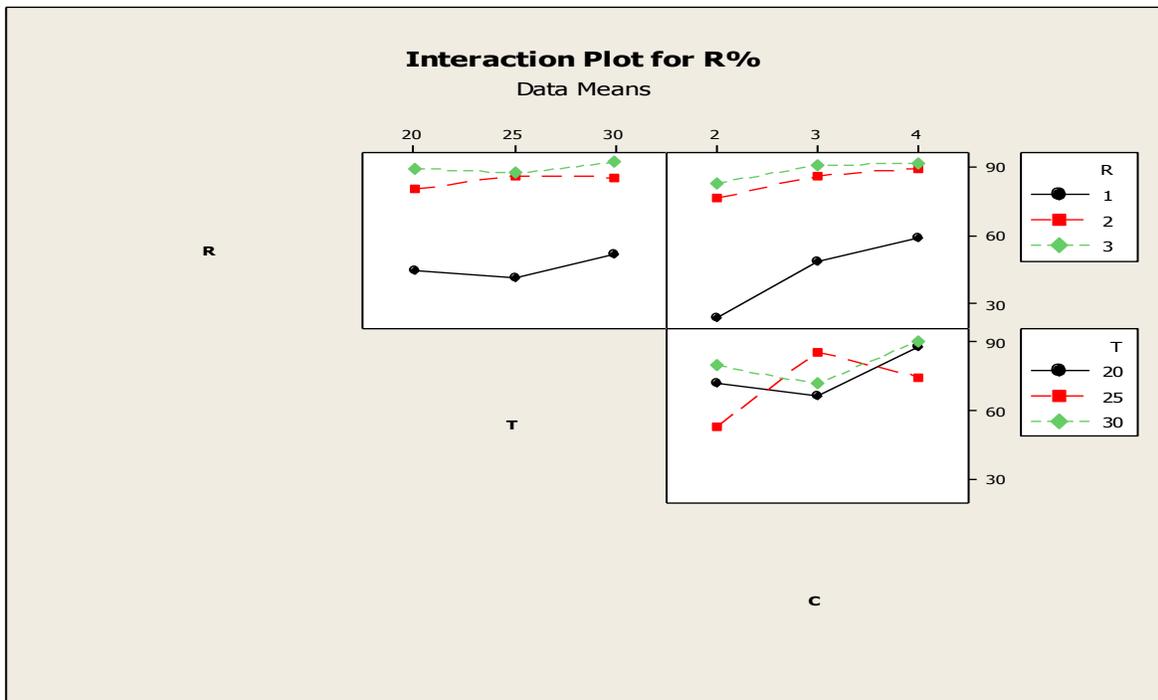


Figure II-2 : Diagrammes des effets d'interactions des facteurs sur le rendement de cristallisation de l'acide salicylique par l'anti-solvant.

Les interactions entre le rapport (R) et la température (T) : à T= 20°C et pour un meilleur rendement de cristallisation qui de 90% il faut soit le rapport (R)= 3 (anti s/s), et si la température T= 25°C le rapport (R) égale à 3 et 2 (anti s/s) pour un bonne rendement à cette température (T) qui de 89%, puis à 30°C pour un rendement de cristallisation optimal de 95 % le rapport (R) doit être égale à 3 (anti s/s).

Les interactions entre le rapport (R) et la concentration (C) : à C= 2 g/20 ml et pour un meilleur rendement de cristallisation qui de 85% il faut soit le rapport (R)= 3 (anti s/s), et si la concentration C= 3 g/20 ml le rapport (R) égale à 3 (anti s/s) pour un bonne rendement à cette concentration (C) qui de 90%, puis à C= 4 g/ 20ml pour un rendement de cristallisation optimal de 92% le rapport (R) doit être égale à 3(anti s/s).

Les interactions entre la température (T) et la concentration (C) : pour un rendement supérieur 80 % il faut soit T = 30°C et une concentration égale à 2 g/20ml pour un rendement maximal de 81 %, ou à T = 25°C et une concentration égale à 3 g/20ml pour un rendement de 88%, ou bien pour T = 30°C et une concentration égale à 4 g/20 ml pour un rendement optimal de cristallisation égale à 90 %.

Interprétation :

On constate que les fortes interactions existent entre la Température (T) et la concentration (C) du aux bornes 20°C et 30°C et les autres interactions que nous n'avons pas citées sont des interactions faibles.

II-6/ Equation de régression en unités non codées :

$$\text{Rdt (\%)} = -145,382 + 117,604 R - 0,475 T + 51,936 C - 17,560 R^*R + 0,041T^*T - 4,118 C^*C - 0,222 R^*T - 6,565 R^*C - 0,215 T^*C.$$

Tableau II-3 : les Coefficients non codés.

Term	Coef	SE Coef	T	P
Constant	-145.382	49.8064	-2.919	0.033
R	117.604	10.4699	11.233	0.000
T	-0.475	3.2103	-0.148	0.888
C	51.936	12.0360	4.315	0.008
R*R	-17.560	1.5136	-11.602	0.000
T*T	0.041	0.0605	0.685	0.524
C*C	-4.118	1.5136	-2.721	0.042
R*T	-0.222	0.2908	-0.763	0.480
R*C	-6.565	1.4542	-4.514	0.006
T*C	-0.215	0.2908	-0.741	0.492

II-7/ Le coefficient de détermination R^2 :

Tableau II-4 : Récapitulatif du modèle.

S	PRESS	R-Sq	R-Sq(pred)	Sq(adj)
2.90848	674.579	99.29%	88.74%	98.02%

Interprétation :

La valeur du coefficient de détermination $R^2(\mathbf{R-Sq}) = 99,29\%$ est bonne et $R^2(\text{prév})\mathbf{R-Sq(pred)} = 88,74\%$ (Tableau I-4). La valeur de l'écart type (S) de l'ordre de 2,90848 est petite, ce

qui indique que le modèle est relativement bien expliqué. Donc il existe une bonne corrélation entre les valeurs mesurées et les valeurs calculées.

II-8/ Analyse de la variance (ANOVA) :

Tableau II-5 : Analyse de variance du modèle.

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	9	5946.28	5946.28	660.70	78.100	0.000
Linear	3	4572.32	1196.24	389.75	47.170	0.000
R	1	3913.47	1067.32	1067.32	126.170	0.000
T	1	51.77	0.19	0.19	0.02	0.888
C	1	607.09	157.51	157.51	18.62	0.008
Square	3	1191.99	1191.99	397.33	46.97	0.000
R*R	1	1122.57	1138.59	1138.59	134.60	0.000
T*T	1	6.81	3.97	3.97	0.47	0.524
C*C	1	62.61	62.61	62.61	7.40	0.042
Interaction	3	181.97	181.97	60.66	7.17	0.029
R*T	1	4.93	4.93	4.93	0.58	0.480
R*C	1	172.40	172.40	172.40	20.38	0.006
T*C	1	4.64	4.64	4.64	0.55	0.492
Résiduel Error	5	42.30	42.30	8.46		
Lack-of-Fit	3	42.14	42.14	14.05	178.63	0.006
Pure Error	2	0.16	0.16	0.08		
Total	14	5988.58	5988.58			

Interprétation :

Modèle linéaire :

La valeur de P présentée dans le tableau II-5, pour l'inadéquation de l'ajustement (**Lack-of-Fit**), est de 0,006. Cette valeur est inférieure au seuil de signification 0,05, ce qui implique une corrélation insignifiante entre les variables et la réponse du processus.

Modèle : (Regression)

Le modèle de régression est pas significatif ($P= 0,000 < 0,05$). Donc, il peut expliquer la variation dans la réponse (tableau II-5).

Effets linéaires : (Lineare)

Les effets linéaires sont significatifs pour le rapport (R) et la concentration (C) est n'est pas significatif pour la température (T).

Tableau II-6 : les effets linéaire significatif et non significatif.

Les facteurs	F	P	Signification
R	126,17	0,000	significatif
T (°C)	0,02	0,888	Non significatif
C (g/ml)	18,62	0,008	significatif

En remarque que le facteur R à une $P=0,000$ et $F=126,17$ et le facteur C à une $P=0,008$ et $F=18,62$ donc ils sont significatifs puisqu'ils vérifient les deux conditions de $P < 0,05$ et $F > 1$ et le facteur R plus significatif que le facteur C.

Effets au carré : (Square)

Les termes au carré sont utilisés pour évaluer s'il existe ou non une courbure dans la surface de réponse. La valeur de P de 0,000 pour les effets au carré est inférieure à 0,05. C'est la preuve d'un effet significatif. Les valeurs de P pour R^*R et C^*C sont inférieurs de 0,05, ce qui indique que les relations entre le R et le rendement, et la concentration et le rendement suivent un profil curviligne. La valeur de P pour

T*T est supérieur à 0,05 donc n'est pas significatif puisqu'il ne vérifie pas les deux conditions de $P < 0,05$ et $F > 1$.

Tableau II-7 : les effets au carré significatif et non significatif.

Les facteurs	F	P	Signification
R*R	134,60	0,000	significatif
T*T	0,47	0,524	Non significatif
C*C	7,40	0,042	significatif

Effets des interactions : (interaction)

La valeur de P de 0,480 pour l'interaction R*T et 0,492 pour l'interaction T*C sont supérieures à 0,05. La valeur de P de 0,006 pour T*C est inférieure à 0,05 donc il existe un seul effet d'interaction significatif.

Tableau II-8 : les effets des interactions significatif et non significatif.

Les facteurs	F	P	Signification
R*T	0,58	0,480	Non significatif
T*C	20,38	0,006	significatif
T*C	0,55	0,492	Non significatif

En remarque que l'interaction R*T à une $P=0,480$ et $F=0,58$ et l'interaction T*C à une $P=0,492$ et $F=0,55$ donc ils ne sont pas significatifs puisqu'ils ne vérifient pas les deux conditions de $P > 0,05$ et $F < 1$.

I-9/ Les graphiques de contour :

Les figures II-3, II-4, et II-5 représentent les graphiques 2D qui illustrent l'évolution de la réponse (le rendement de cristallisation de l'acide salicylique par l'anti-solvant) en fonction des niveaux de deux facteurs.

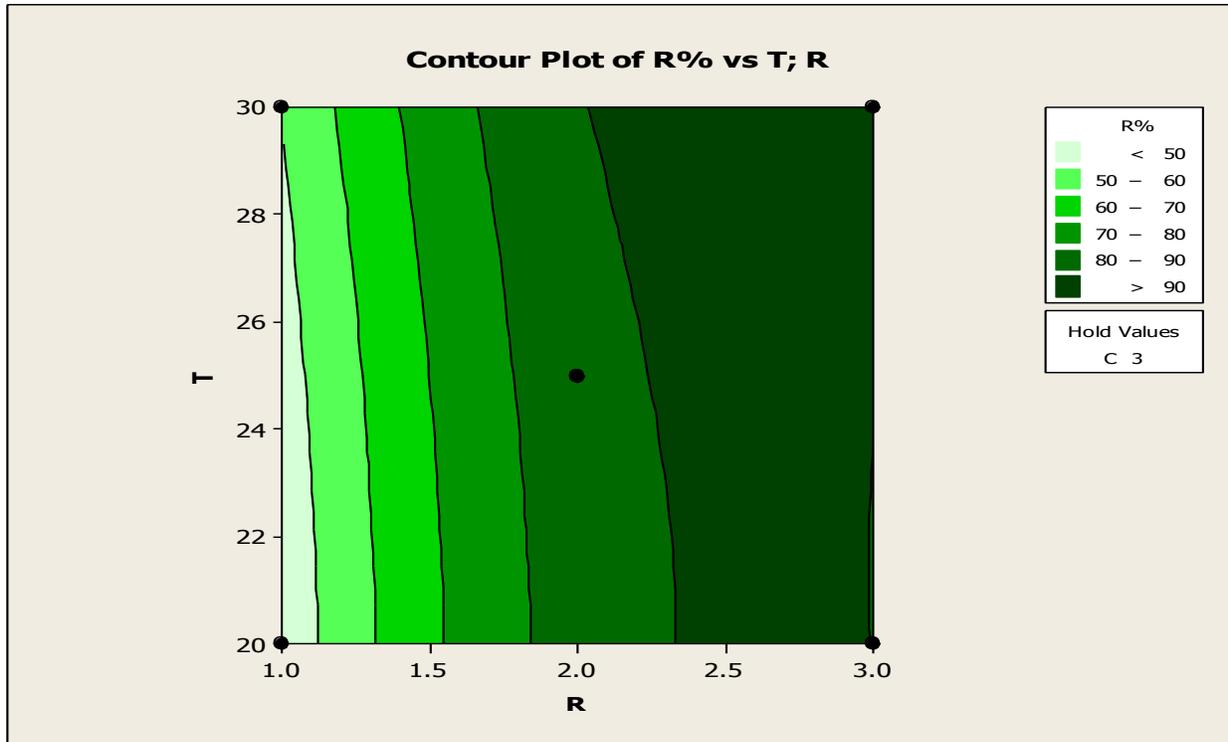


Figure II-3 : Graphique de contour du rendement de cristallisation de l'Acide Salicylique, T et le rapport (R).

La figure II-3 représente le diagramme de contour des deux facteurs T et le rapport (R). Les deux facteurs nous renseignent sur l'évolution de la réponse. Pour la combinaison des facteurs T et le rapport (R), il apparaît une région verte très foncée qui se trouve dans la côté gauche dans laquelle le rendement de cristallisation de l'Acide Salicylique est plus élevé (supérieur à 90 %) pour un intervalle de rapport (R) compris entre 2,3(anti s/s) et 3(anti s/s), et un température (T) du milieu entre [20 ; 30]. Le troisième prédicteur C, ne sont pas affichés sur le graphique. Minitab maintient constantes les valeurs de C=3.

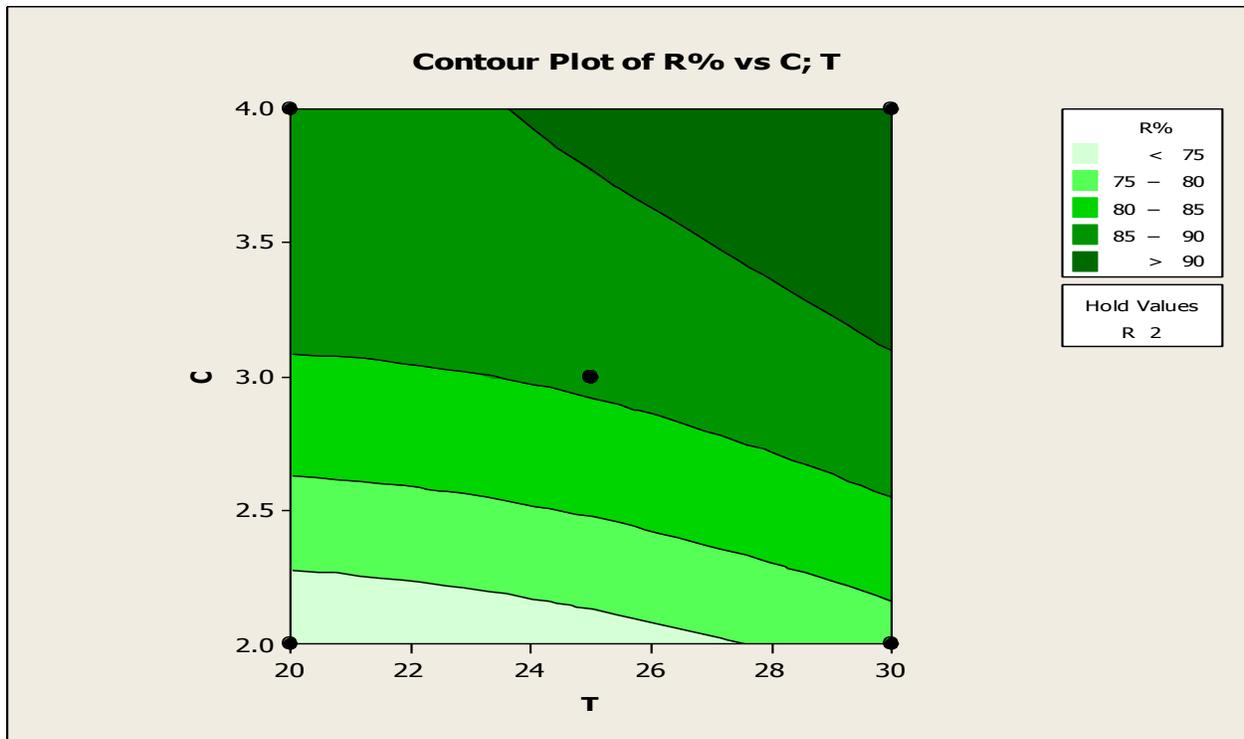


Figure II-4 : Graphique de contour du rendement de cristallisation de l'acide salicylique, C et T.

La figure II-4 représente le diagramme de contour des deux facteurs concentration (C) et la température (T). Les deux facteurs nous renseignent sur l'évolution de la réponse. Pour la combinaison des facteurs C et T, il apparaît une région verte très foncée qui se trouve dans le coin supérieur gauche dans laquelle le rendement de cristallisation de l'acide salicylique est plus élevé (supérieur à 90 %) pour un intervalle de température (T) compris entre 23°C et 30°C, et une concentration (C) entre 3,2 g/ml et 4 g/ml. Le troisième prédicteur R, ne sont pas affichés sur le graphique. Minitab maintient constantes les valeurs de R=2.

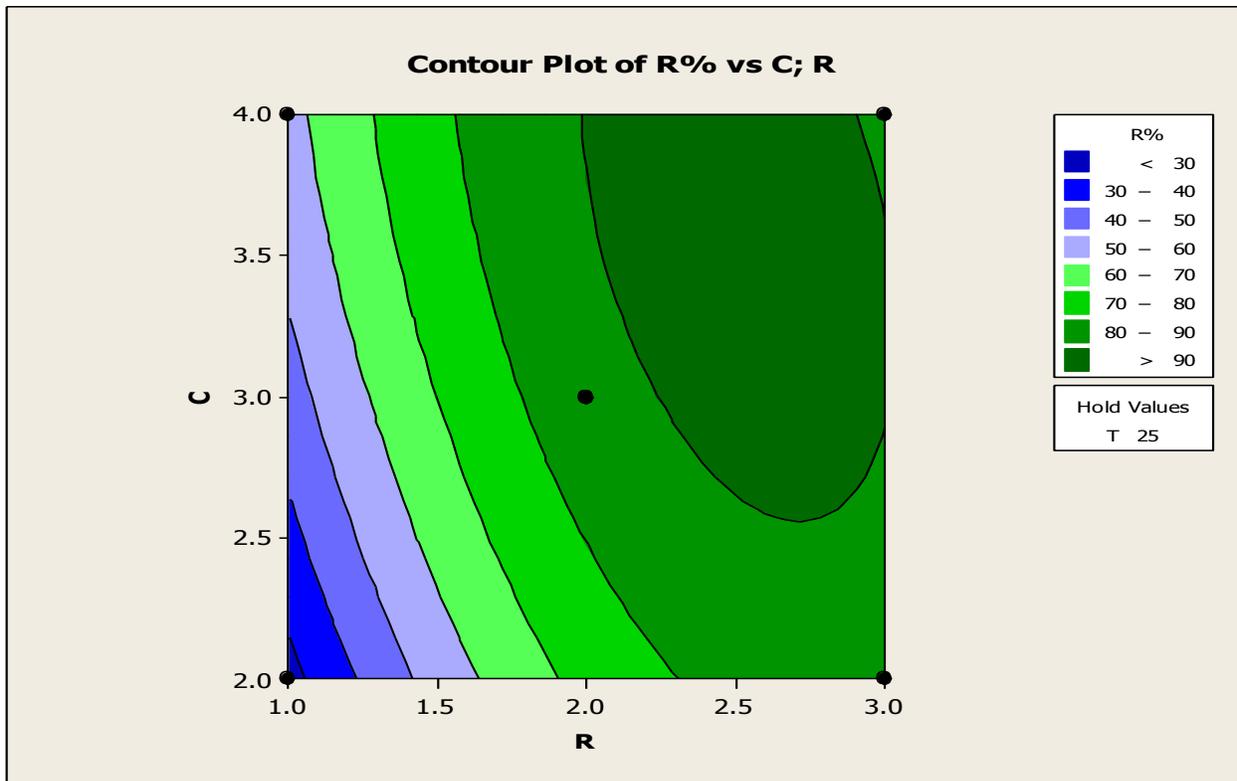


Figure II-5 : Graphique de contour du rendement de cristallisation de l'Acide Salicylique, C et R.

La figure I-5 représente le diagramme de contour des deux facteurs concentration (C) et le rapport (R). Les deux facteurs nous renseignent sur l'évolution de la réponse. Pour la combinaison des facteurs C et R, il apparaît une région verte très foncée qui se trouve dans le coin supérieur coûté gauche dans laquelle le rendement de cristallisation de l'acide salicylique est plus élevé (supérieur à 90 %) pour un intervalle de rapport (R) compris entre 2,1(anti s/s) et 3 (anti s/s) , et une concentration (C) entre [2,6 ; 4]. Le troisième prédicteur T, ne sont pas affichés sur le graphique. Minitab maintient constantes les valeurs de T=25

II-11/ Les graphiques de surface de réponse :

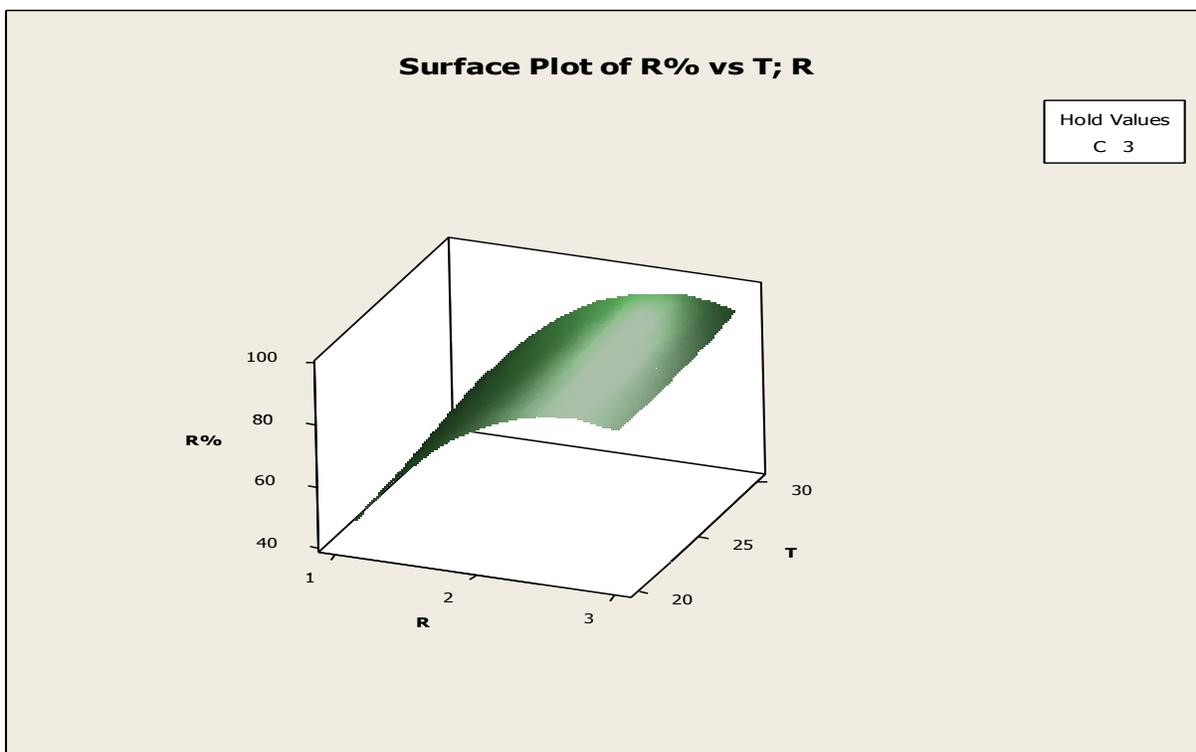


Figure II-6 : Graphique de surface de réponse de cristallisation de l'acide salicylique, T et le rapport (R).

Le diagramme de surface de réponse en 3D représentée sur la figure I-6 indiquent clairement des valeurs maximales pour la réponse Y, correspondant à des niveaux du température (T) et de le rapport (R) d'environ 25 °C et 2,5 (anti s/s) respectivement. Le rendement correspondant à ce maximale c'est de 95 %.

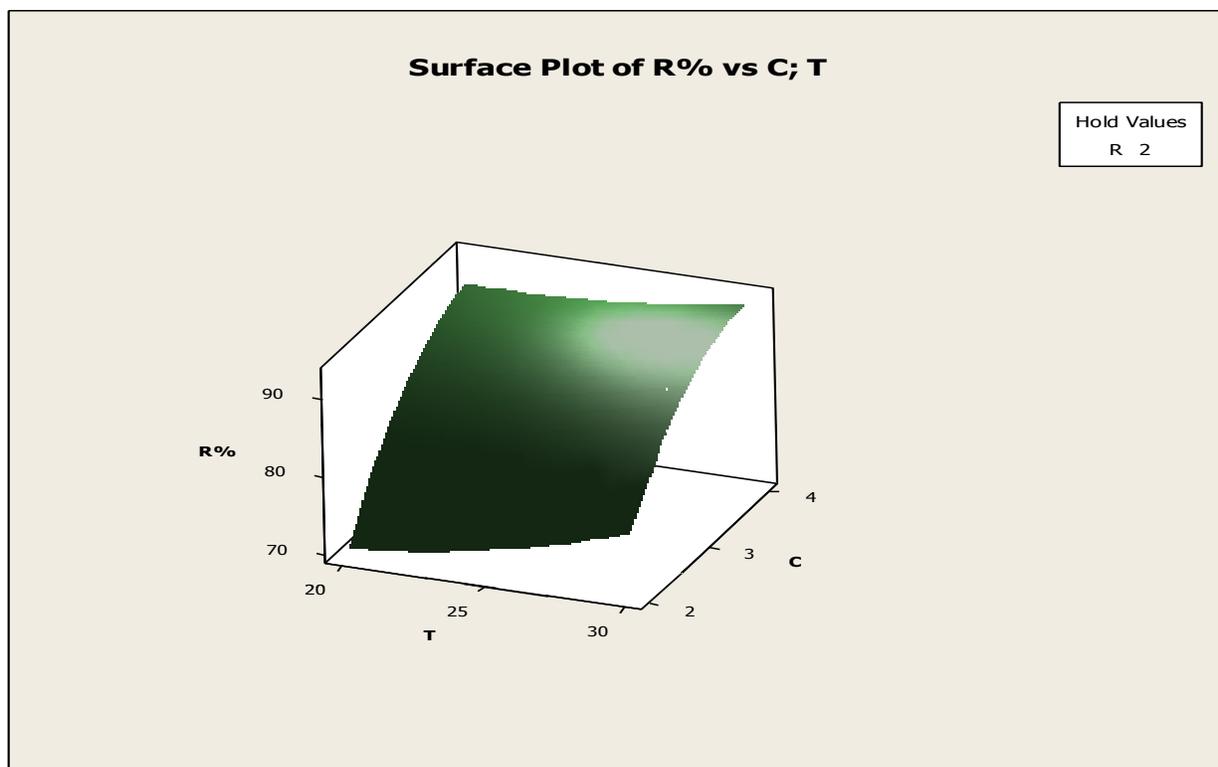


Figure II-7 : Graphique de de surface de réponse du rendement de cristallisation de l'acide salicylique, C et T.

Le diagramme de surface de réponse en 3D représentée sur la figure II-7 indiquent clairement des valeurs maximales pour la réponse Y, correspondant à des niveaux du température (T) et de concentration (C) d'environ 26 °C et 3,4 g/20ml respectivement. Le rendement correspondant à ce maximale c'est de 90 %.

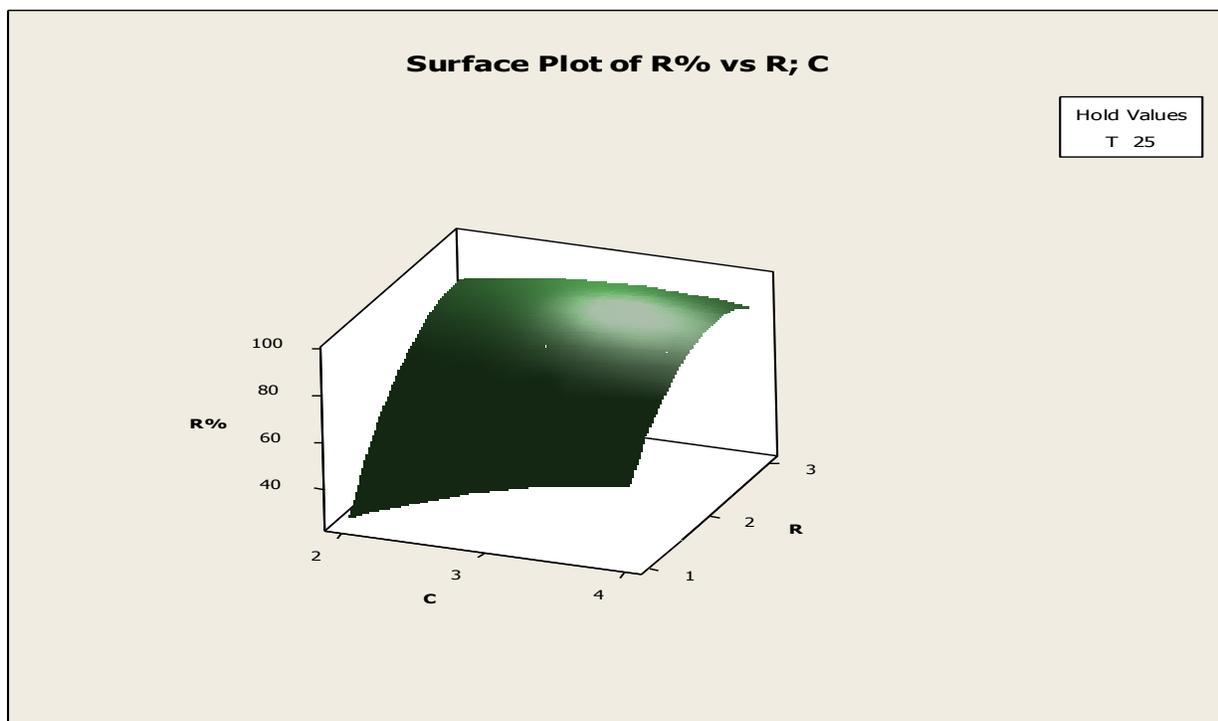


Figure II-8 : Graphique de surface de réponse du rendement de cristallisation de l'acide salicylique, C et R.

Le diagramme de surface de réponse en 3D représentée sur la figure II-8 indiquent clairement des valeurs maximales pour la réponse Y, correspondant à des niveaux du rapport (R) et de concentration (C) d'environ 2,5 (anti s/s) et 3,3 g/20ml respectivement. Le rendement correspondant à ce maximale c'est de 92 %.

II-11/ Optimisation des réponses :

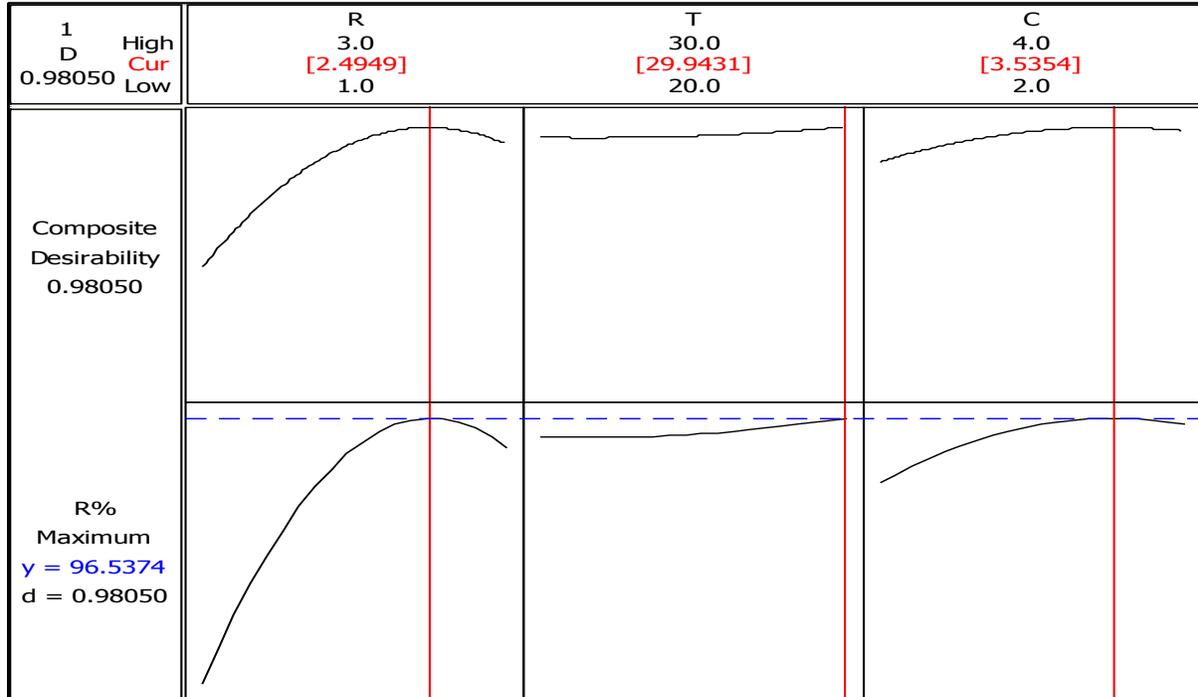


Figure II-9 : Optimisation des réponses pour l'acide salicylique.

D'après la figure II-9 on conclue que pour avoir le meilleur rendement de cristallisation de l'acide salicylique possible on doit fournir ces paramètres :

- R (rapport) = 2,4949.
- T (température) = 29,9431°C.
- C (concentration) = 3,5354 (g/20 ml)

L'objectif de diagramme d'optimisation illustré dans la figure I-9 est de cibler le rendement (R) à 100%. La valeur prédite c'est 96,5374 % pour le rendement avec un rapport (R) = 2,4949 (anti s/s), une concentration (C)= 3,5354 g/20mL et une température (T) = 29,9431°C.

Tableau II-9 : Essais de validation dans des conditions optimales : R(rapport)= 2,4949,T(température) = 29,9431°C et C(concentration) = 3,5354 (g/20 ml).

	Valeur Prédite (%)	Valeur expérimentale (%)	Erreur (%)
Le rendement (R%)	96,5347	96,1729	0,3618

CONCLUSION :

La méthodologie de Box-Behnken a été utilisée pour évaluer les effets du rapport (R), la température (T) et de la concentration (C) sur le rendement de cristallisation de l'acide salicylique par l'anti-solvant. Il a été confirmé que le rapport (R) avait un effet significatif sur la cristallisation de l'acide salicylique. La valeur prédite c'est 96,5374 % pour le rendement avec un rapport (R) = 2,4949 (anti s/s), une concentration (C)= 3,5354 g/20mL et une température (T) = 29,9431°C. Les résultats des essais de validation des modèles ont montré un bon accord entre les résultats prévus par les modèles et les valeurs mesurées expérimentalement. Par conséquent, cette étude a montré que les ultrasons peuvent être utilisés efficacement de manière bénéfique contrôler les différentes étapes de l'opération de cristallisation de l'acide salicylique par l'anti-solvant.

