

**THESE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N°206
(Ecole Doctorale de Chimie de Lyon)**

Discipline : Génie des Procédés

Soutenue publiquement le 18/12/2024, par :
Carla Kalakech

**Membrane crystallization by pervaporation for
paracetamol production and polymorphism
control**

Devant le jury composé de :

CURCIO, Efrem	PU/Université de Calabre	Rapporteur
PUEL, François	PU/CentraleSupélec Paris	Rapporteur
BORDES, Claire	PU/Université Lyon 1	Examinatrice
LAFONT, Sylvaine	Responsable industriel/Sanofi Sisteron	Examinatrice
MUHR, Hervé	DR/CNRS/Université de Lorraine	Examinateur
CHABANON, Élodie	MCU/Université Lyon 1	Directrice de thèse
CHARCOSSET, Catherine	DR/CNRS/Université Lyon 1	Co-directrice de thèse
MONNOT Mathias	MCU/Aix-Marseille Université	Co-encadrant de thèse
GAGNIERE Émilie	MCU/Université Lyon 1	Invitée
MANGIN Denis	PU/ Université Lyon 1	Invité

Abstract

Crystallization is a crucial unit operation in process engineering, widely utilized across industries such as chemical, pharmaceutical, and electronics. Despite its importance, current crystallization methods encounter various limitations, impacting the final product quality, production consistency, and the control over the polymorphic form. Recently, membrane processes have emerged as a promising approach to enhance crystallization control, particularly pervaporation, which employs a dense selective membrane. In this process, the mixture is flown on the feed side of the membrane, while the permeate side is under vacuum, allowing selective permeation and evaporation of the solvent. Applied to crystallization, this method allows for the removal of the solvent from a solvent/antisolvent mixture, creating the supersaturation needed for crystallization initiation.

The primary goal of this PhD work is to control paracetamol polymorphism through the selective crystallization and stabilization of the metastable form II using membrane crystallization by pervaporation. Paracetamol form II is favored for its high solubility and compressibility compared to the most stable form I, but its instability during crystallization, particularly its rapid solvent-mediated phase transformation (SMPT) to form I, poses significant challenges. To do so, the initial investigation involved producing form II in small quantities through heating and cooling cycles using differential scanning calorimetry (DSC), followed by its characterization using numerous analytical techniques. While form II remained stable in the solid state for up to 29 days, detecting it and monitoring its transformation in suspension was more complex. An offline Fourier transform near infrared spectroscopy (FT-NIR) polymorphism prediction model supported by a chemometric technique like Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLS-DA) was developed and validated during seeded batch cooling crystallization. The selective crystallization and stabilization of form II in seeded batch cooling crystallization was optimized by controlling the supersaturation level and the operational temperature.

Results demonstrated that maintaining a low temperature (5-10°C) and low supersaturation levels ($\beta = 1.25$) extended form II stability for up to 30 minutes. However, increasing the seed mass did not improve stability, as mechanical stress during seed recuperation generated form I impurities. The application of membrane crystallization by pervaporation for paracetamol polymorphism control revealed that form I crystallized during unseeded operations at different permeation rates and S/V_c ratios whereas form II stability was around 15 min in supersaturated solution and the SMPT was slowed to at least 49 min during seeded membrane crystallization operations at a supersaturation level of $\beta_s=1.1$, an operational temperature of 5°C and a seeding temperature of 7.39°C. However, when compared to conventional seeded batch cooling crystallization, form II stability was not improved suggesting a preference form I heterogeneous nucleation which accelerated form II SMPT. The stabilization of form II has been proven to be mainly dependent on the operational and seeding temperatures rather than the permeation rate. On the other hand, membrane crystallization by pervaporation exhibited higher crystallization yields than conventional batch cooling crystallization. The increase of the surface to volume (S/V_c) ratio and the permeation rate led to a slight improvement in the antisolvent concentration of almost 5%, which did not affect paracetamol polymorphism but increased the crystallization yield to 43% with no noticeable membrane ageing and irreversible fouling detection for 13 membrane usages.

Keywords: crystallization, pervaporation, membrane crystallization, paracetamol, polymorphism, dense membranes, semi continuous process, process intensification.

Résumé

La cristallisation est une opération unitaire majeure en ingénierie des procédés, largement utilisée dans des secteurs tels que la chimie, la pharmacie et l'électronique. Malgré son importance, les procédés actuels de cristallisation rencontrent diverses limitations, affectant la qualité du produit final, la constance de la production et le contrôle de la forme polymorphique. Récemment, les procédés membranaires sont apparus comme une approche prometteuse pour améliorer le contrôle de la cristallisation, en particulier la pervaporation, qui utilise une membrane dense ou composite sélective. Dans ce procédé, le mélange est acheminé du côté d'alimentation de la membrane, tandis que le côté perméat est sous vide, permettant la perméation et l'évaporation sélective du solvant. Appliquée à la cristallisation, cette méthode permet de retirer le solvant d'un mélange solvant/antisolvant, créant ainsi la sursaturation nécessaire pour initier la cristallisation.

L'objectif principal de cette thèse est de contrôler le polymorphisme du paracétamol par la cristallisation sélective et la stabilisation de la forme métastable II en utilisant la cristallisation membranaire par pervaporation. La forme II du paracétamol est privilégiée pour sa haute solubilité et compressibilité par rapport à la forme I, plus stable, mais son instabilité pendant la cristallisation, notamment sa transformation rapide vers la forme I, pose des défis importants. Pour cela, la première étude a consisté à produire la forme II en petites quantités grâce à des cycles de chauffage et de refroidissement utilisant la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), suivie de sa caractérisation à l'aide de diverses techniques analytiques. Bien que la forme II soit restée stable à l'état solide pendant 29 jours, sa détection et son suivi en suspension se sont avérés plus complexes. Un modèle prédictif de polymorphisme par spectroscopie proche infrarouge (FT-NIR) hors ligne, combiné à une technique chimiométrique telle que l'analyse discriminante par moindres carrés partiels (PLS-DA), a été développé et validé lors d'une cristallisation par refroidissement en batch avec ensemencement.

La cristallisation sélective et la stabilisation de la forme II en cristallisation batch ensemencée ont été optimisées en contrôlant le niveau de sursaturation et la température de fonctionnement. Les résultats ont montré que maintenir une température basse (5-10°C) et des niveaux de sursaturation faibles ($\beta = 1,25$) prolongeait la stabilité de la forme II jusqu'à 30 min. Cependant, l'augmentation de la masse de semences n'a pas amélioré la stabilité, car le stress mécanique pendant la récupération des semences générait des impuretés de la forme I. L'application de la cristallisation membranaire par pervaporation pour le contrôle du polymorphisme du paracétamol a révélé que la forme I cristallisait lors des opérations non ensemencées à différents débits de perméation et rapports surface membranaire/volume d'alimentation (S/V_c). La stabilité de la forme II était d'environ 15 min en solution sursaturée, et sa transition était ralentie à au moins 49 min pendant les opérations de cristallisation membranaire ensemencée avec un niveau de sursaturation $\beta = 1,1$, pour une température de fonctionnement de 5°C et une température de semence de 7,4°C. Cependant, comparée à la cristallisation batch ensemencée conventionnelle, la stabilité de la forme II n'a pas été améliorée, ce qui suggère une préférence pour la nucléation hétérogène de la forme I qui a accéléré la transition de la forme II. La stabilisation de la forme II s'est avérée dépendre principalement des températures de fonctionnement et de semence plutôt que du débit de perméation. D'autre part, la cristallisation membranaire par pervaporation a montré des rendements de cristallisation plus élevés que la cristallisation conventionnelle en batch par refroidissement. L'augmentation du rapport S/V_c et du débit de perméation a conduit à une légère amélioration de la concentration en antisolvant d'environ 5 %, ce qui n'a pas affecté le polymorphisme du paracétamol mais a augmenté le rendement de cristallisation à 43 % sans détection de vieillissement notable de la membrane ni de colmatage irréversible après 13 utilisations de la membrane.

Mots-clés : contrôle du polymorphisme, paracétamol, cristallisation sélective, cristallisation membranaire, procédé semi-continu.