

Polymorphisme dans les procédés de cristallisation en solution

S. Veesler, F. Puel, G. Fevotte

Polymorphism in processes of crystallization in solution

Les cristaux produits industriellement doivent répondre à des spécifications bien déterminées (phase cristalline, faciès, pureté, solidité, taille, etc.). Un très grand nombre de substances solides peuvent apparaître sous différentes phases (polymorphes, solvates, solides microcristallins, amorphes) si les conditions du milieu de croissance le permettent. C'est dans l'industrie pharmaceutique que les enjeux du polymorphisme sont les plus importants. Pour cette raison, le propos se focalise sur le polymorphisme de molécules organiques et la morphologie des cristaux, obtenues par cristallisation en solution lors d'une opération discontinue en réacteur agité. Dans un premier temps, les notions de cristallisation en solution, nécessaires à la compréhension des phénomènes rencontrés tels que les mécanismes cinétiques qui entraînent la formation préférentielle d'un polymorphe plutôt que d'un autre et qui commandent le faciès final des cristaux produits, sont rappelées. Chaque paramètre clef est présenté et illustré par des exemples. Puis le développement d'un procédé discontinu de cristallisation pour l'obtention d'une variété polymorphe donnée est abordé. Les méthodes de criblage et les conditions de transition polymorphiques sont rappelées, et l'emploi des capteurs de suivi en ligne de cristallisation discuté. Enfin, quatre stratégies de contrôle sont présentées et commentées.

Mots clefs :

Un très grand nombre de substances solides peuvent apparaître sous différentes phases si les conditions du milieu de croissance le permettent. Ces phases peuvent être des polymorphes, des solvates, des solides microcristallins et des amorphes. Nous allons nous intéresser ci-après exclusivement au polymorphisme, où chaque variété polymorphe a la même composition chimique mais présente des variations dans l'arrangement interne des atomes, ions ou molécules qui constituent le réseau cristallin [1].

Industrial crystals must answer well defined specifications like the crystalline phase, the facies, purity, solidity, size, etc. If the conditions of the growth medium allow for it, a very large number of solid substances may appear during various phases (polymorph, solvates, microcrystalline solids, amorphous). The stakes of polymorphism are certainly most important in the pharmaceutical industry. For this reason we will focus on the polymorphism of organic molecules and the morphology of crystals obtained by crystallization in solution during discontinuous operation in agitated crystalliser. Initially, we will recall the concepts of crystallization in solution necessary to understand phenomena such as kinetic mechanisms, which rather involve the preferential formation of a polymorph, and which shape the final features of the produced crystals. Each key parameter will be presented and illustrated through examples. The second part will focus on the development of a batch crystallization process for obtaining a given polymorphic variety. We will recall the sifting methods and the polymorphic conditions of transition, and discuss the use of sensors of on line crystallization follow-up. Lastly, four control strategies will be presented and discussed.

Key words:

A very large number of solid substances can appear under various phases if the environmental growth conditions enable it. These phases can be the polymorphic, solvates, microcrystalline solids and amorphous. We will focus hereafter exclusively on polymorphism, in which each polymorphic variety has the same chemical composition, but presents variations in the internal arrangement of atoms, ions or molecules that constitute the crystal lattice [1].

C'est à Klaproth qu'on peut attribuer la découverte du phénomène de polymorphisme, lorsqu'il a mis en évidence en 1788 l'existence des formes calcite et aragonite du carbonate de calcium. En 1987, la base de données cristallographiques de Cambridge comptait 1 500 structures de polymorphes. Au 1^{er} juin 2003, on comptait près de 9 384 structures de polymorphes répertoriées, ce qui représente environ 3% de tous les produits chimiques classés dans la base de données cristallographiques de Cambridge [2]. La forte croissance du nombre de polymorphes enregistrés cette dernière décennie prouve bien l'intérêt grandissant du polymorphisme, tant au niveau scientifique qu'au niveau industriel.

Tous les secteurs d'activité où un solide pur ou formulé est délivré ont compris que le polymorphisme génère des applications potentiellement très intéressantes du point de vue technique et économique. Les variations des propriétés physiques du solide, telles que le faciès des cristaux, la solubilité, la dureté, la couleur [3], les propriétés optiques, le point de fusion ou la réactivité chimique jouent aussi un rôle essentiel dans la formulation du solide et dans l'application de la formule [4]. C'est certainement dans l'industrie pharmaceutique que les enjeux du polymorphisme sont les plus importants. Par exemple, la dureté du cristal peut rendre plus ou moins facile l'étape de granulation ou de mise en tablette [5], la cristallisation non souhaitée d'excipients dans une formule lors d'une lyophilisation peut avoir un impact négatif sur la qualité du produit [6]. Du point de vue de l'efficacité du médicament, il est également essentiel de savoir quel est le polymorphe qui constitue la phase cristalline et de connaître sa stabilité au cours du temps. La biodisponibilité du principe actif dépend directement de sa solubilité, qui elle-même dépend du type de polymorphe. Un médicament peut ainsi devenir totalement inefficace si la dose de substance initialement prévue pour passer dans le corps est réduite. Au contraire, si sa solubilité est plus grande, les risques d'effets secondaires sont augmentés [7, 8]. Enfin, la découverte d'un nouveau polymorphe d'une matière active peut retarder ou prolonger sa commercialisation (exemple récent du Zantac [4]). Dans le domaine de la chimie de spécialité, les exemples sont légion : les teintures organiques de type squarylium, par exemple, présentent certains polymorphes utilisés pour les systèmes d'accumulation optique, les cellules photovoltaïques, les procédés électrophotographiques ou la conversion de l'énergie solaire [9]. La phase la moins stable du bromure de tributylvinylphosphonium sera employée pour la polymérisation de cette substance chimique à l'état solide. Les facteurs stériques et de collision, qui sont fonction de la structure cristalline du composé solide, conduiront à une réaction beaucoup plus rapide que dans le cas de la polymérisation de la forme stable. Dans l'industrie alimentaire, la nature des particules solides peut influencer les caractéristiques physiques du produit final. Classiquement, on cristallisera de préférence les polymorphes métastables des acides gras utilisés par la suite pour la fabrication d'émul-

The discovery of the phenomenon of polymorphism can be allotted to Klaproth, who highlighted in 1788 the existence of the Calcite and Aragonite forms of calcium Carbonate. In 1987, the Cambridge crystallographic data base counted nearly 1500 polymorphic structures. On 1 June 2003, there are nearly 9,384 polymorphic structures indexed, which account for approximately 3% of all the chemical products classified in the Cambridge crystallographic data base [2]. The strong growth of the number of polymorphs recorded this last decade proves the growing interest of polymorphism at a scientific level, as well as at the industrial level.

All the branches of industry where a pure or formulated solid is delivered have understood that, from a technical and economic point of view, polymorphism generates potentially very interesting applications. The variations of the physical properties of a solid, such as the features of crystals, their solubility, hardness, colour [3], the optical properties, the melting point or the chemical reactivity, also play an essential part in the formulation of the solid and in the application of the formula [4]. It is certainly in the pharmaceutical industry that the stakes of polymorphism are the most important. For example, the hardness of a crystal can favour the stage of granulation or the conversion into pills [5]. The unwanted crystallization of excipients into formula during freeze-drying can have a negative impact on the quality of the product [6]. From the point of view of the effectiveness of the drug, it is also essential to know which polymorph constitutes the crystalline phase and to identify its stability in time. The biodisponibility of the active ingredient depends directly on its solubility, which itself depends on the type of polymorph. A drug can thus become completely ineffective if the amount of substance initially designed to enter the body is reduced. On the contrary, if its solubility is higher, the risks of side effects are increased [7, 8]. Last, the discovery of a new polymorph of active matter can delay or prolong its marketing (refer to the recent example of Zantac [4]). In the field of specialised chemistry, there are countless examples: organic dyeing of squarylium type, for example, presents certain polymorphs used for optical accumulation systems, photovoltaic cells, electrophotographic processes, or the transformation of solar energy [9]. The least stable phase of tributylvinylphosphonium Bromide will be employed for the polymerization of this chemical substance in solid state. The steric and collision factors that depend on the crystalline structure of the solid compound will lead to a much faster reaction than in the case of the polymerization of the stable form. In food industry, the nature of the solid particles can influence the physical characteristics of the end product. It is usually preferable to crystallize metastable polymorphs of the fatty acids used for the production of emulsions such as creams, butter or chocolate. The crystallographic properties of these metastable forms indeed enable for a high

sions telles que les crèmes, le beurre ou le chocolat. Les propriétés cristallographiques de ces formes métastables favorisent en effet une bonne dispersibilité des cristaux d'acides gras et leur fonte à la température du corps [10].

Les principes de base thermodynamiques du polymorphisme étant posés [11], nous allons focaliser notre discussion sur le polymorphisme de molécules organiques et la morphologie des cristaux obtenus par cristallisation en solution lors d'une opération discontinue en réacteur agité. Nous excluons de fait les transitions de phase en milieu solide, fondu ou à une interface (pour une revue, voir Sato [12]). Dans un premier temps, les notions de cristallisation en solution, nécessaires à la compréhension des phénomènes rencontrés tels que les mécanismes cinétiques qui entraînent la formation préférentielle d'un polymorphe plutôt que d'un autre et commandent le faciès final des cristaux produits, sont rappelés. Chaque paramètre clef sera présenté et illustré par des exemples. Dans une seconde partie, nous aborderons le développement d'un procédé discontinu de cristallisation pour l'obtention d'une variété polymorphe donnée. Des prérequis seront rappelés, puis les capteurs de suivi de cristallisation seront répertoriés. Enfin, les stratégies de contrôle seront présentées et discutées.

I **NUCLÉATION, CROISSANCE ET POLYMORPHISME**

Il s'agit donc, ici, de rappeler les concepts de base de la croissance des cristaux en solution [13].

1. SURSATURATION

Lorsque l'on a réussi à dissoudre une espèce chimique dans un solvant intéressant, ou imposé, il convient d'établir une certaine sursaturation dans la solution si l'on veut faire précipiter, cristalliser, une phase solide. Si on considère une solution sursaturée, la force motrice de la cristallisation est la différence des potentiels chimiques qu'ont les molécules respectivement dans la solution mère sursaturée μ et dans la solution saturée μ_s à l'équilibre cristal-solution. Cette différence s'écrit, par molécule qui va cristalliser :

$$\Delta\mu = \mu - \mu_s = kT\ln\beta \quad \text{Eq. 1}$$

où k est la constante de Boltzmann et T la température. Si on veut exprimer cette différence pour une mole de substance qui précipite, on remplace simplement k par R , la constante des gaz parfaits. Pour ne pas compliquer et introduire les activités, nous écrirons ici sans préciser les unités que :

$$\beta = C_i/C_s \quad \text{Eq. 2}$$

où C_i est la concentration initiale ou actuelle de la phase qui va précipiter et C_s sa concentration à saturation après cristallisation. De façon évidente, ce

level of dispersion of the fatty acids crystals and their melting at body temperature [10].

After presenting the thermodynamic basic principles of polymorphism [11], we will focus on the polymorphism of organic molecules and the morphology of crystals, obtained through crystallization in solution during a discontinuous operation in agitated crystalliser. We exclude phase transitions in solid or melted medium or to an interface (for a review, see Sato [12]). Initially, we will recall the concepts of crystallization in solution necessary to the comprehension of the phenomena met, such as kinetic mechanisms, which involve the preferential formation of a polymorph, and which decide on the final feature of the produced crystals. Each key parameter will be presented and illustrated by examples. In the second part, we will approach the development of a discontinued crystallization process for obtaining a given polymorphic variety. Some prerequisites will be recalled, then we will list follow-up crystallization sensors. Lastly, control strategies will be presented and discussed.

NUCLEATION, GROWTH, AND POLYMORPHISM

Our aim here is to remind the basic notions of growth of crystals in solution [13].

1. OVERTSATURATION

After the successful dissolving of a chemical species in an interesting or imposed solvent, it is advised to establish a certain oversaturation in the solution in order to precipitate or crystallize a solid phase. If we consider a supersaturated solution, the impulse for crystallization is the difference between the chemical potential of the molecules in the supersaturated matrix solution μ and in the saturated solution μ_s and the balance between crystal and solution. This difference writes through the molecule, which is going to crystallize:

$$\Delta\mu = \mu - \mu_s = kT\ln\beta \quad \text{Eq. 1}$$

where K is the Boltzmann constant and T the temperature. In order to express this difference for a mole of substance that precipitates, one should simply replace k by R , the constant of perfect gases. For simplification and in order to introduce the activities, we will write here without specifying the units that:

$$\beta = C_i/C_s \quad \text{Eq. 2}$$

where C_i is the initial or current concentration of the phase which is to precipitate and C_s its saturated concentration after crystallization. Obviously, this ratio

rapport est toujours sans unités. De plus, si $\beta > 1$, les cristaux vont croître, si $\beta < 1$, les cristaux vont se dissoudre et si $\beta = 1$, ils sont à l'équilibre.

2. NUCLÉATION

Lorsque la solution est sursaturée par rapport à une phase, celle-ci peut précipiter dans un délai plus ou moins grand en fonction des conditions du milieu de croissance : valeurs de la sursaturation et de la concentration, nature et concentration des impuretés, etc. Comme plusieurs types de nucléation, de germination, sont possibles, il est utile de rappeler ici aussi quelques définitions. On appellera « nucléation primaire » l'apparition des cristaux de la phase considérée dans une solution qui en était dépourvue, ceci par opposition à la nucléation secondaire, où les nouveaux germes proviennent de cristaux de la même phase, existant déjà dans la solution. La nucléation primaire se divise également en deux types. Au cours de la nucléation primaire homogène, les cristaux apparaissent au sein de la solution sans contacts particuliers avec les parois du cristallisoir ou toute autre particule solide. En revanche, dans la nucléation primaire hétérogène, les nouveaux cristaux se forment sur un support, un substrat, qui peut être une paroi, une poussière, un cristal d'une autre phase ou éventuellement de la même phase.

2.1. Nucléation primaire homogène

Dans une solution sursaturée n'existent pas seulement des molécules isolées, mais aussi des embryons de germes constitués de plusieurs molécules. Ces embryons se font et se défont par capture ou perte d'une molécule. A partir d'un embryon contenant i molécules, on arrive donc à des embryons à $(i + 1)$ ou $(i - 1)$ molécules. A un certain moment, l'embryon atteint une taille suffisante pour être considéré comme un germe cristallin. Pour que la nucléation ait lieu, il faut donc que les molécules se rencontrent, se réunissent en embryons qui donnent naissance à des germes, puis à des cristaux. Ceci se réalise dans une solution où l'énergie moyenne fournie par la sursaturation est constante. Pour que les germes naissent, il doit exister en certains points de la solution quelques fluctuations d'énergie autour de cette valeur moyenne. Le processus de nucléation met donc en jeu une certaine énergie, appelée « énergie libre d'activation de germination ». Pour un germe limité par une surface d'aire S et d'énergie interfaciale cristal-solution γ (erg/cm^2 ou mJ/m^2), l'énergie d'activation ΔG nécessaire pour former un germe contenant n molécules dans une solution est :

$$\Delta G = -n(\mu - \mu_s) + S\gamma \quad \text{Eq. 3}$$

Cette équation montre bien que l'énergie libre d'activation de germination est fonction d'un terme de volume toujours négatif et d'un terme de surface toujours positif. Ils correspondent respectivement aux énergies libres mises en jeu pour créer le volume du

still has no units. Moreover, if $\beta > 1$, the crystals will grow, if $\beta < 1$ the crystals will dissolve, and if $\beta = 1$ they will be balanced.

2. NUCLEATION

When the solution is supersaturated compared to a phase, the phase can precipitate within a longer or shorter period of time, according to the growth medium: oversaturation values, concentration, nature and concentration of impurities, etc. As several types of nucleation or germination are possible, it is useful to point out here several definitions. Primary nucleation is the appearance of crystals in the phase considered in a solution which was deprived; this, in opposition to secondary nucleation, where the new germs come from crystals in the same phase, already existing in the solution. Primary nucleation divides into two types. During the homogeneous primary nucleation, the crystals appear in the solution without particular contacts with the walls of the crystallizer or any other solid particle. On the other hand, in heterogeneous primary nucleation, the new crystals form on a support, a substrate, which can be a wall, a dust, a crystal of another phase or possibly of the same phase.

2.1. Primary homogeneous nucleation

In an oversaturated solution there are not only isolated molecules, but also embryos of germs constituted of several molecules. These embryos form and disappear by capture or loss of a molecule. From an embryo containing i molecules, we thus obtain embryos at $(i + 1)$ or $(i - 1)$ molecules. At a certain moment, the embryo reaches a sufficient size to be regarded as a crystal nucleus. For nucleation to take place, it is thus necessary that the molecules meet, assemble in embryos which give rise to germs, then to crystals. This is carried out in a solution where the average energy provided by oversaturation is constant. So that germs emerge, some fluctuations of energy must exist in certain points of the solution around this average value. The process of nucleation involves thus energy, called "free germination activation energy". For a germ limited by a surface S and interfacial energy crystal-solution γ (erg/cm^2 or mJ/m^2), the energy of activation ΔG necessary to form a germ containing n molecules in a solution is:

$$\Delta G = -n(\mu - \mu_s) + S\gamma \quad \text{Eq. 3}$$

This equation shows well that the free germination activation energy is related to a term of volume always negative volume and a term of surface always positive. They correspond respectively to the free energies brought into play to create respectively the

germe et l'interface germe-solution respectivement. La figure 1 montre l'influence respective de ces termes sur la fonction ΔG qui passe par une valeur critique ΔG^* lorsque le germe a une taille critique, un rayon critique r^* . Pour cette taille critique, le germe est en équilibre instable avec la solution. Si on lui enlève une molécule, $r < r^*$, il se dissout. Si on lui ajoute une molécule, $r > r^*$, il croît.

Taille critique et énergie libre d'activation critique correspondant à cet équilibre instable à $\partial \Delta G / \partial r = 0$ s'écrivent:

$$r^* = (2\Omega\gamma)/(kT\ln\beta) \quad \text{Eq. 4}$$

$$\Delta G^* = -[(16\pi\Omega^2\gamma^3)/(3(kT\ln\beta)^2)] \quad \text{Eq. 5}$$

Pour les problèmes de nucléation qui nous intéressent ici, disons simplement (équation 4, de Gibbs-Thomson-Freundlich) que la taille du germe critique est d'autant plus petite que la température et la sursaturation sont plus grandes, et que l'énergie interfaciale cristal-solution est plus petite (Ω étant le volume d'une molécule dans le germe). De même, on voit (équation 5) que l'énergie d'activation de germination est également d'autant plus petite que T et β sont plus grands et que γ est plus petit. Implicitement, on comprend déjà que la nucléation sera d'autant plus facile que le nombre de molécules contenues dans le germe de taille critique est plus faible, puisque, au-delà de r^* , le germe croît et donne un cristal.

Le paramètre γ mérite une attention particulière ; l'énergie interfaciale cristal-solution dépend avant tout de l'affinité qu'a le solvant pour le cristal. En d'autres termes, plus cette affinité est grande, plus la solubilité est grande, mais plus γ est petit. Ceci est la conséquence directe de l'absorption des molécules de solvant sur le cristal. L'énergie interfaciale γ ne peut que diminuer quand l'absorption augmente. Donc, si le solvant n'est pas imposé, on pourra choisir un solvant plus ou moins bon afin d'infléchir la nucléation dans le sens souhaité. Des exemples de l'influence du solvant sur γ et la nucléation ont déjà été discutés ailleurs [14, 15]. Quand aux impuretés, leur effet est de ralentir les cinétiques de nucléation.

2.2. Nucléation primaire hétérogène

Pour traiter simplement ce type de nucléation, on va imaginer à nouveau que le germe a la forme d'une sphère. En réalité, puisque ce germe se forme sur un substrat, il sera réduit à une

volume of the germ and the interface germ-solution. Figure 1 shows the respective influence of these terms on the function ΔG , which passes through a critic value ΔG^* when the germ has a critical size, a critical ray r^* . For this critical size, the germ is in unstable balance with the solution. If a molecule is removed, $r < r^*$, it dissolves. If a molecule is added, $r > r^*$, it then grows.

The critical size and the free critic activation energy correspond to this unstable balance with $\partial \Delta G / \partial r = 0$:

$$r^* = (2\Omega\gamma)/(kT\ln\beta) \quad \text{Eq. 4}$$

$$\Delta G^* = -[(16\pi\Omega^2\gamma^3)/(3(kT\ln\beta)^2)] \quad \text{Eq. 5}$$

For the nucleation problems of our concern, let us simply say (Equation 4, Gibbs-Thomson-Freundlich equation) that the size of the critical germ is all the smaller that the temperature and oversaturation are important, and that the interfacial crystal-solution energy is smaller (Ω being the volume of a molecule in the germ). In the same way, one sees (Equation 5) that the energy of germination activation is also all the smaller as T and β are larger and that γ is smaller. Implicitly, nucleation will be as much easier as the number of molecules contained in the germ of critical size is weak, since beyond of r^* , the germ grows and gives a rise to crystal.

The γ parameter deserves a special attention, the interfacial crystal-solution energy depending above all from the attraction of the solvent to the crystal. In other words, the more they are attracted, the higher that solubility, but the smaller γ . This is the direct consequence of the absorption of solvent molecules on the crystal. The interfacial energy γ can only decrease when absorption increases. If the solvent

is not imposed, one will be able to choose a better or worse solvent in order to bend nucleation in the required direction. Some examples of the influence of the solvent on γ and the nucleation have already been discussed elsewhere [14, 15]. As for impurities, their effect is to decelerate the kinetics of nucleation.

2.2. Primary heterogeneous nucleation

In order to handle this type of nucleation in a simple way, we can illustrate the germ as a spherical shape. Actually, since this germ is formed on a substrate, it will be reduced to a portion of a sphere

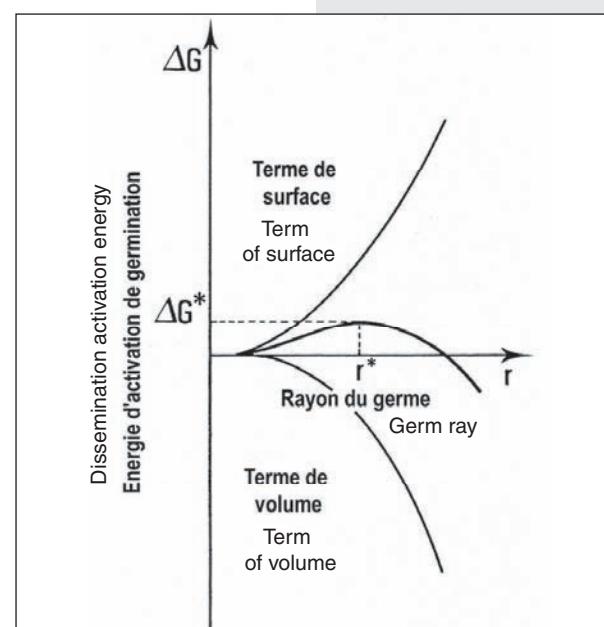


Figure 1. Energie libre d'activation de nucléation homogène en fonction du rayon du germe.

Figure 1. Free homogeneous activation energy depending on the ray of the germ.

calotte sphérique dont l'importance est d'autant plus petite que le cristal a plus d'affinité avec le support (figure 2). La démonstration du phénomène global peut se trouver *in extenso* dans les ouvrages spécialisés [16, 17]. Comme dans le cas de la nucléation homogène, le germe ne peut croître que s'il atteint une taille critique ; cette taille critique est la même que celle intervenant dans le processus de nucléation homogène (*équation 4*). La

différence essentielle entre les deux types de nucléation vient cependant du fait que moins de molécules sont nécessaires pour former la calotte sphérique en nucléation hétérogène que la sphère complète en nucléation homogène. A cette taille critique correspond une énergie critique d'activation de germination hétérogène qui est fonction de l'angle α que réalise la calotte sphérique avec le support (figure 4). Le rôle du support est de catalyser la nucléation en abaissant la barrière énergétique mise en jeu.

Il est à noter que, dans certains cas, le support n'est ni cristallin, ni très visible. Certaines poussières, fibres, grosses molécules peuvent également servir de support à la nucléation hétérogène. On s'en rend compte si une purification du milieu de croissance entraîne une nucléation de plus en plus difficile.

2.3. Cinétique de nucléation

La cinétique de nucléation, plus communément dénommée « fréquence de nucléation J », est le nombre de cristaux qui se forment dans la solution sursaturée par unité de volume et par unité de temps. La théorie de la nucléation est particulièrement compliquée et a été traitée en détail dans des ouvrages spécialisés [17-20]. Pour ce qui nous intéresse ici, il suffit de rappeler que :

$$J = nN_0 v \exp(-[(f\Omega^2\gamma^3)/(kT)^3 \ln^2 \beta]) \quad \text{Eq. 6}$$

avec f le facteur de forme du germe.

J est proportionnelle à n fois la solubilité exprimée en nombre de molécules par unité de volume. Quant à v , c'est la fréquence (par seconde) à laquelle les germes de taille critique r^* deviennent surcritiques par gain d'une molécule et se développent en cristal. On peut simplement décrire le terme $nN_0 v$ comme un facteur préexponentiel.

Si on considère l'équation 6, on voit bien que la fréquence de nucléation dépend non seulement de la sursaturation β , mais aussi de la valeur absolue de la concentration des molécules. Toutes choses égales par ailleurs, y compris la valeur de la sursaturation β , la nucléation sera d'autant plus facile que la probabilité de rencontre des molécules est grande. Ceci a lieu

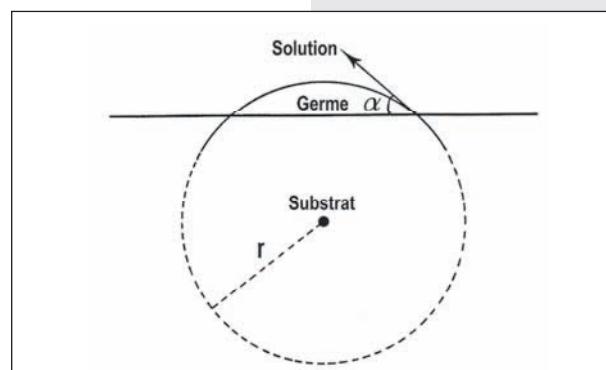


Figure 2. Cas de la nucléation primaire hétérogène d'un germe réalisant un angle de contact α avec le substrat.

Figure 2. Case of primary heterogeneous nucleation of a germ presenting a contact angle α with the substrat.

whose importance is all the smaller as the crystal has more attraction to the support (Figure 2). The demonstration of the global phenomenon can be found in *extenso* in some specialized works [16, 17]. As in the case of homogeneous nucleation, the germ can grow only if it reaches a critical size. This critical size is the same as that intervening in the process of homogeneous nucleation (Equation 4). The essential difference between the two

types of nucleation is however due to the fact that fewer molecules are necessary to form the portion of sphere in heterogeneous nucleation than the complete sphere in homogeneous nucleation. A critical energy of activation of heterogeneous germination corresponds to this critical size. The critical energy of activation of heterogeneous germination depends on the angle α carried out by the portion of sphere with the support (Figure 4). The role of the support is to catalyse nucleation by lowering the energy barrier brought into play.

It should be noted that in certain cases, the support is neither crystalline, nor really visible. Some dust, fibres, or big molecules can also serve as support to heterogeneous nucleation. It can be stated if a purification of the medium of growth involves an increasingly difficult nucleation.

2.3. Kinetics of nucleation

The kinetics of nucleation, or more commonly, the frequency of nucleation J is the number of crystals which form in the oversaturated solution per unit of volume and per unit of time. The theory of nucleation is particularly complicated and has been treated in detail in specialized works [17-20]. In the scope of our work, we need only to remind that:

$$J = nN_0 v \exp(-[(f\Omega^2\gamma^3)/(kT)^3 \ln^2 \beta]) \quad \text{Eq. 6}$$

with f factor of shape of the germ.

J is proportional to n time the solubility expressed in number of molecules per unit of volume. v is the frequency (per second) with which germs of critical size r^* become supercritical by addition of a molecule and develop into crystal. One can simply describe the term $nN_0 v$ as a preexponential factor K_0 .

Equation 6 shows that the frequency of nucleation depends not only on the oversaturation β but also on the absolute value of molecules' concentration. All things equal, including the value of oversaturation β , the higher the probability of molecules meeting, the easier nucleation will be. Such is the case in solutions with high solubility. In low solubility solutions, the

dans les solutions où la solubilité est grande. Dans les solutions où la solubilité est faible, les molécules sont séparées par des distances plus grandes et par un plus grand nombre de molécules de solvant. La probabilité qu'ont les molécules de se rencontrer pour former les germes est donc beaucoup plus faible. Les effets distincts de la sursaturation et de la concentration des composants individuels ont été discutés en détail à propos de la cristallisation de la struvite dans des urines stériles [21]. On montre que même à sursaturation très grande ($\beta = 20$ ou plus), il n'y a aucune nucléation dans des délais raisonnables dans le domaine des faibles solubilités. Ceci démontre bien également l'importance considérable du solvant sur le processus de la nucléation. La nucléation, toutes choses égales par ailleurs, sera toujours plus facile dans un bon solvant.

Pour mieux comprendre le rôle de la sursaturation et le phénomène de la nucléation, on peut aussi calculer J pour des valeurs habituelles des paramètres contenues dans l'équation 6. Soit $K_o = nN_o v = 1020 \text{ cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$, $f = 30$, $\Omega = 2,5 \cdot 10^{-22} \text{ cm}^3$, $\gamma = 20 \text{ erg.cm}^{-2}$ (ou mJ.m^{-2}), $T = 295 \text{ K}$ (20°C), $k = 1,38 \cdot 10^{-16} \text{ erg.K}^{-1}$, A $\beta = 4$, il faudrait attendre en moyenne $4,7 \cdot 10^{23}$ années pour obtenir un germe. Alors que pour $\beta = 9$, on a statistiquement un germe qui se forme par centimètre cube et par seconde, et que, au-delà de $\beta = 12$, la fréquence de nucléation augmente énormément. Il existe donc une sursaturation critique β^* (figure 3) en dessous de laquelle la fréquence de nucléation est presque nulle et au-delà de laquelle elle devient catastrophique. Dans l'exemple traité, pour $1 < \beta < 9$, les solutions sont sursaturées mais restent dans un état métastable (figure 3).

3. CROISSANCE

Un cristal est limité par un ensemble de faces, par exemple des faces de cube et d'octaèdre dans le système cubique. L'ensemble des faces qui se déduisent les unes des autres grâce aux éléments de symétrie du cristal constituent une forme. La morphologie du cristal est représentée par l'ensemble des formes qui apparaissent sur le cristal. La notion de morphologie ne contient pas tout à fait la notion de forme extérieure du cristal. Celle-ci est donnée par le faciès. Ainsi un cristal peut très bien être limité par des faces de cube et d'octaèdre et avoir un faciès en aiguille ou en plaquette. Dans la notion de faciès intervient le développement relatif des faces entre elles. Il

molecules are separated by larger distances and by a greater number of solvent molecules. The probability that the molecules meet to form the germs is thus much weaker. The distinct effects of oversaturation and of the concentration of individual components have been discussed in detail in connection with crystallization of struvite in sterile urines [21]. It is shown that even with a very important level oversaturation ($\beta = 20$ or more), there is no nucleation within reasonable delays as concerns low solubility. This also shows well the considerable importance of solvent on the process of nucleation. Additionally, all things equal, nucleation will always be easier in a good solvent.

For a better understanding of the role of oversaturation and the nucleation phenomenon, it is also possible to calculate J for usual values of the parameters contained in the Equation 6. If $K_o = nN_o v = 1020 \text{ cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$, $f = 30$, $\Omega = 2,5 \cdot 10^{-22} \text{ cm}^3$, $\gamma = 20 \text{ erg.cm}^{-2}$ (ou mJ.m^{-2}), $T = 295 \text{ K}$ (20°C), $k = 1,38 \cdot 10^{-16} \text{ erg.K}^{-1}$, A $\beta = 4$, it would be necessary to wait on average $4,7 \cdot 10^{23}$ years to obtain one germ. Whereas for $\beta = 9$, there is statistically one germ which is formed per cubic centimetre and per second, and, beyond $\beta = 12$, the frequency of nucleation increases enormously. A critical oversaturation β^* thus exists (Figure 3), below which the frequency of nucleation is almost null, and beyond which it becomes catastrophic. In our example, for $1 < \beta < 9$, the solutions are oversaturated, but they remain in a metastable state (Figure 3).

3. GROWTH

A crystal is limited by a number of sides, as for example the sides of a cube and octahedral in the cubic system. All the sides, which result one from the others thanks to the elements of symmetry of the crystal, constitute a shape. The morphology of the crystal is represented by all of the forms which appear on the crystal. The concept of morphology does not completely contain the concept of external shape of the crystal. This is determined by the facies. Thus a crystal can very well be limited by sides of cube and octahedral and have a facies shaped in needle or plate. The concept of facies includes the relative development of the sides between them. It is impor-

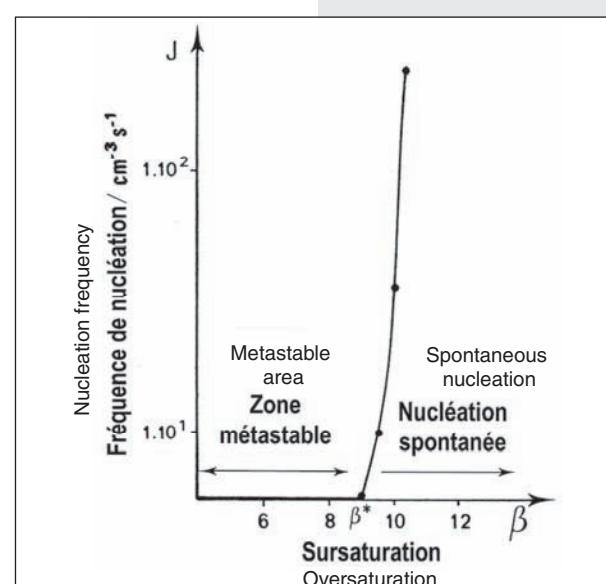


Figure 3. Courbe de fréquence de nucléation J en fonction de la sursaturation.

Figure 3. J nucleation frequency curve depending on oversaturation.

est important de souligner aussi que la forme de croissance du cristal ne comporte que les faces dont la cinétique de croissance est la plus lente. Ceci peut se montrer à l'aide de la figure 4 : supposons que le cristal soit limité par des faces de nature différente dont les vitesses sont sensiblement différentes. Au temps t_0 , il a une certaine forme de croissance. Au temps t , toutes les faces se sont déplacées parallèlement à elles-mêmes et ont parcouru des distances proportionnelles à leurs vitesses. On les a représentées sur la figure 4 par des vecteurs. De façon évidente, la forme de croissance est nettement différente à t qu'à t_0 . Les faces les plus lentes (vecteurs courts) prennent de l'extension, alors que le développement des faces rapides (vecteurs longs) s'amenuise. Les faces les plus rapides peuvent entièrement disparaître. En revanche, certaines faces très lentes peuvent apparaître si leurs vitesses sont sélectivement ralenties par rapport à celles des autres. La forme de croissance dépend de facteurs cinétiques.

Milieu de croissance et cinétique

Le milieu de croissance intervient sur la cinétique d'avancement des faces de différentes manières. Tout d'abord, par l'intermédiaire du solvant qui s'adsorbe plus ou moins sur les faces et ne les freine pas toutes de façon identique. Comme dans le processus de la nucléation, le solvant agit aussi par l'intermédiaire de la solubilité. Plus la solubilité est grande, donc plus la concentration dans la solution est grande, plus la cinétique de croissance est grande, ceci toutes choses égales par ailleurs (sursaturation, température, etc.). Des exemples typiques ont déjà été donnés [22]. La température, si elle n'est pas imposée, permet aussi d'obtenir des cinétiques extrêmement différentes. Le milieu de croissance intervient aussi au niveau des processus de solvatation, de désolvatation et de formation des complexes [22, 23]. En général, plus les complexes formés par les molécules de soluté avec les constituants de la solution sont stables, plus la cinétique de croissance est faible. Enfin, un paramètre important est la vitesse relative de la solution par rapport au cristal. Il s'agit des phénomènes de diffusion [24], de convention naturelle ou forcée et d'agitation. Lorsque la solution est immobile, la face avance lentement et sa vitesse est déterminée par la pure diffusion des molécules de soluté vers le cristal. Lorsque la solution passe de plus en plus vite sur le cristal, la face avance aussi de plus en plus vite. Elle a une vitesse encore déterminée par la diffusion volumique. Cette vitesse tend cependant très vite vers un plateau et atteint donc une valeur limite déterminée

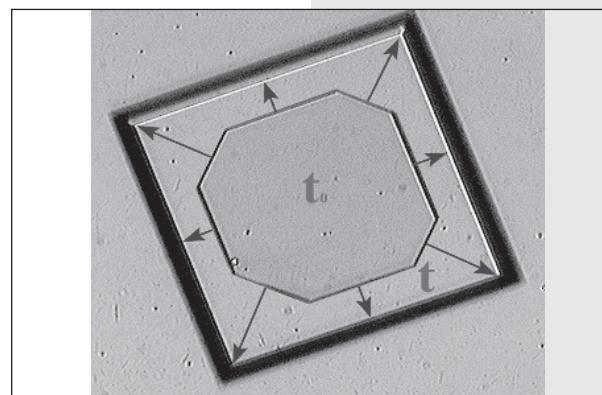


Figure 4. Formes de croissance d'un cristal aux instants t_0 et t .
Figure 4. Shapes of growth of a crystal at moment t_0 and t .

tant to also underline that the shape of growth of the crystal comprises only the sides whose kinetics of growth is the slowest. This is shown by Figure 4; let us suppose that the crystal is limited by faces of different nature with appreciably different speeds. At time t_0 , it has a certain shape of growth. At time t , all the faces have migrated parallel to themselves and have crossed distances proportional to their speeds. They are represented on Figure 4

by vectors. Obviously, the shape of growth is definitely different at time t than at t_0 . The slowest faces (short vectors) extend, whereas the development of the fast sides (long vectors) reduces. The fastest faces can entirely disappear. On the other hand, some very slow sides can appear if their speeds are selectively slowed down compared to the others. The side of growth depends on kinetic factors.

Growth environment and kinetics

The growth environment influences the kinetics of migration of the sides in various manners. First of all, through the solvent, which is more or less adsorbed by the sides and does not slow them down identically. As in the process of nucleation, the solvent also acts via solubility. The more important the solubility, the larger the concentration in the solution, the higher the kinetics of growth, all things equal (oversaturation, temperature, etc.). Typical examples have already been given [22]. If not imposed, the temperature also makes it possible to obtain extremely different kinetics. The growth environment also intervenes on the processes of solvation, desolvation and formation of complexes [22, 23]. In general, the more the complexes formed by the molecules of aqueous solution with the components of the solution are stable, the weaker the kinetics of growth. At last, an important parameter is the relative speed of the solution compared to the crystal. It is the phenomenon of diffusion [24], of natural or forced convection, and of agitation. When the solution is motionless, the side progresses slowly, and its speed is determined by the pure diffusion of molecules of aqueous solution towards the crystal. When the speed of the solution on the crystal increases, the speed of the side increases too. It has a speed still determined by the voluminal diffusion. This speed tends however very quickly towards a plane level and thus reaches a limit value given by the phenomena which take place on the surface of the crystal. It is here about speed

par les phénomènes qui ont lieu à la surface du cristal. On parlera ici de vitesse limitée par la diffusion superficielle, ou plus généralement par l'intégration de surface

4. POLYMORPHISME ET TRANSITIONS DE PHASES

Pour aborder le problème du polymorphisme et des transitions de phases, on peut dire d'emblée que parmi les différentes phases qui peuvent apparaître dans une solution de composition donnée, placée dans des conditions de température, de pression et de pH données, une seule correspond à l'énergie libre minimale du système. Seule cette phase est stable et on peut alors se demander pourquoi elle ne se forme pas la première. Déjà en 1897 Ostwald [25] érigeait en règle qu'un système chimique ne tendait pas directement vers l'état le plus stable, mais tendait plutôt vers l'état métastable qui lui était le plus voisin. Il existe de nombreux exemples qui satisfont à cette règle mais il y a aussi de nombreuses exceptions. Pour illustrer la cristallisation des phases instables, on considère le cas simple où une substance n'existe que sous deux formes I et II. C'est le cas des acides uriques dont la transition de phase a été étudiée en détail [26, 27], transition qui s'accompagne aussi d'une croissance épitaxique (figure 5).

La figure 6 est une représentation schématique des courbes de solubilité de deux phases en fonction de la température. La phase I est la moins soluble dans tout le domaine considéré ; elle est donc la phase stable. Si la température est diminuée (du point 1 au point 2), la solution n'est sursaturée que par rapport à la phase I et celle-ci seule peut se former (point 3 : nucléation + croissance). En revanche, si la température est à nouveau diminuée (du point 3 au point 4), alors la solution est sursaturée par rapport aux deux phases et l'une et l'autre peuvent se former, les sursaturations respectives sont telles que $\beta_1 > \beta_{II}$, c'est la phase I que l'on s'attend à voir cristalliser. La phase métastable II précipite souvent la première : en effet, les facteurs cinétiques qui imposent la nucléation l'emportent sur les facteurs thermodynamiques qui imposent

limited by the surface diffusion, or more generally, by the surface integration.

4. POLYMORPHISM AND PHASE TRANSITIONS

When tackling the problem of polymorphism and phase transition, we may say straightforward that among the various phases that can take place in a solution of given composition, placed in given conditions of temperature, pressure and pH, there is only one of them which corresponds to the minimal free energy of the system. Only this phase is stable and one can then wonder why it does not form first. In 1897 Ostwald [25] set into rule the fact that a chemical system does not tend directly towards the most stable state, but rather tends towards the metastable state at closest. There are many examples which comply with this rule, but there are also many exceptions. To illustrate the crystallization of unstable phases, let us consider the simple case, where a substance exists only in two forms, I and II. It is the case of the uric acids; their phase transition has been studied in detail [26, 27]. This transition is also accompanied by epitaxic growth (Figure 5).

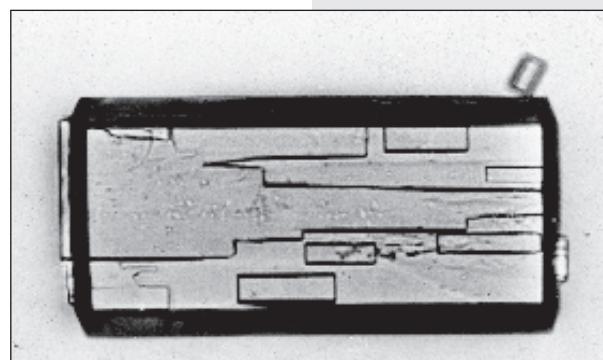


Figure 5. Nucléation et croissance épitaxique du dihydrate sur un monocristal d'acide urique anhydre.

Figure 5. Nucleation and dihydrate epitaxic growth of an anhydride uric acid monocrystal.

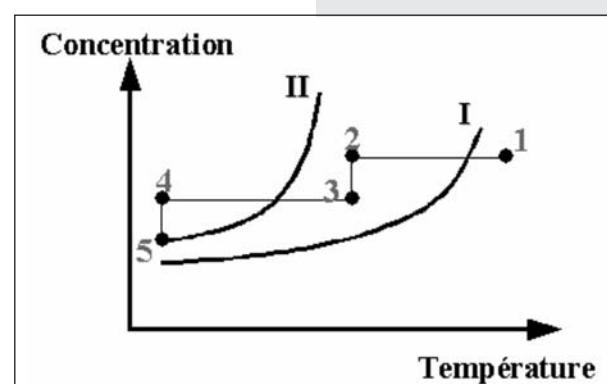


Figure 6. Représentation schématique des courbes de solubilité de deux phases en fonction de la température, cas d'un système monotropique.

Figure 6. Diagrammatic representation of the solubility curves of two phases depending on temperature-case of a monotropic system.

Figure 6 is a diagrammatic representation of the solubility curves of two phases depending on temperature. Phase I is the least soluble in the field considered; it is thus a stable phase. If the temperature is decreased (from item 1 to item 2), the solution is oversaturated only in comparison to phase I and only it can form (item 3: nucleation + growth). On the other hand, if the temperature is decreased again (from item 3 to item 4), then the solution is oversaturated compared to the two phases and both can form, the respective oversaturations being such as $\beta_1 > \beta_{II}$; it is then phase I which is expected to crystallize. The metastable phase II often precipitates the first: indeed, the kinetic factors which impose nucleation overrule the thermodynamic factors which impose a final balance. We thus have $J_{II} > J_1$ in the case of the formation of the me-

l'équilibre final. On a donc $J_{II} > J_I$ dans le cas de la formation de la phase métastable. Comment expliquer la nucléation de la phase métastable préférentiellement à la phase stable ?

Revenons à l'équation 6 ; comme les facteurs de forme f_{II} et f_I ne peuvent pas être très différents, on ne peut expliquer l'anomalie $J_{II} > J_I$ que de deux manières :

- la phase II a une énergie interfaciale $\gamma_{II} > \gamma_I$,
- le facteur cinétique K_{oII} est supérieur au facteur cinétique K_{oI} .

Dans les deux cas, l'apparition de la phase métastable est facilitée au détriment de celle de la phase stable. Pour illustrer cela, on peut reprendre l'exemple traité précédemment. Supposons qu'il s'agissait là de la phase stable qui cristallisait à une sursaturation $\beta_I = 9$ avec une fréquence $J_I = 1,1$ germe $\text{cm}^{-3} \text{s}^{-1}$. Imaginons à présent que la phase métastable soit deux fois plus soluble ($\beta_{II} = 4,5$) et que son énergie interfaciale avec la solution soit $\gamma_{II} = 15 \text{ erg cm}^{-2}$ (au lieu de $\gamma_I = 20 \text{ erg cm}^{-2}$). Dans ce cas, et toutes choses étant égales par ailleurs, $J_{II} = 100$ germes $\text{cm}^{-3} \text{s}^{-1}$, ce qui est déjà une différence remarquable. Ceci explique bien pourquoi une phase métastable peut cristalliser avant la phase stable, en dépit du fait qu'elle croît à sursaturation bien plus faible que cette dernière. Cet effet s'amplifie encore si $K_{oII} > K_{oI}$.

Il reste encore à justifier les inégalités $\gamma_{II} < \gamma_I$ et $K_{oII} > K_{oI}$. Les énergies interfaciales dépendent essentiellement de la nature de la surface et de la composition de la solution. Les faces qui limitent les cristaux ont des états de surface différents. En d'autres termes, chaque type de face expose au milieu ambiant soit des atomes tout à fait différents, soit des atomes identiques mais disposés différemment. Comme les cristaux des différentes phases qui sont susceptibles de précipiter ont des états de surfaces différents, on conçoit bien que l'inégalité $\gamma_{II} < \gamma_I$ puisse se réaliser aisément. En ce qui concerne la différence éventuelle entre les facteurs cinétiques $K_{oII} > K_{oI}$, si on revient à la définition de K_o , le facteur cinétique dépend du produit et est donc supérieur pour la phase métastable.

Quand on arrive au point 5 de la figure 6, soit la forme I est présente en solution (apparition concomitante avec la forme II ou par nucléation hétérogène sur la forme I (figure 5)) et croît au détriment de la forme II qui va disparaître [26, 28-31], soit la forme I est absente et la forme II métastable. En ce qui concerne la cinétique de la transformation de phase II en I, elle est limitée soit par la cinétique de dissolution de la phase instable, soit par la cinétique de croissance de la phase stable [32].

Enfin, comme le polymorphisme fait appel aux mêmes processus de nucléation, croissance et dissolution que les autres cristaux, tous les paramètres qui influencent les cinétiques (solvant, température, pH, concentrations, agitation, additifs et taille des cristaux) interviennent donc ici également.

tastable phase. How to explain the nucleation of the metastable phase preferably to the stable phase?

Let us return to the Equation 6; as the shape factors f_{II} and f_I cannot be very different, the anomaly $J_{II} > J_I$ can be explained only in two manners:

- phase II has an interfacial energy $\gamma_{II} > \gamma_I$,
- the kinetic factor K_{oII} is higher than the kinetic factor K_{oI} .

In both cases, the appearance of the metastable phase is facilitated to the detriment of the stable phase. In order to illustrate that, let us look again at the example presented on page 6. Let us suppose that it was the stable phase which crystallized with an oversaturation $\beta_I = 9$ with a frequency $J_I = 1.1$ germ $\text{cm}^{-3} \text{s}^{-1}$. Let us imagine that the metastable phase is twice as soluble ($\beta_{II} = 4.5$), and that its interfacial energy with the solution is $\gamma_{II} = 15 \text{ erg cm}^{-2}$ (instead of $\gamma_I = 20 \text{ erg cm}^{-2}$). In such case, all things equal, $J_{II} = 100$ germs $\text{cm}^{-3} \text{s}^{-1}$, which is already a significant difference. This explains very well the reason why a metastable phase can crystallise before the stable phase, despite the fact it grows to a much lower oversaturation than the stable phase. This effect amplifies even more if $K_{oII} > K_{oI}$.

The inequalities $\gamma_{II} < \gamma_I$ and $K_{oII} > K_{oI}$ are still left to justify. The interfacial energies depend essentially on the nature of the surface and the composition of the solution. The sides that limit the crystals have various states of surface. In other words, each type of surface exposes to the ambient environment either completely different atoms, or identical atoms, but disposed in a different way. As the crystals of various phases that are prone to precipitate have various states of surface, we may conceive that the inequality $\gamma_{II} < \gamma_I$ can be produced easily. As to what concerns the possible difference between the kinetic factors $K_{oII} > K_{oI}$, if we turn again to the definition of K_o , the kinetic factor depends on the product nN_o and is thus higher for the metastable phase.

When coming to item 5 of Figure 6, either the shape I is found in the solution (appears simultaneously with form II or by heterogeneous nucleation on form I (Figure 5)) and the solution grows at the detriment of form II, which is to disappear [26, 28-31]. Either form I is missing, form II is metastable. With regard to the kinetics of transformation from phase II to I, it is limited either by the kinetics of dissolution of the unstable phase, or by the kinetics of growth of the stable phase [32].

Polymorphism refers to the same processes of nucleation, growth and dissolution as the other crystals. Thus here also all the parameters which influence kinetics intervene: solvent, temperature, pH, concentrations, agitation, additives and size of the crystals.

II DÉVELOPPEMENT D'UN PROCÉDÉ D'OBTENTION D'UNE VARIÉTÉ POLYMORPHIQUE DONNÉE

1. PRÉREQUIS

Le développement d'un procédé d'obtention d'une variété polymorphique donnée ne peut s'envisager que si les données de nature thermodynamique et cinétique du système sont connues. Trois points principaux sont à examiner :

- déterminer le nombre de polymorphes et si possible de solvates,
- connaître la stabilité thermodynamique relative des variétés polymorphiques et des solvates les uns des autres,
- appréhender les cinétiques de transition d'une forme à une autre forme.

je ne parviens pas à comprendre à quoi se rapporte "les un(e)s" et à quoi se rapporte "l(d)es autres" ...

En effet, ne pas effectuer de criblage de polymorphes pour une nouvelle matière active est risqué, car l'émergence d'une nouvelle forme peut compromettre gravement le procédé développé, comme cela a été le cas pour le Norvir [33, 34]. La connaissance de la stabilité relative d'une forme vis-à-vis d'une autre permet de connaître complètement le système thermodynamique, en particulier d'évaluer la métastabilité des variétés polymorphiques les unes des autres, surtout envers la forme la plus stable connue. Enfin, toute transformation d'une forme à l'autre doit être mesurée afin d'évaluer le risque d'obtention de cette transformation au stade du procédé final.

Nous rappellerons les méthodes actuelles et émergentes de criblage de polymorphes, puis nous présenterons les travaux récents menés en laboratoire ou industriellement sur les cinétiques de transition. Quant à la connaissance de la stabilité relative des formes, elle est largement traitée par d'autres auteurs dans ce colloque.

2. CRIBLAGE DE POLYMORPHES

Encore de nos jours, il n'existe aucune méthodologie fiable à 100% pour connaître tous les polymorphes possibles d'une substance chimique. Dunitz et Bernstein [35] ont présenté plusieurs cas historiques de polymorphes pour lesquels il est devenu subitement impossible de reproduire l'isolement d'une forme métastable.

Comme rappelé dans le paragraphe 1.3., le polymorphe stable n'est pas toujours celui qui cristallise le premier. En revanche, ce qui est acquis est que la cinétique supplante la thermodynamique. Plus précisément, le point clef du criblage de polymorphes repose sur la cinétique de nucléation primaire. Il va donc falloir développer une stratégie expérimentale afin de solliciter l'ensemble des paramètres qui régissent ce mécanisme.

Enfin, la prédiction des variétés polymorphiques par modélisation moléculaire se développe de plus en plus : elle repose sur l'évaluation énergétique d'empilements potentiels de la molécule dans un

II DEVELOPMENT OF A PROCESS USED FOR OBTAINING A GIVEN POLYMORPHIC VARIETY

1. PREREQUISITE

The development of a process used for obtaining a given polymorphic variety can be considered only if the data of thermodynamic and kinetic nature of the system are known. Three principal items are to be examined:

- determine the number of polymorphs and, when possible, of solvates,
- determine the relative reciprocal thermodynamic stability of polymorphic varieties and of solvates,
- grasp the kinetic of transition from one shape to another.

Indeed, not carrying out the sifting of polymorphs for a new active matter is risky, since the emergence of a new shape can seriously compromise the process developed, as was the case for Norvir [33, 34]. The knowledge of the relativity of the stability of a shape with respect to another makes it possible to know entirely the thermodynamic system, in particular to evaluate the metastability of the polymorphic varieties one to another and specifically towards the most stable shape known. At last, any transformation from one shape to another must be measured in order to evaluate the risk of obtaining this transformation at the stage of the final process.

We will mention the current and emerging methods for sifting polymorphs, then we will present the recent works undertaken in laboratory or industrially on the kinetics of transitions. As for the knowledge on the relative stability of shapes, it is largely debated by other authors during this conference

2. SIFTING POLYMORPHS

There is still no 100% reliable methodology to identify all the possible polymorphs of a chemical substance. Dunitz and Bernstein [35] presented several historical cases of polymorphs for which it became suddenly impossible to reproduce the isolation of a metastable form.

As reminded in paragraph 1.3., the stable polymorph is not always that, which crystallizes first. On the other hand, it is now proved that kinetics is in the course of superseding thermodynamics. More precisely, the key element of the sifting of polymorphs rests on the primary kinetics of nucleation. It will thus be necessary to develop an experimental strategy in order to call for all of the parameters which govern this mechanism.

Finally, the prediction of polymorphic varieties through molecular modelling develops rapidly: it rests on the energy evaluation of potential stackings of the molecule in a crystal lattice, depending on

réseau cristallin, selon les conformations moléculaires possibles de la substance chimique [36]. C'est une évaluation de type énergétique, complémentaire à la stratégie expérimentale. Le comparatif des résultats de ces deux approches peut permettre de déterminer si les formes les plus stables prédictes ont été trouvées expérimentalement : si tel n'est pas le cas, c'est que le criblage expérimental est sans doute insuffisant.

Comme présenté au paragraphe 1.2., la loi de nucléation primaire est principalement dépendante de trois paramètres, par ordre décroissant :

- l'énergie interfaciale γ entre le germe et le milieu de génération du solide : en solution, la nature du solvant et la présence d'impuretés influent grandement sur sa valeur,
- la sursaturation relative β ,
- la température T.

La stratégie de criblage est donc basée sur l'étude de l'effet de ces paramètres un à un, les autres demeurant à peu près constants. Nous pouvons classer les principales voies de génération de solide en quatre familles. La pratique des trois premières est usuelle, celle de la quatrième émergente :

- cristallisation par sublimation : la substance chimique solide est sublimée à une température donnée, puis condensée à une température plus basse. De fait, le solvant n'intervient pas, et il est possible d'expérimenter les paramètres β et T en jouant sur ces deux températures. Halebian et McCrone [37] relèvent que les faibles écarts de température tendent essentiellement à former le polymorphe stable et les écarts importants de température les polymorphes instables. Ceci est bien illustré par l'étude sur l'acide behénique [38] ;

- cristallisation en milieu fondu : cette voie repose sur le refroidissement selon plusieurs rampes de température du solide fondu. Les transitions du milieu fondu au solide ne sont pas perturbées par le solide. De même, seuls les paramètres β et T sont testés. Kashchiev et Sato [39] rapportent que plus la solution engendrée par l'écart des températures de fusion et de solidification est importante, plus les variétés métastables devraient avoir tendance à cristalliser les premières. Le travail sur l'hydrochlorure de propanol illustre cette observation [40]. Notons qu'une variété polymorphique n'est parfois accessible que via le milieu fondu ;

- cristallisation en solution : c'est certainement la voie la plus pratiquée car elle permet de fournir des informations pour le procédé ultime de cristallisation. La première étape consiste à faire varier l'énergie interfaciale γ en sélectionnant un certain nombre de solvants (*tableau I*) qui couvriront tous les types de comportement de polarité et de proticité des solvants organiques. Si un solvant est déjà employé dans des étapes amont du procédé de synthèse ou pressenti pour la formulation, il sera ajouté à la liste. Le solvant étant fixé, la sursaturation β est le premier paramètre à faire varier, pour une température donnée. En général, deux conditions opposées sont choisies pour générer le solide : faible et forte sursaturation. Enfin, la température sera le dernier paramètre variable

the possible molecular conformations of the chemical substance [36]. It is an evaluation of energy type, complementary to the experimental strategy. A comparative of the results of these two approaches can make it possible to determine if the most stable forms predicted were found experimentally: if such is not the case, it means that the experimental sifting is undoubtedly insufficient

As presented in paragraph 1.2., the primary nucleation law is mainly dependent on three parameters, by descending order:

- interfacial energy γ between the germ and the environment in which the solid was generated: in solution, nature, the solvent and the presence of impurities largely influence its value,
- relative oversaturation β ,
- the temperature T.

The sifting strategy is thus based on the study of the effect of these parameters one after the other, the others remaining more or less constant. We can classify the main ways of generation of a solid into four families. The practice of the first three is usual, the practice of the fourth is developing:

- crystallization by sublimation: the solid chemical substance is sublimated at a given temperature, then condensed at a lower temperature. In fact, the solvent does not intervene, and it is possible to experiment the β and T parameters by manipulating these two temperatures. Halebian and McCrone [37] note that weak temperature variations primarily tend to form the stable polymorphs and that important temperature variations form rather the unstable polymorphs. This is well illustrated by the study on behenic acid [38];

- crystallization in molten medium: this method rests on cooling according to several slopes of temperature of the molten solid. The transitions from the melted medium to the solid are not troubled by the solid. In the same way, only β and T parameters are tested. Kashchiev and Sato [39] report that the more the solution generated by the variation of temperature of solidification and fusion is important, the more the metastable varieties should tend to crystallize first. Work on propanol hydrochloride illustrates this observation [40]. Let us note that a polymorphic variety is sometimes accessible only via the molten medium.

- crystallization in solution: it is certainly the most practised method, for it makes it possible to provide information for the ultimate crystallization process. The first stage consists in varying the interfacial energy γ by selecting a certain number of solvents (*Table I*) which will cover all types of behaviour of polarity and proticity of organic solvents. If a solvent is already used in upstream stages of the synthesis process or is taken into consideration for the formulation, it will be added to the list. The solvent being fixed, oversaturation β is the first parameter to modify, for a given temperature. In general, two opposite conditions are selected to generate the solid: weak and strong oversaturation. Finally the temperature will be the last variable parameter (low and high), since the kinetics

(basse et haute), étant donné que les cinétiques changent radicalement avec la température. Dans le cas d'un système énantiotropique, l'ordre de stabilité thermodynamique peut être inversé. C'est ainsi que, pour chaque solvant, quatre essais sont nécessaires. Le mode d'obtention de la sursaturation s'effectue par cristallisation, d'une part par refroidissement et d'autre part par basculement de solvants, ce qui permet de couvrir une large gamme pour chacun des trois paramètres. Les essais sont nécessairement réalisés en petit volume sous agitation, pour la mise en place la plus rapide des conditions de sursaturation et de température. Dans la littérature, les exemples sont très nombreux [41-44]. Sato et Boistelle [45, 46] ont étudié complètement sur l'acide stéarique l'impact des trois paramètres. Notons aussi que la présence ou l'absence d'une impureté selon la voie de synthèse chimique peut favoriser ou entraver l'apparition d'une forme. Ainsi, Beckmann [47] présente le cas industriel de l'abecarnil, Bladgen celui du sulphathiazole [48] et Bauer celui du Norvir [49]. Notons, ci-après, quelques exemples de l'emploi d'additifs sélectionnés pour leur ressemblance (*tailor-made* ou mimétisme selon les auteurs) : Davey pour l'acide glutamique [50], Lahav pour stabiliser la forme métastable du PAN, utilisée pour la génération d'harmonique pour l'optique non linéaire [51] et Grant pour la stabilisation de la forme métastable du SMZ, un antibiotique [52] ;

- cristallisation par atomisation : c'est une voie émergente, de plus en plus explorée car elle permet lors de la génération du solide d'obtenir des niveaux très importants de sursaturation lorsqu'elle est couplée à l'emploi de fluides supercritiques qui ont des propriétés physicochimiques singulièrement différentes des solvants organiques à pression atmosphérique.

Tableau I. Classement des solvants organiques pour criblage de polymorphes.

Type de solvant	Nature	Point d'ébullition bas	Point d'ébullition haut
Protique-Polaire	Alcool/eau	Méthanol	Hexanol, butanol
		Ethanol	Alcool benzyllique
Aprotique-apolaire	Composé azoté	Acétonitrile	Propriionitrile, diméthylformamide
	Composé aminé		N-méthyl-2 pyrrolidone
Aprotique-apolaire	Alcane	Pentane, hexane	Décane...
	Cétone	Acétone	Méthyl iso butyl cétone
	Ester	Acétate d'éthyle	Acétate d'isopropyle, de butyle...
	Ether	Diéthylether, méthyl tertio butyl ether	Dibutylether
	Chlorés	Dichlorométhane	
	Aromatiques	Toluène, xylène	
	Aromatique chloré	Monochlorobenzène	Orthodichlorobenzène

change radically with temperature. In the case of an enantiotropic system the thermodynamic stability range can be reversed. Thus, four tests are necessary for each solvent. Achieving oversaturation is carried out by crystallization, on the one hand by cooling, and on the other hand by solvent reversal, which makes it possible to cover a broad range for each of the three parameters. For a fastest installation of the oversaturation and temperature conditions, agitation tests are carried out with small volumes. Examples are very numerous in the scientific literature [41-44]. Sato and Boistelle [45, 46] studied the complete impact of the three parameters, on steric acid. Also let us note that the presence or the absence of an impurity through chemical synthesis can encourage or block the appearance of a shape. Thus, Beckmann [47] presents an industrial case on the abecarnil. See also Bladgen for the sulphathiazole [48] and Bauer for Norvir [49]. Let us note, hereafter, some examples of the use of additives selected for their resemblance (*tailor-made* or imitation depending on the authors): Davey for glutamic acid [50], Lahav to stabilize the metastable shape of the PAN to use for the generation of harmonic for non-linear optics [51] and Grant for the stabilization of the metastable form of the SMZ antibiotic [52];

- crystallization by atomization: it is a newly applied method, increasingly explored, since it makes it possible at the time of generation of a solid, to obtain very important levels of oversaturation when coupled with sometimes supercritical fluids, which have physic and chemical properties unusually different from atmospheric pressure organic solvents. Thus Beckman [53]

Table I. Classification of organic solvents for the sifting of polymorphs.

Type of solvent	Natural	Low boiling point	High boiling point
Protic-polar	Alcohol/Water	Methanol	Hexane, butane
		Ethanol	Benzyl alcohol
Aprotic-polar	Nitrogen compon.	Acetonitrile	Propriionitrile, dimethylformamide
	Amino compound		N-methyl-2 pyrrolidone
Aprotic-non-polar	Alkane	Pentane, hexane	Decane...
	Ketone	Acetone	Methyl iso butyl ketone
	Ester	Ethyl acetate	Isopropyl acetate, butyl acetate...
	Ether	Diéthylether, methyl tertio butyl ether	Dibutylether
	Chlorinated	Dichloromethane	
	Aromatic	Toluene, xylene	
	Aromatic chlorinated	Monochlorobenzene	Orthodichlorobenzene

Ainsi Beckman [53] a démontré récemment qu'une atomisation classique conduisait à la même forme quel que soit le solvant organique employé pour dissoudre l'abecarnil. Edwards *et al.* [54] rapportent qu'il est possible de générer sélectivement les trois formes connues de la carbamazépine ou d'un mélange de ces formes, en jouant sur les conditions d'atomisation avec du CO₂ supercritique. Des études récentes ont été menées pour évaluer l'influence des paramètres opératoires des procédés d'atomisation par CO₂ supercritiques sur le contrôle des phases cristallines générées [55]. Cette cristallisation par atomisation a certainement peu d'avenir comme procédé de production de matières actives, mais présente aujourd'hui un potentiel sérieux comme voie de criblage de polymorphes, pour obtenir des polymorphes très métastables ou des mélanges de variétés polymorphiques.

3. CINÉTIQUES DE TRANSITION POLYMPORHIQUE

Une transformation de la phase solide ne peut s'effectuer que d'un polymorphe le moins stable à un polymorphe plus stable. Cette modification en présence d'un solvant intervient par un passage intermédiaire en solution, généralement dénommé « *solvent mediated transformation* » dans la littérature anglo-saxonne. Pour un système dimorphique, cette transformation nécessite trois étapes : la nucléation de la forme plus stable, la dissolution de la forme métastable et la croissance de la forme plus stable par transfert de matière au sein de la solution sursaturée en soluté. La force motrice de cette transition en solution est l'écart de solubilité entre les formes solides. D'un point de vue thermodynamique, une transition de phase sera facilitée si la différence entre les courbes de solubilité est importante. Les facteurs cinétiques qui l'influencent sont ceux qui modifient les cinétiques de nucléation primaire hétérogène (*figure 5*), de dissolution et de croissance : par exemple la nature du solvant, la température, la viscosité de la solution, l'agitation, les impuretés et les additifs, la taille des cristaux [32], etc.

Ces deux termes s'excluent l'un l'autre (succession ≠ simultanéité), que vous direz ?

Trois mécanismes sont donc engagés, de manière consecutive et concomitante. La nucléation primaire de la forme stable est donc l'élément déclencheur d'une transition lors d'une cristallisation en cuve agitée. Il semblerait qu'elle puisse se produire à la surface de solides, comme par exemple une impureté homologue [49] ou des cristaux de la forme métastable [31]. Celle-ci peut être l'élément limitant, comme le rapporte Righini dans le cas de l'acide dihydroxy-2,6 benzoïque [44]. Sitôt amorcée, la présence de la forme stable va induire la diminution de la concentration en soluté par croissance de celle-ci. Dès que cette concentration devient inférieure à la solubilité de la forme métastable, cette dernière se dissout, alimentant ainsi la croissance de la forme plus stable. Ce processus de dissolution-croissance se traduit souvent par l'existence d'un plateau de concentration positionné entre les solubilités des deux

showed recently that a traditional atomization led to the same shape whatever the organic solvent used to dissolve the abecarnil. Edwards *et al.* [54] report that it is possible to selectively generate the three known shapes of Carbamazepine or a mixture of these forms, by exploiting the conditions of atomization with supercritical CO₂. Some research is undertaken to evaluate the influence of the operational parameters of the supercritical atomization processes by CO₂ on the control of the generated crystalline phases [55]. This crystallization by atomization has certainly little future as active matters production process, but it has a serious potential for sifting polymorphs, in order to obtain very metastable polymorphs, or mixtures of polymorphic varieties.

3. KINETICS OF POLYMORPHIC TRANSITION

A transformation of the solid phase can be carried out only from one least stable polymorph to the more stable one. This modification in presence of a solvent generally takes place through an intermediate transit in the solution, generally called "solvent mediated transformation" in the Anglo-Saxon literature. For a dimorphic system, this transformation requires three stages: the nucleation of the more stable form, the dissolution of the metastable form and the growth of the more stable form by transfer of matter in the solution oversaturated in aqueous solution. The driving force of this transition in solution is the variation of solubility between solid forms. From a thermodynamic point of view, a phase transition will be facilitated if the difference between the solubility curves is important. The kinetic factors which influence it are those which modify the kinetics of primary heterogeneous nucleation (*Figure 5*) of dissolution and growth: for example the nature of the solvent, the temperature, the solution's viscosity, the agitation, impurities and additives, the size of the crystals [32], etc.

Three mechanisms are thus committed, in a consecutive and concomitant manner. The primary nucleation of the stable form is thus the element releasing a transition during crystallization in agitated tank. It seems that it can occur on the surface of a solid such as, for example, a homologous impurity [49] or crystals of metastable shape [31]. This can be a limiting element, as Righini reports it, in the case of benzoic acid dihydroxy-2,6 [44]. As soon as started, the presence of the stable form will induce the reduction of the concentration in aqueous solution by its growth. As soon as this concentration becomes lower than the solubility of the metastable form, the latter dissolves, thus feeding the growth of the more stable form. This growth dissolution process often expresses through the existence of a concentration plate positioned between the solubility of the two shapes (*Figure 7a*). The position of this plate results

formes (figure 7a). La position de ce plateau résulte de la compétition entre les cinétiques de dissolution et de croissance : si la cinétique de croissance est la plus lente, le plateau se situe en position « haute », au voisinage de la solubilité de la forme métastable ; à l'inverse, si la dissolution est le mécanisme limitant, le plateau de sursaturation avoisine la solubilité de la forme stable (figure 7b). Lorsque la forme métastable est complètement dissoute, la croissance de la forme stable se poursuit pour atteindre la solubilité, en un temps plus ou moins rapide selon la position du plateau de sursaturation [56].

Avec l'émergence des techniques de suivi en ligne de concentration de soluté, des auteurs ont commencé à étudier ces transitions de phase, soit en considérant un processus global, soit en distinguant chacun des mécanismes. Le tableau II résume plusieurs travaux de la littérature. Soulignons simplement que dès qu'une transition polymorphique est relevée, il faut déterminer ses conditions d'occurrence et sa cinétique, afin d'envisager l'incidence sur le procédé industriel. A ce sujet, Beckman rapporte que dans le cas de l'abecarnil [57], des teneurs de 5 à 10% massique de solution dans les phases aval de centrifugation et de séchage sont suffisantes pour que la transition soit complète au stade industriel. La connaissance de la durée de transition pour diverses conditions de température et de teneur en eau permet à Starbuck *et al.* [58] de définir un procédé robuste d'obtention d'un actif pharmaceutique final, au moyen d'une transition en solution d'un mélange de formes, remplaçant la traditionnelle opération de recristallisation finale.

4. PRINCIPALES TECHNIQUES DE MESURES EN LIGNE POUR LE SUIVI DES CRYSTALLISATIONS EN SOLUTION

De nombreux auteurs ont souligné l'importance d'une bonne maîtrise de l'asservissement de la température des cristallisoirs, en particulier dans le cas des opérations discontinues. Les principaux effets d'un mauvais contrôle sont avant tout la non-reproductibilité [67] et la médiocre qualité des lots de particules : étalement de la distribution des tailles de cristaux (DTC), et tendance à produire des « fines » [68]. Cependant, dans le contexte des crystallisations discontinues, on ne trouve pratiquement aucune publication situant le problème du contrôle de la distribution des tailles de cristaux et, en particulier,

from the competition between the kinetics of dissolution and growth: if the kinetics of growth is slower, the plate is located in “high” position, in the vicinity of the solubility of the metastable form; the opposite, if the dissolution is the limiting mechanism and the oversaturation plate is adjacent to the solubility of the stable form (Figure 7b). When the metastable shape is completely dissolved, the stable form continues its growth until solubility, within a period of time depending on the position of the oversaturation plate [56].

With the emergence of techniques of on line follow-up of concentration of aqueous solution, some authors have started to study these phase transitions, either by considering a global process, or by distinguishing each mechanism. Table II summarizes several works described in the literature. Let us simply underline that as soon as a polymorphic transition is stated, it is necessary to determine the conditions of its occurrence and its kinetics, in order to consider the incidence on the industrial process. Beckman reports that in the case of abecarnil [57], mass contents varying from 5 to 10% of a solution in the downstream centrifugation and drying phases are sufficient so that the transition is complete at the industrial stage. The knowledge of the duration of transition due to various conditions of temperature and water content allows Starbuck *et al.* [58] to define a process used for obtaining a final pharmaceutical active product, by means of a transition in solution including a mixture of forms, replacing the traditional operation of final recrystallization.

4. MAIN MEASUREMENT TECHNIQUES FOR ON LINE FOLLOW-UP OF SOLUTION CRYSTALLIZATION

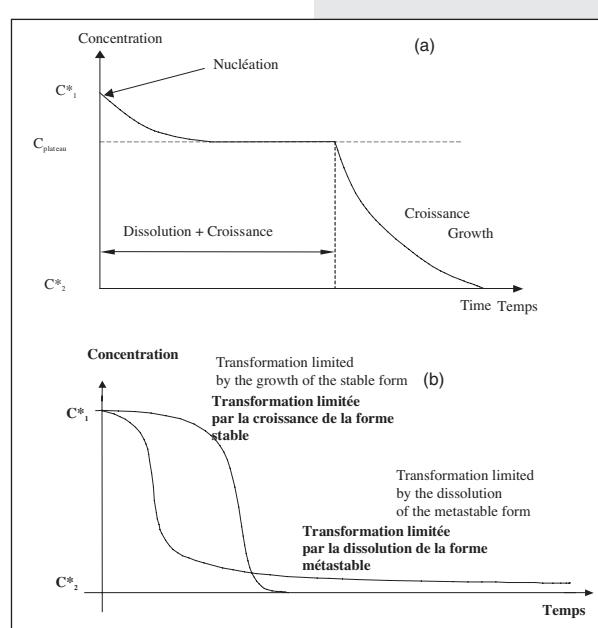


Figure 7. Profil de variation de concentration au cours du temps lors d'une transition polymorphe en solution : (a) profil général, (b) profils limites.
Figure 7. Profile of variation in concentration in the course of time during a polymorphic transition in solution: (a) general profile, (b) limit profiles.

Numerous authors stressed the importance of a good command of the crystallizers' temperature control, in particular in the case of discontinuous operations. The main effects of a poor control are above all a lack of reproducibility [67] and the poor quality of the particle batches: spreading out of the crystal sizes distribution (CSD), and tendency to produce “thin ones” [68]. However, in the context of discontinuous crystallizations, one finds practically no publication that places the problem of the control of the distribution of the crystal sizes and, in particular, of on line measurements of suitable variables. There are however cases where it

Tableau II. Etude de transition de forme polymorphiques ou en présence de solvate à partir de la littérature (recherche non exhaustive).

Référence	Espèce chimique étudiée	Principaux résultats présentés
[59]	Gypse	Suivi <i>in situ</i> par conductimétrie de la transition de l'hémihydrate vers le dihydrate de sulfate de calcium Nucléation hétérogène en surface de cristaux de hémihydrate Vitesse de dissolution de l'hémihydrate fonction quadratique de la sous-saturation Cinétique de croissance du dihydrate fonction quadratique ou linéaire de la sursaturation
[47]	Abecarnil (actif pharmaceutique Schering)	Suivi par calorimétrie de la transition de la forme B en forme A Transition globale représentée par un modèle de contact : emploi possible de la loi d'Avrami-Erofeev Evaluation de l'effet de la température via une loi d'Arrhénius : enthalpie d'activation de 75 J/mol
[60]	F (actif pharmaceutique Aventis)	Suivi <i>in situ</i> par spectroscopie IRTF en mode ATR de la transition de la forme III en IV lors d'une cristallisation
[61]	Acide dihydroxy-2,6 benzoïque (produit modèle)	Suivi par prélèvement par spectroscopie UV et par microscopie optique de la transition entre les formes 1 et 2 Modélisation globale de la transition par une loi intégrant la sursaturation, la température ; loi d'Arrhénius énergie d'activation de 23 kJ/mol dans le toluène
[30, 62]	Irbesartan (actif pharmaceutique Sanofi-Synthélabo)	Suivi <i>in situ</i> par conductimétrie de la transition de la forme A en B Dissolution contrôlée par le transfert de masse ou par le processus d'intégration de surface selon la sous-saturation Sélection d'un additif accélérant la dissolution de A et retardant la croissance de B Sélection d'un additif retardant la dissolution de A sans modifier la croissance de B
[58]	MK-A (actif pharmaceutique Merck)	Suivi <i>in situ</i> par spectrométrie Raman de la transition de l'hémihydrate en forme C et de la forme C en forme A Mesure d'une vitesse globale de transition. Evaluation de l'effet de la température via une loi d'Arrhénius : enthalpie d'activation de 61 J/g (C en A)
[63]	Glycine (produit modèle)	Suivi hors ligne de la transition de la forme β en forme α l'étape limitante est la dissolution de la forme β . Effet des solubilités sur les cinétiques
[31]	Acide L-glutamique (produit modèle)	Suivi hors ligne de la transition de la forme α en forme β Hétéronucléation surfacique de la forme β sur les cristaux α
[64]	Acide citrique (produit modèle)	Suivi <i>in situ</i> par spectrométrie Raman de la transition de la forme anhydre à la forme monohydrate : suivi simultanée de la concentration de solide en suspension et du ratio anhydre/monohydrate dans le solide
[65]	SaC (actif pharmaceutique Sanofi-Synthélabo)	Suivi <i>in situ</i> par spectroscopie PIR de la transition de SaC de la forme 1 à la forme 2
[66]	BPTI aprotinin, Trasylol Bayer AG	Suivi <i>in situ</i> de la transition de phases en cellules de cristallisation thermostatées par effet Peltier montées sur un microscope optique équipé d'une acquisition d'image

des mesures en ligne de variables appropriées. Des cas existent, cependant, où il est possible de conduire les installations industrielles à partir de mesures simples à mettre en œuvre. Un exemple en est donné par Virtanen [69], qui rapporte l'automatisation des cristallisoirs discontinus produisant du sucre par évaporation.

En pratique, la maîtrise des opérations de cristallisation est fortement limitée par le manque de capteurs. Pour obtenir un contrôle en boucle fermée, il est nécessaire de disposer d'une mesure fiable, directe ou indirecte, de la sursaturation et/ou de la DTC. Miller [70] a montré à l'aide d'une analyse de sensibilité que la seule mesure de la phase continue ne permet pas d'estimer de façon correcte les évolutions de la cristallisation. Il faut, pour une bonne représentation des processus impliqués, disposer également d'une information sur la phase solide. De même, Eek [71], Qiu [72] et de Wolf [73], dans un but d'estimation des cinétiques et/ou de contrôle, utilisent au moins deux techniques de mesure afin d'obtenir des informations en ligne sur les deux phases impliquées.

En ce qui concerne la maîtrise en ligne du polymorphisme, le nombre d'applications rapportées dans la littérature est extrêmement réduit. Cependant, les paragraphes précédents ont montré que toutes les

is possible to lead industrial facilities on the basis of simple measurements. Virtanen [69] gives an example: the automation of discontinuous crystallizers producing sugar by evaporation.

In practice, the control of the crystallization process is strongly limited by the lack of sensors. In order to perform a closed loop control, it is necessary to possess a reliable, direct or indirect measurement, the oversaturation, and/or CSD. Miller [70] showed, on the basis of a sensitivity analysis, that the only measurement of the continuous phase does not make it possible to properly evaluate the evolutions of crystallization. For a good representation of the implied processes, it is necessary to also have information on the solid phase. In the same way, Eek [71], Qiu [72], and de Wolf [73], with the aim of supervising and/or evaluating the kinetics, use at least two measurement techniques in order to obtain on line information on the two phases.

With regard to the on line control of polymorphism, the number of applications reported in the literature is extremely reduced. However, the preceding paragraphs showed that all the variables implied

Table II. Study of polymorphic transition form or in the presence of solvate based on the literature available (non exhaustive list).

Reference	Studied chemical species	Main results presented
[59]	Gypse	<i>In situ</i> follow-up by conductimetry of the transition from the hemihydrate towards the dihydrate of calcium sulphate Heterogeneous nucleation on the surface of hemihydrate crystals Speed of dissolution of the hemihydrate quadratic function of the subsaturation Kinetic of growth of the dihydrate quadratic or linear function of oversaturation
[47]	Abecarnil (pharmaceutical active ingredient Schering)	Calorimetric follow-up of the transition from form B into form A Global transition represented by a contact model: possible use of the Avrami-Erofeev law Evaluation of the effect of temperature via a law of Arrhenius: enthalpy of activation of 75 J/mol
[60]	F (pharmaceutical active ingredient Aventis)	IRTF <i>in situ</i> spectroscopic follow-up in ATR mode for the transition from form III to IV during crystallization
[61]	Dihydroxy-2,6 benzoic acid (modèle produit)	Follow-up of the transition between forms 1 and 2 by UV spectroscopic sampling and optic microscopy Global modelling of the transition by a law integrating oversaturation, temperature; law of Arrhenius activation energy of 23 kJ/mol in toluène
[30, 62]	Irbesartan (pharmaceutical active ingredient Sanofi-Synthélabo)	Conductimetric <i>in situ</i> follow-up of the transition from shape A to B Dissolution controlled by the mass transfer or by the process of integration of surface depending on subsaturation Selection of an additive to accelerate the dissolution of A and delay the growth of B Selection of an additive to delay the dissolution of A without modifying the growth of B
[58]	MK-A (pharmaceutical active ingredient Merck)	<i>In situ</i> follow-up of the transition from the hemihydrate into form C and from form C into form A by Raman spectrometry Measure of a total transition speed. Evaluation of the effect of the temperature via a law of Arrhenius: enthalpy of activation of 61 J/g (C in A)
[63]	Glycine (model product)	Off line follow-up of the transition from shape β into shape α The limiting stage is the dissolution of shape β . Effect of solubility on the kinetics
[31]	Acid L-glutamic (model product)	Off line follow-up of the transition from shape α into shape β Surface heteronucleation of shape β on crystals α
[64]	Citric acid (model product)	<i>In situ</i> follow-up of the transition from the anhydrous form into the monohydrate form by Raman spectrometry: simultaneous follow-up of the concentration of solid in suspension and the anhydrous/monohydrate ratio in the solid
[65]	SaC (pharm. active ingr. Sanofi-Synthélabo)	<i>In situ</i> spectroscopic follow up of the SaC transition from form 1 to form 2
[66]	BPTI aprotinin, Trasylol Bayer AG	<i>In situ</i> follow up of the transition of phases in thermostated crystallization cells by Peltier effect installed on an optical microscope equipped with a camera

variables impliquées par les processus de cristallisation sont susceptibles d'avoir un effet ou d'apporter une information sur les transitions polymorphiques. C'est pourquoi, même s'il ne s'intéresse pas directement au suivi des transitions de phase, tout type de capteur peut apporter des informations « en temps réel », utiles pour la maîtrise, lors de la production industrielle, des transitions polymorphiques. Nous détaillons donc, ci-dessous, les principales techniques de mesure disponibles actuellement pour un suivi en ligne des cristallisations industrielles.

4.1. Mesure de la distribution des tailles des particules

4.1.1. Introduction

Un analyseur de particule doit permettre de déterminer les tailles caractéristiques de populations de cristaux à partir de propriétés observables, dépendantes des dimensions et de leur distribution. Malheureusement, la notion de taille de particules n'est évidente que dans le cas de formes simples (sphères, cubes, etc.) et devient difficile à préciser pour des objets irréguliers. De là naît une première difficulté quant à l'exploitation des mesures granulométriques. Par exemple, dans le cas de pigments, la dimension importante doit être représentative de

by the crystallization processes are likely to have an effect, or to bring information on the polymorphic transitions. This is why, even if it is not directly implied in the follow-up of phase transitions, any type of sensor can bring information "in real time". These are useful for the control, during industrial production, of the polymorphic transitions. We thus specify underneath the main measurement techniques currently available for on line follow-up of industrial crystallization.

4.1. Measurement of the distribution of particle sizes

4.1.1. Introduction

A particle analyzer must make it possible to determine the sizes characteristic for populations of crystals on the basis of observable properties, depending on the dimensions and their distribution. Unfortunately, the concept of particle size of is not obvious in the case of simple shapes (spheres, cubes, etc.), and is all the more difficult to define when it comes to irregular objects. This is a first obstacle for the exploitation of granulometric measurements. For example, in the case of pigments, the important dimension must be representative of the projected

la surface projetée alors que, dans le cas de réactifs chimiques solides, on cherchera plutôt à connaître la surface totale de la particule. Selon les techniques employées, la dimension effectivement mesurée n'aura pas la même signification et il existe diverses définitions possibles de la taille mesurée d'un objet quelconque. Allen [74], par exemple, donne treize définitions du diamètre d'une particule.

L'introduction de la polydispersité (i.e. de l'étalement de la distribution des tailles de particules) complique le problème par le fait que le calcul d'une dimension moyenne peut revêtir plusieurs significations. L'exemple le plus évident est la différence entre une moyenne en nombre et une moyenne en masse. Cette dernière tend à « effacer » les plus petites particules. La présence de fines peut en particulier gêner considérablement, voire empêcher, les opérations en aval de traitement des cristaux (filtration, essorage, séchage, stockage, etc.).

4.1.2. Analyseurs de particules par diffraction laser

Lorsqu'un faisceau lumineux est projeté sur des particules dont la taille est sensiblement supérieure à la longueur d'onde de la lumière, les interactions observées sont de trois types : la réflexion, la réfraction et la diffraction. Les deux premiers phénomènes sont bien connus, ils dépendent essentiellement de la différence des indices de réfraction et du matériau constituant les particules. La diffraction quant à elle désigne une distribution angulaire de la lumière au passage de la particule, qui peut s'interpréter de façon rigoureuse à partir des équations générales de l'électromagnétisme de Maxwell.

L'étendue et la forme de la distribution de la lumière diffractée dépend du rapport entre la longueur d'onde et la taille de la particule. Pour quantifier cette lumière, on utilise un dispositif qui se compose essentiellement d'un tube laser émettant un faisceau de lumière vers une cellule contenant l'échantillon à analyser, via un dispositif optique approprié. La lumière diffractée est focalisée par une lentille de Fourier, pour produire des anneaux d'intensité, de diamètre et d'épaisseur variables sur le plan du détecteur.

Pour de nombreuses applications industrielles, les classes de tailles peuvent être extrêmement dispersées (par exemple, dans un rapport 1000/1). En théorie, la diffraction donne accès à de telles distributions, mais il est très difficile en pratique d'atteindre ce niveau de précision. Les analyseurs de particules les plus récents, qui combinent des mesures de diffraction et de rétrodiffusion de la lumière en balayant des angles de mesure compris entre 0,01 et 150°, proposent des gammes de mesure extrêmement étendues : de 0,05 à 3 500 µm.

4.1.3. Mesure de turbidité

L'application de techniques plus grossières que la diffraction laser, moins onéreuses et éventuellement plus fiables, telles que la turbidimétrie *in situ*, a été

surface, whereas in the case of chemical solid reagents, it is rather the total surface of the particle that is investigated. Depending on the techniques used, the actually measured dimension will not have the same signification and there are various possible definitions of the measured size of an unspecified object. Allen [74], for example, gives thirteen definitions of the diameter of a particle.

The introduction of polydispersity (i.e., the spread of the distribution of the sizes of particles) complicates the problem by the fact that the calculation of an average dimension can have several implications. The most obvious example is the difference between a numerical average and a mass average. The latter tends to “erase” the smallest particles. In particular, the presence of thin ones can considerably obstruct, or even block the downstream treatment of the crystals (filtering, drying, storage, etc.).

4.1.2. Particle analyzers by laser diffraction

When a ray of light is projected on particles whose size is appreciably higher than the light wavelength, there are three types of interactions observed: reflexion, refraction and diffraction. The first two phenomena are well known, they depend mainly on the difference of the refraction indexes and on the material that constitutes the particles. As for diffraction, it indicates an angular distribution of the light on the particle, which can be interpreted in a rigorous way on the basis of Maxwell's general equations on electromagnetism.

The extent and the form of the distribution of the diffracted light depend on the relationship between the wavelength and the size of the particle. In order to quantify this light, a special device is used; it is mainly composed of a laser tube emitting a light beam on a cell containing the sample to analyze, by means of an appropriate optical device. The diffracted light is focused by a Fourier lens, to produce rings of various intensity, diameter and thickness in the field of the detector.

For many industrial applications, the classes of sizes can be extremely dispersed (for example, in a ratio 1000/1). In theory, diffraction gives access to such distributions, but in practice it is very difficult to reach this level of precision. The most recent analyzers of particles, which combine measurements of light diffraction and retrodiffusion by sweeping measurement angles ranging between 0,01° and 150°, offer extremely wide measurement ranges: from 0,05 to 3,500 µm.

4.1.3. Measurement of turbidity

The application of techniques coarser, cheaper and possibly more reliable than laser diffraction, such as *in situ* turbidimetry, has been taken into considera-

envisagée. La turbidité τ est définie comme l'atténuation de la lumière diffusée par une suspension de particules selon :

$$\tau = \frac{1}{L} \ln\left(\frac{I_0}{I}\right) \quad \text{Eq. 7}$$

où L est la longueur du trajet optique, I_0 et I sont les intensités lumineuses incidente et émergente, dans la direction du faisceau.

Un grand nombre de méthodes sont disponibles pour l'application de la mesure de turbidité à la détermination de tailles de particules, et la technique a été largement utilisée ces quarante dernières années. Pour une suspension de particules sphériques, non absorbantes, isotropes, et en l'absence de diffusion multiple, la turbidité est donnée par l'expression générale :

$$\tau = N \int_0^{\infty} \pi \frac{D^2}{4} K(\alpha, m) \psi(D) dD \quad \text{Eq. 8}$$

avec $\alpha = \pi D / \lambda_m$ et $m = n_p / n_m$

où $\psi(D)$ est la fonction de densité de population des particules, K est un coefficient de diffusion dont la valeur est liée aux paramètres α (taille relative des particules par rapport à la longueur d'onde) et m (indice de réfraction relatif) définis par l'équation 8.

Le coefficient de diffusion K peut être calculé de façon rigoureuse à partir de la théorie de Mie ; il présente des oscillations en fonction de α et m . En pratique, la turbidimétrie n'est pas appropriée dans les deux cas suivants : 1) avec des suspensions submicroniques, caractérisées par $m < 1,15$, et 2) indépendamment de m , lorsque $\alpha < 1$ ou $\alpha > 100$. Enfin, l'équation 8 n'est applicable qu'en l'absence de diffusions multiples : le nombre de particules doit rester suffisamment faible pour que la probabilité de diffusion entre deux particules soit négligeable. Avec les procédés de cristallisation, cette condition est draconienne puisqu'elle interdit de travailler avec des fractions volumiques telles que $\tau L > 0,3$ (très faibles taux de solide).

Miller [70], Rawlings [75] et Matthews [76] considèrent que la simple mesure de transmittance est plus fiable que la diffraction laser pour fournir une évaluation en ligne du second moment de la DTC à l'aide de la loi de Beer-Lambert.

4.1.4. Sondes FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement)

Parmi les analyseurs de particules disponibles sur le marché, les sondes de type FBRM, commercialisées par Laser Sensor Technology Inc., ont suscité beaucoup d'intérêt puisqu'elles peuvent être immergées dans la suspension, permettant ainsi un suivi en ligne *in situ*. Le faisceau émis par une diode laser est focalisé dans la suspension, à proximité de la sonde, grâce à une lentille soumise à une rotation excentrée (figure 8.) Cette rotation a pour effet de déplacer le point focal selon un motif circulaire dont l'amplitude et l'éloignement dépendent des réglages de l'appareil.

tion. The turbidity τ is defined as the attenuation of the light diffused by suspension of particles according to:

$$\tau = \frac{1}{L} \ln\left(\frac{I_0}{I}\right) \quad \text{Eq. 7}$$

where L is the length of the optical track, I_0 and I are the incidental and emergent light intensities, in the direction of the beam.

A great number of methods are available for the application of the measure of turbidity to the determination of particle sizes, and the technique has largely been used for the forty past years. For a suspension of spherical, non absorbing, isotropic particles, and in the absence of multiple diffusions, turbidity is given by:

$$\tau = N \int_0^{\infty} \pi \frac{D^2}{4} K(\alpha, m) \psi(D) dD \quad \text{Eq. 8}$$

with $\alpha = \pi D / \lambda_m$ and $m = n_p / n_m$

where $\psi(D)$ is function of the density of population of the particles, K is a diffusion coefficient whose value is related to the parameters α (relative size of the particles compared to the wavelength) and m (relative refraction index) defined by the Equation 8.

The diffusion coefficient K can be calculated in a rigorous way on the basis of the Mie theory, it presents oscillations depending on α and m . In practice, turbidimetry is not adapted in the two following cases: 1) with submicronic suspensions, characterized by $m < 1.5$, and 2) independently from m , when $\alpha < 1$ or $\alpha > 100$. At last, the Equation 8 is applicable only in the absence of multiple diffusions: the number of particles must remain sufficiently low so that the probability of diffusion between two particles is negligible. With the crystallization processes, this condition is imperative, since it does not authorize to work with voluminal fractions such as $\tau L > 0.3$ (very weak solid rates).

Miller [70], Rawlings [75] and Matthews [76] consider that the simple measurement of transmittance is more reliable than laser diffraction to provide an on line evaluation of the second moment of the DTC using the Beer-Lambert law.

4.1.4. Probes FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement)

Among the analyzers of particles available on the market, the probes of FBRM type, marketed by Laser Sensor Technology Inc., raised much interest, since they can be immersed in suspension, thus allowing an on line, *in situ* follow-up. The beam emitted by a laser diode is focused the suspension, near the probe, thanks to a lens subject to an offset rotation (Figure 8). This rotation repositions the focal point in a circular movement, whose amplitude and distance depend on the adjustments of the apparatus. The reflexion of the beam on the particles produces a flashing

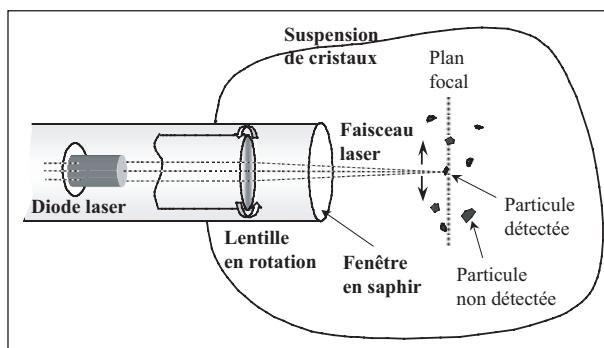


Figure 8. Schéma de principe de la sonde FBRM.

La réflexion du faisceau sur les particules crée en retour un signal pulsé, transmis au détecteur par fibre optique. La vitesse de balayage du rayon focal étant constante, la durée des impulsions acquises est proportionnelle aux « cordes » des particules ayant croisé le faisceau, de sorte qu'il est possible, par comptage, de reconstruire des classes de tailles. Le nombre de cordes mesurées lors d'un balayage est représentatif du nombre de particules en suspension, et les évolutions temporelles de la distribution des cordes, réparties sur n canaux, fournissent une information sur les variations de la DTC.

La sonde FBRM a été utilisée avec succès par Hefrels [77] pour le suivi de DTC dans un cristallisoir discontinu refroidi par une double enveloppe, ainsi que par Monnier [78, 79], mais les auteurs de cette application ne considèrent pas l'information fournie par le capteur comme quantitativement représentative de la DTC. L'objectif poursuivi est d'évaluer l'amélioration de la DTC par redissolution partielle des fines.

En utilisant une sonde FBRM, Farrell [80] régule la DTC lors d'une cristallisation par relargage de sulfate de potassium dans l'eau, par action sur de la vitesse de refroidissement, un débit d'ajout de non-solvant (acétone) étant maintenu constant. Les résultats expérimentaux montrent que des informations en ligne, même qualitatives, sont extrêmement précieuses pour le suivi *in situ* des cristallisations et l'amélioration de la granulométrie des produits. Tähti [81] cristallise un produit organique conduisant à de longues aiguilles après nucléation primaire. Les mesures FBRM lui permettent de mettre au point une procédure d'ensemencement. Enfin Monnier [82, 83] emploie les mesures FBRM pour d'une part optimiser rapidement en laboratoire une séparation d'isomères E/Z et d'autre part détecter la présence de solvates pouvant être plus stable que le polymorphe souhaité. Récemment, la FBRM a été utilisée dans le cas de l'étude de la nucléation d'un principe actif qui présente une séparation de phases liquide-liquide ou démixtion dans la zone de cristallisation [84].

4.1.5. Analyse d'images

Jusqu'à récemment l'analyse d'image, dans le domaine de la cristallisation, consistait en une caractérisation *off-line* du solide observé sous un microscope optique en général. Comme le souligne Rawlings

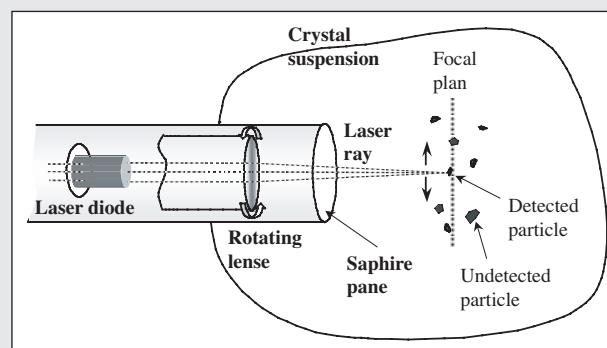


Figure 8. Theoretical FBRM probe scheme.

signal, transmitted to the detector by optical fibre. The scanning rate of the focal ray being constant, the duration of the impulses is proportional to the "cords" of the particles that crossed the beam, so that it is possible, by count, to rebuild classes of size. The number of cords measured during weeping is representative of the number of suspended particles, and the evolutions in time of the location of the cords, distributed on N channels, provide information on the DTC variations.

The FBRM probe has been successfully used by Heffels [77] for the follow-up of DTC in a discontinuous crystallizer cooled with double layer. Just as Monnier [78, 79], but the authors of this application do not consider the information provided by the sensor as quantitatively representative of the DTC. The objective is to evaluate the improvement of the DTC by partial redissolution of fines.

By using a FBRM probe, Farrell [80] regulates the DTC during crystallization by release of potassium sulphate in water, by influencing the speed of cooling, with a constant flow of not-solvent additive (acetone). The experimental results show that on line information, even though qualitative, is extremely valuable for *in situ* crystallization follow-up and for the improvement of the products' granulometry. Tähti [81] crystallizes an organic material leading to long needles after primary nucleation. FBRM measurements enable him to develop a sowing procedure. Finally, Monnier [82, 83] uses FBRM measurements for quickly optimizing an isomer E/Z separation in laboratory, and for detecting the presence of solvates more stable than the expected polymorph. Recently, the FBRM was used in the scope of a study on the nucleation of an active ingredient that presents a separation of liquid-liquid phases or decomposition in the crystallization zone [84].

4.1.5. Analysis of images

Until recently, the analysis of image, in the field of crystallization, consisted in an off-line characterization of the solid observed under an optical microscope. As Rawlings [75] underlines it, the

[75], la mise au point de techniques en ligne d'analyse d'images pour le contrôle de la distribution des tailles de cristaux pourrait apparaître comme une solution d'avenir au problème de la mesure de DTC (figure 9). En effet, plusieurs difficultés posées par les analyseurs de particules disponibles sur le marché seraient levées s'il était possible d'effectuer automatiquement, sur des images de bonne qualité, les mêmes opérations que celles permises par une simple opération visuelle (séparation des cristaux, mesure des tailles qui les caractérisent, évaluation de leur état de surface, discrimination entre les monocristaux, les agglomérats et les cristaux brisés, etc.). Ainsi, pour de nombreuses applications industrielles, la morphologie (faciès) des cristaux est aussi importante que la DTC. Par exemple, la facilité d'écoulement des poudres pour l'industrie pharmaceutique (coulabilité), la qualité des films photographiques ou le comportement rhéologique de suspensions de particules solides peuvent varier considérablement avec le faciès cristallin.

Par ailleurs, le suivi en solution des transitions à l'aide de cellules de cristallisation thermostatées, en milieu non agité, montées sur microscope optique permet de suivre la cristallisation (figure 10) ; l'observation et la compréhension des phénomènes va donner des informations pour le développement du procédé.

4.1.6. Spectroscopie proche infrarouge (PIR)

Le traitement de spectres PIR permet l'évaluation de paramètres de la cristallisation tels que les fluctuations de la qualité des matières premières [85, 86], le pourcentage d'amorphes des produits [87, 88], ou l'apparition de polymorphes [89, 90]. Cependant, de telles mesures sont effectuées à partir de prélèvements hors ligne, en général sur une phase solide isolée, et il n'existe quasiment pas d'applications en ligne rapportées.

Dans le cas de la cristallisation par refroidissement du sucre, Vaccari *et al.* [91] ont montré qu'il devrait être possible de suivre, par spectroscopie PIR, et à l'aide de sondes *in situ*, le taux de solide et

development of on line techniques of image analysis for the control and the distribution of the crystals' sizes could seem a solution in the future to the problem of the measurement of DTC (Figure 9). Indeed, several difficulties raised by the analyzers of particles available on the market could be overcome if it were possible to carry out automatically, on good quality images, the same operations as those permitted by a simple visual operation (separation of the crystals, measures sizes which characterize them, evaluation of their surface quality, discrimination between monocrystals, agglomerates and damaged crystals, etc.). Thus, for many industrial applications, the morphology (facies) of the crystals is as important as the DTC. For example, the liquidity of powders for the pharmaceutical industry (flow rate of powder), the quality of photographic films or the rheological behaviour of solid particle suspensions can considerably vary with the crystalline facies.

In addition, the follow-up in solution of transitions using thermostated crystallization cells in non agitated medium, with optical microscope, makes it possible to follow the crystallization (Figure 10), the observation and the comprehension of the phenomena will give information for the development of the process.

4.1.6. Near infra-red spectroscopy (FTIR)

The treatment of spectra FTIR allows the evaluation of crystallization parameters such as the variation of the quality of raw materials [85, 86], the percentage of amorphous of the products [87, 88], or the appearing of polymorphs [89, 90]. However, such measurements are taken on the basis of out of line samplings, usually made during an isolated solid stage; there are practically no reported on line applications.

In the case of crystallization by cooling of the sucrose, Vaccari *et al.* [91] showed that it should be possible to follow, by NIS spectroscopy, and with *in situ* probes, the rate of solid and the oversaturation

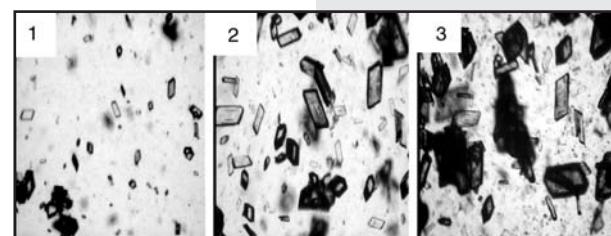


Figure 9. Exemple d'images acquises pendant la cristallisation à faible taux de solide de bifénox dans le méthanol. (1) Phase de nucléation. (2) Phase de croissance des nuclei avant l'apparition des fines. (3) Agglomérats et fines visibles (source : Alain Rivoire, ESCPE/LAGEP).

Figure 9. Example of images made during crystallization with a low rate of bifenox solid in methanol. (1) Stage of nucleation. (2) Phase of growth of the nuclei before the emergence of agglomerate fine. (3) Agglomerates and visible fines (source: Alain Rivoire, ESCPE/LAGEP).

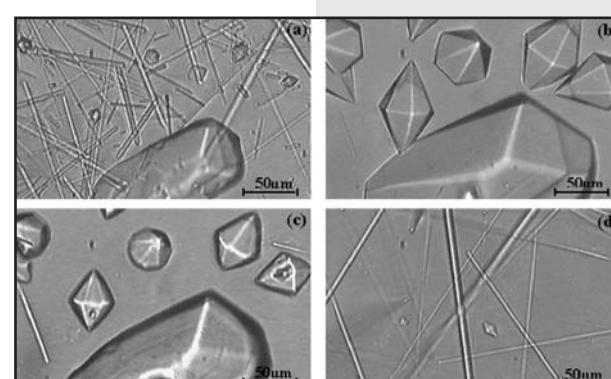


Figure 10. Suivi en solution des transitions des formes aiguille (A) et bipyramide (B) du BPTI en fonction de la température par microscope optique (système énantiotrope avec $T_{\text{transition}} = 19^\circ\text{C}$) [66] : (a) nucléation et croissance des deux formes A et B ; (b) transformation en forme B par dissolution de la forme A ; (c) dissolution de la forme B par abaissement de la température et nucléation de la forme A ; (d) nucléation de la forme B par augmentation de la température.

Figure 10. Follow up in solution of transitions from the needle (A) and bipyramide (B) forms of the BPTI, depending on temperature, through optical microscopy (enantiotropic system with $T_{\text{transition}} = 19^\circ\text{C}$) [66]: (a) nucleation and growth of the two shapes A and B; (b) transformation into shape B by dissolution of form A; (c) dissolution of form B by temperature decrease, nucleation of form A, and (d) nucleation of form B by temperature increase.

la sursaturation (figure 11). La nature de la sonde n'est pas précisée, il s'agit probablement d'une sonde à réflexion diffuse ou transflectance. L'étalonnage des mesures est fait par l'utilisation de techniques chimiométriques (PCR et PLS) à partir de spectres acquis à différentes concentrations en solide, en soluté, et à température variable.

Dans le cas de la cristallisation par refroidissement et de la filtration du SaC, un actif pharmaceutique de Sanofi Aventis, Fevotte *et al.* [65] ont montré qu'il est possible de caractériser quantitativement la forme solide du SaC, qui présente deux formes polymorphiques et une forme amorphe lors de la cristallisation. Les effets de la température et de la semence sont évalués sur la transition de phase. L'effet de teneur résiduelle d'eau dans le solvant de lavage sur l'occurrence de la transition polymorphe dans le filtre est clairement mesurée en ligne.

Ces résultats ouvrent évidemment des perspectives extrêmement encourageantes pour un contrôle en ligne de la qualité des produits obtenus par cristallisation.

4.1.7. Spectroscopie Raman

Comme le montre la figure 12, Wang *et al.* [92] ont démontré la possibilité de suivre quantitativement la transition de la progestérone par spectroscopie Raman *in situ*. Cette publication est probablement l'une des plus prometteuse quant à la mise en œuvre de stratégies de contrôle « en temps réel » des transitions polymorphiques en production industrielle. Le nombre de suivi de transition polymorphe sur d'autres systèmes est croissant dans la littérature [64, 93, 94]. L'efficacité de la technique a depuis été confirmée par Starbuck *et al.* [58] qui ont étudié les transitions d'un actif pharmaceutique. Un suivi quantitatif de mélanges des formes A/C est obtenu après un étalonnage, par PLS, en utilisant seize spectres de référence. De même, le suivi de la transition entre un hémihydrate et la forme C est décrit. Ce suivi permet une amélioration considérable de la maîtrise de la cristallisation en question, puisque des stratégies efficaces ont pu être mises en œuvre pour pallier les effets de deux perturbations graves : l'introduction, par inadvertance, de la forme C ou l'apparition de fuites d'eau dans le cristallisoir, lors de la production de la forme A. La description de

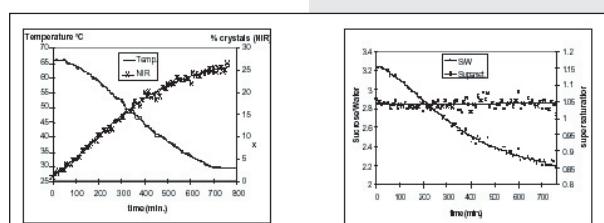


Figure 11. A gauche : variation du taux de sucre cristallisé et de la température pendant une cristallisation batch. A droite : sursaturation et rapport sucre/eau pendant la cristallisation par refroidissement.

Figure 11. Left: Variation of the rate of crystallized sucrose and the temperature during "batch" crystallization . Right: Oversaturation and sucrose/water ratio during crystallization by cooling.

(Figure 11). The nature of the probe is not specified, it probably consists of a probe with diffuse reflexion or transreflective proprieties. The calibration of measurements is made with chemiometric techniques (PCR and PLS) on the basis of spectra of various concentrations in solid, aqueous solution, and at variable temperature.

In the case of crystallisation by cooling and SaC filtration, a Sanofi Aventis pharmaceutical active product, Fevotte *et al.* [65] showed that it is possible to characterize quantitatively the solid shape of the SaC, which presents two polymorphic forms and an amorphous form during crystallization. The effects of temperature and the seed are evaluated on phase transition. The effect of residual water content in the washing solvent on the occurrence of the polymorphic transition in the filter is clearly measured on line.

These results obviously open extremely encouraging prospects for an on line control of the quality of products obtained by crystallization.

4.1.7. Raman spectroscopy

As Figure 12 shows, Wang *et al.* [92] proved that it is possible to follow quantitatively progesterone transition by *in situ* Raman spectroscopy. This publication is probably one of the most promising as for the implementation of "in real time" control strategies of polymorphic transitions in industrial production. The number of polymorphic transition follow-up on other systems is increasingly often mentioned in literature [64, 93, 94]. The effectiveness of the technique has since been confirmed by Starbuck *et al.* [58], who studied the transitions of an active pharmaceutical product. A quantitative follow-up of mixtures of A/C shapes is obtained after calibration, by PLS, by using sixteen references spectra. In the same way, the follow-up of the transition between a hemihydrate the C shape is described. This follow-up allows for a considerable improvement of the control of this crystallization, since effective strategies could be implemented to mitigate the effects of two serious disturbances: the inadvertent introduction of the C shape or the emergence of water leakages in the crystallizer, at the time of the production of the A shape. The description of

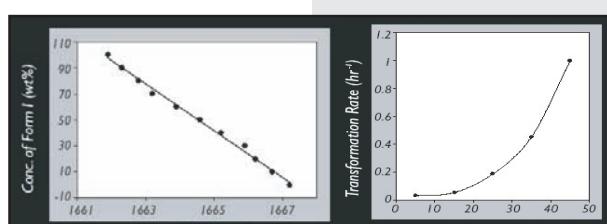


Figure 12. A gauche : étalonnage de la mesure Raman du rapport entre les polymorphes I/II. A droite : variations de la cinétique de transition II->I en fonction de la température (mesure par spectroscopie Raman en ligne).

Figure 12. Left: Calibration of the Raman measurement of the relationship between the I/II polymorphs. Right: Variation of the kinetics of transition II → I according to the temperature (measurement by Raman on line spectroscopy).

la mise en œuvre de telles stratégies en ligne est tout à fait prometteuse.

4.2. Mesures de concentrations et de sursaturation

En plus des mesures caractérisant la phase solide, et en particulier la qualité des distributions des cristaux, il est essentiel d'avoir accès à l'évolution des concentrations, et si possible à la sursaturation. Sans information sur la phase continue, il est en effet difficile d'envisager une quelconque politique de contrôle des cristallisoirs.

4.2.1. Réfractométrie

Virtanen [69] propose une procédure d'estimation de la sursaturation appliquée au contrôle des cristallisoirs produisant du sucre par évaporation. La concentration en solide dissous dans la liqueur mère est mesurée par réfractométrie et la concentration totale en matière sèche est obtenue par densimétrie radioactive. Cette politique de mesure est relativement usuelle dans l'industrie sucrière, elle est reprise notamment par Lauret [95] dans le cas de la cristallisation de sucre de canne. De même, Leci [96], Sidkar [97], Helt [98], Mullin [99] et Kohl [100] utilisent la réfractométrie pour déterminer la concentration.

Sidkar [97] mesure les concentrations sursaturées ou à l'équilibre de solubilité par réfractométrie après dilution d'échantillons prélevés et filtrés. Le réfractomètre est étalonné au préalable avec des concentrations connues. L'efficacité de la méthode de réfractométrie différentielle a été démontrée par Helt [98] lors de la cristallisation du nitrate de potassium. Mullin [68] utilise un réfractomètre immergé dans une suspension d'acide citrique. L'appareil mesure la concentration avec une précision de 0,002 kg d'acide citrique monohydraté par kilo d'eau libre. La mesure est fondée sur des relations expérimentales entre solubilité, température et indice de réfraction puis entre solubilité et température.

4.2.2. Conductimétrie

Hlozny [101] utilise une mesure conductimétrique pour évaluer la concentration en solide dissous au prix d'un étalonnage soigné prenant en compte les effets de la température et de la concentration. Nyvlt [102] propose d'utiliser un conductimètre spécifique pour l'identification de données cinétiques à partir d'opérations discontinues de cristallisation par refroidissement. L'appareil est applicable en ligne aux solutions d'électrolytes concentrées et ne peut pas être utilisé d'une façon générale puisqu'il s'adresse à des solutions conductrices. Même dans ce cas, des limitations assez sévères sont rencontrées car la conductivité est sensible à d'autres paramètres que la concentration : température, présence d'impuretés, « blindage » de la cellule notamment. Franck [103] et David [104] utilisent une sonde conductimétrique pour suivre la précipitation d'acide salicylique

the implementation of such on line strategies is very promising

4.2. Measurement of concentrations and oversaturation

Apart from measurements characterizing the solid phase and in particular, the quality of the distributions of crystals, it is essential to have access to the evolution of the concentrations and, if possible, to oversaturation. Without information on the phase continues, it is indeed difficult to consider any unspecified policy of control of the crystallizers.

4.2.1. Refractometry

Virtanen [69] proposes an evaluation procedure of the oversaturation applied to the control of the crystallizers producing sugar by evaporation. The concentration in dissolved solid in the mother liquor is measured by refractometry and the total concentration of dry matter is obtained by radioactive densimetry. This measurement policy is relatively usual in the sugar industry, it is pointed out in particular by Lauret [95] in the case of cane sugar crystallization. In the same way, Leci [96], Sidkar [97], Helt [98], Mullin [99] and Kohl [100] use refractometry to determine concentration.

Sidkar [97] measures the oversaturated concentrations or balanced with the solubility by refractometry after dilution of the filtered samples. The refractometer is initially calibrated with known concentrations. The effectiveness of the method of differential refractometry has been proved by Helt [98] at the time of the crystallization of potassium nitrate. Mullin [68] uses a refractometer immersed in a citric acid suspension. The appliance measures the concentration with an accuracy of 0.002 kg of citric acid mono-hydrated per kg of interstitial water. The measurement is founded on experimental relations between solubility, temperature and the refraction index between solubility and temperature.

4.2.2. Conductimetry

Hlozny [101] uses a conductimetric measure to evaluate concentration in dissolved solid at the price of a precise calibration taking into account the effects of temperature and concentration. Nyvlt [102] suggests using a specific conductimeter for the identification of kinetic data on the basis of discontinuous operation of crystallization by cooling. The appliance is applicable on line to the concentrated solutions of electrolytes and cannot be used routinely since it is addressed to conductive solutions. Even in this case, there are rather severe limitations, since conductivity is sensitive to parameters other than concentration: temperature, presence of impurities, "shielding" of the cell, among others. Franck [103] and David [104] use a conductimetric probe to follow the salicylic precipitation of acid and adipic acid, for the identification of the kinetic parameters of nucleation,

et d'acide adipique, en vue de l'identification des paramètres cinétiques de nucléation, croissance et agglomération. Seyssieq *et al.* utilisent une sonde conductimétrique externe, fonctionnant par courant induit, pour mesurer la sursaturation au cours de la cristallisation et de l'agglomération de l'hydrargillite (Al(OH)_3) dans le procédé Bayer en milieu fortement corrosif [105].

4.2.3. Densimétrie en ligne

Assez tôt, la mesure en ligne de densité a été envisagée comme capteur de concentration. Une des premières publications sur cette méthode [106] concerne la cristallisation en lit fluidisé d'alun de potassium. Bien qu'une précision de l'ordre de 10^{-4} g de soluté/g de solvant soit requise pour une estimation correcte de la sursaturation, Garside [106] considère la mesure de densité comme l'une des plus prometteuses. Pour l'étude des processus d'agglomération en solution, Riebel [107, 108] utilise une mesure en ligne de la densité de la phase liquide afin de déterminer la concentration en solide dissous. Jager [109, 110] et de Wolf [73] rapportent l'utilisation d'un débitmètre massique comme densimètre, en vue de l'identification et de la commande de cristallisoirs à l'échelle du laboratoire et du pilote (cristallisoir continu de 970 l, avec système de redissolution des fines). Cinq références supplémentaires sont citées dans l'article de revue [75].

4.2.4. Calorimétrie en ligne

La calorimétrie en ligne peut aussi être envisagée comme technique de mesure indirecte de concentration. Le principe de la méthode sera décrit plus loin avec une étude de la cristallisation de l'acide adipique par couplage de la calorimétrie et d'un analyseur de particules en ligne. Riesen [111] utilise un calorimètre Mettler RCI pour l'optimisation de la conduite de cristallisations discontinues. L'influence du mode de refroidissement, de l'ensemencement et de l'agitation sur les coûts de production et sur la qualité des lots de particules est étudiée expérimentalement. Une procédure de détermination des courbes de solubilité est rapportée, la turbidimétrie étant proposée comme mesure additionnelle fournissant qualitativement, et beaucoup plus précisément que la calorimétrie, une information sur le déclenchement de la nucléation des cristaux.

La technique calorimétrique permet d'obtenir des résultats intéressants et originaux pour l'analyse des procédés de cristallisation. Diverses exploitations des signaux calorimétriques ont permis, grâce à un traitement *a posteriori* des mesures, d'améliorer la sécurité de conduite de cristallisoirs industriels, et d'étudier certains aspects de ces procédés tels que l'ensemencement et la nucléation tardive [112-114]. Févotte *et al.* décrivent une mesure calorimétrique de sursaturation et présentent une stratégie de commande basée sur l'utilisation conjointe de la calorimétrie et de la commande adaptative [115] dans le

growth and agglomeration. Seyssieq *et al.* use an external conductimetric probe, working by induced current, to measure the oversaturation during the crystallization and the agglomeration of hydrargillite (Al(OH)_3) in the Bayer process in strongly corrosive medium [105].

4.2.3. On line densimetry

The on line measurement of density was considered as sensor of concentration. One of the first publications on this method [106] relates to the crystallization in potassium of talum fluidized bed. Although a precision of about 10^{-4} g solution/g of solvent is necessary for a correct evaluation of oversaturation, Garside [106] considers the measurement of density as one of most promising. For the study of the processes of agglomeration in solution, Riebel [107, 108] uses an on line measurement of the density of the liquid phase in order to determine the concentration in dissolved solid. Jager [109, 110] and de Wolf [73] report the use of a mass flowmeter as densimeter, for the identification and the ordering of crystallizers on the scale of the laboratory and the pilot (continuous crystallizer of 970 l, with system of redissolution of fines). Five additional references are quoted in the review article [75].

4.2.4. On line calorimetrics

On line calorimetrics can also be considered as an indirect concentration measurement technique. The principle of the method will be described further with a study of the crystallization of the adipic acid by coupling calorimetrics and an on line particle analyzer. Riesen [111] uses a Mettler RCI calorimeter for the optimization of the conduct of discontinuous crystallizations. The influence of the cooling, sowing and agitation mode on production costs and on the quality of particle batches is studied in experiments. A procedure of determination of solubility curves is reported, turbidimetry being suggested as additional measurement providing qualitative information, much earlier than calorimetrics, on the triggering of crystal nucleation.

The calorimetric technique makes it possible to obtain interesting and original results for the analysis of crystallization processes. Various uses of calorimetric signals have allowed, thanks to an a posteriori treatment of measurements, to improve the safety of control of industrial crystallizers, and to study certain aspects of these processes such as sowing and late nucleation [112-114]. The same authors describe a calorimetric measurement of oversaturation and present a control strategy based on the joint use of calorimetrics and the adaptive control [115] with the aim of improving the safety of control of gene-

but d'améliorer la sécurité de conduite d'installations discontinues polyvalentes. Cependant, Morel [116] a montré les limites d'un calcul en temps réel de la sursaturation à partir des mesures calorimétriques : il est nécessaire d'intégrer les puissances thermiques dégagées par la cristallisation et l'intégration de ces puissances conduit à des erreurs croissantes.

4.2.5. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF)

L'apparition récente des sondes *in situ*, de type RTA (réflectance totale atténuee), permet d'envisager l'application de la spectroscopie infrarouge pour les suivi des espèces chimiques présentes dans une suspension, et ce sans qu'une quelconque séparation de phases soit nécessaire (figure 13). Doyle [117] présente une revue des applications de l'IRTF en contrôle de procédés. La technique RTA permet de ne « voir » que les molécules en solution au voisinage immédiat du cristal, et n'est donc pas sensible à la présence des particules solides en suspension. En effet, la réflectance totale atténuee est basée sur l'existence d'un champ évanescence dans un milieu d'indice de réfraction donné, en contact avec un milieu de plus fort indice où se produit une réflexion interne totale.

De façon évidente, les sondes ATR présentent quatre avantages importants : 1) grâce à la faible pénétration de l'onde évanescante la mesure est insensible à la présence des particules que, statistiquement, elle ne « voit » pas, 2) pour la même raison, il est possible de travailler avec des liquides très absorbants, tels que l'eau, ce qui est totalement exclu avec les mesures en transmission, 3) la mesure *in situ* permet de s'affranchir de tout dispositif de prélèvement, 4) la mesure donne théoriquement accès à toutes les espèces chimiques présentes en solution, notamment les impuretés ; elle pourrait permettre d'envisager des stratégies de contrôle des cristallisoirs innovantes prenant en compte la pureté chimique des solutions, jusqu'ici peu envisageables.

Les possibilités de la technique ont été évaluées sur divers systèmes solvant-soluté (acide maléique et acide citrique dans l'eau) [118, 119]. Les mesures effectuées permettent de déterminer les courbes de solubilité et de limite de zone métastable, ainsi que les trajectoires de sursaturation obtenues en appliquant diverses politiques de refroidissement. En raison des avantages décisifs qu'elle présente, l'utilisation de la spectrométrie IRTF RTA est probablement la solution d'avenir au problème du suivi et de la commande de la sursaturation en cristalli-

ral-purpose discontinuous installations. However, Morel [116] showed the limits of a calculation of oversaturation in real time on the basis of calorimetric measurements: it is necessary to integrate the thermal powers released by crystallization, and the integration of these powers leads to growing errors.

4.2.5. Fourier transform infra-red spectroscopy (FTIR)

The recent marketing of *in situ* probes of ATR (attenuated total reflectance) type makes it possible to consider the application of infra red spectroscopy for the follow-up of the chemical species present in a suspension and this, without any need of separation of phases (Figure 13). Doyle [117] presents a review of the applications of the FTIR in process control. The ATR technique makes it possible to "see" only the molecules in solution in the immediate vicinity of the crystal, it is thus not sensitive to the presence of solid particles in suspension. Indeed, total reflectance attenuated is based on the existence of an evanescent field in a medium of given refraction index in contact with a medium of stronger index, in which there occurs a total internal reflexion.

In an obvious way, ATR probes have four important advantages: 1) thanks to the weak penetration of the evanescent wave, the measurement is insensitive to the presence of particles that, statistically, it "does not see", 2) for the same reason, it is possible to work with very absorbing liquids such as water, which is completely excluded with transmission measurements, 3) *in situ* measurement makes it possible to be freed from any sampling device, 4) measurement theoretically gives access to all chemical species present in the solution, in particular impurities; it could make it possible to consider innovating strategies of control of the crystallizers taking into account the chemical purity of the solutions, which was not possible up to now.

The possibilities of the technique were evaluated on various solvent-aqueous systems (maleic acid and citric acid in water) [118, 119]. The measurements make it possible to determine the solubility curves and the metastable zone limit, as well as the trajectories of oversaturation obtained by applying various cooling methods. Due to its decisive advantages, the use of ATR FTIR spectrometry is probably a solution of the future to the problem of the follow-up and the control of oversaturation in crystallization. Uusi-Penttilä [120] reports an application of crystalli-

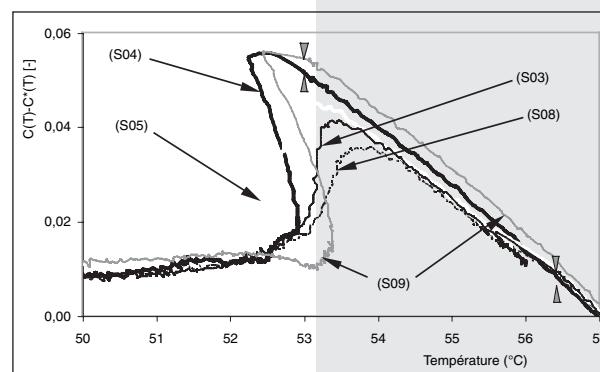


Figure 13. Exemple de mesures de sursaturation effectuées par spectrométrie IR avec RTA lors d'opérations de cristallisation ensemencées de bifénox [60].
Figure 13. Example of oversaturation measurements by IR spectrometry with ATR during operations of crystallization sown of biphenol [60].

sation. Uusi-Penttilä [120] rapporte une application de suivi d'une cristallisation par ajout de non-solvant. Pour séparer les pics d'absorption trop proches des trois composés mis en jeu (eau, éthanol et L-lysine), l'étalonnage est basé sur le calcul des dérivées secondes des spectres. La procédure mise au point permet de doser la L-lysine en solution.

5. OBTENTION ET CONTRÔLE DU POLYMORphe SOUHAITÉ

Pour un système dimorphique, deux situations se présentent selon la stabilité de la forme désirée : polymorphe le plus stable ou à l'inverse polymorphe métastable. La stratégie à adopter pour obtenir la forme souhaitée repose principalement sur l'évitement de la nucléation primaire hétérogène, qui est un mécanisme parfois « erratique » qui peut produire une phase différente de la phase souhaitée : très souvent c'est un ensemencement qui est utilisé pour assurer le plus tôt possible la présence en suspension du polymorphe souhaité.

Le tableau III résume les quatre situations en donnant des exemples reportés dans la littérature. Nous apportons les commentaires suivants :

- lorsque la forme désirée est la forme stable, la situation est contrôlée par l'ensemencement par la forme stable. Les précautions à prendre sont liées à la préparation de la semence, en particulier sur trois points : il convient de s'assurer que c'est le bon polymorphe qui est ensemencé, que la surface de la semence est activée afin qu'elle ait toute son efficacité et enfin que la semence est bien additionnée dans un milieu sursaturé avant nucléation primaire [57, 100]. C'est cette situation qu'il faut privilégier le plus possible car peu risquée, en développant l'application de la substance chimique avec la forme polymorphe la plus stable ;
- lorsque la forme désirée est métastable, la situation est défavorable, car le risque de transition à une forme plus stable suite à une nucléation primaire hétérogène ne peut pas être complètement écarté. Un ensemencement de la forme métastable doit être réalisé avec de grandes précautions : l'appareil employé doit être fortement nettoyé entre chaque opération avec du solvant afin de s'assurer qu'aucun germe stable n'est présent dans le milieu, et les trois règles d'ensemencement citées précédemment doivent être strictement suivies. Le point le plus problématique est qu'il faut veiller à ce que la semence soit exempte de forme stable : à l'heure actuelle, un mélange de deux formes contenant moins de 1% de forme stable n'est systématiquement pas détecté par diffraction aux rayons X. Le procédé industriel développé est délicat (Chemburkar *et al.* l'exposent clairement dans le cas du Norvir [33]).

Une nouvelle stratégie a été très récemment présentée dans la littérature, qui permet d'éviter l'ensemencement : dans le cas d'un mélange de formes suite à la génération de solide contenant la forme stable désirée, il est possible d'éviter l'ensemencement de la forme stable en favorisant la transition complète

zation follow-up by addition of non-solvent. In order to separate the peaks of absorption that are too close to three compounds brought into play (water, ethanol and L-lysine), calibration is based on the calculation of the derived seconds of the spectra. The procedure developed makes it possible to proportion L-lysine in solution.

5. OBTAINING AND CONTROL OF THE REQUIRED POLYMORPH

For a dimorphic system, two situations arise according to the stability of the desired shape: most stable polymorph, or, on the contrary, metastable polymorph. The strategy to adopt in order to obtain the desired shape depends mainly on the ousting of the heterogeneous primary nucleation, which is a sometimes "erratic" mechanism that can produce a phase different from the desired phase: it is very often a sowing used to ensure as soon as possible the presence in suspension of the wished polymorph.

Table III summarizes the four situations by giving examples deferred in scientific literature. We add the following comments:

- when the desired shape is stable shape, the situation is under control by means of sowing by stable shape. The precautions to be taken are related to the preparation of the seed, with particular attention to three points: it is advisable to make sure that the proper polymorph is sown, that the surface of the seed is activated so that it is completely effective, and finally that the seeds are well added in an oversaturated medium, before primary nucleation [57, 100]. This situation must be privileged as much as possible since it is not very risky, while developing the application of the chemical substance with the most stable polymorphic shape;
- when the desired shape is a metastable shape, the situation is unfavourable, due to the fact that the risk of transformation into a more stable shape following a heterogeneous primary nucleation cannot be completely turned down. A sowing of the metastable shape must be carried out with great precaution: the used appliance must be neatly cleaned with solvent between each operation in order to make sure that no stable germ is present in the medium, and the three sowing rules previously quoted must be strictly followed. The most problematic point is that the seed must be free from stable form: at the present time, a mixture of two shapes containing less than 1% of stable shape is not detected by X-rays diffraction. The developed industrial process is delicate, and Chemburkar *et al.* show it clearly in the case of Norvir [33]).

A new strategy has recently been presented in the specialised literature, according to which it is possible to avoid sowing: in the case of a mixture of shapes following the generation of solid containing the desired stable form, it is possible to avoid the sowing of the stable form by supporting the complete transi-

Tableau III. Résumé de quatre situations possibles et des stratégies à adopter pour le contrôle des variétés polymorphiques.

Forme souhaitée	Forme générée par nucléation primaire hétérogène	Situation et stratégies possibles	Exemples
Stable	Stable	Situation thermodynamique et cinétique très favorable Ensemencement de sécurité de la forme stable recommandé, si présence éventuelle de la forme métastable lors de la nucléation primaire hétérogène	
Stable	Métastable	Situation thermodynamique favorable Ensemencement de la forme stable en remplacement de la nucléation primaire	Actif pharmaceutique [60]
Métastable	Métastable	Situation thermodynamique défavorable Ensemencement de sécurité de la forme métastable pour prévenir la nucléation primaire éventuelle de forme stable. Néanmoins, le procédé est de fait soumis à un risque de transition erratique à la forme stable	Abecarnil [57]
Métastable	Stable	Situation thermodynamique et cinétique très défavorable Ensemencement de la forme métastable ne sera peut être pas suffisant car le risque d'apparition de la forme stable est important. Il n'est pas sûr que le procédé puisse délivrer la bonne forme régulièrement	Norvir [33]

Table III. Summary of four possible situations and the strategies to be adopted for the control of the polymorphic varieties.

Required shape	Shape generated by primary heterogeneous nucleation	Possible situation and strategies	Examples
Stable	Stable	Very favourable thermodynamic and kinetic situation Safety sowing of the stable form recommended, if presence of the metastable form at the time of heterogeneous primary nucleation	
Stable	Metastable	Thermodynamic situation favourable Sowing of the stable form to replace primary nucleation	Pharmaceutical active product [60]
Metastable	Metastable	Unfavourable thermodynamic situation Safety sowing of the metastable shape to prevent the possible primary nucleation of stable form. Nevertheless, the process is in fact subjected to the risk of erratic transition to the stable form	Abecarnil [57]
Metastable	Stable	Very unfavourable thermodynamic and kinetic situation Sowing of the metastable shape can be insufficient due to the high risk of appearance of the stable form It is not sure that the process can deliver the proper form regularly	Norvir [33]

vers la forme stable. Starbuck *et al.* [58] fournissent l'exemple précis d'un actif pharmaceutique où un procédé industriel est élaboré pour assurer la conversion totale d'un mélange de polymorphes et de solvate en un polymorphe stable, à l'aide d'un suivi *in situ* par spectroscopie Raman.

Enfin, l'emploi d'additifs « sur mesure » (*tailor-made additives*) est possible, par exemple pour favoriser l'apparition d'une forme métastable, ce qui revient parfois à inhiber la nucléation de la phase stable. Plusieurs exemples sont déjà présentés dans la littérature [30, 52, 93]. Notons que cette stratégie est rarement applicable telle que pour l'industrie pharmaceutique, car l'ajout d'espèces chimiques demeurant solubles dans le procédé ne satisfait pas facilement les contraintes réglementaires.

*
* *

Le contrôle du polymorphisme en solution est un sujet de développement important, tant au niveau académique qu'au niveau industriel, compte tenu des enjeux scientifiques et économiques qu'il suscite.

La connaissance des données thermodynamiques

into stable form. Starbuck *et al.* [58] provide an example, where a pharmaceutical active product or an industrial process is worked out to ensure the total conversion of a mixture of polymorph and solvate into stable polymorph, using an *in situ* follow-up by Raman spectroscopy.

Lastly, the use of tailor made additives is possible, for example to support the emergence of a metastable shape, which sometimes comes to inhibiting the nucleation of the stable phase. Several examples have already been presented in the literature [30, 52, 93]. Let us note that this strategy is seldom applicable as it is for pharmaceutical industry, due to the addition of chemical species in the process, which remain soluble and do not satisfy the legal constraints.

*
* *

The control of polymorphism in solution is subject to significant development, at the academic level as well as at the industrial level, taking into account the scientific and economic stakes.

The knowledge of the thermodynamic data of a

d'un système solvant/soluté présentant du polymorphisme est nécessaire mais insuffisante pour le développement d'un procédé d'obtention d'une variété polymorphe donnée. En effet, si la thermodynamique permet de classer les polymorphes selon leur stabilité, la connaissance des cinétiques de génération des polymorphes et de transition entre formes permet de définir le procédé de cristallisation pour atteindre cet objectif.

De cette présentation, retenons trois points clefs :

- les mécanismes intervenant lors de la génération de polymorphes et lors des transitions entre polymorphes ne sont pas spécifiques, ce sont ceux rencontrés en cristallisation en solution, à savoir la nucléation, la croissance et la dissolution. Par conséquent, tous les paramètres de procédé tels que la nature du solvant, le pH, la température, les concentrations, l'agitation, les teneurs en additifs et en impuretés, la taille des cristaux interviendront plus ou moins fortement pour le contrôle du polymorphisme ;
- l'emploi de capteurs *in situ* est essentiel pour le développement rapide d'un procédé où une variété polymorphe spécifique est recherchée. Ajoutons que les autorités réglementaires européennes et américaines souhaitent de plus en plus vivement l'emploi de ceux-ci pour la maîtrise de ce type de procédés ;
- la stratégie d'obtention d'une variété polymorphe est fonction de la stabilité de cette forme vis-à-vis des autres formes connues. Dans le cas du développement de la forme la plus stable connue, la stratégie d'ensemencement est en général efficace, et pourrait aussi être substituée par une stratégie de transition entre formes si un suivi *in situ* est possible. Dans le cas inverse, le risque de perdre la forme métastable lors de la cristallisation mais aussi dans les étapes en aval de concentration et de formulation n'est pas à négliger. Le risque à prendre est fonction de la différence de stabilité entre la forme souhaitée et la forme la plus stable connue : raisonnable si l'écart de stabilité est faible, élevé si l'écart de stabilité est important. La stratégie d'obtention repose aussi sur l'ensemencement, mais un mélange de polymorphes au final n'est pas à exclure. En conséquence, le choix du polymorphe à industrialiser doit s'orienter vers la forme la plus stable possible, si l'application le permet.

solvent/solution system with polymorphic characteristics is necessary but insufficient for the development of a process enabling to obtain a given polymorphic variety. Indeed if thermodynamics makes it possible to classify polymorphs according to their stability, the knowledge of the kinetics of generation of polymorphs and of transition of shapes makes it possible to define the crystallization process in order to achieve this goal.

Three key points of this presentation need to be kept in mind:

- the mechanisms intervening during the generation of polymorphs and the transitions between polymorphs are not specific, and are met during crystallization in solution, namely nucleation, growth and dissolution. Consequently, all process parameters such as the nature of the solvent, the pH, temperature, concentrations, agitation, the contents of additives and impurities, and the size of the crystals, will more or less strongly influence the control of polymorphism;
- the use of *in situ* sensors is essential for the fast development of a process where a specific polymorphic variety is required. Let us add that the European and American lawful authorities wish for their use for the control of this type of processes;
- the strategy to obtain a polymorphic variety depends on the stability of this shape with respect to the other identified shapes. In the case of the development of the most stable identified shape, the sowing strategy is usually effective, and could also be substituted by a strategy of transition between shapes, if an *in situ* follow-up is possible. In the adverse situation, the risk to lose the metastable form during crystallization, but also during the downstream stages of concentration and formulation, is not negligible. The risk to be taken depends on the difference in stability between the required form and the most stable identified form: it is reasonable if the stability variation is weak, but high if the variation of stability is important. The strategy also rests on sowing, but at last a mixture of polymorphs is not excluded. Consequently, the choice of polymorph to industrialize must be directed towards the most stable possible shape, if the application allows for it.

Références/References

- 1/** Boistelle R., « Actualités néphrologiques » Crosnier J. Funck Brentano J.L, Bach J.F, Grunfeld J.P Ed Flammarion Médecine Sciences (1985) 159-202
- 2/** Cambridge Crystallographic Data Center : www.ccdc.cam.ac.uk
- 3/** Yu L, Stephenson G.A, Mitchell C.A, Bunnell C.A, Snorek S.V, J. Bowyer J, Borchardt T.B, Stowell J.G, Byrn S.R. « Thermochemistry and Conformational Polymorphism of a Hexamorphic Crystal System », *J. Am. Chem Soc.* 122, 585-591, 2000
- 4/** Blagden N and Davey RJ, Polymorphs take shape, *Chemistry in britain*, March 1999, 44-47.
- 5/** Otsuka M, Ofusa T and Matsuda Y. Effect of environmental humidity on the transformation pathway of carbamazepine polymorphic modifications during grinding, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 1999, 13
- 6/** Pikal M.J. « Impact of polymorphism on the quality of lyophilized products » in « Polymorphism in pharmaceutical solids », ed G. Brittain Marcel Dekker inc 1999
- 7/** Halebian JK, *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64, 1269.
- 8/** Byrn SR, *Solid-state chemistry of drugs*. Academic Press New York, 1982
- 9/** Bernstein J and Goldstein E, *The Polymorphic Structure of a Squarylium Dye. The Monoclinic (Green) and Triclinic (Violet) Forms of 2,4- bis(2-hydroxy 4-diethylaminophenyl)-1,3-cyclobutadienediylium 1,3-diodate*, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1988, Vol. 164, 213-229.
- 10/** Walstra P, *Food Structure and Behavior*, New York: Academic, 1987, 67-85.
- 11/** Giron D. « Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvate » *Thermochimica Acta* 248 (1995) 1-59
- 12/** Sato K. (1993). « Polymorphic transformations in crystal growth. » *J. Phys. D : Appl. Phys.* 26: B77-B84.
- 13/** Puel F, Veesler S, Mangin D. « Cristallisation : aspects théoriques » *Techniques de l'Ingénieur*, J2710, à paraître en 2005
- 14/** Nielsen A.E, Sohn O. (1971). « Interfacial tensions electrolyte crystal-aqueous solution, from nucleation data. » *J. Crystal Growth* 11: 233-242.
- 15/** Boistelle R. *Crystal growth from non aqueous solutions*. In B Mutaftschiev: *Interfacial aspects of phase transformations*, D. Reidel, Dordrecht, pp. 531-557, 1982
- 16/** Hartman, P. *Crystal Growth: an Introduction*. North Holland, Amsterdam, pp.531, 1973.
- 17/** Zettemoyer AC. *Nucleation*. M. Dekker Inc., New York, 606 pages, 1969.
- 18/** Abraham, FF. *Homogeneous nucleation theory*. Academic Press, New York, pp.263, 1974.
- 19/** Toschev, S. *Homogeneous nucleation*. In P Hartman: *Crystal Growth: an introduction*, North Holland, Amsterdam, pp. 1-49, 1973.
- 20/** Kaschiev D. « Nucleation : Basic theory with applications », Butterworth-Heinemann, Oxford (2000)
- 21/** Boistelle, R. Abbona, F. Berland, Y et al. Les domaines de nucléation du phosphate ammoniacal magnésien dans les urines stériles, alcalines ou acides. *Néphrologie*, 5, 217, 1984.
- 22/** Nielsen, A. E, Toft, JM. *Electrolyte crystal growth kinetics*. *J. Crystal Growth*, 67, 278, 1984.
- 23/** Bliznakov, G. Kirkova, E Et Nikolaeva, R. A study of the rate controlling stage of the process of crystal growth from solutions. *Kristall und Technik*, 6, 33, 1971.
- 24/** Rosenberger, F. *Fundamentals of Crystal Growth* I. Berlin, Springer Verlag, pp.530, 1979.
- 25/** Ostwald W, *Z. Phys. Chem.*, 1897, 22, 289
- 26/** Boistelle, R. Rinaudo, C. Phase transitions and epitaxies between hydrated orthorhombic and anhydrous monoclinic uric acid crystals. In GH Nancollas: *Biological mineralization*, North Holland, Amsterdam, pp. 1-9, 1981.
- 27/** Rinaudo, C, Boistelle, R. The occurrence of uric acids and the growth morphology of the anhydrous monoclinic modification: $C_5H_4N_4O_3$. *J. Crystal Growth*, 49, 569, 1980.
- 28/** Kitamura M. (1989). « Polymorphism in the crystallization of L-glutamic acid. » *J. Crystal Growth* 96: 541-546.
- 29/** Garcia E, Veesler S, et al. (1999). « Crystallization and dissolution of pharmaceutical compounds an experimental approach. » *J. Crystal Growth* 198/199: 1360-1364.
- 30/** Garcia E, Hoff C, Veesler S, Dissolution and phase transition of pharmaceuticals compounds » *J. Cryst. Growth* 237-239 (2002) 2233-2239
- 31/** Ferrari E. S., Davey R. J., Cross W. I., Gillon A. L., Towler C. S. « Crystallization in polymorphic systems: the solution-mediated transformation of β to a glycine. » *Crystal Growth & Design*. Sous presse.
- 32/** Cardew P.T., Davey R.J. (1985). « The kinetics of solvent-mediated phase transformation. » *Proc. R. Soc. Lond. A* 398: 415-428.
- 33/** Chemburkar S.R., Bauer J., Deming K., Spiwek H., Patel K., Morris J., Henry R., Spanton S., Dziki W., Porter W., Quick J., Bauer P., Donaubauer J., Naryanan B.A., Soldani M., Riley D., McFarland K. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of drug process development, *Organic Process Research and Development*, 2000, 4, 413-417
- 34/** Morissette S.L, Soukasene S, Levinson D, Cima M.J., Almarsson O. (2003) « Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization » *Proceedings of the National Academy of Science of the United States PNAS* 2003 100, 2180 - 2184 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0437744100 (2003)
- 35/** Dunitz JD, Bernstein J. Disappearing polymorphs, *Acc. Chem. Res.*, 1995, 28, 193-200.
- 36/** BLAGDEN 2003, MANQUANTE.
- 37/** Halebian J and Mc Crone W, *Pharmaceutical Applications of Polymorphism*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, August 1969, Vol. 58, No. 8, 911-929.



- 38/** Takigushi H, Yano J, Nakada T, Miyashita S, Komatsu H and Sato K, *Control of polymorphic occurrence of behenic acid thin films in physical vapor deposition*, *J. Crystal Growth*, 1999, 205, 575-583.
- 39/** Kashchiev D and Sato K, *Kinetics of crystallisation preceded by metastable-phase formation*, *J. Chemical Physics*, 15 November 1998, Vol. 109, No. 19, 8530-8540.
- 40/** Bartolomei M, Bertocchi P, Cotta Ramusino M and Ciranni Signoretti E, *Thermal studies on the polymorphic modifications of (R,S) propanolol hydrochloride*, *Thermochimica Acta*, 1998, 321, 43-52
- 41/** Davey RJ, Richards J, *A solvent mediated phase transformation in an aqueous suspension of an azo-disperse dye*, *Journal of Crystal Growth*, 1985, 71, 597-601.
- 42/** Byrn SR, Pfeiffer RR, Stephenson G, Grant DJW and Gleason WB, *Solid-State Pharmaceutical Chemistry*, *Chem. Mater.*, 1994, 6, 1148-1158.
- 43/** Caira MR, *Crystalline Polymorphism of Organic Compounds*, *Topics in Current Chemistry*, 1998, Vol. 198, 163-208.
- 44/** Righini S, *Polymorphic Transformation of 2,6-Dihydroxybenzoic Acid (2,6-DHB)*, *Mphil thesis*, UMIST, January 2000.
- 45/** Sato K and Boistelle R, *Occurrence of Stearic Acid Polymorphs from Cyclohexane Solutions*, *Journal of Colloid and Interface Science*, August 1983, Vol. 94, No2, 593-596.
- 46/** Sato K and Boistelle R, *Stability and occurrence of polymorphic modifications of Stearic acid in polar and nonpolar solutions*, *Journal of Crystal Growth*, 1984, 66, 441-450.
- 47/** Beckmann W. and Otto W.H., *Occurrence, stability, kinetics of crystallization and polymorphic transition of the A,B and C modification of abecarnil*, *TranslchemE*, Vol74, Part A, October 1996.
- 48/** Bladgen N., Davey R.J., Rowe R., Roberts R. (1998). «Disappearing polymorphs and the role of reaction by-products: the case of sulphathiazole.» *International J. Pharmaceutics* 172: 169-177.
- 49/** Bauer J, Spanton S, Henry R., Quick J., Dziki W., Porter W. and Morris J. (2001). «Ritonavir : An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism.» *Pharmaceutical Research* 18(6): 859-866.
- 50/** Davey R. J., Bladgen N., Potts G.D., Docherty R. (1997). «Polymorphism in molecular crystals: stabilization of a metastable form by conformational mimicry.» *Journal of American Chemical Society* 119: 1767-1772.
- 51/** Staab E, Addadi L, Leiserowitz L, Lahav M. (1990). «Control of polymorphism by tailor-made polymeric crystallization auxiliaries. Preferential precipitation of a metastable polar form for second harmonic generation.» *Advanced Materials* 2(1): 40-43.
- 52/** Gu C, Chatterjee K, Young Jr. V. and Grant D.J.W. (2002). «Stabilization of a metastable polymorph of sulfamerazine by structurally related additives.» *Journal of Crystal Growth* 235: 471-481.
- 53/** Beckmann W, *Nucleation phenomena during the crystallisation and precipitation of Abecarnil*, *Journal of Crystal Growth*, 1999, 198/199, 1307-1314
- 54/** Edwards, A D; Shekunov, B Y; Kordikowski, A; Forbes, R T; York, P, *Crystallization of pure anhydrous polymorphs of carbamazepine by solution enhanced dispersion with supercritical fluids (SEDS)*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 90, Issue 8, August 2001, Pages 1115-1124
- 55/** Baltes D, Mangin D, Monnier O, Hoff C., Klein J.P. «Cristallisation en fluide supercritique : influence des paramètres opératoires et contrôle de la cristallinité » *Actes de conférences, Cristal 3, 24 et 25 Novembre 2004 , EMSE St Etienne*, p 90-96, 2004
- 56/** Davey RJ, Cardew PT, McEwan D, Sadler DE, *Rate controlling processes in solvent-mediated phase transformations*, *Journal of Crystal Growth*, 1986, 79, 648-653.
- 57/** Beckmann W. *Seeding the desired polymorph : background, possibilities, limitations and case studies*, *Organic Process Research and Development*, 2000, 4, 372-383
- 58/** Starbuck C., Spartalis A., Wai L, Wang J., Fernandez P., Lindemann C.M., Zhou G.X., Ge Z. «Process optimization of complex Pharmaceutical Polymorphic system via In Situ Raman Spectroscopy» *Crystal Growth & Design* (2002) Vol 2 No 6 515-522
- 59/** Amathieu L. et Boistelle R., *Crystallization kinetics of gypsum from dense suspension of hemihydrate in water* *J. Cryst. Growth* 88 (1988) 183-192
- 60/** Lewiner F, Klein J-P, Puel F. and Fevotte G. *On-line ATR FTIR measurement of supersaturation during solution crystallization processes. Calibration and applications on three solute/solvent systems*, *Chem. Eng. Sci.* 2001, 56, 6 2059-2084
- 61/** Davey R.J., Bladgen N., Righini S., Alison H. and Ferrari E.S. «Nucleation control in solution mediated phase transformations : the case of 2,6-dihydroxybenzoic acid» *J. Phys. Chem.*, B2002, 106, 1954-1959.
- 62/** Veesler, S., L. Lafferrere, E. Garcia and C. Hoff (2003). «Phase transitions in supersaturated drug solution.» *Organic Process Research and development* 7(6): 983-989.
- 63/** FERRARI 2003 MANQUANTE.
- 64/** Caillet A., Puel F., Fevotte G. « Suivi de la transition de phase de l'acide citrique par spectroscopie Raman in situ » *Actes de conférences, Cristal 3, 24 et 25 Novembre 2004 , EMSE St Etienne*, p 128-133, 2004
- 65/** Févotte G., Calas J.; Puel F., Hoff C. « Applications of NIR spectroscopy to monitoring and analyzing the solid state during industrial crystallization processes » *Int. J. of Pharmaceutics* , 273 159-169 (2004)
- 66/** Veesler, S., N. Ferté, M. S. Costes, M. Czjzek and J. P. Astier (2004). «Temperature and pH effect on the polymorphism of Aprotinin (BPTI) in sodium bromide solutions.» *Crystal Growth & Design* 4(6): 1137-1141.
- 67/** Nyvlt, J., Sohnle O., Matuchova M., Broul M. *The Kinetics of industrial crystallization*. Elsevier, Amsterdam, 1985.
- 68/** Mullin J.W. *«Crystallization» 4th edition*, Butterworth-Heinemann, Oxford, 2001.
- 69/** Virtanen, J. *In Industrial Crystallization 84*, ed. Jancic et Jong, Elsevier, 1984.



- 70**/ Miller S.M., Rawlings J.B. *AIChE J.*, vol.40, 8, p.1312-1327, 1994.
- 71**/ Eek R.A., Both J., Van der Hof P.M.J. *Selected Topics in Identification, Modelling and Control*, 7, Delft University Press. December 1994.
- 72**/ Qiu Y., Rasmussen A.C. *AIChE J.*, 40, 5, p.799-812, 1994.
- 73**/ de Wolf S., Jager J., Bosgra O.H., Kramer H.J.M. *11th Symp. on Industrial Cryst. A.* Mersmann ed., Garmisch Partenkirchen, 1990.
- 74**/ Allen T. *Particle size measurement, Fourth edition. Chapman and Hall*, 1991.
- 75**/ Rawlings J.B., Miller S.M., Witkowski W.R. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 32, p.1275-1296, 1993.
- 76**/ Matthews H.B., Rawlings J.B. *AIChE J.*, 44, n°5, p.1119-27, 1998.
- 77**/ Heffels S.K., De Jong E.J. *AIChE Symp. Series*, 87 (284), p.170-181, 1991.
- 78**/ Monnier O., Klein J.P., Hoff C., Ratsimba B. *Part. Part. Syst. & Caract.* 13, p.10-17, 1995.
- 79**/ Monnier O., Févotte G.; Hoff C., Klein J.P. *Chem. Engng. Sci.*, 52(7) p.1125-1139, 1997.
- 80**/ Farrell R.J., Y.C. Tsai, *AIChE J.*, vol.41, n°10, p.2318-2321, 1995.
- 81**/ Tähti T., Louhi-Kultanen M., Palosaari S. *14th International Symp. Industrial Crystallization*, IChemE Publisher, Cambridge, UK, 12-16 sept. 1999.
- 82**/ Monnier O. « The use of FBRM to improve an Isomer Separation process» Lasentec Users Forum, Barcelona, Spain 2001.
- 83**/ Monnier O. « Pseudo polymorph transition : the use of FBRM and PVM» Lasentec Users Forum, Barcelona, Spain 2001.
- 84**/ Lafferrere, L., C. Hoff and S. Veesler (2004). «In situ monitoring of the impact of liquid-liquid phase separation on drug crystallization by seeding.» *Crystal Growth & Design* 4(6): 1175-1180.
- 85**/ Day, M. *Pharmaceutical Technology Europe*, vol.13, 4, 22-27.
- 86**/ Kamat 1998 MANQUANTE
- 87**/ Markovich, R.J., Anderson Evans, C., Coscolluela, C.B., Zibas, S.A., Rosen, J., 1997. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 16, 661-673.
- 88**/ Buckton, G., Yonemochi, J., Hammond, A., Moffat, A., *Int. J. Pharm.* 168, 291-296.
- 89**/ Salari, A., Young, R.E., 1988. *Int. J. Pharm.*, 163, 157-156.
- 90**/ Skrdla, P.J., Antonucci, V., Crocker, L.S., Wenslow, R.M., Wright, L., Zhou, G., 2001. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 25, 731-739.
- 91**/ Vaccari, G., Tamburini, S.T., Tosi, S., Squaldino, G., Bernardi, T. *Chemical Eng. Trans. (AIDC)*, A. Chianese Ed., 2002, Vol. 1, 1143-1148.
- 92**/ Wang, F., Wachter, J.A., Antosz, F.J., Berglund, K.A. *Org. Proc. Res. Dev.*, 4, 391-395
- 93**/ Agarwal P., Berglund K.A. «In Situ Monitoring of Calcium Carbonate Polymorphs during Batch Crystallization in the Presence of Polymeric Additives Using Raman Spectroscopy» *Crystal Growth & Design* 3, 6, 941-946 2004
- 94**/ Ono T., ter Horst J.H., Jansens P.J. «Quantitative measurement of the polymorphic transformation of L-Glutamic acid using In Situ Raman spectroscopy » *Cryst. Growth & Design* V4, N3, 465-469 (2004)
- 95**/ Lauret P. *Nouvelles approches de modélisation de la cristallisation en sucrerie de cannes. Thèse Université de la Réunion*, 1998.
- 96**/ Leci C.L., Mullin J.W. *Chemistry & Industry*, p.1517, 1968.
- 97**/ Sikdar S.K., Randolph A.D. *AIChE J.*, 22, 1, p.110-117, 1976.
- 98**/ Heit J.E., Larson M.A.. *AIChE J.*, vol.23, 6, p.822-830, 1977.
- 99**/ Mullin J.W., Leci C.L. *AIChE Symp. S.*, n°121, 68, p.8-20, 1972.
- 100**/ Kohl, M. «Etude de l'ensemencement d'un cristallisoir de chimie fine» PhD dissertation, UCB Lyon I, n° 72-2000, 2000
- 101**/ Hlozny L.; Sato A. & Kubota, N. *J. of Chem. Engng. of Japan*, 25, 5, p.604-606, 1992.
- 102**/ Nyvlt, J., Karel M. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 58, p.1839-1847, 1993.
- 103**/ Franck R., David R., Villermaux J. et Klein J.P. *Chem. Engng. Sci.*, vol.43, n°1, p.69-77, 1988.
- 104**/ David R., Villermaux J., Marchal P. et Klein J.P. *Chem. Engng. Sci.*, vol.46, n°4, p.1129-1136, 1991
- 105**/ Seyssiecq I., Veesler S., Boistelle R., (1996). «Anon-immersed induction conductivity system for controlling supersaturation in corrosive media : the case of gibbsite crystals agglomeration in Bayer liquors.» *J. Crystal Growth* 163: 124-128.
- 106**/ Garside J., Mullin J.W. *Chemistry & Industry*, p.2007-2008, 1966.
- 107**/ Riebel U., Kofler V., Löffler F. *In Industrial crystallization'90*, ed. Mersmann A; p.595-599, 1990.
- 108**/ Riebel U., Kofler V., Löffler F. *In Industrial crystallization'90*, ed. Mersmann A, p.595-599, 1990.
- 109**/ Jager J., Kramer H., Scarlett B., de Jong E., de Wolf S. *AIChE J.*, vol.37, n°2, p.182-192, 1991.
- 110**/ Jager, J., Kramer H.J., de Jong E.J., de Wolf S., Bosgra O.H., Boxman A., Merkus H.G., Scarlett B.S. (1992). *Powder Technol.*, 69, p.11-20, 1992.
- 111**/ Riesen R. *Chem. Plants and processing*, July, p.26-29, 1992.
- 112**/ Févotte G., Klein J.P. *The Chem. Engng. J.*, 59, p. 143-152, 1995.
- 113**/ Févotte G., Klein J.P. *Trans. Ichem. E.*, vol.74, A7, p. 791-796, 1996.



114/ Févotte G., Klein J.P. *Can. J. Chem. Engng.*, 74, 3, p.372-384, 1996.

115/ Févotte G., Klein J.P. *Chem. Eng. Sci.*, vol.49, 9, p.1323-36, 1994.

116/ Morel S. *Thèse Université Claude Bernard Lyon 1*, 1998.

117/ Doyle W.M. *Process Control and Quality*, 2, p.11-41, 1992.

118/ Dunuwila D. *An investigation of the feasibility of using in situ ATR FTIR spectroscopy in the measurement of crystallization phenomena for research and development of batch crystallization processes*. Dissertation, Michigan State University, Dept. of Chem. Engng., 1996.

119/ Dunuwila D., Berglund K.A. *J. Crystal Growth*, 179, p.185-193, 1997.

120/ M.S.Uusi-Penttilä M.S., Berglund, K.A. *Proceedings of 4th Int. Workshop on Crystal Growth, Bremen*, 1997.

Glossaire succinct français/anglais French/English glossary

<i>Analyse in situ</i>	<i>In situ analysis</i>
<i>Analyse en ligne</i>	<i>On line analysis</i>
<i>Suivi</i>	<i>Monitoring</i>
<i>Contrôle</i>	<i>Process control</i>
<i>Cristallisation</i>	<i>Crystallisation</i>
<i>Croissance</i>	<i>Growth</i>
<i>Distribution de taille des particules</i>	<i>Crystal size distribution</i>
<i>Epitaxie</i>	<i>Epitaxy</i>
<i>Faciès</i>	<i>Crystal Habit</i>
<i>Forme polymorphique</i>	<i>Polymorphic form</i>
<i>Ensemencement - Semence</i>	<i>Seeding - Seeds</i>
<i>Hydrate</i>	<i>Hydrate</i>
<i>Matière active</i>	<i>Drug Substance</i>
<i>Morphologie</i>	<i>Morphology</i>
<i>Nucléation</i>	<i>Nucleation</i>
<i>Polymorphisme</i>	<i>Polymorphism</i>
<i>Procédé</i>	<i>Process</i>
<i>Précipitation</i>	<i>Precipitation</i>
<i>Principe actif</i>	<i>Active Pharmaceutical Ingredient (API)</i>
<i>Règle d'Ostwald</i>	<i>Ostwald rule of stages</i>
<i>Solvat - Solvate</i>	<i>Solvate</i>
<i>Solubilité</i>	<i>Solubility</i>
<i>Sursaturation</i>	<i>Supersaturation</i>
<i>Transition polymorphique</i>	<i>Polymorphic transformation</i>
<i>Transition de phases</i>	<i>Phase transition</i>
<i>Diffraction laser</i>	<i>Laser scattering</i>
<i>Turbidité - Turbidimétrie</i>	<i>Turbidity - Turbidimetry</i>
<i>FPRM</i>	<i>Focused Beam Reflectance Measurement</i>
<i>Analyse d'image</i>	<i>Image analysis</i>
<i>Spectroscopie</i>	<i>Spectroscopy</i>
<i>Spectroscopie proche infrarouge PIR</i>	<i>NIR Near Infra Red Spectroscopy</i>
<i>Spectroscopie moyen infrarouge à transformée de Fourier en mode RTA</i>	<i>Attenuated total reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy (ATR FTIR)</i>
<i>Spectroscopie Raman</i>	<i>Raman Spectroscopy</i>
<i>Refractométrie</i>	<i>Refractometry</i>
<i>Conductimétrie</i>	<i>Conductimetry</i>
<i>Densimétrie en ligne</i>	<i>On line Densitometry</i>
<i>Calorimétrie en ligne</i>	<i>On line calorimetry</i>

Adresse des auteurs/Authors' addresses

Outre les trois références manquantes (36, 63, 86), figuraient dans la bibliographie deux références non citées dans le texte :

Kamat, 1989] Kamat, M.S., Lodder, R.A., DeLuca, P., 1989. *Pharm. Res.*, 6, 961-965.

Cardew PT, Davey RJ, Kinetic factors in the appearance and transformation of metastable phases, North Western Branch papers No 2, Institution of Chemical Engineer, 1982.