

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020-2021 N°33

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Cozzi Louis, né le 06 janvier 1993 à Evry (91), France

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 SEPTEMBRE 2020

*Intérêt des technologies membranaires dans l'industrie pharmaceutique.*

*Cas de la nanofiltration et de la pervaporation.*

JURY

Présidente :

Mme Katel Hervé Aubert, Maître de conférences, Faculté de pharmacie – TOURS

Membres :

M. Denis Roizard, Directeur de recherche, CNRS – NANCY

M. Renaud Respaud, Maître de conférences, praticien hospitalier, Faculté de pharmacie – TOURS

Mme Constance Rapin, analyste physico-chimique en développement analytique, Innothera – CHOUZY-SUR-CISSE

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey Oudin**

### **ENSEIGNANTS**

#### **20 PROFESSEURS**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CRECHE	Joël	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DOMENECH	Jorge	HEMATOLOGIE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GUEIFFIER	Alain	CHIMIE THERAPEUTIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### **2 PROFESSEURS EMERITES**

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
RIDEAU	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

#### **38 MAITRES DE CONFERENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
COURTOIS	Martine	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Oliver	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE

DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE
<b>1 DIRECTEUR DE RECHERCHE</b>		
CHALON	Sylvie	INSERM
<b>2 CHARGES DE RECHERCHE</b>		
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA
<b>1 PRAG</b>		
WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
<b>1 AHU</b>		
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
<b>2 ATER</b>		
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE

Mis à jour le 08/02/2020



# UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS TOURS

---

## U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES "PHILIPPE MAUPAS"

### SERMENT DE GALIEN

**J**e jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D**'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

**D**'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

**E**n aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# Remerciements

*A ma présidente de jury,*

**Mme: Katel Hervé Aubert :**

Je vous remercie d'avoir accepté d'honorer la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

*A mon directeur de thèse industriel,*

**M. Denis Roizard :**

Pour m'avoir fait découvrir le monde fabuleux des membranes et m'avoir guidé de l'encadrement de mon stage de recherche jusqu'à la direction de ma thèse. Un grand merci pour le temps que vous y avez consacré, vos conseils avisés, et vos encouragements.

*A mon directeur de thèse universitaire,*

**M. Renaud Respaud :**

Pour tous les bons moments passés dans ton laboratoire de contrôle physico-chimique, et pour avoir accepté de si longue date de co-encadrer ma thèse.

**A Mme Constance Rapin :**

Pour avoir accepté d'intégrer mon jury au pied levé, mais surtout pour ta profonde amitié durant toutes ces années !

A mes ex-collègues du LRGP (Simon et Mahbub en tête) pour leur patience, leur aide pour les manips, et tous les bons moments passés autour d'une bière.

A ma famille, mes amis (pensée particulière pour « les vrais », Eline et les Anaïs), et surtout ma petite Audrey pour leur soutien indéfectible et leur amour infini.

# Table des matières

Remerciements .....	5
Table des matières .....	6
Liste des tableaux .....	9
Liste des figures .....	10
Liste des abréviations .....	12
Nomenclature.....	13
Introduction : .....	15
<b>Partie 1 : La séparation moléculaire par membranes artificielles .....</b>	<b>17</b>
<b>1. Théorie de la séparation membranaire .....</b>	<b>17</b>
1.1. Performance de séparation.....	18
1.2. Modèles de transport membranaire .....	19
1.2.1. Modèle d'écoulement en milieu poreux.....	19
1.2.2. Modèle de solution-diffusion.....	21
1.2.3. Modèle d'adsorption-diffusion.....	21
1.2.4. Comparaison des modèles .....	22
1.3. Notion de pression osmotique et d'osmose inverse .....	22
1.4. Ecoulements frontal et tangentiel .....	23
<b>2. Classification des membranes de séparation moléculaire .....</b>	<b>24</b>
2.1. Procédés de séparation basés sur la pression transmembranaire totale.....	24
2.1.1. La nanofiltration .....	24
2.1.2. L'osmose inverse .....	24
2.2. Procédés de séparation basés sur la diffusion ou la migration.....	24
2.2.1. La dialyse .....	24
2.2.2. L'électrodialyse.....	24
2.2.3. La pervaporation .....	24
2.3. Comparaison des techniques membranaires.....	26
<b>3. Structures et matériaux.....</b>	<b>26</b>
3.1. Structures des membranes.....	26
3.1.1. Les membranes symétriques ou isotropes .....	27
3.1.2. Les membranes asymétriques ou anisotropes.....	27
3.1.3. Les membranes composites.....	27
3.2. Les types de matériaux.....	27
3.3. Géométrie .....	29
3.3.1. Les membranes planes et spiralées.....	29

3.3.2.	Les membranes tubulaires.....	29
3.3.3.	Les membranes en fibres creuses.....	30
3.4.	Modules.....	30
3.4.1.	Modules plans.....	30
3.4.2.	Modules spiralés.....	31
3.4.3.	Module tubulaire.....	32
3.4.4.	Modules à fibres creuses.....	32
3.4.5.	Comparaison des caractéristiques des différents modules.....	33
<b>4.</b>	<b>Préparation des membranes.....</b>	<b>33</b>
4.1.	Principe.....	33
4.2.	Inversion de phase.....	34
4.2.1.	Principe.....	34
4.2.2.	Aspect thermodynamique.....	36
4.3.	Polymérisation interfaciale.....	37
	<b>Historique de la nanofiltration et de la pervaporation dans l'industrie pharmaceutique .....</b>	<b>39</b>
	<b>Partie 2 : La nanofiltration dans l'industrie pharmaceutique .....</b>	<b>40</b>
<b>1.</b>	<b>Applications de la nanofiltration dans l'industrie pharmaceutique .....</b>	<b>40</b>
1.1.	Filtration biologique.....	40
1.1.1.	Filtration virale.....	41
1.1.2.	Filtration stérilisante.....	41
1.2.	Concentration.....	41
1.2.1.	Enrichissement du soluté.....	41
1.2.2.	Régénération du solvant.....	42
1.2.3.	Echange de solvant.....	44
1.3.	Purification.....	45
1.3.1.	Suppression des impuretés.....	46
1.3.2.	Synthèse chimique assistée par nanofiltration.....	51
1.3.3.	Procédés catalytiques.....	52
1.3.4.	Cristallisation assistée par nanofiltration.....	53
<b>2.</b>	<b>Positionnement technico-économico-environnemental.....</b>	<b>54</b>
2.1.	Aspect technique.....	54
2.2.	CAPEX et OPEX.....	56
2.3.	Impact environnemental.....	58
<b>3.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>60</b>
	<b>Partie 3 : La pervaporation dans l'industrie pharmaceutique .....</b>	<b>62</b>
<b>1.</b>	<b>Applications de la pervaporation dans l'industrie pharmaceutique .....</b>	<b>62</b>

1.1.	Déshydratation des solvants organiques.....	62
1.1.1.	Déshydratation d'alcools industriels .....	63
1.1.2.	Déshydratation de composés organiques .....	64
1.2.	Purification de l'eau ou des produits d'intérêts.....	64
1.2.1.	Elimination ou récupération des composés organiques volatils .....	64
1.2.2.	Extraction des huiles essentielles.....	65
1.2.3.	Elimination des xénobiotiques .....	66
1.3.	Séparation de mélanges organiques.....	67
1.4.	Intensification des réactions.....	68
1.4.1.	Intensification de la production d'éthanol par fermentation .....	68
1.4.2.	Intensification de la réaction d'estérification par Pervaporation .....	69
2.	<b>Positionnement technico-économico-environnemental.....</b>	<b>70</b>
2.1.	CAPEX et OPEX.....	71
2.2.	Impact environnemental.....	74
2.2.1.	Résultats pour une composition finale à 99,9 % massique de produits .....	74
2.2.2.	Résultats pour une composition finale à 98,8 % massique de produits .....	75
2.3.	Positionnement de la pervaporation par rapport à la distillation .....	76
3.	<b>Conclusion.....</b>	<b>76</b>
<b>Partie 4 : Etude expérimentale d'une séparation membranaire par nanofiltration.....</b>		<b>78</b>
1.	<b>Objectifs.....</b>	<b>78</b>
2.	<b>Matériel et méthode .....</b>	<b>78</b>
2.1.	Description de la configuration expérimentale.....	78
2.2.	Protocoles employés.....	80
2.2.1.	Protocole de pré-conditionnement.....	80
2.2.2.	Protocole de démarrage.....	80
2.2.3.	Protocole de conditionnement.....	81
2.2.4.	Protocole de mesures .....	81
2.2.5.	Protocole d'arrêt.....	82
3.	<b>Résultats obtenus .....</b>	<b>82</b>
3.1.	Résultats de la calibration.....	83
3.1.1.	Présence de mesures aberrantes .....	83
3.1.2.	Répétabilité des mesures .....	84
3.1.3.	Droite d'étalonnage.....	84
3.2.	Résultats de la première expérience .....	85
3.3.	Résultats de la seconde expérience.....	86
4.	<b>Conclusion.....</b>	<b>88</b>



Conclusion de la thèse .....	89
Bibliographie .....	90

## Liste des tableaux

Tableau 1 Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2017 (1) .....	15
Tableau 2 Performance d'une technique séparative à membrane (8–10) .....	19
Tableau 3 Comparaison des différentes techniques membranaires (13,14) .....	26
Tableau 4 Principaux polymères organiques utilisés pour la couche active des membranes (4,6) .....	28
Tableau 5 Comparaison des avantages et inconvénients des grandes classes de matériaux (6) .....	29
Tableau 6 Performance comparée des différents modules (6) .....	33
Tableau 7 Principes actifs testés (38,39) .....	46
Tableau 8 Principaux inconvénients de la nanofiltration et solutions proposées (26) .....	61
Tableau 9 Liste des xénobiotiques étudiés (55) .....	67
Tableau 10 Comparaison de l'OPEX des procédés (64) .....	71
Tableau 11 Pourcentages d'impact calculé par ReCiPe des cinq configurations pour 99,9% massique d'isobutanol (64) ..	75
Tableau 12 Pourcentages d'impact calculé par ReCiPe des cinq configurations pour 98,8% massique d'isobutanol (64) ..	75
Tableau 13 Composition de la gamme étalon .....	79
Tableau 14 Données de calibration .....	83
Tableau 15 Test de Grubbs .....	84
Tableau 16 Répétabilité des mesures .....	84
Tableau 17 Résultats obtenus pour la première expérience .....	85
Tableau 18 Variabilité du flux de perméation lors de la première expérience .....	86
Tableau 19 Résultats de la seconde expérience .....	87
Tableau 20 Variabilité du flux de perméation en présence de catalyseur .....	88
Tableau 21 Synthèse de la littérature : rétention du ToABr solution dans le toluène par nanofiltration (71) .....	88

# Liste des figures

Figure 1 Positionnement des opérations de séparation par membrane relativement à la taille des pores (5).....	17
Figure 2 Schéma de principe d'un procédé de séparation membranaire en écoulement tangentiel (9,10).....	18
Figure 3 Exclusion de taille (4).....	20
Figure 4 Diffusion de Knudsen (4).....	20
Figure 5 Adsorption-diffusion (4).....	22
Figure 6 Principe de la pression osmotique et de l'osmose inverse (4).....	22
Figure 7 Comparaison entre séparation frontale et tangentielle (11).....	23
Figure 8 Schéma du principe de la pervaporation (4).....	25
Figure 9 Schéma de la structure d'une membrane composite TFC (16).....	26
Figure 10 Structure d'une membrane organique plane (6).....	29
Figure 11 Membrane tubulaire monocanal (17).....	30
Figure 12 Montage de type filtre-presse (6).....	30
Figure 13 Schéma de circulation des fluides dans un module plan (6).....	31
Figure 14 Module spiralé (18).....	31
Figure 15 Module tubulaire (17).....	32
Figure 16 Module à fibres creuses (19).....	32
Figure 17 Méthodes de préparation des membranes (20).....	33
Figure 18 Structure membranaire (aspect mousse) (10).....	34
Figure 19 Structure membranaire (aspect en doigt de gant) (10).....	34
Figure 20 Fabrication des membranes par inversion de phase (6).....	35
Figure 21 Diagramme de phase décrivant l'évolution de la composition du collodion lors de la précipitation par refroidissement (10).....	36
Figure 22 Diagramme ternaire décrivant l'évolution de la composition du collodion au cours de la précipitation par changement de composition (10).....	37
Figure 23 Schéma du procédé utilisé pour fabriquer des membranes par polymérisation interfaciale (10).....	37
Figure 24 Positionnement de la nanofiltration parmi les autres opérations de filtration par membrane (6).....	40
Figure 25 Unité de concentration de principe actif chez GSK : première application pharmaceutique du module spiralé Duramem 4" (26).....	42
Figure 26 Comparaison économique entre la distillation seule et la distillation couplée à de la nanofiltration (30).....	43
Figure 27 Configuration schématique du procédé pour le couplage direct des unités (33).....	44
Figure 28 Schéma d'un échange de solvant dans une cascade de membranes à contre-courant (34).....	45
Figure 29 Schéma du procédé combinant nanofiltration et chromatographie à contre-courant (26).....	45
Figure 30 Masse molaire des composés testés (38).....	47
Figure 31 Résultats de la diafiltration en terme d'élimination de génotoxique et de perte de principe actif (38).....	48
Figure 32 Comparaison des procédés de purification : recristallisation (A), chromatographie flash (B) et nanofiltration (C) (40).....	49
Figure 33 Système de filtration de l'installation pilote pour la purification de principes actifs (41).....	49
Figure 34 Comparatif du taux de rejet de soluté non chargé par des membranes aux tailles de pores ( $r_p$ ) comprises entre 0,75 nm et 1,5 nm (42).....	50
Figure 35 Configuration en cascade à 2 étages en diafiltration (42,43).....	50
Figure 36 Comparaison des rendements obtenus pour une diafiltration à un et deux étages (42,43).....	51
Figure 37 Schéma général d'une synthèse sur phase solide (44).....	51
Figure 38 Procédé de synthèse peptidique amplifiée par membrane (MEPS)(45).....	52
Figure 39 Schéma du procédé de nanofiltration pour le recyclage de catalyseur (46).....	53
Figure 40 Configuration de la cristallisation assistée par nanofiltration (47).....	53

Figure 41 : Images de microscopie électronique à transmission des cristaux de griséofulvine obtenus à 24 bar (A), 12 bar (B), 6 bar (C) et les cristaux originaux (D) (48).....	54
Figure 42 Comparaison des performances des différentes technologies pour deux types d'impuretés étudiés : DMAP et MeMS (40) .....	55
Figure 43 : Comparaison du CAPEX de la chromatographie flash, de la recristallisation et de la nanofiltration (40).....	56
Figure 44 Comparatif de la consommation d'énergie des procédés de chromatographie flash (FC), recristallisation et nanofiltration (OSN) (40) .....	57
Figure 45 Comparaison des coûts de trois procédés sans recyclage du solvant (40) .....	57
Figure 46 Evolution de l'OPEX des systèmes membranaires (26).....	58
Figure 47 Variations de l'intensité de matière et de l'intensité d'énergie avec le recyclage du solvant (40).....	59
Figure 48 Variations de l'intensité carbone avec le recyclage du solvant (40).....	59
Figure 49 Production de CO <sub>2</sub> de la nanofiltration et de la distillation en fonction du volume de solvant traité par unité de surface (26) .....	60
Figure 50 Nombre de publications par an sur la nanofiltration (23) .....	60
Figure 51 Equilibre liquide-vapeur du mélange 2-propanol/eau (50) .....	62
Figure 52 Photographie d'une installation de pervaporation dédiée à la déshydratation de l'éthanol (10).....	63
Figure 53 Comparaison de la séparation d'un mélange éthanol/eau par distillation et par trois membranes de pervaporation : triacétate de cellulose (CTA), polyélectrolytes anioniques (Anionic) et alcool polyvinylique (PVA) (52).....	63
Figure 54 Schéma d'un procédé de pervaporation avec un système de recyclage de la phase aqueuse (10) .....	65
Figure 55 Procédé d'extraction de l'huile essentielle de bergamote par pervaporation (54).....	66
Figure 56 Schéma du bioréacteur à membrane (59).....	68
Figure 57 Procédé semi-continu d'extraction de l'éthanol par membrane (60) .....	69
Figure 58 Réaction d'estérification pour l'obtention de propionate d'isobutyl (61).....	69
Figure 59 Principes d'une distillation avec intégration thermique (63) .....	70
Figure 60 Procédé de pervaporation hybride pour la déshydratation de l'isobutanol (64).....	71
Figure 61 Comparaison de l'énergie de chauffage nécessaire pour les procédés (64).....	72
Figure 62 Comparaison de l'énergie de refroidissement nécessaire pour les procédés (64).....	73
Figure 63 Comparaison de l'énergie nécessaire à la condensation du perméat et au vide pour les procédés (64) .....	73
Figure 64 Comparaison des impacts obtenus avec les méthodes ReCiPe et IMPACT 2002+ (64) .....	74
Figure 65 Impact relatif de chaque procédé dans la production d'isobutanol à différentes concentrations (64) .....	76
Figure 66 Schéma du montage expérimental (65).....	78
Figure 67 Droite d'étalonnage.....	85
Figure 68 Chromatogramme de l'alimentation.....	86
Figure 69 Chromatogramme du perméat.....	87

# Liste des abréviations

Abréviation	Signification
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AIS	Anti-inflammatoire stéroïdien
API	Principe actif (Active Pharmaceutical Ingredient)
CAPEX	Dépenses d'investissement (CAPital EXpenditure)
CCC	Chromatographie à contre-courant (Counter-Current Chromatography)
COV	Composé organique volatil
DMAP	4-DiMéthylAminoPyridine
DoE	Plan d'expériences (Design of Experiments)
FC	Chromatographie flash (Flash Chromatography)
GTI	Impureté génotoxique (GenoToxic Impurity)
HBS	Solvant à haute température d'ébullition (High Boiling Solvent)
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
LBS	Solvant à faible température d'ébullition (Low boiling Solvent)
MeMS	Mésylate de méthyle (Methyl MeSylate)
OPEX	Dépenses d'exploitation (OPerational EXpenditure)
PES	Polyéthersulfone
PVDF	Polyfluorure de vinylidène
QbD	Quality by Design
QSP	Quantité suffisante pour
TFC	Membrane composite à couche mince (Thin Film Composite)
TNF	Facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor)
ToABr	Bromure de tétraoctylammonium (Tetraoctylammonium bromide)
UFC	Unité formant une colonie
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

# Nomenclature

Symbole	Signification	Unité
$\bar{A}$	Aire moyenne du pic	$\mu\text{V}.\text{min}^{-1}$
$C_A$	Concentration à l'alimentation	$\text{kg}/\text{m}^3$
$C_P$	Concentration au perméat	$\text{kg}/\text{m}^3$
$C_l$	Concentration limite en GTI	$\text{mg}.\text{L}^{-1}$
$D_i$	Coefficient de diffusion du composé i	$\text{m}^2.\text{s}^{-1}$
$D_{max}$	Dose quotidienne maximale en GTI	$\text{g}.\text{jour}^{-1}$
$Q_A$	Débit massique à l'alimentation	$\text{kg}.\text{s}^{-1}$
$Q_P$	Débit massique au perméat	$\text{kg}.\text{s}^{-1}$
$Q_R$	Débit massique au rétentat	$\text{kg}.\text{s}^{-1}$
$T_1$	Statistique du test de Grubbs pour la plus petite valeur de la série	-
$T_{crit}$	Valeur de référence de la table de Grubbs	-
$T_{glob}$	Statistique du test de Grubbs pour la globalité de la série	-
$T_n$	Statistique du test de Grubbs pour la plus grande valeur de la série	-
$\frac{dC_i}{dx}$	Gradient de concentration du composé i	$\text{kg}.\text{m}^{-3}.\text{m}^{-1}$
$\Delta P_i$	Différence de pression partielle transmembranaire	Bar
$\Delta P$	Différence de pression transmembranaire totale	Bar
$\phi$	Perméabilité	$\text{kg}.\text{s}^{-1}.\text{m}^{-2}.\text{m}.\text{Bar}^{-1}$
$A$	Surface membranaire	$\text{m}^2$
$C$	Concentration de l'espèce en solution	$\text{mol}.\text{m}^{-3}$
$J$	Densité de flux	$\text{kg}.\text{s}^{-1}.\text{m}^{-2}$
$P$	Perméance	$\text{kg}.\text{s}^{-1}.\text{m}^{-2}.\text{Bar}^{-1}$
$R$	Constante des gaz parfaits	$\text{J}.\text{mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$
$T$	Température	K
$TR$	Taux de rejet	-
$TTC$	Seuil de préoccupation toxicologique en GTI	$\mu\text{g}.\text{jour}^{-1}$
$e$	Epaisseur membranaire	m
$i$	Nombre d'ions issus de la décomposition de l'espèce en solution	-

$x$	Fraction du composé d'intérêt à l'alimentation	-
$y$	Fraction du composé d'intérêt au perméat	-
$\alpha$	Facteur de séparation	-
$\beta$	Facteur d'enrichissement	-
$\sigma$	Ecart-type des aires du pic	$\mu\text{V}.\text{min}^{-1}$

# Introduction :

L'industrie pharmaceutique a pour vocation de développer et fabriquer des médicaments à usage humain et animal. Les plus importantes sociétés du secteur sont classées en fonction de leur chiffre d'affaire dans le tableau 1.

*Tableau 1 Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2017 (1)*

Place	Nom de la société	Pays	Chiffre d'affaire Prix fabricant hors taxe (Mds\$)	Part de marché
1	Novartis	Suisse	54	5,3 %
2	Pfizer	Etats-Unis	51	5,0 %
3	Johnson & Johnson	Etats-Unis	49	4,8 %
4	Sanofi	France	45	4,4 %
5	Roche	Suisse	42	4,1 %
6	Merck & Co	Etats-Unis	42	4,1 %
7	GlaxoSmithKline	Royaume-Uni	39	3,8 %
8	Abbvie	Etats-Unis	35	3,5 %
9	Gilead Science	Etats-Unis	34	3,4 %
10	Lilly	Etats-Unis	28	2,8 %

Le marché pharmaceutique est particulièrement fragmenté. Il est composé d'un grand nombre de laboratoires possédant chacun une petite part de marché ; leur chiffre d'affaire s'établissant sur un petit nombre de spécialités pharmaceutiques. Seuls les big Pharma - les plus grandes sociétés pharmaceutiques - de par leur grand nombre de spécialités, et certaines valant très chères, possèdent une part du marché plus conséquente.

L'industrie pharmaceutique subit depuis plusieurs années une pression croissante de la part des autorités gouvernementales. Le développement du marché des génériques, la baisse de prix de nombreuses classes médicamenteuses (antiviraux spécifiques du VIH, antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, anti-TNF, IEC/sartans), voire leur déremboursement (rhume, toux, Alzheimer), ainsi que le durcissement des lois environnementales imposent désormais aux industriels un double défi : conserver leur compétitivité tout en limitant leur impact environnemental. (1)

Les procédés pharmaceutiques (séparation, purification, cristallisation...), grands consommateurs de produits chimiques et d'énergie contribuent à l'augmentation des niveaux d'émission des gaz à effet de serre et à la faible compétitivité des produits. Depuis le milieu des années 90, les nouvelles normes en matière d'énergie et d'environnement ont amené les industriels à repenser leur façon de produire et à progressivement adopter les principes de la chimie verte afin d'avoir des procédés à la fois plus performants et plus propres. (2,3)

La réduction de la consommation d'énergie et de l'empreinte carbone est devenu l'un des domaines prioritaires pour l'industrie pharmaceutique. Des entreprises telles que Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb, Allergan et Amgen ont réalisé d'importants investissements pour assurer la durabilité de leurs procédés et de leurs produits. Un grand nombre de firmes pharmaceutiques ont adopté un modèle intégré de production durable ainsi que des outils tels que l'analyse du cycle de vie et le « Triple bottom line » (évaluation de la performance de l'entreprise sous trois angles : social, environnemental, économique) afin de réduire leur impact écologique. (3)

Il est, cependant, plus aisé d'introduire un principe actif « écologique » sur les marchés moins réglementés que sur les marchés hautement réglementés en raison de l'obstacle que peut représenter l'obtention de l'autorisation de modifications du processus de fabrication. Ces barrières réglementaires, bien que garantes de la qualité du médicament, peuvent ainsi avoir pour effet pervers d'empêcher le développement de processus durable. (3)

Parmi les nouvelles technologies employées, la technologie membranaire revêt un rôle de premier plan. En effet, les membranes peuvent être utilisées pour des applications variées : élimination d'impuretés, purification de composés, recyclage de réactifs ou de solvants, traitement des effluents... Contrairement à des technologies de séparation concurrentes telles que la distillation utilisant l'énergie thermique liée à la vaporisation, la séparation membranaire repose sur l'énergie mécanique (pression), ce qui permet d'envisager la création de nouveaux procédés plus économiques et écologiques. Qui plus est, la technologie membranaire de par ses mécanismes et sa construction se révèle facile à utiliser et à intégrer aux différents niveaux d'un procédé existant. Cette omniprésence à toutes les étapes du procédé explique qu'elles peuvent représenter jusqu'à 40% de la consommation d'énergie et 60 à 80 % des coûts d'investissement et des coûts opératoires. (4)

Cette thèse a pour but de synthétiser l'intérêt de l'utilisation de deux technologies membranaires particulières dans l'industrie pharmaceutique : la nanofiltration et la pervaporation. Ces deux techniques, bien que basées sur la séparation membranaire, ont un principe de fonctionnement et des applications très différentes. Cette thèse se décline en quatre parties. La première synthétise les concepts de base de la séparation moléculaire, les deux suivantes illustrent les applications et l'intérêt technico-économico-environnemental de la nanofiltration et de la pervaporation dans l'industrie pharmaceutique, et la dernière partie expérimentale illustre l'une des applications de la nanofiltration.



# Partie 1 :

## La séparation moléculaire par membranes artificielles

Les membranes permettent de par leur structure semi-perméable (permsélective) une rétention des particules (Filtration) ou des solutés (Perméation sélective) contenues dans un solvant.

Il existe de nombreux types de membranes reposant sur des principes très différents : osmose inverse, pervaporation, nanofiltration, ultrafiltration ou microfiltration. Leur capacité à retenir certains types de composés plutôt que d'autres est basée sur leur configuration membranaire et leur porosité (figure 1).

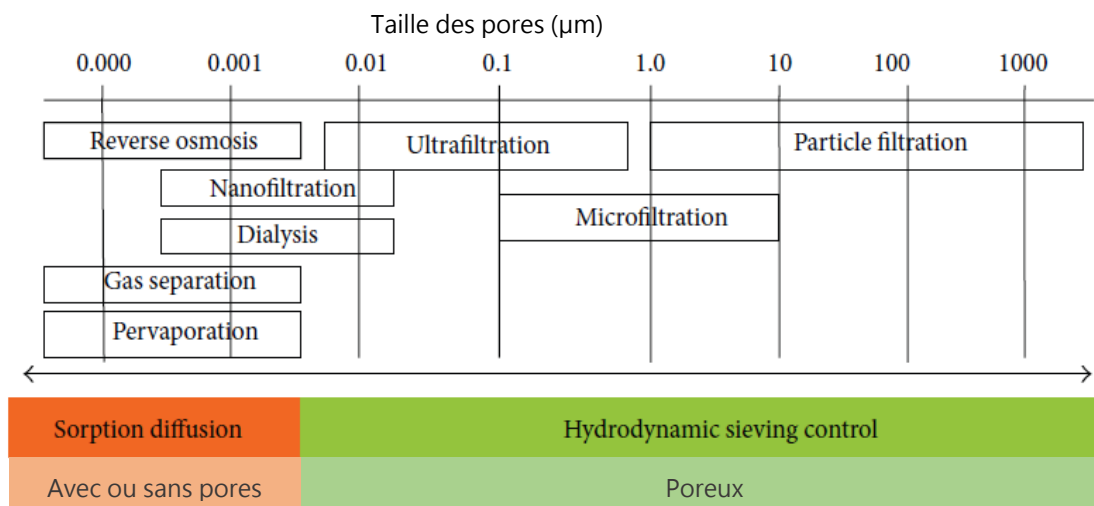


Figure 1 Positionnement des opérations de séparation par membrane relativement à la taille des pores (5)

L'industrie pharmaceutique utilise de manière prépondérante des mélanges liquides homogènes. Leur séparation nécessite des membranes capables de séparer de façon moléculaire ces milieux complexes. Cette thèse s'intéresse à ces membranes et tout particulièrement à deux technologies : la nanofiltration et la pervaporation. (6)

## 1. Théorie de la séparation membranaire

En configuration tangentielle, le flux d'alimentation se divise au niveau de la membrane en deux parties (figure 2) (4,7–9) :

- Le flux passant la membrane est appelé « perméat »
- Le flux retenu par la membrane est appelé « rétentat »

Le flux valorisé est selon les cas soit le perméat ou soit le rétentat.

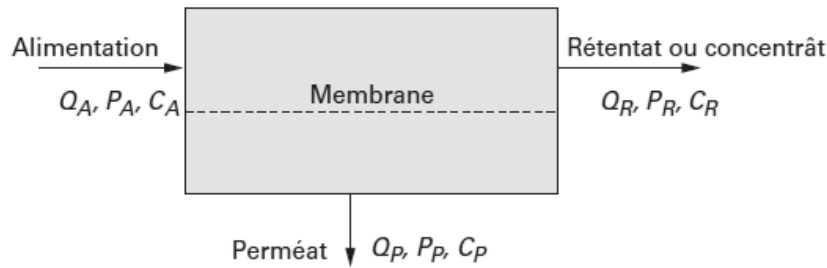


Figure 2 Schéma de principe d'un procédé de séparation membranaire en écoulement tangentiel (9,10)

Le flux de perméation (ou densité de flux) à travers la membrane est déterminé à l'aide de la relation suivante :

$$J = \frac{Q_P}{A}$$

Où :

$Q_P$  le débit massique de perméat

$A$  : la surface membranaire

Le flux de perméation à travers une membrane est proportionnel à la force motrice appliquée. L'équation qui permet de relier le flux de matière à la force motrice est la suivante :

$$\text{Densité de flux} = \frac{\text{Perméabilité}}{\text{Épaisseur de membrane}} \times \text{Force motrice} \quad [\text{kg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}]$$

Où la perméabilité est un coefficient phénoménologique qui représente l'ensemble des contributions de différents mécanismes.

Il est également possible d'utiliser la perméance au lieu de la perméabilité. Ce paramètre découle de la perméabilité et est déterminé par la formule suivante :

$$P = \frac{\pi}{z} = \frac{Q_P}{A \times \Delta P} \quad [\text{kg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{bar}^{-1}]$$

Ce paramètre est d'intérêt industriel car il permet d'évaluer l'intérêt de membranes industrielles dont les épaisseurs de couches actives sont en général inconnues.

## 1.1. Performance de séparation

La performance d'une technique séparative à membrane (4,6,8) s'évalue à partir de :

- La perméabilité ou la perméance qui conditionne la productivité de l'opération
- Le taux de rejet ou le facteur d'enrichissement qui mesurent l'efficacité de la membrane à retenir certains solutés

Les différents paramètres servant à décrire la performance de la séparation membranaire sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 Performance d'une technique séparative à membrane (8–10)

La nanofiltration	La pervaporation
<b>Productivité de la séparation</b>	
Perméabilité : $\wp$	
$J = \frac{\wp}{e} \times \Delta P$	$J = \frac{\wp}{e} \times \Delta p_i$
Perméance : $P$	
$J = P \times \Delta P$	$J = P \times \Delta p_i$
Avec $J$ : le flux de perméation, $e$ : l'épaisseur de la membrane, $\Delta P$ la différence de pression transmembranaire totale, et $\Delta p_i$ la différence de pression partielle transmembranaire	
<b>Efficacité de la séparation</b>	
Taux de rejet <sup>1</sup>	Facteur d'enrichissement
$TR = 1 - \frac{C_P}{C_A}$	$\beta = \frac{C_P}{C_A}$
Avec : $C_P$ la concentration du composé d'intérêt au perméat et $C_A$ la concentration du composé d'intérêt à l'alimentation	
Le facteur de séparation : $\alpha$	
$\alpha = \frac{y(1-x)}{x(1-y)}$	
Avec : $y$ la fraction du composé d'intérêt au perméat et $x$ la fraction du composé d'intérêt à l'alimentation	

La performance du procédé peut être limitée par un phénomène d'accumulation de matière sur la membrane au cours du temps appelé « encrassement ».

## 1.2. Modèles de transport membranaire

En fonction du type de membrane (poreux/non-poreux), trois modèles sont principalement utilisés pour décrire le mécanisme de la perméation (9,10) : le modèle d'écoulement en milieu poreux, le modèle d'adsorption-diffusion et le modèle de solution-diffusion.

### 1.2.1. Modèle d'écoulement en milieu poreux

Dans ce modèle, les molécules sont poussées par la pression totale à travers les pores. La séparation survient à travers différents phénomènes :

- L'exclusion stérique, lorsque certaines molécules ne peuvent pas entrer dans les pores à cause de leur taille, alors que d'autres oui (figure 3).

<sup>1</sup> Un taux de rejet de 1 signifie que le soluté est complètement retenu par la membrane (concentration dans le perméat  $C_P = 0$ ) alors qu'un taux de rejet de 0 correspond à un soluté non retenu ( $C_P = C_R$ )

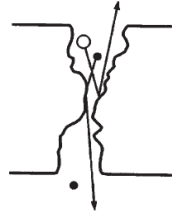


Figure 3 Exclusion de taille (4)

- La diffusion de Knudsen, où les molécules qui diffusent entrent en collisions avec les parois des pores, entraînant leur adsorption momentanée puis leur désorption dans une direction aléatoire. Plus la taille de la molécule est proche de celle du pore, plus ce phénomène s'accroît (figure 4).

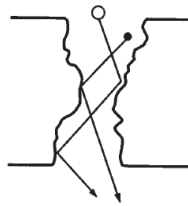


Figure 4 Diffusion de Knudsen (4)

- La diffusion en milieux visqueux (écoulement de Poiseuille) car le flux traverse le pore à vitesse faible, ce qui lui confère un comportement laminaire. L'équation de Hagen-Poiseuille permet de définir ce flux :

$$J = \frac{\varepsilon \times r^2}{8 \times \mu \times \tau} \frac{\Delta P}{\Delta x}$$

Où :

$J$  = flux traversant la membrane [ $m^3 \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$ ]

$\varepsilon$  = porosité de la membrane [-]

$\tau$  = tortuosité [-]

$\mu$  = viscosité (Pa.s)

$r$  = rayon des pores (m)

$\Delta P$  = différence de pression entre les deux côtés de la membrane (Pa)

$\Delta x$  = épaisseur de la membrane (m)

Cette équation dérive de la loi de Darcy :

$$J_i = K C_i \frac{dP}{dx}$$

Où :

$\frac{dP}{dx}$  : le gradient de pression au sein du milieu poreux

$C_i$  : concentration du composé  $i$

$K$  : coefficient de perméabilité de Darcy, caractérisant la nature poreuse du milieu

Cette formule met en évidence le fait que les propriétés de la membrane (porosité, taille de pore, tortuosité) ainsi que les caractéristiques du milieu (température, viscosité) concourent à déterminer le transport à travers la membrane.

La perméabilité est liée à la taille et à la densité des pores, mais aussi à l'épaisseur de la couche sélective, comme le montre la loi de Poiseuille. Les hautes perméabilités sont donc obtenues, pour une taille de pore ou une sélectivité donnée, par la réalisation d'une couche sélective extrêmement fine.

Le modèle de l'écoulement en milieu poreux s'applique avec des membranes poreuses à la nanofiltration, en milieu aqueux ou organique, et à la pervaporation avec des membranes inorganiques qui par essence sont poreuses : zéolithes, céramiques. (7,10,11)

#### 1.2.2. Modèle de solution-diffusion

Dans ce modèle, les molécules se dissolvent dans le matériau de la membrane (Absorption), puis diffusent à travers la couche dense sélective de la membrane en fonction du gradient d'activité du composé considéré, le plus souvent sa concentration ou sa pression partielle. Les molécules sont séparées en fonction de leur solubilité et de leur diffusion dans la membrane. (10,11) Le phénomène de désorption est par hypothèse supposé comme non limitant. A noter qu'en régime permanent, il n'y a pas d'accumulation de matière dans la membrane, donc aucune étape de régénération n'est à prévoir.

Le flux  $J_i$  du composé  $i$  s'exprime par la première loi de Fick comme suit :

$$J_i = -D_i \frac{dC_i}{dx}$$

Où :

$D_i$  : coefficient de diffusion du composé  $i$  [ $m^2 \cdot s^{-1}$ ]

$\frac{dC_i}{dx}$  : gradient de concentration du composé  $i$  [ $kg \cdot m^{-3} \cdot m^{-1}$ ]

Le modèle de solution-diffusion s'applique à l'osmose inverse, à la pervaporation et à la nanofiltration en milieu organique avec des membranes denses.

#### 1.2.3. Modèle d'adsorption-diffusion

Les composées s'adsorbent sur les parois des pores. Les molécules adsorbées sont mobiles et peuvent se déplacer par un processus de diffusion en surface à travers la membrane selon la loi de Fick (figure 5). L'adsorption sélective des molécules dans le matériau membranaire est responsable de la sélectivité de la séparation.

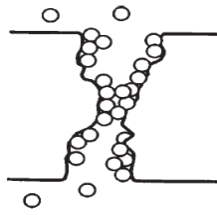


Figure 5 Adsorption-diffusion (4)

Le modèle d'adsorption-diffusion s'applique à la nanofiltration, et à la pervaporation avec des membranes inorganiques. (12)

#### 1.2.4. Comparaison des modèles

La différence entre ces modèles réside dans la taille relative et la permanence des interstices au sein de la membrane. Pour le modèle solution-diffusion, les éléments volumiques libres dans la membrane sont des espaces sub-nanométriques entre les chaînes polymères provoqués par leur mouvement thermique. Ces éléments de volume apparaissent et disparaissent en accord avec la température (loi d'Arrhénius) et la concentration locale des perméants diffusant dans la membrane. Pour le modèle d'écoulement en milieu poreux et le modèle d'adsorption-diffusion, les éléments volumiques libres (pores) sont relativement grands et fixes, et ne fluctuent pas en position ou en volume. Ces pores sont généralement connectés les uns aux autres mais de tortuosité souvent méconnue. (10,11)

### 1.3. Notion de pression osmotique et d'osmose inverse

L'osmose est le passage spontané de l'eau, à travers une membrane semi-perméable, du milieu le moins concentré vers le milieu le plus concentré. Cette membrane est qualifiée de « semi-perméable » car elle laisse passer l'eau tout en retenant les solutés.

Le passage de l'eau à travers la membrane entraîne une inégalité de niveau entre les deux solutions. La différence de pression qui en résulte finit par arrêter la migration. Ce phénomène est l'équilibre osmotique, et la différence de pression est appelée la pression osmotique (figure 6).

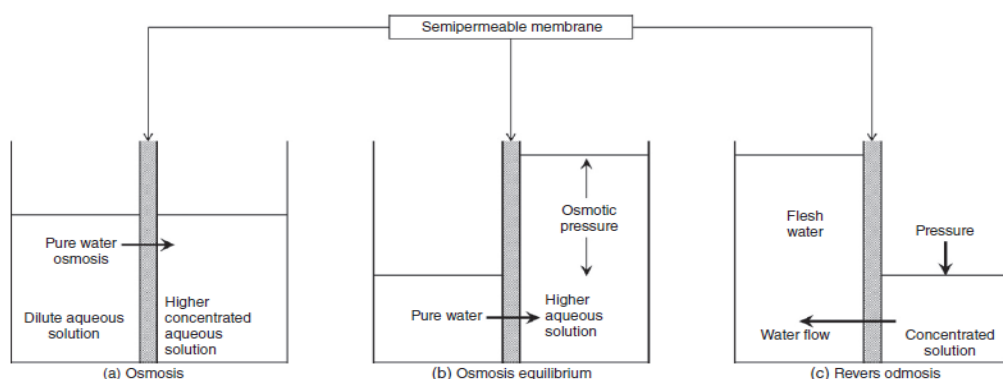


Figure 6 Principe de la pression osmotique et de l'osmose inverse (4)

Cette pression osmotique varie en fonction de la température et de la concentration de la solution aqueuse selon la formule suivante :

$$\pi = i C R T$$

Où :

$i$  : nombre d'ions issus de la décomposition de l'espèce en solution  $[-]$

$C$  : concentration de l'espèce en solution  $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$

$R$  : constante des gaz parfait  $[\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}]$

$T$  : température  $[\text{K}]$

L'osmose inverse consiste à forcer l'eau du côté où la concentration est la plus élevée à traverser une membrane semi-perméable pour aller vers le côté à la concentration inférieure en appliquant une pression correspondante à la pression osmotique. (4,6)

## 1.4. Ecoulements frontal et tangentiel

Lors d'une séparation frontale, le flux à traiter est perpendiculaire à la membrane. Ce mode de fonctionnement entraîne une accumulation progressive de matière sur la membrane, ce qui diminue le débit de séparation.

Ce problème de colmatage peut être limité en utilisant un écoulement tangentiel (

figure 7). Ce mode de fonctionnement est très répandu à l'échelle industriel car il a l'avantage de limiter le dépôt des espèces (particules, molécules, ions) sur la membrane mais il entraîne aussi une consommation d'énergie plus importante pour la circulation du fluide d'alimentation.

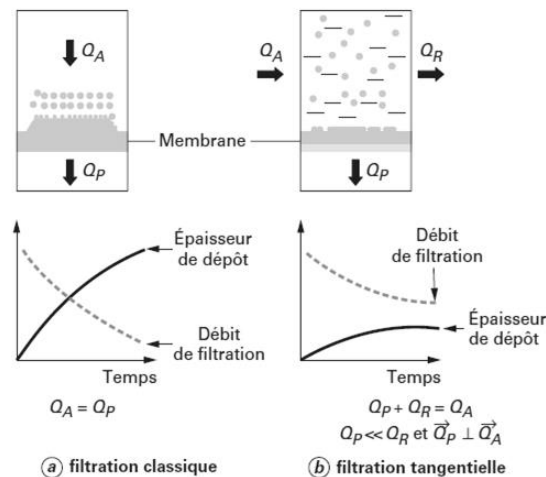


Figure 7 Comparaison entre séparation frontale et tangentielle (11)

Il existe une alternative permettant de limiter les coûts sur la séparation de gros volumes. La séparation frontale peut être couplée à des rétro lavages réguliers. Ces derniers consistent en l'inversion périodique du sens de la différence de pression transmembranaire (toutes les dix minutes à toutes les heures) pendant une durée très courte (quelques dizaines de secondes) afin de retirer une partie de la matière déposée sur ou dans la membrane (11,12).

## 2. Classification des membranes de séparation moléculaire

Il existe plusieurs types de procédés membranaires (4,6,8) : ceux basés sur la pression transmembranaire totale et ceux basés sur la diffusion ou la migration.

### 2.1. Procédés de séparation basés sur la pression transmembranaire totale.

#### 2.1.1. La nanofiltration

Le diamètre moyen des pores est compris entre 0,5 nm et 2 nm et la pression transmembranaire entre 5 et 25 Bar à cause de la forte pression osmotique et des résistances membranaires. Son seuil de coupure (cut-off), c'est-à-dire le soluté de plus bas poids moléculaire retenu à 90% par la membrane, varie en fonction des modèles entre 150 et 1000 Dalton.

#### 2.1.2. L'osmose inverse

Ces membranes sont denses, sans pores et permettent le passage de l'eau tout en retenant les molécules. Son seuil de coupure varie entre 0 et 150 Dalton.

### 2.2. Procédés de séparation basés sur la diffusion ou la migration.

#### 2.2.1. La dialyse

Le transfert du soluté à travers la membrane est effectué par diffusion et est proportionnel à la différence de concentration entre les deux côtés de la membrane.

#### 2.2.2. L'électrodialyse

Les membranes d'électrodialyse permettent de séparer les constituants en fonction de leurs charges ioniques. Elles sont constituées de résine échangeuse d'ions possédant des charges fixes ( $\text{PO}_3^{2-}$ ,  $\text{COO}^-$ ,  $\text{NR}^{3+}$ ,  $\text{PR}^{3+}$ ). Sous l'impulsion d'un champ électrique, les particules chargées négativement et positivement vont, respectivement, franchir la membrane anionique et la membrane cationique, tandis que les particules non chargées demeurent dans le compartiment initial.

#### 2.2.3. La pervaporation

Le mot « pervaporation » est la contraction des deux phases mises en œuvre lors de ce procédé : « perméation » du perméat à travers la membrane et son « évaporation » dans la phase vapeur.

Le transport sélectif à travers une membrane est réalisé par un processus en trois étapes comme le montre la figure 8 :

- La dissolution partielle des composants de l'alimentation dans la membrane en contact avec le mélange liquide. Cette étape de sorption est généralement sélective et assure un premier enrichissement du perméat. Il définit également la concentration des espèces



absorbées à l'interface amont de la membrane et donc les gradients de potentiel chimique pour le transfert de masse.

- La diffusion des espèces absorbées à travers la membrane de pervaporation en fonction de leurs gradients de potentiel chimiques. La diffusion est l'étape limitante pour le transfert de masse global. L'étape de diffusion peut également grandement contribuer à la sélectivité globale de la pervaporation, en particulier lorsque les différents composants de l'alimentation ont des tailles moléculaires très différentes.
- La désorption rapide des espèces imprégnées du côté de la membrane en aval. Le perméat est alors vaporisé sous vide et reconstitué par condensation sur un plateau froid. Cette dernière étape est généralement considérée comme non limitante et le transfert de masse par pervaporation est donc principalement régit par les étapes de sorption et de diffusion.

La perméabilité et la sélectivité sont donc dues aux différences de solubilité et de diffusivité des perméants dans la membrane, ainsi qu'à leur volatilité relative.

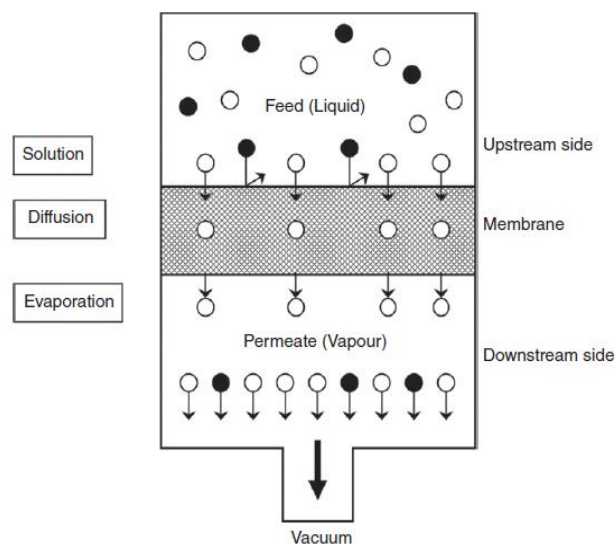


Figure 8 Schéma du principe de la pervaporation (4)

La progression du liquide dans la membrane s'accompagne d'un appauvrissement en composé, ainsi que d'un abaissement de température dû à la vaporisation du perméat. Cette énergie de vaporisation devra donc être compensée par l'apport de chaleur au système afin de poursuivre la séparation.

La pervaporation peut être appliquée à des mélanges difficiles à séparer par distillation. En effet, elle permet de fractionner les azéotropes en jouant le rôle d'un tiers corps non volatil. Elle est donc notamment utilisée pour la séparation de mélanges azéotropiques, de mélanges à point d'ébullition proche et d'isomères structuraux. (4,13–15)

## 2.3. Comparaison des techniques membranaires

Chaque technique membranaire possède, de par le diamètre de ses pores, des composés cibles spécifiques. L'industriel devra donc choisir la technique en fonction de la nature de l'espèce d'intérêt. Dans le tableau 3 sont résumés les différents procédés membranaires ainsi que leurs concurrents technologiques. (13,14)

Tableau 3 Comparaison des différentes techniques membranaires (13,14)

	Pervaporation	Osmose inverse	Nanofiltration
Diamètre pores (nm)	Poreux ou non	Non poreux	Poreux ou non
Espèces retenues (masse moléculaire)	Fonction des interactions membranaires	0-150 Da	150-1000 Da
Mécanisme de transfert	Solution-diffusion OU milieu poreux (si membranes inorganiques)	Solution-diffusion	Solution-diffusion OU milieu poreux
Pression appliquée (bar)	0,3 à 2	30 à 80	10 à 40
Débit spécifique ( $L \cdot h^{-1} \cdot m^{-2}$ )	10 à 60	10 à 60	50 à 100
Procédés concurrents	Electrodialyse Echange d'ions Distillation	Evaporation Electrodialyse Echange d'ions	Echange d'ions Chromatographie Distillation

## 3. Structures et matériaux

Les applications particulières d'une membrane découlent de sa structure (figure 9) et de sa composition qui lui confèrent un certain nombre de points forts et de points faibles (6).

### 3.1. Structures des membranes

Les membranes peuvent posséder des structures très différentes : symétriques, asymétriques, composites (figure 9). Elles disposent, cependant, toutes d'une couche active (ou sélective ou peau), plus ou moins étendue, responsable de la sélectivité de la membrane.

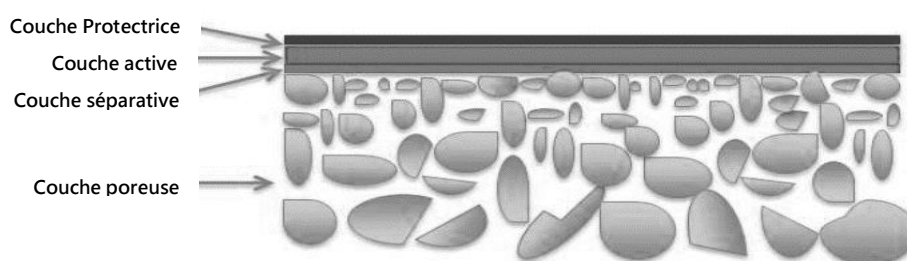


Figure 9 Schéma de la structure d'une membrane composite TFC (16)

### 3.1.1. Les membranes symétriques ou isotropes

Les membranes symétriques sont composées d'un matériau ayant une porosité homogène dans toute l'épaisseur de la membrane. Elles peuvent être denses, autrement dit avec une absence de pores, ou bien poreuses. Pour ce type de membrane, la couche sélective est formée par l'ensemble de l'épaisseur.

### 3.1.2. Les membranes asymétriques ou anisotropes

A contrario, les membranes asymétriques présentent une porosité variable dans l'épaisseur de la membrane. On distingue alors deux parties bien distinctes : la peau et la sous-couche poreuse.

La peau (ou couche active) est la partie sélective de la membrane. Elle présente une faible porosité avec des petits pores. Son épaisseur est très faible (10 à 100 nm), ce qui lui permet d'associer sélectivité et perméabilité.

La sous-couche poreuse quant à elle forme la plus grande partie de la membrane. Sa porosité est souvent importante et associée à des pores de grandes dimensions. Cette partie n'influe pas sur la sélectivité et la perméabilité de la membrane mais a pour rôle d'assurer la résistance mécanique de la membrane.

### 3.1.3. Les membranes composites

Les membranes composites (TFC-Thin Film Composite) sont des assemblages de plusieurs couches de matériaux possédant des propriétés physico-chimiques différentes. Elles ont été développées afin de diminuer l'épaisseur de couche sélective pour obtenir une plus grande perméabilité. Les couches subalternes présentent une porosité croissante afin de garantir la tenue mécanique de l'ensemble.

Ce sont les membranes les plus répandues dans l'industrie pharmaceutique car elles peuvent être adaptées à la plupart des situations.

## 3.2. Les types de matériaux

Les matériaux membranaires doivent être en mesure de résister aux conditions de pression et de température mises en œuvre lors du procédé et aux caractéristiques chimiques du fluide utilisé.

Il existe deux grandes catégories de matériaux : les membranes organiques ou polymères et les membranes minérales. Les membranes les plus utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour la séparation liquide-liquide sont en polymère. La liste des principaux polymères utilisés dans les membranes est établie dans le tableau 4.

Tableau 4 Principaux polymères organiques utilisés pour la couche active des membranes (4,6)

Matériau	Type d'application		
	Nanofiltration	Osmose inverse	Pervaporation
Acide polyméthacrylique			x
Alginate de sodium			x
Cellulose (acétate)	x	x	x
Cellulose (carboxyméthyl)			x
Cellulose (triacétate)		x	
Polyacrylonitrile (PAN)			x
Polyamide	x	x	x
Polychlorure de vinyle (PVC)			x
Polydiméthylsiloxane (PDMS)	x	x	
Polyimide/polyimide sulfoné	x	x	
Alcool polyvinylique (PVA)	x	x	x
Polyvinylpyrrolidone (PVP)			x

Les membranes minérales possèdent de nombreux avantages comparés aux membranes organiques. Elles présentent une stabilité supérieure de par une absence de compaction sous la pression ou de gonflement dans les solvants organiques. Les pressions de fonctionnement sont moindres que pour les membranes polymères. Elles ne présentent pas de risque de lixiviation du fait de l'absence de charges interstitielles, et leur étanchéité et leur nettoyage sont facilités.

Cependant, elles présentent également certains inconvénients. Leur mise à l'échelle est plus difficile et leurs matériaux sont moins variés, ce qui peut entraîner des problèmes pour utiliser ces membranes dans certains cas. Par exemple, les membranes à base d'hydroxydes métalliques sont par nature hydrophiles et donc peu appropriées pour les solvants apolaires. Elles sont également plus fragiles et le seuil de coupure est significativement plus grand que celui des membranes en polymères. Enfin, les membranes minérales demeurent plus chères, plus encombrantes et plus lourdes que leurs homologues en polymère.

Il existe une troisième alternative : les membranes composites (connues également sous le nom de membranes à matrice mixte). Elles présentent une stabilité mécanique renforcée par rapport aux membranes céramiques. Elles peuvent combiner les avantages des membranes polymères et des membranes inorganiques. Il est ainsi possible d'améliorer les propriétés de la membrane afin qu'elle dispose des propriétés souhaitées (bonne stabilité au solvant, rejet élevé et haut débit, stabilité mécanique améliorée).

Dans le tableau 5 sont résumées les avantages et inconvénients des membranes organiques et minérales.

Tableau 5 Comparaison des avantages et inconvénients des grandes classes de matériaux (6)

Matériau	Organique	Minéral
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grande variété de taille de pores</li> <li>- Grande variété de géométrie</li> <li>- Faible coût</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabilité thermique (<math>T &gt; 300^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>- Stabilité chimique</li> <li>- Résistance aux solvants</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible stabilité thermique</li> <li>- Faible stabilité chimique</li> <li>- Faible résistance aux solvants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût</li> <li>- N'existe pas pour des tailles de pores inférieures à 5 Å</li> <li>- Fragile</li> <li>- Peu compact et lourd</li> </ul>

Les trois types de résistance à prendre en compte pour une membrane sont :

- La résistance chimique, en fonction de la nature du fluide filtré (pH, oxydant...) et des nettoyages mis en œuvre pour le colmatage et la désinfection.
- La résistance thermique
- La résistance mécanique, qui dépend du matériau, de la structure de la membrane et de sa géométrie.

### 3.3. Géométrie

Il existe deux grands types de géométrie : les membranes planes et les membranes cylindriques qui comprennent les membranes tubulaires et les membranes en fibres creuses. (6)

#### 3.3.1. Les membranes planes et spiralées

Ces membranes ont une structure plane (figure 10) utilisée en l'état ou qui peut être enroulée autour d'un axe dans les modules spiralés.

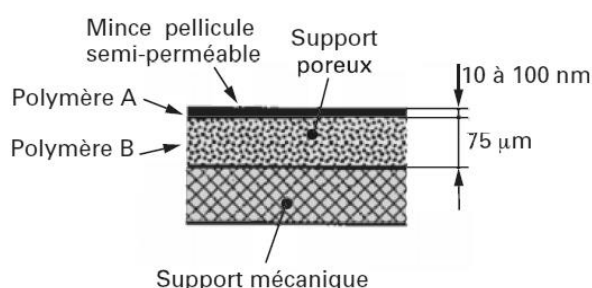


Figure 10 Structure d'une membrane organique plane (6)

#### 3.3.2. Les membranes tubulaires

Les membranes tubulaires sont inorganiques et présentent une géométrie cylindrique avec un diamètre excédant le centimètre (figure 11). Cette famille regroupe également les membranes capillaires dont le diamètre est compris entre 3 et 10 millimètres.

Elles peuvent être monocanaux ou multicanaux, et sont constitués d'un support poreux sur lequel est déposé la couche active.

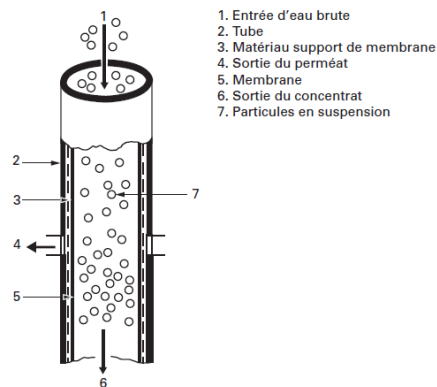


Figure 11 Membrane tubulaire monocanal (17)

### 3.3.3. Les membranes en fibres creuses

Les membranes en fibres creuses industrielles sont uniquement fabriquées en matériaux organiques. Elles sont autosupportées (pas de couche support) et elles sont généralement composées d'un seul matériau.

Sur ces membranes, la peau peut être située sur la face interne, sur la face externe, ou sur les deux côtés (double peau). Pour une peau interne, l'alimentation se fera à l'intérieur de la fibre et le perméat sera récupéré à l'extérieur ; pour une peau externe, ce sera l'inverse. (6)

## 3.4. Modules

Dans la pratique, les membranes sont rassemblées au sein d'une unité fonctionnelle appelée module. Il en existe quatre grands types : les modules plans, spiralés, tubulaire et à fibres creuses. Leur type est étroitement lié à la géométrie des membranes.

### 3.4.1. Modules plans

Les modules plans regroupent des membranes planes disposées dans un agencement de type filtre-pressé décrit dans la figure 12.

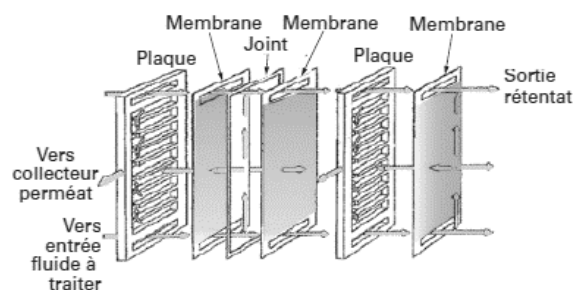


Figure 12 Montage de type filtre-pressé (6)

Chaque unité élémentaire est composée de quatre parties : un espaceur côté alimentation, une première membrane, un espaceur côté perméat, et une deuxième membrane.

Comme présenté dans la figure 13, la circulation des fluides se fait de la manière suivante : le fluide à traiter est alimenté au niveau de l'espaceur d'alimentation. Le perméat traverse la membrane et est récolté dans l'espaceur perméat alors que le rétentat ressort au niveau de l'espaceur d'alimentation.

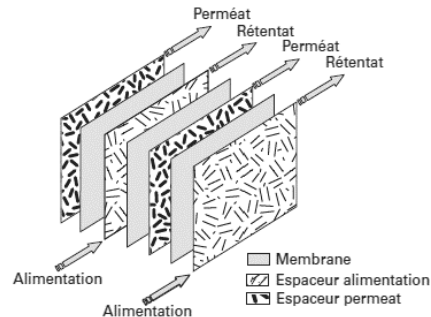


Figure 13 Schéma de circulation des fluides dans un module plan (6)

Les membranes généralement utilisées dans ce type de module sont organiques ; et des joints assurent l'étanchéité entre les différents compartiments. L'assemblage de ces unités élémentaires permet d'ajuster facilement la surface d'échange et d'aisément remplacer les membranes. Néanmoins, ce système nécessite un espace au sol important et un investissement relativement élevé. (6)

### 3.4.2. Modules spiralés

Les modules spiralés sont constitués d'un assemblage d'unités élémentaires enroulées en spirale. Comme pour les modules plans, les unités élémentaires comprennent un espaceur d'alimentation, une membrane, un espaceur de perméat, et une deuxième membrane. Seules les membranes organiques présentent la flexibilité nécessaire pour être enroulées.

Le fluide à traiter est alimenté sur le côté du module au niveau des espaceurs d'alimentation. Le perméat est collecté dans les espaceurs perméat en suivant une spirale jusqu'au tube de collecte central. Le rétentat traverse le module par les espaceurs d'alimentation et ressort de l'autre côté du module (figure 14).

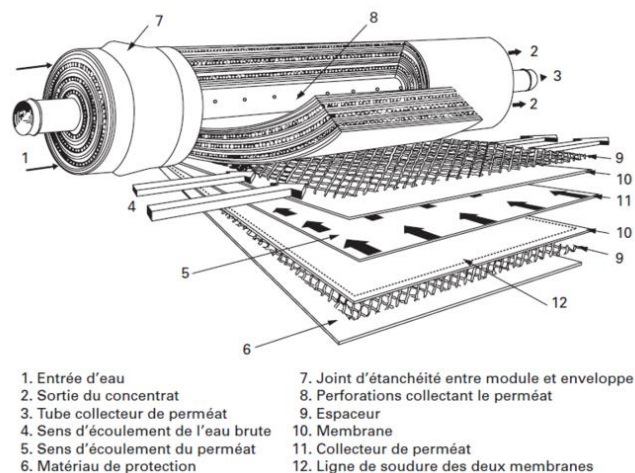


Figure 14 Module spiralé (18)

Ce système présente un espace au sol réduit et un coût d'investissement relativement faible. Cependant, il est sensible au colmatage de par la présence d'espaceur, et il est difficile à nettoyer donc son utilisation nécessite un prétraitement du fluide.(6)

### 3.4.3. Module tubulaire

Ces modules sont composés de membranes tubulaires dont le diamètre interne est de l'ordre du centimètre. Ils sont composés soit de tubes uniques assemblés à l'aide de joints, soit de monolithes composés de plusieurs tubes. Ces modules sont construits autour de membranes minérales ou polymères.

La partie sélective est située à l'intérieur des tubes. L'alimentation est faite à un bout du module et le fluide circule à l'intérieur des tubes ; le rétentat ressortant à l'autre bout. Le perméat traverse la membrane et ressort à l'extérieur du tube (figure 15).

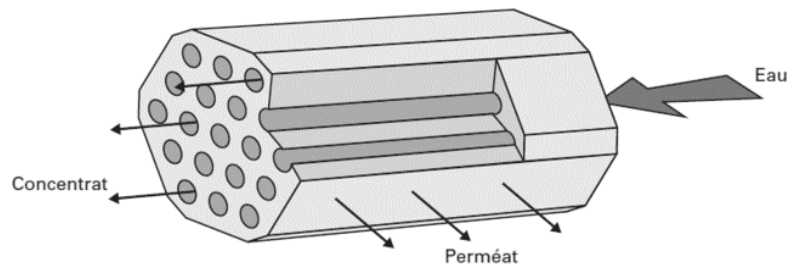


Figure 15 Module tubulaire (17)

Ce système accepte des fluides chargés en grosse particules, et il est facilement nettoyable. Néanmoins, sa compacité est très faible, et il nécessite un investissement élevé. (6)

### 3.4.4. Modules à fibres creuses

Ces modules sont composés de nombreuses fibres creuses (entre 50 et 5000). Les fibres sont assemblées dans un carter ; et l'étanchéité est assurée par collage (figure 16).

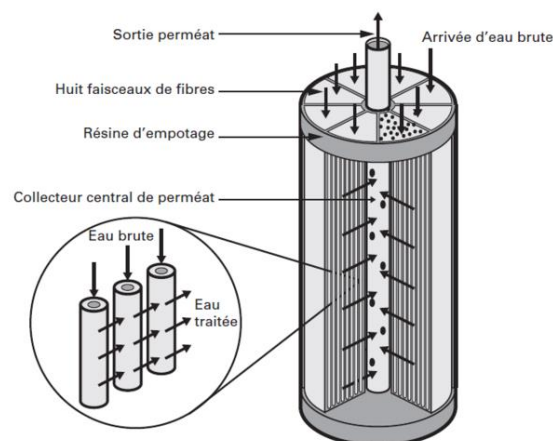


Figure 16 Module à fibres creuses (19)

Ils présentent une forte compacité et un coût d'investissement faible ; mais ils nécessitent un prétraitement du fluide car ils sont sensibles au colmatage.(6)



### 3.4.5. Comparaison des caractéristiques des différents modules

Les modules présentent des caractéristiques et des coûts différents en fonction de leur type (tableau 6).

Tableau 6 Performance comparée des différents modules (6)

Géométrie	Plane	Spiralée	Tubulaire	Fibres creuses
Coût d'investissement (US\$/m <sup>2</sup> )	50 à 200	5 à 100	50 à 200	5 à 20
Coût énergétique (pompage)	Moyen	Faible	Important	Faible
Diamètre hydraulique (mm)	1 à 5	0,8 à 1,2	12 à 20	0,1 à 1
Compacité (m <sup>2</sup> /m <sup>3</sup> )	100 à 400	300 à 1000	10 à 300	1000 à 15000
Remplacement des membranes	Membrane par membrane	Module entier	Tube par tube	Module entier
Prétraitement	Moyen	Moyen	Faible	Moyen (filtration interne/externe) Moyen à faible (filtration externe/interne)
Nettoyage	Bon	Difficile à moyen	Excellent	Moyen
Matériaux	Tous matériaux	Polymères	Tous matériaux	Polymères

Le choix par l'industriel sera issu d'un compromis entre le coût acceptable (CAPEX et OPEX) et la compacité souhaitée.

## 4. Préparation des membranes

### 4.1. Principe

Il existe de nombreuses méthodes de fabrication de membranes. En fonction du type et de la structure souhaitée, la membrane sera créée de manière différente (figure 17).

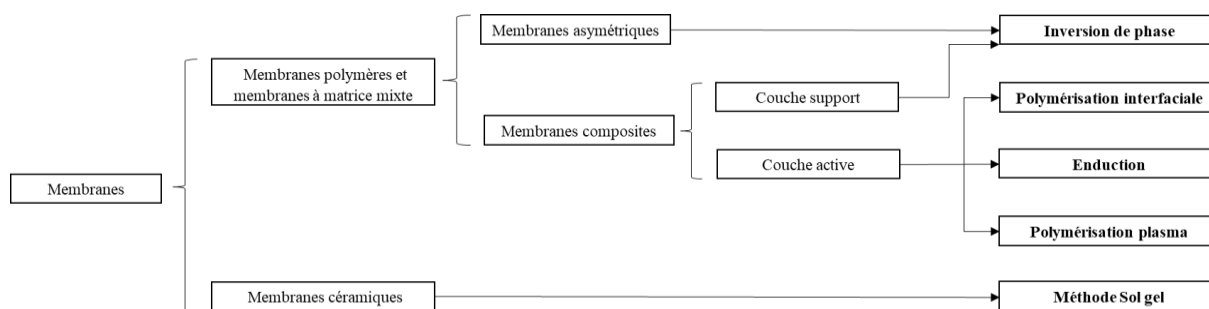
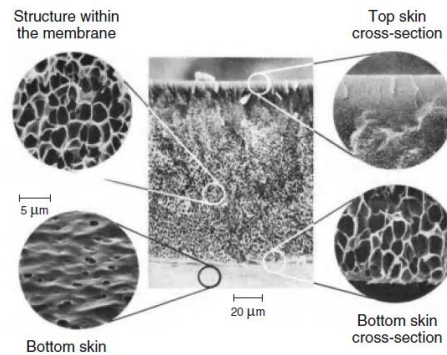


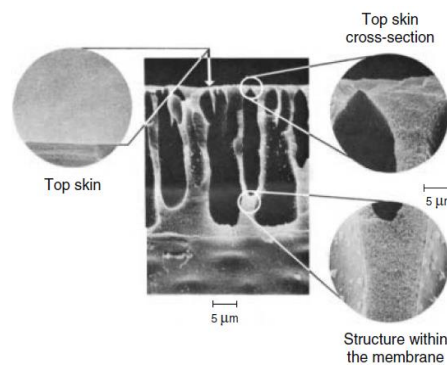
Figure 17 Méthodes de préparation des membranes (20)

Seule l'inversion de phase et la polymérisation interfaciale seront détaillées ici car ce sont les procédés majoritairement utilisés pour la conception des membranes composites utilisées dans l'industrie pharmaceutique. (6,20)

Les membranes issues de ces procédés de fabrication peuvent avoir deux aspects différents en fonction de la concentration en polymère : un aspect « mousse » (figure 18) ou un aspect en « doigt de gant » (figure 19).



*Figure 18 Structure membranaire (aspect mousse) (10)*



*Figure 19 Structure membranaire (aspect en doigt de gant) (10)*

## 4.2. Inversion de phase

La fabrication de membranes par inversion de phase est la principale méthode industrielle. Elle permet de fabriquer des membranes organiques et ne s'applique qu'aux polymères solubles dans au moins un solvant.

### 4.2.1. Principe

Après dissolution du polymère dans un solvant, la solution homogène de polymère obtenue - le collodion - est coulée afin de lui donner sa forme. Le coulage s'effectue sur un support pour la formation des membranes planes ou par extrusion pour les fibres creuses (figure 20).

L'inversion de phase est ensuite déclenchée en changeant l'état thermodynamique du collodion : soit en changeant la température, soit en mettant le collodion en présence de non-solvant. A la suite de cet échange thermique ou de matière, le polymère se retrouve dans un milieu dans lequel

il n'est plus soluble. Une séparation de phase se produit alors conduisant à la formation de deux phases :

- Une phase riche en polymère qui donnera, après solidification, la membrane ;
- Une phase pauvre en polymère qui donnera les pores.

La membrane subit ensuite une étape de coagulation puis un lavage afin de la débarrasser des traces de solvant (6,10).

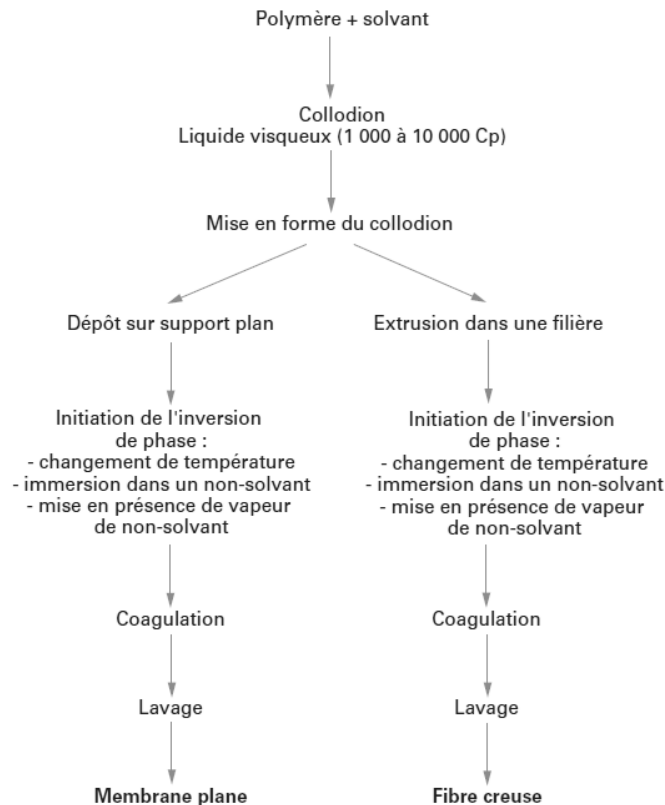


Figure 20 Fabrication des membranes par inversion de phase (6)

Dans le cas des fibres creuses, un fluide interne est coextrudé avec le collodion. Celui-ci a pour rôle d'éviter la fermeture du tube liquide de collodion sous l'effet des tensions interfaciales. Il peut s'agir d'un solvant ou d'un non-solvant du polymère ; dans ce second cas, son rôle est donc double (coagulant et liquide interne).

Il est possible d'obtenir toute la gamme de taille de pores à l'aide de cette technique (de la microfiltration à l'osmose inverse).

Les caractéristiques finales (épaisseur, porosité, taille des pores, structure interne) de la membrane dépendent d'un grand nombre de paramètres (6) :

- Choix du ternaire solvant / polymère / non-solvant ;
- Composition du collodion initial ;
- Ajout d'agents porogènes (PVP, PEG, LiCl...)

Appliquée à la formation de fibres creuses avec des filières adaptées, cette méthode est très économique et permet de fabriquer des membranes multicouche « au kilomètre ».

#### 4.2.2. Aspect thermodynamique

Deux méthodes sont utilisées pour déclencher l'inversion de phase : le changement de température à composition constante et le changement de composition.

##### 4.2.2.1. Inversion de phase par changement de température à composition constante

Cette méthode est réservée aux polymères difficilement solubles à température ambiante tels que le polyéthylène, le polypropylène ou le polydifluorure de vinyle. (10)

Le polymère est solubilisé dans un solvant à haute température pour former une solution homogène. La solution est ensuite refroidie jusqu'à la température choisie, au-dessus de sa limite de solubilité. La séparation de phase commence, donnant deux phases liquides. Le refroidissement continue jusqu'à ce que le mélange entre dans une région solide / liquide. La phase riche en polymère formée au contact du non solvant se solidifie alors formant la membrane (figure 21).

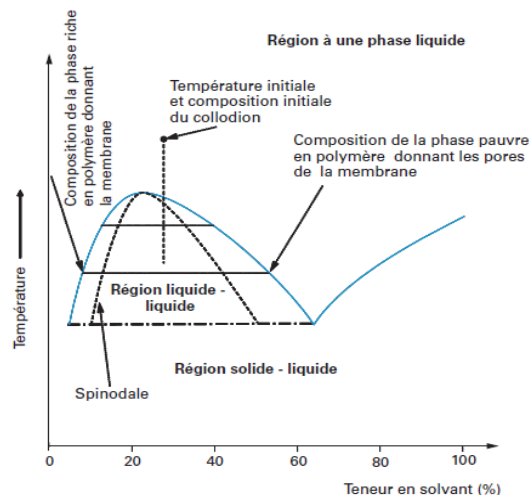


Figure 21 Diagramme de phase décrivant l'évolution de la composition du collodion lors de la précipitation par refroidissement (10)

##### 4.2.2.2. Inversion de phase par changement de composition

La méthode par changement de composition fait intervenir un non-solvant du polymère. Il s'agit le plus souvent de l'eau, pour des raisons économiques. Soit le non-solvant est initialement présent dans le collodion, soit il est mis au contact du collodion afin qu'un transfert de matière par diffusion s'opère. Dans le premier cas, le changement de composition a lieu par évaporation différentielle : le solvant, plus volatil, s'évapore plus rapidement que le non-solvant. Dans le second cas, le changement de concentration a lieu par diffusion du non-solvant dans le collodion et du solvant dans le non-solvant (figure 22).

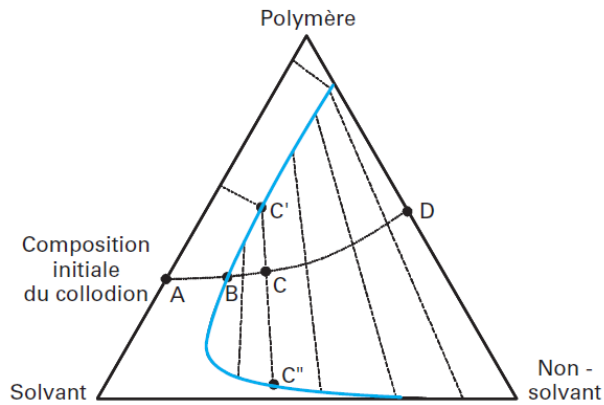


Figure 22 Diagramme ternaire décrivant l'évolution de la composition du collodion au cours de la précipitation par changement de composition (10)

### 4.3. Polymérisation interfaciale

Au cours de cette technique, une solution aqueuse d'un prépolymère, tel qu'une polyamine, est déposée dans les pores d'une membrane support microporeuse (généralement une membrane d'ultrafiltration de polysulfone). Le support chargé en amine est ensuite immergé dans une solution de solvant non miscible à l'eau contenant un réactif, tel qu'un chlorure de diacide ou de triacide dans l'hexane. L'amine et le chlorure d'acide vont réagir à l'interface des deux solutions non miscibles pour former la couche de membrane. Son extrême minceur, de l'ordre de 0,1  $\mu\text{m}$  ou moins, lui confère une perméance membranaire élevée et sa forte réticulation une sélectivité importante. (10)

La production de membranes par polymérisation interfaciale en laboratoire est relativement facile, mais le développement d'équipements pour produire ces membranes à grande échelle est un peu plus compliqué. Le problème réside dans la fragilité du film interfacial, qui ne peut être manipulé une fois formé. Un des procédés utilisés pour palier à ce problème est illustré à la figure 23.

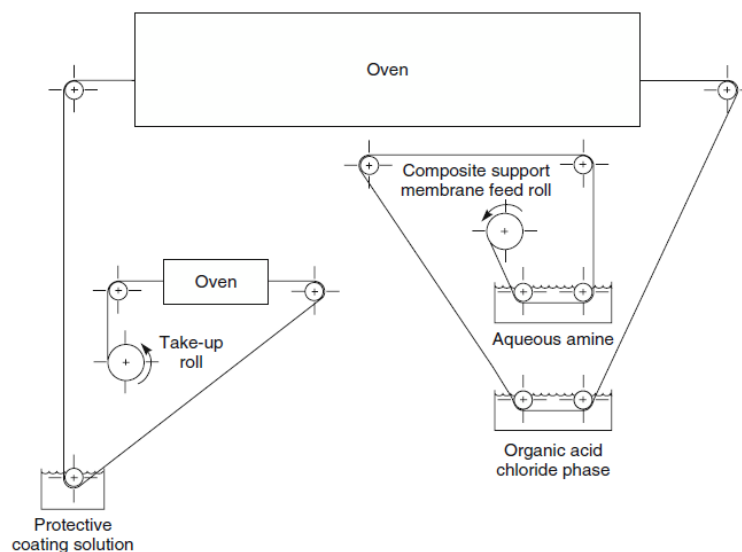


Figure 23 Schéma du procédé utilisé pour fabriquer des membranes par polymérisation interfaciale (10)

Le polysulfone ou un autre matériau utilisé comme film de support est tout d'abord immergé dans un bain aqueux d'amine. En quittant ce bain, la membrane passe dans un second bain de chlorure d'acide organique puis dans un four de séchage. Les rouleaux de transfert sont disposés de sorte que la couche de surface du polymère sur laquelle la membrane se forme ne soit jamais en contact avec un rouleau. En sortant du four, la membrane interfaciale est complètement formée. Cette membrane est ensuite revêtue d'une solution protectrice d'un polymère hydrosoluble tel que l'alcool polyvinylique. Après le séchage de cette solution, la membrane est enroulée sur un rouleau récepteur.

La couche de l'alcool polyvinylique protège la membrane contre les dommages lors des manipulations ultérieures. Lors de la première utilisation de ce module, l'eau d'alimentation lave la couche protectrice soluble dans l'eau et expose la membrane polymérisée interfaciale ; le module est alors prêt à l'emploi.

A l'heure actuelle, de très grandes machines - parfois de 50 à 100 m de long - sont utilisées pour fabriquer des rouleaux de membrane de 5 000 m à des vitesses de 10 à 20 m / min. (10)

# Historique de la nanofiltration et de la pervaporation dans l'industrie pharmaceutique

L'application médicale historique de la technologie membranaire est l'hémodialyse. Ce procédé, inventé à la fin du 19<sup>e</sup> siècle par Thomas Graham, permet de purifier le sang d'une personne dont les reins ne fonctionnent plus correctement. La diffusion des solutés sanguins à travers une membrane semi-perméable permet ainsi d'épurer le sang de ses déchets métaboliques tels que la créatinine et l'urée. Elle est basée sur un phénomène d'osmose inverse avec une exigence de haut débit mais de sélectivité relativement faible. C'est encore aujourd'hui le 1<sup>er</sup> marché mondial de la technologie membranaire.

La filtration sur membrane a longtemps été confinée à la clarification du pool de plasma, à la dialyse et à la concentration et à la filtration bactérienne des produits et des tampons. Les premières applications industrielles de la nanofiltration remontent aux années 1990 avec l'élimination virale des concentrés de facteurs de coagulation dérivés du plasma. Suite à l'affaire du sang contaminé où des malades transfusés contractèrent le VIH, il devient impératif de pouvoir contrôler la sécurité virale des médicaments injectables. Dorénavant, plusieurs étapes du processus d'élimination / inactivation virale sont incluses dans le procédé de fabrication pour garantir la sécurité des médicaments. La nanofiltration s'est rapidement imposée comme une de ces nouvelles étapes de fabrication consistant en une filtration de la solution à travers des membranes de très petite taille de pores. Son association avec les détergents et les traitements thermiques permet d'obtenir un très bon taux d'élimination virale. (21)

La pervaporation, quant à elle, a connu son essor au cours des années 70-80 autour de la déshydratation des alcools en particulier des mélanges azéotropiques. Cela reste encore aujourd'hui l'application de référence de cette technologie. Les années 90 sont marquées par une diminution des recherches sur la pervaporation. L'une des principales raisons était la baisse du prix du baril de pétrole qui n'incitait plus les entreprises à investir pour l'efficacité énergétique de leurs procédés. Le renouveau de cette technologie a eu lieu au 21<sup>e</sup> siècle autour des principes de la chimie verte. La pervaporation, de par ses propriétés intéressantes de séparation et son faible coût énergétique relatif, connaît, depuis une quinzaine d'années, une recrudescence des recherches scientifiques visant à développer ses applications industrielles : fractionnement d'azéotropes et de mélanges thermosensibles, récupération des COV, concentration des alcools et molécules biosourcés. (22)

## Partie 2 :

# La nanofiltration

## dans l'industrie pharmaceutique

La nanofiltration est utilisée dans la fabrication de nombreux produits pharmaceutiques. Ces opérations vont, par exemple, de la filtration stérilisante, à la suppression des impuretés génotoxiques, en passant par la récupération de solvants. Les innovations dans les matériaux membranaires et la conception de modules permettent d'utiliser ces membranes dans une gamme de plus en plus large d'étapes de fabrication. (12,20,23)

Cette partie décrit les principales applications de la nanofiltration dans l'industrie pharmaceutique.

### 1. Applications de la nanofiltration dans l'industrie pharmaceutique

#### 1.1. Filtration biologique

La nanofiltration par sa propriété de tamis moléculaire permet la filtration biologique, c'est-à-dire la séparation entre les composés d'intérêt et les bactéries et virus éventuellement présents (figure 24).

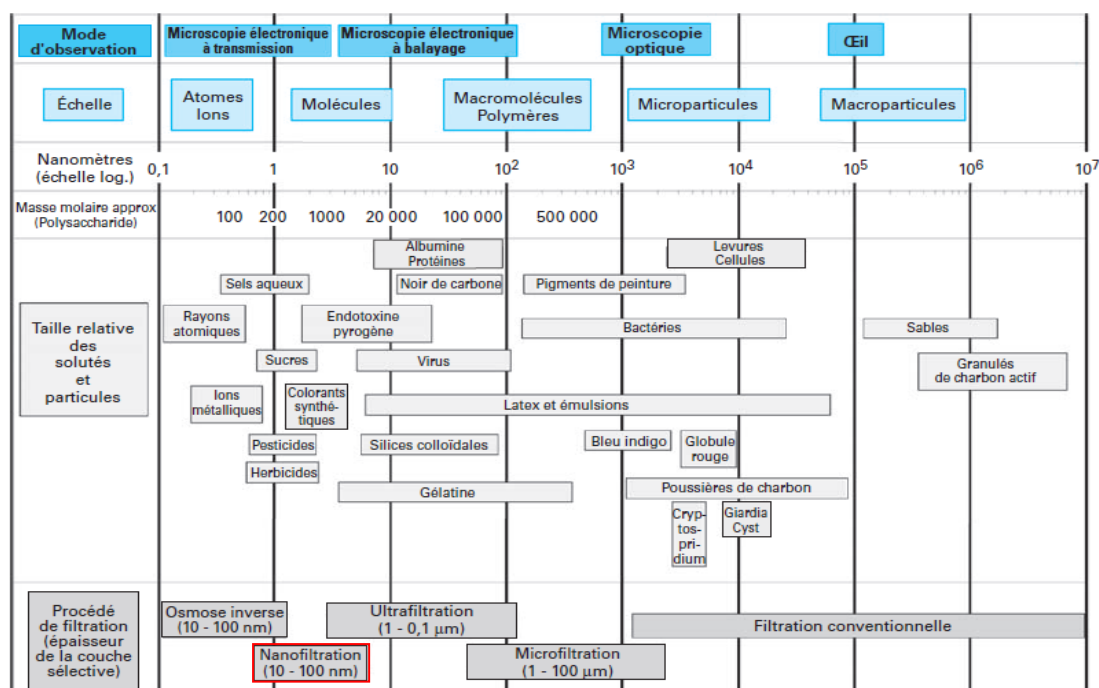


Figure 24 Positionnement de la nanofiltration parmi les autres opérations de filtration par membrane (6)



### 1.1.1. Filtration virale

La filtration virale autorise le passage des molécules d'intérêt tout en retenant les particules virales. L'efficacité de l'élimination du virus dépend à la fois de la taille des pores de la membrane et de la taille du virus. Il existe de nombreux filtres viraux correspondant à des tailles de virus différents. Les filtres pour grands virus (50 ou 70 nm) sont conçus pour éliminer les plus grands virus, typiquement ceux possédant une enveloppe lipidique telles que les rétrovirus. Les filtres pour petits virus (20 ou 15 nm) ciblent des virus non enveloppés tels que le parvovirus humain B19 ou le virus de l'hépatite A. Contrairement aux traitements d'inactivation virale qui tuent les virus mais peuvent laisser des marqueurs viraux tels que des antigènes ou des acides nucléiques, la nanofiltration, elle, supprime l'ensemble des éléments viraux. Les membranes de filtration virale sont constituées de divers polymères tels que le PVDF, le PES et la cellulose. Actuellement, presque toutes les applications de filtration virale sont réalisées en mode de filtration directe. (12,21,24)

### 1.1.2. Filtration stérilisante

La filtration stérilisante est utilisée dans l'industrie biopharmaceutique pour stériliser les produits thermolabiles et maintenir la biocontamination à un niveau faible.

Un filtre de qualité stérilisante est défini par la Pharmacopée Européenne comme un filtre qui, mis au contact de  $10^7$  UFC de *Pseudomonas diminuta* par  $\text{cm}^2$  de surface active de filtration, produit un filtrat stérile. Les membranes de nanofiltration disposent, de par la taille de leurs pores, la capacité de retenir les bactéries. Cependant, les industriels leur préfèrent la microfiltration ou l'ultrafiltration, suffisantes pour arrêter les bactéries, tout en étant des technologies moins onéreuses. (12,21,25)

## 1.2. Concentration

La concentration par nanofiltration peut consister à récupérer un soluté à forte valeur ajoutée dissous dans une solution ou à régénérer un solvant en le débarrassant de ses impuretés. Dans les deux cas, le soluté est retenu par la membrane, entraînant sa concentration, pendant que le solvant traverse la membrane. (23)

### 1.2.1. Enrichissement du soluté

La récupération de principe actif est un procédé très courant dans l'industrie pharmaceutique. Elle consiste à concentrer la fraction de principe actif contenue dans le flux de déchets réactionnels afin de l'envoyer ensuite dans des unités de traitement pour une purification supplémentaire. Le module nécessaire est de petite taille : à titre d'exemple, GSK utilise un module spiralé DuraMem de 4 pouces ayant une surface membranaire de seulement  $15 \text{ m}^2$  pour faire passer l'API de 1 % à 10 % en poids (figure 25). Cette unité est donc peu onéreuse, ce qui permet d'avoir un retour sur investissement inférieur à 1 an, tout en générant un bénéfice annuel de 1 million d'euros. (23)



*Figure 25 Unité de concentration de principe actif chez GSK : première application pharmaceutique du module spiralé Duramem 4" (26)*

Une application classique de la technologie membranaire dans l'industrie pharmaceutique est l'isolation et la concentration d'antibiotiques, d'intermédiaires pharmaceutiques, ou de peptides. Cao et Al ont appliqués la nanofiltration à la récupération post-synthèse d'acide 6-aminopenicillannique. Cet intermédiaire dans la synthèse enzymatique de pénicilline de synthèse a pu être séparé du reste de la solution en utilisant une membrane MPS-44 (Koch). Le taux de rejet élevé du soluté (90-95%) entraîne une faible perte de produit et donc un retour sur investissement rapide (inférieur à un an). (27)

Shi et al ont, eux, mis au point une membrane pour la concentration de spiramycine, un autre antibiotique habituellement extrait de bouillons bactériens à l'aide d'acétate de butyle. Cette membrane a montré des performances de séparation stables sur le long terme, couplée à un taux de rejet de 99% et une excellente résistance aux solvants. (27,28)

#### 1.2.2. Régénération du solvant

Les procédés industriels consomment d'importants volumes de solvants organiques. Le développement de nouvelles technologies est donc de plus en plus tourné vers l'économie de ces solvants.

Les technologies de purification industrielles reposent généralement sur un équilibre (liquide-liquide, liquide-solide, ou liquide-gaz), et requièrent de grandes quantités de solvants organiques pour fonctionner. Leur utilisation représente un sérieux poste de dépense qu'il convient d'essayer de limiter afin d'augmenter la marge commerciale des produits. Leur emploi s'accompagne également d'une augmentation des risques pour la santé des salariés (cancers, maladies neurologiques...) et pour l'environnement (pollution de l'air, des sols et de l'eau). La réduction du volume de solvant utilisé dans les procédés industriels est donc un objectif crucial pour l'industriel. Le recyclage des solvants organiques à l'aide de la nanofiltration permet de diminuer leur consommation globale sur le site. De plus, la douceur des conditions opératoires mises en jeu lors

du procédé membranaire autorise une économie d'énergie, tout en contribuant à l'augmentation de la sécurité du site et à la réduction des effets environnementaux. (23)

Rundquist et al ont testé la nanofiltration comme alternative à la distillation pour la régénération de solvant. Elle est capable de récupérer de l'acétate d'isopropyle à partir de liqueurs mères de cristallisation contenant plus de 40 impuretés organiques différentes, et ce, avec une pureté suffisante pour être réutilisé dans la cristallisation ultérieure du principe actif. D'un point de vue économique, cette technologie utilise 25 fois moins d'énergie par litre de solvant régénéré que la distillation. Cependant, les problèmes de solubilité des impuretés ont amené à envisager une approche hybride combinant la nanofiltration à la distillation. La consommation d'énergie reste néanmoins 9 fois moins élevée qu'avec une distillation seule. (29)

Micovic et al ont, eux, étudié la séparation entre des hydrocarbures lourds (hexacosane) et des hydrocarbures plus légers (décane et dodécanal) dans un mélange bouillant d'hydro-formylation par un procédé hybride associant nanofiltration et distillation. (30) Il a été conclu qu'à des températures élevées, ce procédé hybride pouvait être plus économique qu'une distillation seule à condition que le matériau de la membrane présente une stabilité à long terme suffisante et coûte moins de 125 euros par  $m^2$  et par an (figure 26).

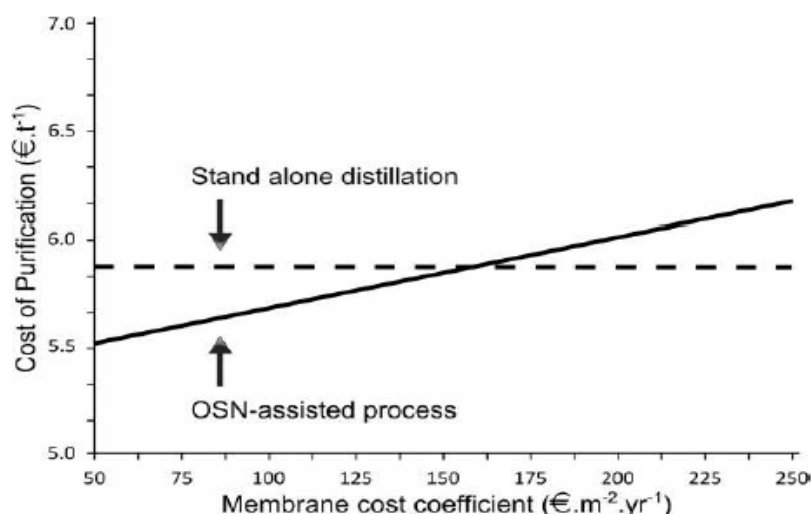


Figure 26 Comparaison économique entre la distillation seule et la distillation couplée à la nanofiltration (30)

Plus de 50% des produits pharmaceutiques actuellement utilisés sont des composés chiraux. Les deux énantiomères du même produit pharmaceutique ont des propriétés physicochimiques identiques, mais peuvent présenter des différences de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et de toxicité. (31)

L'un des exemples les plus tristement célèbres est la thalidomide dans les années 1950. Ce médicament était prescrit comme somnifère / sédatif, mais également pour soulager les nausées matinales des femmes enceintes. Cependant, ce médicament possédait des effets tératogènes qui ont entraîné diverses malformations chez les nouveau-nés des femmes sous traitement, dont une phocomélie (malformation des membres). Dans le monde entier, environ 10 000 cas de

nourrissons atteints de phocomélie dues à la thalidomide ont été rapportés et seulement 50% ont survécu. De cette molécule chirale, il apparaît que seul l'énantiomère (S) était responsable des effets tératogènes. (32)

Nimmig et Kaspereit ont étudié un procédé combinant la racémisation, la chromatographie et la récupération de solvant par séparation sur membrane pour produire des énantiomères uniques – « énantiopurs » - à hauts rendements. La substance utilisée dans cette étude est le chlorthalidone, un principe actif racémique. Grâce au couplage de la chromatographie et de la nanofiltration, le procédé, illustré à la figure 27, a été capable d'augmenter le rendement de la production d'énantiopurs (+80%) tout en diminuant la consommation de solvant (-48%) par rapport à la chromatographie seule. (33)

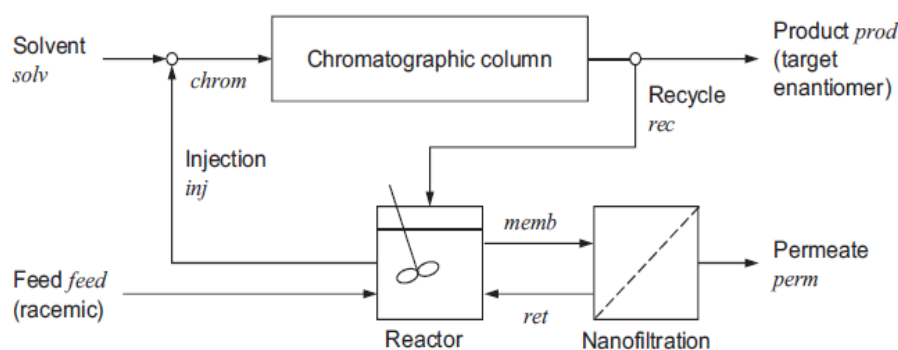


Figure 27 Configuration schématique du procédé pour le couplage direct des unités (33)

### 1.2.3. Echange de solvant

La synthèse chimique est principalement effectuée dans des milieux organiques et nécessite généralement plusieurs étapes de réaction pour obtenir le produit final. La purification et l'isolement des intermédiaires nécessitent souvent un échange de solvant (changement de solvant majoritaire dans la solution), une température élevée, l'addition de produits chimiques ou le vide. La séparation membranaire offre un excellent procédé alternatif. (20,23)

L'échange conventionnel de solvants par distillation est capable de permuter des solvants ayant des points d'ébullition différents. Le solvant à éliminer doit posséder un point d'ébullition plus faible que le solvant de remplacement. Cependant, il est difficile de faire passer les composés cibles d'un solvant à point d'ébullition élevé à un solvant à point d'ébullition faible. La nanofiltration, du fait de son caractère athermique, permet cet échange. Lin et Livingston ont démontré qu'une cascade de membrane à contre-courant pouvait se substituer à la distillation pour l'échange continu de solvants (figure 28). Cette configuration a ainsi permis de remplacer le toluène par du méthanol, et ce, sans prise en compte de leur point d'ébullition. (34)

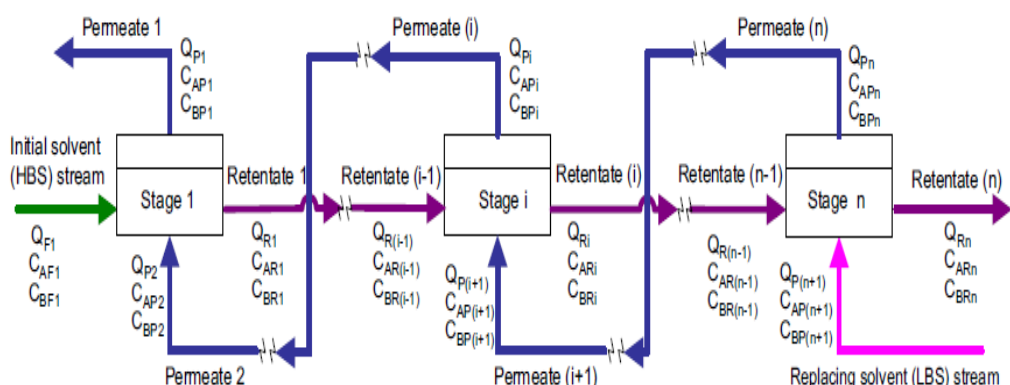


Figure 28 Schéma d'un échange de solvant dans une cascade de membranes à contre-courant (34)

La cristallisation est une opération importante et couramment utilisée dans la purification des principes actifs. Lors de cette opération, une partie des API sont cristallisés, tandis qu'une autre partie reste sous forme dissous avec les impuretés dans une solution appelée « liqueur mère ». Les liqueurs mères sont généralement rejetées avec les déchets, entraînant une perte de rendement qui peut s'avérer importante. Rundquist et al ont étudié l'intérêt de combiner la nanofiltration avec la chromatographie à contre-courant (CCC) pour la récupération de principe actif à partir de liqueurs mères de cristallisation. Ces solutions contenaient approximativement 4,5 g/L de principe actif et des impuretés organiques de différentes natures. Ce procédé a permis un échange de solvant efficace, avec un passage du solvant initial à la phase mobile pour la CCC contenant 97,7% du principe actif et seulement des traces du solvant initial (Figure 29). La forte consommation de la CCC a été réduite de 56% en régénérant la phase mobile à l'aide d'une seconde unité de nanofiltration. (26,35)

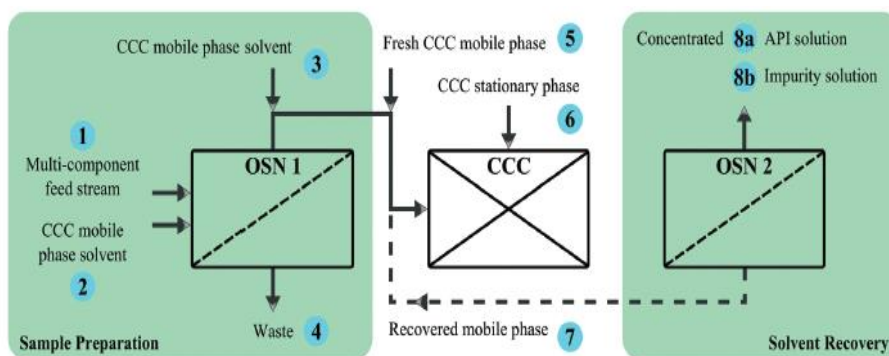


Figure 29 Schéma du procédé combinant nanofiltration et chromatographie à contre-courant (26)

### 1.3. Purification

La synthèse des principes actifs est presque exclusivement effectuée dans des solvants organiques. Cela a pour inconvénient de nécessiter une séparation ultérieure entre le principe actif et le solvant. Les processus de purification peuvent représenter jusqu'à 90% des coûts de fabrication totaux, ce qui représente un marché potentiel important pour la nanofiltration. L'efficacité des procédés de purification peut être évaluée par le rendement et la pureté du produit ainsi que par la consommation de solvant. L'un des principaux défis de la purification par

nanofiltration réside donc dans la séparation suffisante des solutés ; le cas contraire conduisant à un faible rendement ou une pureté insuffisante et une forte consommation de solvant. (23)

### 1.3.1. Suppression des impuretés

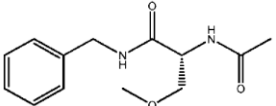
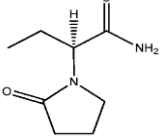
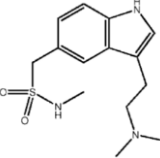
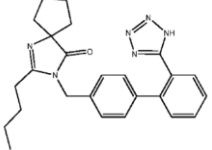
Plus de la moitié des investissements dévolus aux procédés pharmaceutiques sont en lien avec la purification, ce qui témoigne de l'importance accordée à l'amélioration des stratégies de séparation dans l'industrie pharmaceutique. (23)

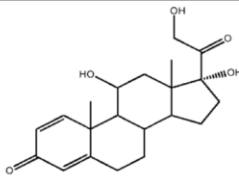
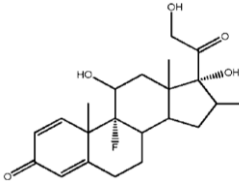
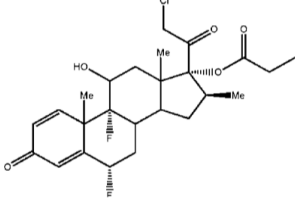
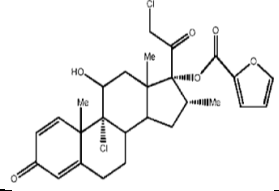
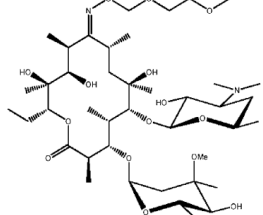
Une impureté est définie par les directives de la Conférence internationale pour l'harmonisation (ICH) comme tout composé du médicament qui n'est ni un principe actif ni un excipient. (36) Les génotoxiques sont un sous-groupe d'impuretés pharmaceutiques présentant un risque cancérigène pour l'homme en favorisant les mutations génétiques, le réarrangement chromosomique ou d'autres dommages à l'ADN. (37)

Ces génotoxiques sont utilisés comme réactifs ou formés lors de la synthèse des API ou de leurs intermédiaires et peuvent se retrouver dans le produit pharmaceutique final sous forme résiduelle. Les autorités de réglementation pharmaceutique publient régulièrement des lignes directrices abaissant les limites d'impuretés génotoxiques (GTI) admises dans les API, et demandent maintenant une étape de purification spécifique. Le principal défi des membranes destinées à la dégénotoxification réside dans leur capacité à résister à ces espèces hautement réactives. (20,23)

Szekely et al ont présenté une dégénotoxification réussie de principe actif en utilisant la nanofiltration en diafiltration : les petites molécules génotoxiques sont poussées à travers la membrane par l'addition continue de solvant frais, tandis que les molécules de principe actif, de taille supérieure, sont retenues. (38,39) Neuf API et onze GTI ont été testés afin de représenter au mieux la diversité chimique présente dans l'industrie pharmaceutique (tableau 7 et figure 30).

Tableau 7 Principes actifs testés (38,39)

Nom des API testés	Abréviation	Classe pharmacologique	Structure chimique
Lacosamide	La	Antiépileptique	
Levetiracetam	KP	Antiépileptique	
Sumatriptan	Suma	Antimigraineux	
Irbesartan	Irb	Antihypertenseur	

Prednisolone	Pred	AIS	
Bétaméthasone	Beta	AIS	
Halobetasole	Halo	AIS	
Mometasone	Meta	AIS	
Roxithromycine	Roxi	Antibiotique	

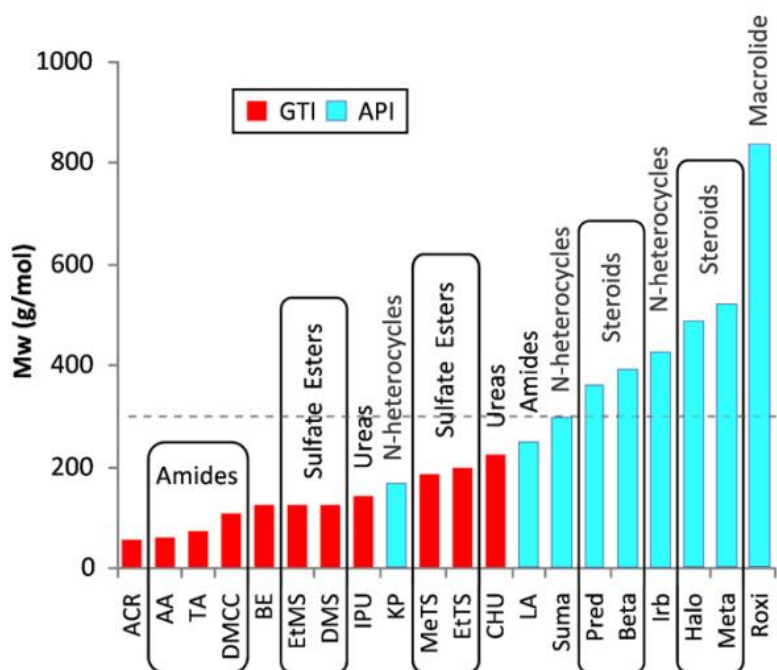


Figure 30 Masse molaire des composés testés (38)

Les résultats discutés en termes de pertes d'API et d'élimination de GTI sont présentés sur la figure 31.

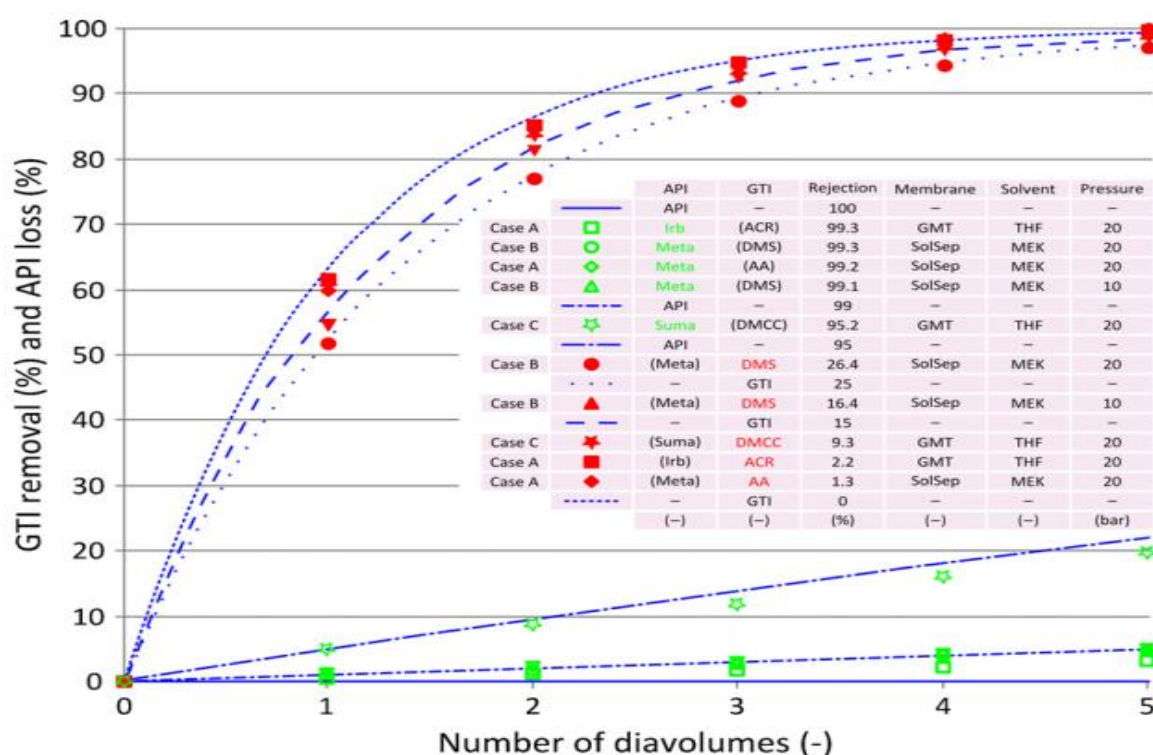


Figure 31 Résultats de la diafiltration en terme d'élimination de génotoxique et de perte de principe actif (38)

La réussite de la séparation, c'est-à-dire l'obtention d'une élimination élevée des GTI tout en ayant une faible perte d'API, dépend principalement de l'écart de taille entre ces deux entités. Dans le cas A, la différence de masse molaire entre l'impureté et le produit étant importante, la séparation a été idéale, avec l'élimination pratiquement totale des génotoxiques (plus de 99,5%) et une perte en API faible (inférieure à 5%). Dans le cas B, la différence de masse molaire bien plus faible a nécessité un plus grand nombre de diavolumes afin d'assurer au produit une pureté suffisante, ce qui a abouti à une perte de produit significative (9%). Dans le cas C, une élimination à 99% des GTI a été obtenu après 5 diavolumes, mais au prix d'une perte en API de 20%. La nanofiltration seule n'est alors plus suffisante pour la purification des API, et il faudra la coupler à d'autres technologies.

La figure 32 illustre la simplicité du procédé basé sur la nanofiltration par rapport aux autres technologies de purification. De manière générale, la faible consommation d'énergie, la possibilité d'un mode de fonctionnement en continu, et une mise à l'échelle simple sont parmi les principaux avantages de la purification par procédés membranaires par rapport aux autres procédés de séparation. (20,23)



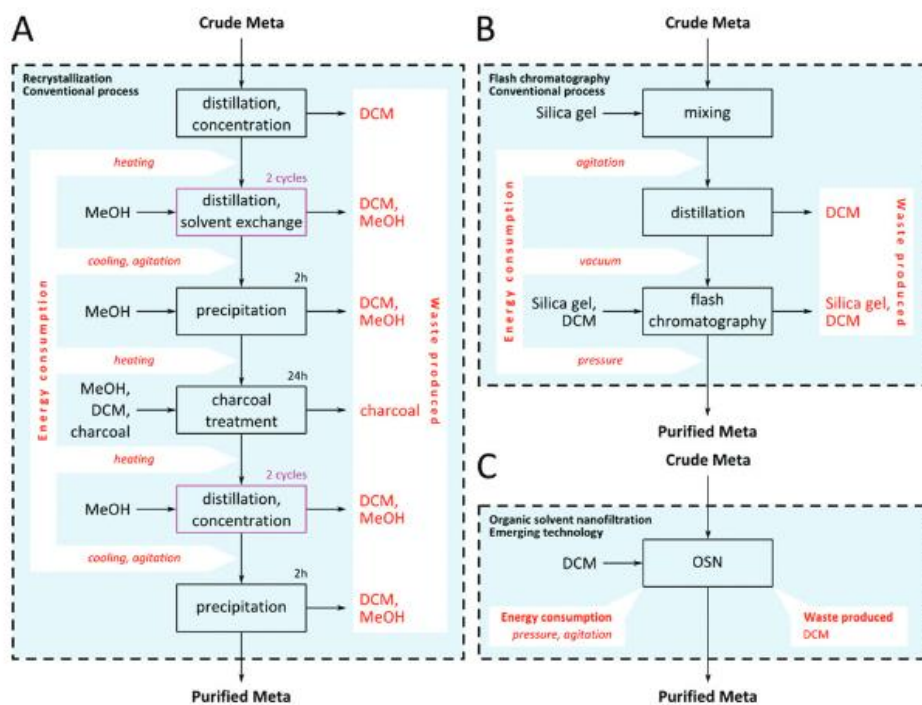


Figure 32 Comparaison des procédés de purification :  
recristallisation (A), chromatographie flash (B) et nanofiltration (C) (40)

Les applications mentionnées jusqu'à présent ont été réalisées à l'échelle du laboratoire en utilisant des modules plans. Les exemples d'application de la nanofiltration à l'échelle-pilote ou industrielle dans la littérature sont rares.

Un problème de séparation pharmaceutique a été résolu chez Janssen Pharmaceutica en utilisant la nanofiltration (figure 33). Un intermédiaire d'un candidat-médicament a été séparé de ses impuretés avec succès en utilisant des modules membranaires spiralés ; la pureté finale atteignant 99,7% et la récupération d'API 90%. Cette membrane a présenté un flux stable et des performances de séparation constantes au cours du temps. (41)

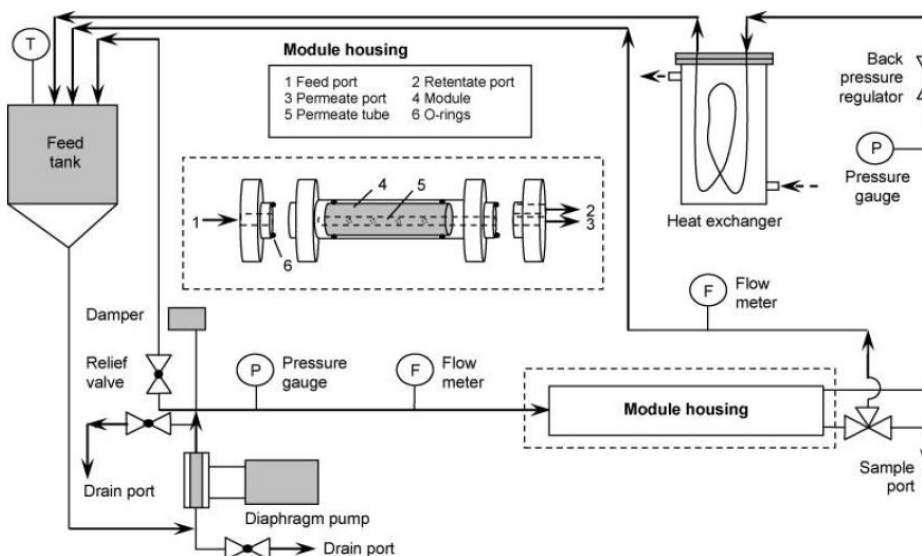


Figure 33 Système de filtration de l'installation pilote pour la purification de principes actifs (41)

La séparation de composants avec des masses molaires proches les unes des autres est impossible à réaliser avec une seule membrane de nanofiltration (42) car le profil de rejet est basé sur la masse molaire (figure 34).

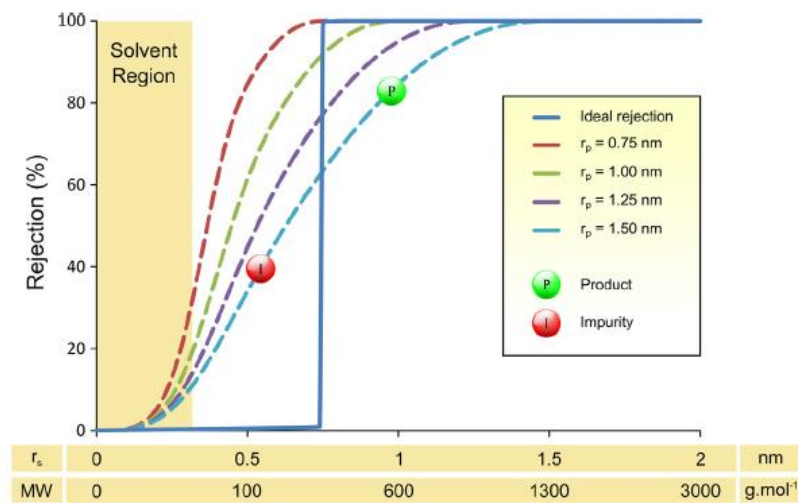


Figure 34 Comparatif du taux de rejet de soluté non chargé par des membranes aux tailles de pores ( $r_p$ ) comprises entre 0,75 nm et 1,5 nm (42)

Afin de contourner ce problème, une cascade de membranes de nanofiltration à contre-courant peut être utilisée afin d'obtenir de meilleures performances. La cascade est conçue de telle sorte que le flux de perméat sortant de l'unité de filtration soit retraité dans une autre unité de séparation, tandis que le rétentat est recyclé ou collecté. De nombreux procédés membranaires souffrent d'un faible rendement et d'une forte consommation de solvant qui représentent un frein à leur utilisation généralisée. Récemment, Kim et al ont proposé une diafiltration en cascade à deux étages (figure 36) permettant de surmonter ces limitations à une implantation. (43)

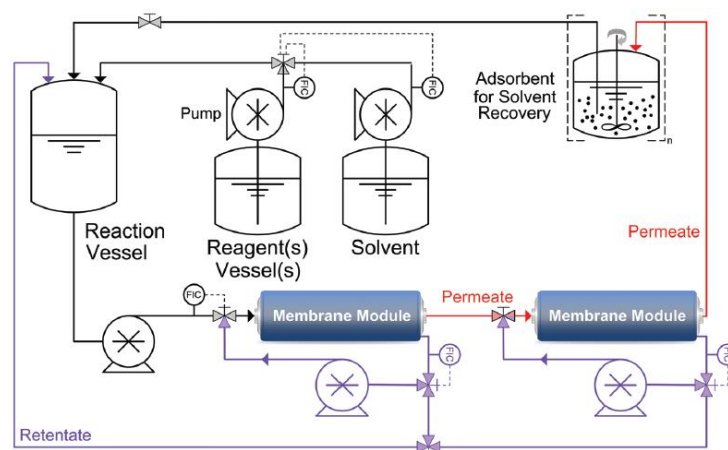


Figure 35 Configuration en cascade à 2 étages en diafiltration (42,43)

Le procédé a été testé sur la séparation d'API et de GTI. (42,43) Le rendement en API a drastiquement augmenté (figure 36) tout en conservant une grande pureté du produit (moins de 5 ppm de GTI). Sur la figure ci-dessous sont renseignées les économies réalisées pour plusieurs API en ajoutant un étage membranaire.

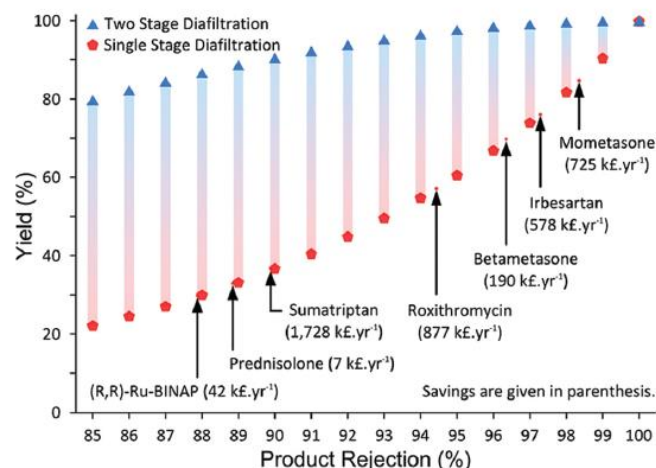


Figure 36 Comparaison des rendements obtenus pour une diafiltration à un et deux étages (42,43)

### 1.3.2. Synthèse chimique assistée par nanofiltration

La nanofiltration peut être avantageusement utilisée dans la synthèse chimique de produits pharmaceutiques afin de maximiser l'efficacité du procédé, et de diminuer les coûts et la consommation de solvants.

Les peptides sont des oligomères formés d'acides aminés liés par des liaisons peptidiques. En raison de leur grande application dans divers domaines de la recherche biomédicale, l'intérêt pour leur production a augmenté ces dernières années, et les producteurs tentent de développer des méthodes économiquement compétitives pour leur fabrication à grande échelle. (20,23)

La méthode conventionnelle de production de peptide est la synthèse en phase solide (figure 37). Le cycle d'addition débute par la déprotection de la fonction aminée du peptide en croissance, puis l'acide aminé suivant est ajouté, ce qui donne un peptide protégé augmenté d'un acide aminé, prêt pour un nouveau cycle. Lorsque le peptide complet est assemblé, le dernier acide aminé est déprotégé, puis les protections latérales sont enlevées et le peptide est clivé du support. (44)

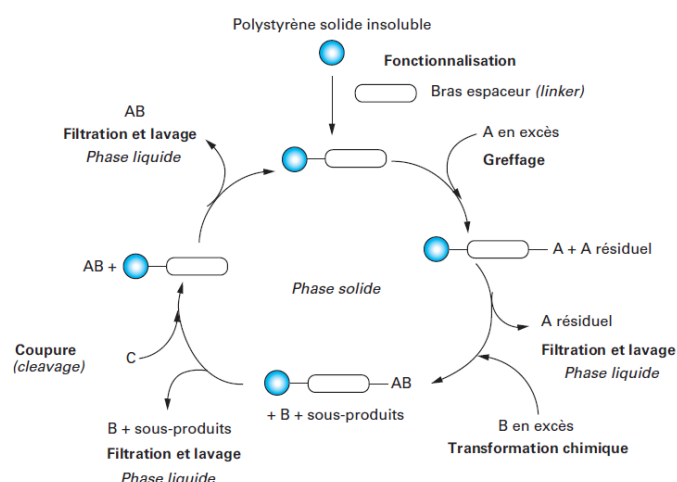


Figure 37 Schéma général d'une synthèse sur phase solide (44)

Cette méthode présente, cependant, certains inconvénients :

- Les étapes de couplage peuvent être incorrectes et introduire des erreurs dans les séquences d'acides aminés ;
- Un excès de solvant est nécessaire afin de surmonter les limitations au transfert de masse.

Récemment, la nanofiltration a été proposée comme une nouvelle voie de production de peptides, en association avec la synthèse de peptide en solution. Dans la synthèse peptidique amplifiée par membrane, l'acide aminé initial est attaché à une ancre en polyéthylène glycol soluble. L'extension de chaîne est ensuite réalisée via des étapes de déprotection et de couplage répété jusqu'à ce que la longueur du peptide souhaitée soit atteinte. Une diafiltration sur membrane résistante aux solvants est effectuée pour éliminer les sous-produits résiduels et les réactifs en excès après chaque réaction, tout en conservant le peptide en croissance (figure 38). Les niveaux de pureté obtenus (92 %) sont supérieurs à ceux d'une synthèse en phase solide (77 %) dans les mêmes conditions opératoires. (45)

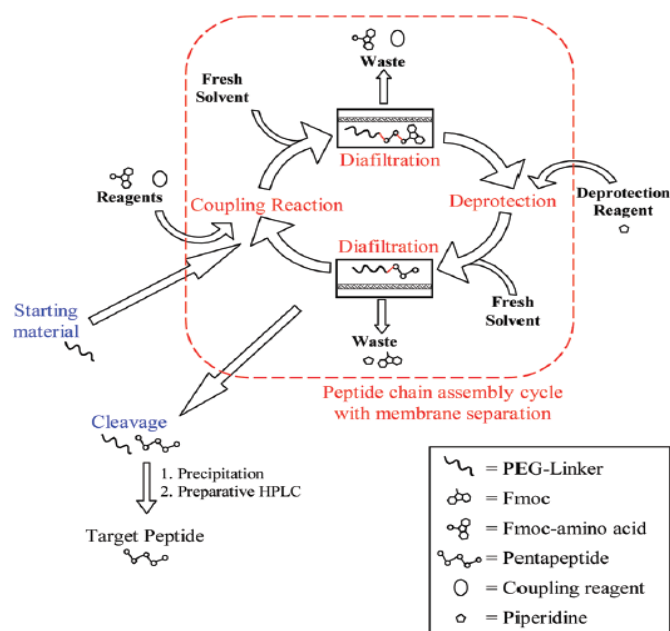


Figure 38 Procédé de synthèse peptidique amplifiée par membrane (MEPS)(45)

### 1.3.3. Procédés catalytiques

Les produits chimiques à forte valeur ajoutée tels que les API sont généralement synthétisés par des réactions à plusieurs étapes impliquant des catalyseurs. L'ajout d'un catalyseur permet l'accélération de la réaction mais entraîne un surcoût important lié à sa nature onéreuse et nécessite une séparation ultérieure des produits de réaction. Une approche envisagée est le recyclage de catalyseurs solubles par nanofiltration. (46) Ce procédé a pour avantage d'associer l'efficacité d'une réaction catalytique continue à une économie de catalyseur en permettant sa récupération par nanofiltration (figure 39).

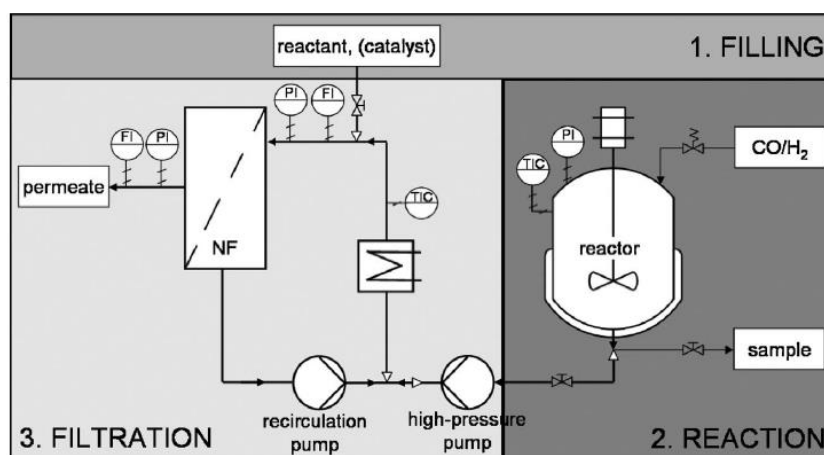


Figure 39 Schéma du procédé de nanofiltration pour le recyclage de catalyseur (46)

Cette application sera illustrée à travers plusieurs expériences au sein de la partie 4 : Etude expérimentale d'une séparation membranaire par nanofiltration, page 78.

#### 1.3.4. Cristallisation assistée par nanofiltration.

La nanofiltration peut intensifier les processus de cristallisation (améliorer le rendement et la pureté) en permettant une récupération du solvant.

Ferguson et al ont démontré que l'intégration d'une membrane de nanofiltration dans la cristallisation continue d'une suspension mélangée mixte (figure 40) permet une augmentation spectaculaire du rendement de 8% à 28% sans compromettre la pureté en empêchant l'accumulation d'impuretés dans le temps. (47)

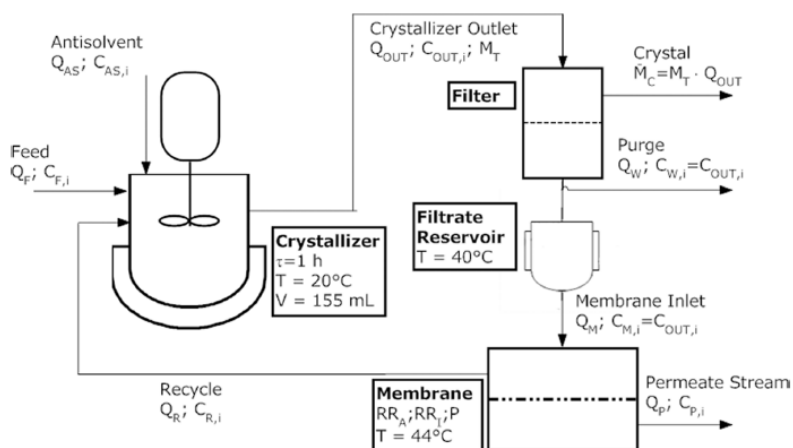


Figure 40 Configuration de la cristallisation assistée par nanofiltration (47)

Campbell et al ont proposé une amélioration de la cristallisation de la griséofulvine en employant la nanofiltration. La concentration de la solution d'API a été contrôlée par nanofiltration avant la nucléation spontanée des cristaux. La manipulation du flux de solvant a conduit à une cristallisation contrôlée (figure 41) : de grands cristaux (1 mm) ont été obtenus à haut flux, tandis que de petits cristaux (2-25  $\mu$ m) se sont formés à bas flux (figure 41). Il est ainsi envisagé que le

réglage du flux permette d'orienter le mécanisme de nucléation vers la morphologie cristalline souhaitée. (48)

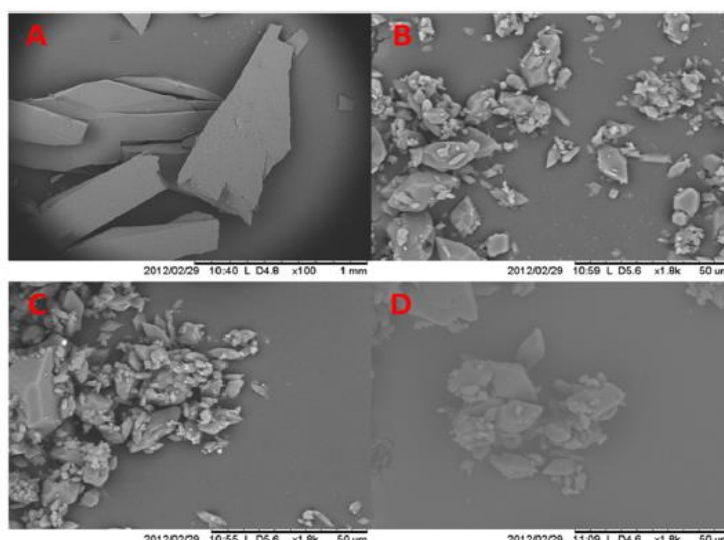


Figure 41 : Images de microscopie électronique à transmission des cristaux de griséofulvine obtenus à 24 bar (A), 12 bar (B), 6 bar (C) et les cristaux originaux (D) (48)

## 2. Positionnement technico-économico-environnemental

Le choix des technologies n'est pas trivial : la faisabilité industrielle, l'impact économique et environnemental, le degré de pureté réalisable et la perte d'API doivent être évalués pour chaque technologie afin de prendre une décision raisonnée.

La compétitivité des procédés basés sur la nanofiltration par rapport aux méthodes de purification classiques telles que la chromatographie ou la recristallisation a été étudiée par Székely et al. Ils ont comparé l'efficacité et l'impact écologique de trois procédés de purification pour la dégenotoxification d'API : la recristallisation, la chromatographie flash (FC) et la nanofiltration. L'API étudié est le furoate de mométasone (méta), et les deux impuretés génotoxiques (GTI) sont le mésylate de méthyle (MeMS) et la 4-diméthylaminopyridine (DMAP), choisies en raison de leur apparition au cours des étapes de fabrication du glucocorticoïde.

### 2.1. Aspect technique

L'élimination des génotoxiques après la réaction de synthèse des API est essentielle pour réduire les risques toxicologiques chez le patient. La concentration limite en GTI tolérée dans les API est calculée comme suit :

$$C_l = \frac{TTC}{D_{max}}$$

Où :

$C_l$  : concentration limite en GTI [mg/L]

TTC : seuil de préoccupation toxicologique [ $1,5 \times 10^{-3}$  mg/jour]

$D_{max}$  : dose quotidienne maximale [g/jour]

Pour une dose journalière de 500 mg de Meta, les GTI doivent être contrôlées inférieures à 3 mg/dm<sup>3</sup>. Par conséquent, un flux post-réactionnel contenant 10 g/dm<sup>3</sup> de Meta et 1 g/dm<sup>3</sup> de GTI nécessite une élimination des impuretés supérieure à 99,7% afin de respecter le seuil de préoccupation toxicologique. La perte en API augmente avec la pureté désirée, ce qui impose un compromis au niveau du procédé.

Chacune de ces technologies disposent d'avantages techniques et d'inconvénients. Aucun procédé ne supplante clairement les autres, comme le montre la figure 42. Le choix de l'industriel se portera donc sur la technique la plus adaptée à ses objectifs et à ses contraintes.

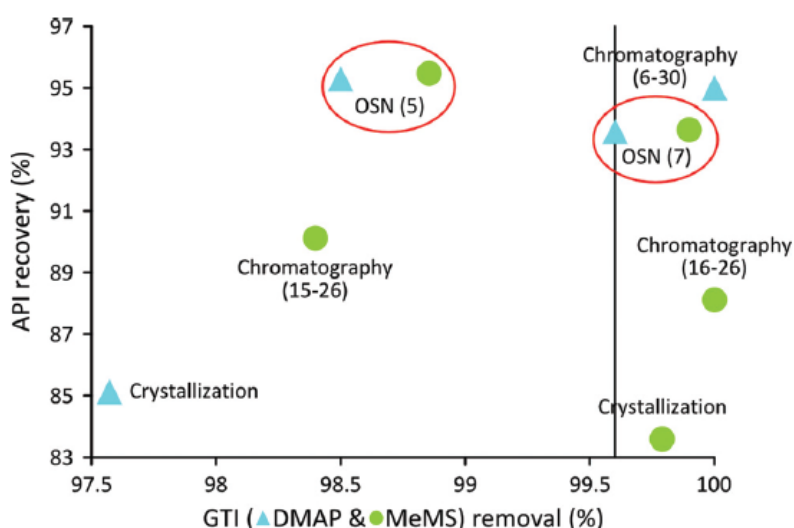


Figure 42 Comparaison des performances des différentes technologies pour deux types d'impuretés étudiés : DMAP et MeMS (40)

Pour les deux types d'impuretés génotoxiques étudiées (DMAP et MeMS), la recrystallisation présente une perte d'API importante sans obtenir de compensation sur la pureté. La recrystallisation demeure, néanmoins, l'un des procédés de purification les plus répandus dans l'industrie pharmaceutique du fait de sa capacité à fournir l'API sous la forme cristallographique souhaitée, tout en contrôlant la taille des particules et en éliminant les occlusions de solvant indésirables.

En ce qui concerne l'élimination du DMAP, la chromatographie flash présente un niveau de purification proche de 100%, au prix de 5% de perte de méta. Pour ce même niveau de purification, une perte importante en méta est constatée pour la nanofiltration. Le MeMS est une molécule plus petite que le DMAP qui pénètre plus facilement à travers les membranes. Les quantités retrouvées au perméat seront donc plus importantes pour le même diavolume. L'élimination de MeMS par nanofiltration constitue donc une alternative technique intéressante à la chromatographie.



Concernant la mise à l'échelle, la recristallisation est le processus qui prend le plus de temps. Les stratégies visant à réduire le temps de traitement par lot sont, du fait de la nature des étapes de séparation, les plus complexes. Toutefois, la mise à l'échelle de ce processus s'accompagne souvent d'une perte en API moindre. Elle est souvent préférée aux autres techniques car les autorités de réglementation y sont familiarisées. La mise à l'échelle de la chromatographie flash implique souvent une perte d'API. La réduction du temps de traitement par lot sera également difficile sans équipement supplémentaire ou sans perte d'efficacité de la séparation. La nanofiltration est considérée comme une technique facilement évolutive car sa mise à l'échelle est fonction de la surface membranaire. Ainsi, le temps de traitement par lot peut être réduit en augmentant la surface de la membrane. Cependant, les grandes quantités de solvant utilisées par cette technologie obligent les industriels à déployer des unités de distillation en parallèle afin de recycler le solvant, ce qui rajoute un temps de traitement considérable. (40)

## 2.2. CAPEX et OPEX

Les coûts en capitaux estimés (CAPEX) (Figure 43) comprennent la valeur des équipements, auxquels s'ajoutent les coûts annexes tels que l'assemblage de la tuyauterie, de l'instrumentation, de l'installation électrique, des bâtiments dédiés, du stockage, de l'aménagement du site et des bâtiments auxiliaires, ainsi que la conception, les honoraires des entrepreneurs et les imprévus. Le coût total en capital peut être estimé à 3,95 fois le coût du matériel principal. Les coûts en capitaux annuels tiennent compte d'une période d'amortissement de 10 ans. Les coûts d'exploitation, les coûts de maintenance annuels et les assurances sont alors calculés à 10%, 5% et 1% du total des coûts en capital (OPEX).

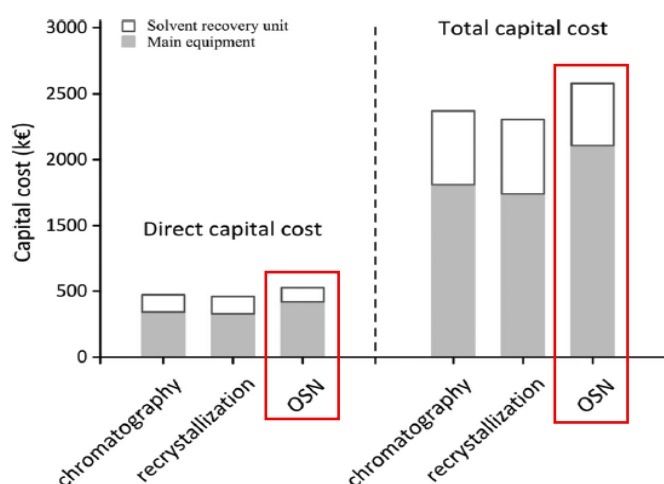


Figure 43 : Comparaison du CAPEX de la chromatographie flash, de la recristallisation et de la nanofiltration (40)

Cette étude examine deux options pour le devenir des déchets : éliminer le solvant hors site ou le recycler sur site par distillation (Figure 44).



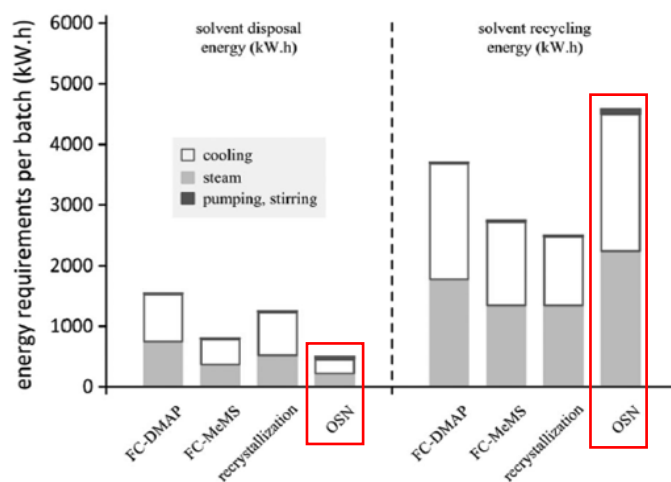


Figure 44 Comparatif de la consommation d'énergie des procédés de chromatographie flash (FC), recristallisation et nanofiltration (OSN) (40)

L'élimination du solvant s'effectue par incinération, ce qui implique la formation et l'émission de gaz ayant un impact négatif sur la santé et l'environnement. Le recyclage des solvants réduit les besoins globaux en solvants des procédés ainsi que le transport des solvants. La présente étude ne prend pas en compte les avantages qui découlent de chaque option, or la diminution des besoins en solvant par le recyclage ou l'énergie sous forme de vapeur générée par incinération peuvent représenter des économies substantielles sur la durée.

Les coûts annuels totaux pour les trois procédés sont synthétisés sur la Figure 45. Contrairement aux autres procédés, le coût de la chromatographie flash varie en fonction du type d'impureté.

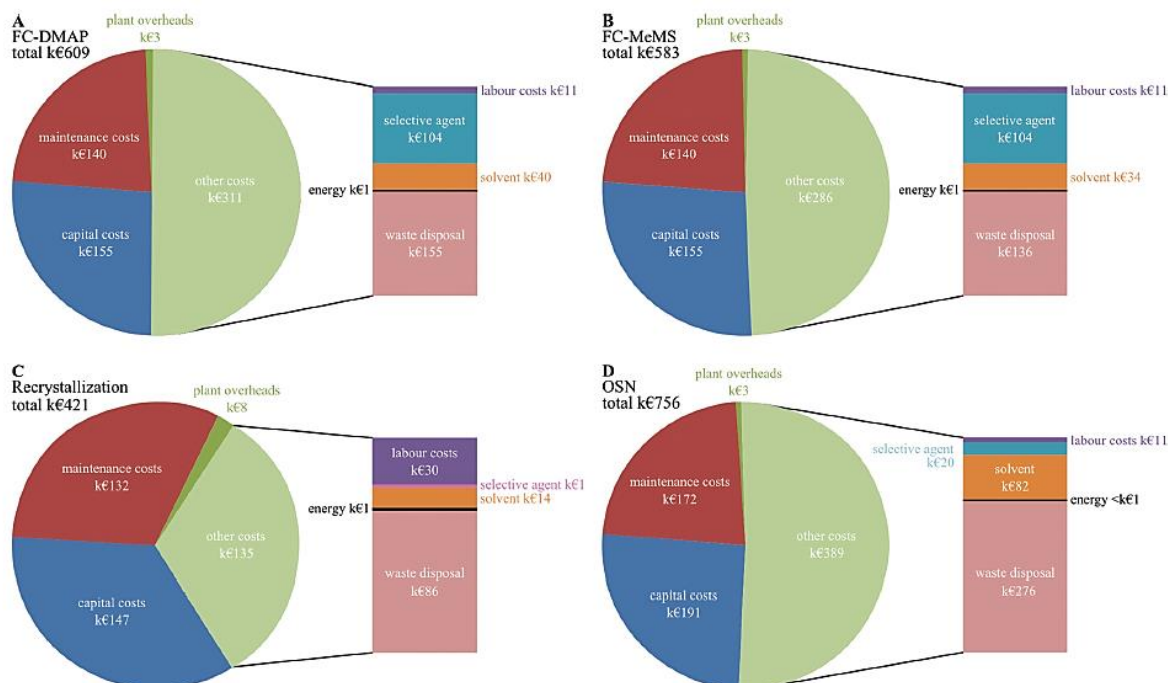


Figure 45 Comparaison des coûts de trois procédés sans recyclage du solvant (40)

Cette analyse des coûts des trois procédés permet de conclure que la recristallisation est le procédé le moins onéreux en dépenses d'investissement et dépenses d'exploitation. Cependant, la perte de revenus imputable à la perte d'API en fait le processus le moins rentable de la présente étude. Bien que la chromatographie flash soit un procédé efficace pour l'élimination des GTI, elle est la plus difficile à mettre à l'échelle et implique des déchets importants. La nanofiltration permet d'atteindre un seuil d'impuretés satisfaisant tout en limitant les pertes d'API à un niveau acceptable, mais au prix d'une consommation élevée de solvant. La nanofiltration se révèle être un processus facile à transposer industriellement, et dont le temps de traitement du lot peut être réduit en augmentant la surface membranaire. Elle possède un CAPEX et un OPEX plus élevé que ses concurrents qui s'explique par sa relative nouveauté, la rendant encore onéreuse à l'achat, ainsi que par les importants frais liés aux solvants indissociables de cette technologie, réductibles, néanmoins, par le recyclage. (40)

Cependant, comme le montre la figure 46, l'OPEX d'un système membranaire a vu son prix réduit par 10 en l'espace de 10 ans grâce à plusieurs améliorations du procédé.

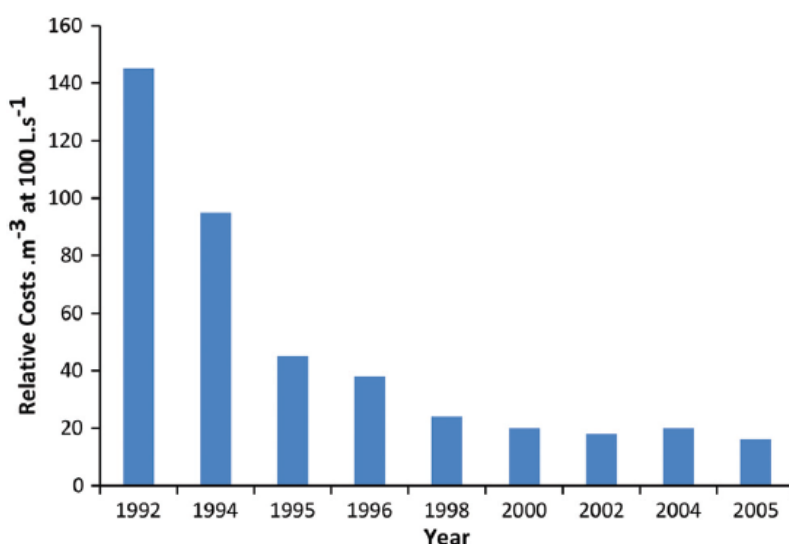


Figure 46 Evolution de l'OPEX des systèmes membranaires (26)

À mesure que la nanofiltration se développera dans l'industrie pharmaceutique, le coût global devrait diminuer, de la même manière que pour les autres industries utilisant des membranes. L'augmentation de la demande entrainera une standardisation des pièces, ce qui réduira le coût en capital et les coûts d'exploitation associés. (26)

### 2.3. Impact environnemental

Avec le réchauffement climatique et le durcissement des lois environnementales qui en découlent, l'industriel a une obligation éthique et légale de veiller à la diminution de son impact environnemental.

La figure 47 présente l'intensité de matière en fonction de l'intensité énergétique pour chacune des technologies et pour deux options : l'élimination ou le recyclage du solvant.

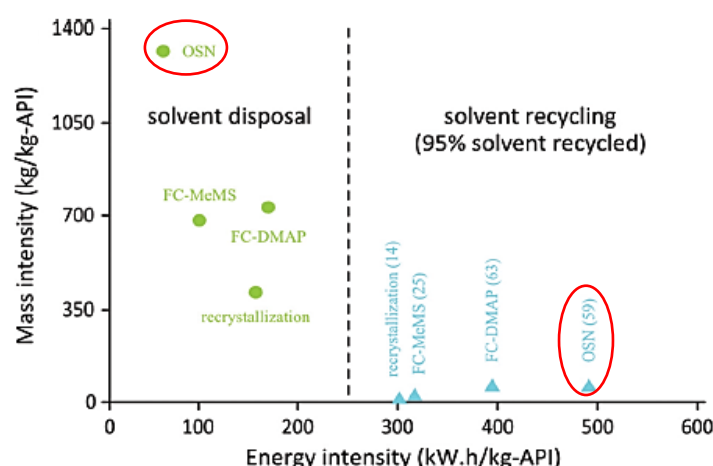


Figure 47 Variations de l'intensité de matière et de l'intensité d'énergie avec le recyclage du solvant (40)

Il est possible, en recyclant le solvant, de réduire considérablement l'intensité en masse. Cela se fera néanmoins au prix d'une augmentation de l'intensité énergétique. La nanofiltration, étant le procédé qui nécessite le plus de solvant, nécessite logiquement l'intensité d'énergie la plus élevée.

L'intensité carbone de ces différents procédés a également été comparée (figure 48).

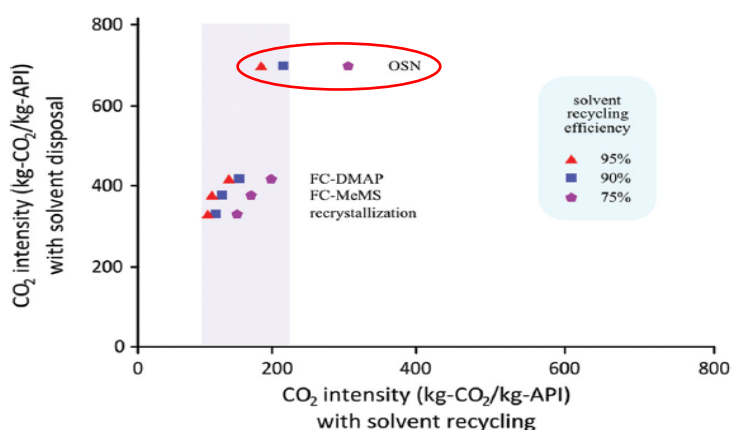


Figure 48 Variations de l'intensité carbone avec le recyclage du solvant (40)

La nanofiltration est la technologie impliquant la plus forte intensité en CO<sub>2</sub>. Il est intéressant de noter que le recyclage permet de réduire drastiquement cette intensité à une plage d'environ 100-200 kg de CO<sub>2</sub> par kg d'API (zone violette de la figure 48), la rendant compétitive par rapport aux autres technologies. (40)

Une autre étude de Szekely et al a comparé les empreintes carbone de la nanofiltration et de la distillation (Figure 49). L'empreinte carbone de la nanofiltration comprend le CO<sub>2</sub> généré par la fabrication, le fonctionnement, et l'élimination de la membrane, tandis que l'empreinte carbone de la distillation est constituée du CO<sub>2</sub> généré par le chauffage, l'évaporation du solvant et la condensation des vapeurs.

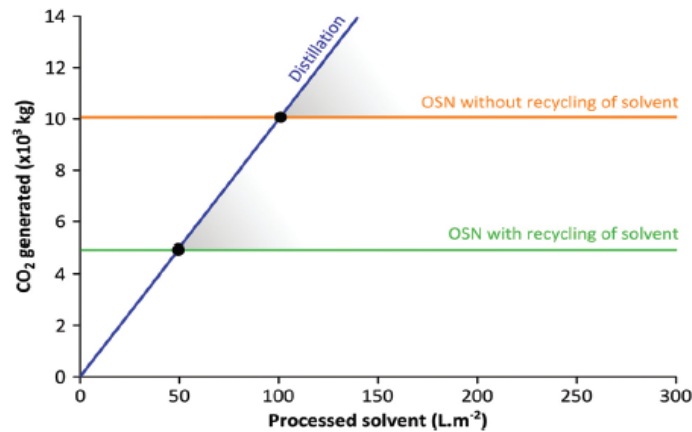


Figure 49 Production de CO<sub>2</sub> de la nanofiltration et de la distillation en fonction du volume de solvant traité par unité de surface (26)

Cette étude a identifié le volume de solvant traité à partir duquel l'impact environnemental de la nanofiltration est inférieur à celui de la distillation. Pour le cas du méthanol, il a été estimé entre 50 et 100 L par mètre carré de surface membranaire (respectivement avec ou sans recyclage du solvant), ce qui est réalisable avec les membranes existantes. (26)

La nanofiltration peut donc, dans certaines conditions, être plus écologique que les techniques de référence.

### 3. Conclusion

La nanofiltration bénéficie depuis quelques années d'un fort engouement scientifique, en témoigne le caractère exponentiel de la courbe des publications sur cette technologie (figure 50).

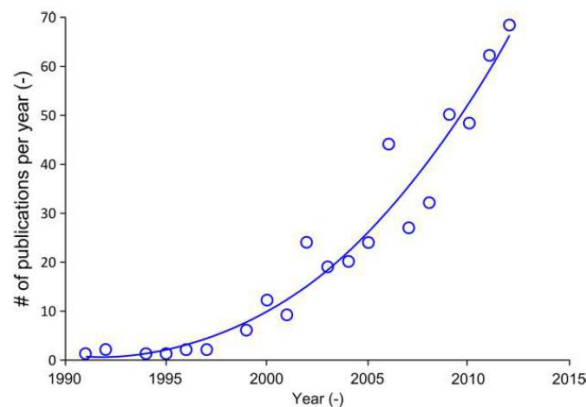


Figure 50 Nombre de publications par an sur la nanofiltration (23)

La nanofiltration possède le potentiel suffisant pour détrôner la distillation et devenir la nouvelle référence de la séparation en raison des avantages énumérés ci-dessous :

- Nombreuses applications possibles : enrichissement de soluté, régénération de solvant, échange de solvant, purification, suppression des impuretés, synthèse chimique, procédés catalytiques, cristallisation

- Faible consommation énergétique
- Faible génération de déchets solides
- Mise à l'échelle simple
- Stabilité dans les environnements difficiles permettant une grande flexibilité (pH, température, solvants)
- Conditions de fonctionnement douces (température et pression faibles)
- Élimination simultanée de solutés de différentes classes chimiques
- Mode de fonctionnement continu ou batch

Cependant, sa mise en application industrielle reste encore limitée. L'hésitation des industriels à passer à cette nouvelle technologie s'explique par ses différents inconvénients, parmi lesquelles l'incertitude sur la stabilité à long terme des membranes de nanofiltration. Le tableau 8 résume ces principaux inconvénients et les solutions pouvant y être apportées. (7,20,23,26)

*Tableau 8 Principaux inconvénients de la nanofiltration et solutions proposées (26)*

Etapes	Inconvénients	Solutions proposées
Fabrication membranaire	Génération importante de déchets liquides contenant des solvants toxiques	Remplacer par des solvants « verts » ou utiliser des résines pour piéger les toxiques
	Utilisation de polymères à base d'hydrocarbures	Remplacer par des polymères biosourcés et biodégradables tels que la cellulose
Développement du procédé	Long travail de contrôle	Application du QbD/DoE
	Faible rejet et rendement	Utilisation de membranes plus fines, de cascades de membranes
	Faible écart de poids moléculaire entre solutés	Amélioration de l'écart de poids moléculaire entre solutés
	Forte consommation de solvants	Récupération de solvant par adsorption, membrane ou distillation
	Pureté insuffisante	Procédés hybrides : couplage de la nanofiltration et d'un autre procédé de séparation
Mise à l'échelle	Transfert de masse et baisse de pression	Consacrer plus de recherches à la compréhension des processus mis en jeu
	Nombre limité de membranes commerciales	Compiler les données disponibles sur les membranes
	Coût élevé des modules	Baisse attendue due à l'augmentation de la demande
	Littérature restreinte	Recherche appliquée jusqu'à l'échelle commerciale

La nanofiltration deviendra une technologie mature dans l'industrie pharmaceutique d'ici quelques années, lorsque le CAPEX/OPEX aura baissé, que les industriels seront informés de ses nombreux avantages et applications et rassurés par d'autres applications industrielles réussies. (26)

# Partie 3 :

## La pervaporation

### dans l'industrie pharmaceutique

La pervaporation est déjà présente dans certaines étapes clés de l'industrie pharmaceutique. Sa principale application est la déshydratation des solvants organiques mais elle est également retrouvée dans la purification de l'eau ou dans l'intensification des réactions d'estérification. Les innovations dans le domaine des matériaux membranaires permettent d'utiliser ces membranes dans une gamme de plus en plus étendue d'opérations. (4,10,15)

Cette partie décrit les principales applications de la pervaporation dans l'industrie pharmaceutique.

## 1. Applications de la pervaporation dans l'industrie pharmaceutique

### 1.1. Déshydratation des solvants organiques

La déshydratation des solvants organiques constitue la principale application de pervaporation dans l'industrie pharmaceutique. (13,49)

De nombreux solvants organiques (éthanol, isopropanol, butanol, tétrahydrofurane...) forment des mélanges azéotropes avec l'eau. Cela signifie que ces mélanges binaires atteignent l'ébullition à température constante et en gardant une composition fixe (figure 51). Cette propriété explique la difficulté de leur séparation par distillation. La pervaporation est un procédé particulièrement commode et économique dans ce cas qui permet de fractionner ces azéotropes au cours de procédés de séparation simples ou hybrides. (13,15)

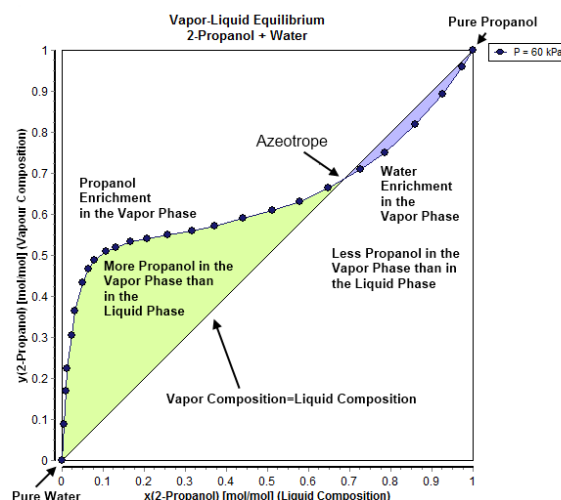


Figure 51 Equilibre liquide-vapeur du mélange 2-propanol/eau (50)

L'extraction de l'eau nécessite des membranes hydrophiles capable d'interagir avec l'eau au travers d'interactions polaires ou de liaisons hydrogènes. Parmi les différents solvants déshydratés, l'éthanol se classe numéro 1, bien loin devant le numéro 2, l'isopropanol. Il existe de nombreuses variétés de membranes polymériques, historiquement le PVA développé à Nancy par l'équipe du Professeur Néel, (16), et inorganiques dédiée la déshydratation de l'éthanol. Les membranes zéolites possèdent de très petits pores hydrophiles leur conférant des performances exceptionnelles avec à la fois un flux et un facteur de séparation particulièrement élevés. (15,51)

#### 1.1.1. Déshydratation d'alcools industriels

Il existe plusieurs centaines de sites dédiés à la déshydratation de l'éthanol par pervaporation. Cette application se prête particulièrement bien à la pervaporation car l'obtention d'un produit pur à 99,5 % nécessite de surmonter l'azéotrope qui se forme avec l'eau aux alentours de 95 % massique d'éthanol. La présence de cet azéotrope empêche la production d'éthanol pur par distillation seule. Il est nécessaire d'y coupler un second procédé tel qu'un séchage par tamis moléculaire ou une extraction liquide-liquide.

Le mélange éthanol-eau est traité en plusieurs étapes. Il passe dans une colonne d'extraction ou de séchage, puis dans une colonne de rectification afin de retirer la majeure partie de son eau. Puis il est introduit dans l'unité de pervaporation afin de supprimer l'eau résiduelle (figure 52).

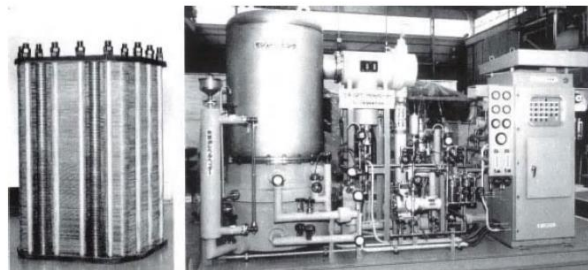


Figure 52 Photographie d'une installation de pervaporation dédiée à la déshydratation de l'éthanol (10)

La comparaison des performances de séparation obtenues par différentes membranes de pervaporation et par distillation est présentée à la figure 53.

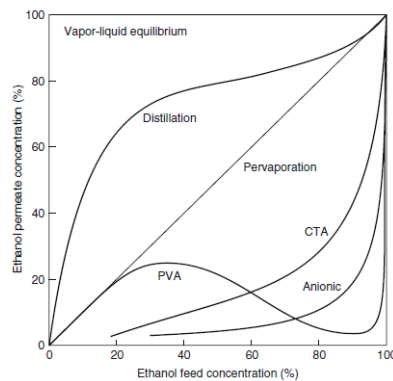


Figure 53 Comparaison de la séparation d'un mélange éthanol/eau par distillation et par trois membranes de pervaporation : triacétate de cellulose (CTA), polyélectrolytes anioniques (Anionic) et alcool polyvinylique (PVA) (52)

Les membranes réalisent toutes une bonne séparation mais la performance de la membrane alcool polyvinylique est la meilleure. (52) La plupart des systèmes de déshydratation par pervaporation installés à ce jour sont équipés de ce type de membrane hydrophile. (10)

#### 1.1.2. Déshydratation de composés organiques

La déshydratation des solvants permet aux industriels de faire des économies en les réutilisant comme solvants de réaction, solvants de lavage et solvants analytiques.

Un des problèmes actuels de l'industrie pharmaceutique réside dans le traitement du mélange acétate d'éthyle-méthanol-eau. Ce mélange complexe, généré en grande quantité par les réactions chimiques, représente un sérieux problème environnemental. La première étape de son traitement consiste en la séparation de l'acétate d'éthyle et de l'eau par une distillation hétérogène azéotropique extractive. La seconde étape est dévolue à la séparation du méthanol et de l'eau. Haaz et al ont réalisé cette déshydratation du méthanol par pervaporation. Le méthanol, contrairement à l'éthanol, présente des similitudes avec l'eau en termes de polarité et de masse molaire. Une membrane sélective au méthanol sera donc utilisée afin de limiter le phénomène de compétition dans l'adsorption membranaire entre ces deux molécules. Le méthanol et l'eau ne formant pas un azéotrope, la séparation par distillation est également envisageable mais coûteuse en raison de la faible différence de volatilité entre le méthanol et l'eau. La pervaporation sera donc privilégiée afin de réaliser des économies d'OPEX. (53)

La pervaporation est donc particulièrement bien adaptée à la déshydratation d'une grande variété de solvants organiques formant des azéotropes avec l'eau. Cela est particulièrement vrai pour la déshydratation de l'éthanol par des procédés hybrides combinant la distillation et la pervaporation.

D'un point de vue général, ces processus hybrides permettent (10) :

1. Une production d'éthanol « anhydre » de bien meilleure qualité que par distillation seule. L'absence de contamination croisée liée au tiers corps habituellement utilisé pour la distillation rend cette technologie particulièrement intéressante pour l'industrie pharmaceutique.
2. Des économies d'énergie importantes par rapport à la distillation avec un tiers corps ou distillation sous pression réduite.

## 1.2. Purification de l'eau ou des produits d'intérêts

#### 1.2.1. Elimination ou récupération des composés organiques volatils

La pervaporation peut également être efficacement utilisée pour récupérer les composés organiques volatils (COV) contenues dans l'eau à l'aide de membranes organophiles. Ces membranes sont hautement sélectives des espèces hydrophobes et autorisent des flux organiques élevés. (15)

Il existe deux principales raisons industrielles au traitement de ces composés. Si le flux aqueux à traiter est très faiblement chargé en COV, ce procédé permet de limiter la pollution



environnementale. A contrario, si le flux contient plus de 1 à 2% de COV, il peut être envisagé de le récupérer et ainsi réaliser des économies en le réutilisant. Habituellement, les membranes de pervaporation sont fabriquées à partir de polymères élastomères tels que le caoutchouc de silicone, le polybutadiène et les copolymères polyamide-polyéther. Elles sont remarquablement efficaces pour séparer les solutés organiques hydrophobes des solutions aqueuses diluées. (10)

La concentration de COV tels que le toluène ou le trichloroéthylène dans le perméat condensé est généralement supérieure à 1000 fois celle de la solution d'alimentation. Par exemple, une solution d'alimentation contenant 100 ppm de ces COV donne une vapeur de perméat contenant 10 à 20% de COV. Cette concentration est bien au-dessus de la limite de saturation, de sorte que la condensation produit un perméat à deux phases. Il comprend une phase organique condensée essentiellement pure et une phase aqueuse contenant une petite quantité de COV qui peut être recyclée dans l'alimentation aqueuse (figure 54).

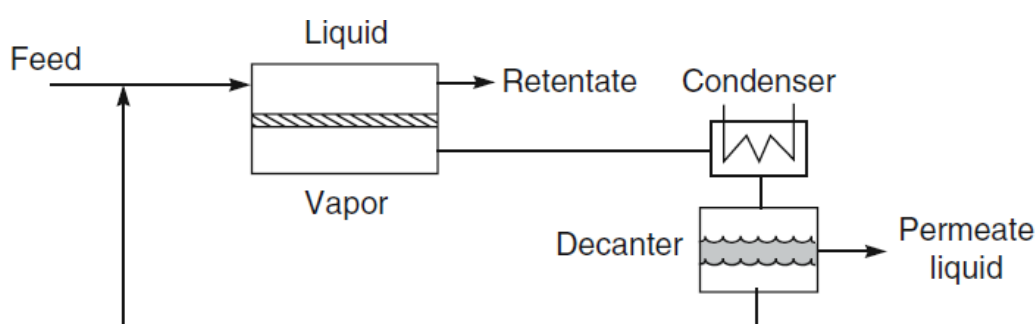


Figure 54 Schéma d'un procédé de pervaporation avec un système de recyclage de la phase aqueuse (10)

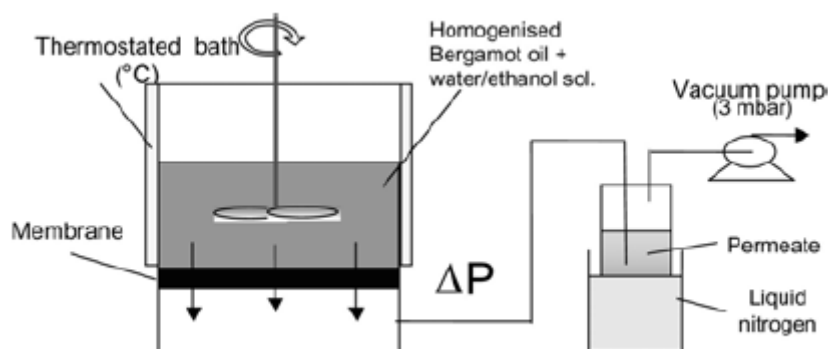
Les séparations obtenues avec des COV faiblement hydrophobes, tels que l'acétate d'éthyle, le chlorure de méthylène et le butanol, restent impressionnantes (enrichissement d'au moins 100 fois dans le perméat). Par contre, les facteurs de séparation obtenus avec des solvants hydrophiles, tels que le méthanol, l'acide acétique et l'éthylène glycol, sont généralement modestes (5 ou moins). (10)

Il existe de nombreuses applications aux systèmes de pervaporation dédiés à la récupération des COV. Cependant, le développement commercial de la pervaporation pour l'élimination ou la récupération des COV a été plus lent que prévu et seuls quelques installations ont été implantées. Une des premières applications ciblées consistait à éliminer les COV des eaux usées, mais la pervaporation ne pouvait pas concurrencer les technologies de stripping à la vapeur et à l'air, ou les technologies d'adsorption du carbone. La récupération de COV en phase vapeur est encore plus favorable, d'où l'utilisation de la perméation de vapeurs, dont le mécanisme est identique à celui de la pervaporation, notamment pour purger les ciels des réacteurs ou bien pour recycler les hydrocarbures d'événements de cuves de stockage ou de bateau.

### 1.2.2. Extraction des huiles essentielles

La première application significative en industrie pharmaceutique sera probablement l'extraction d'huiles essentielles pour l'aromathérapie. Ces huiles contiennent un mélange complexe d'alcools, d'esters, de cétones, et de cycles aromatiques responsables de leurs propriétés organoleptiques

et pharmaceutiques. La distillation à la vapeur peut être utilisée pour récupérer ces éléments mais ses hautes températures risquent d'endommager le produit. La pervaporation est une alternative qui permet de récupérer ces composés thermosensibles. (10) Figoli et al ont étudié la faisabilité de l'extraction de l'huile essentielle de bergamote par la pervaporation. C'est une huile très précieuse qui trouve de nombreuses applications dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques. Son utilisation est, cependant, très encadrée car elle contient des coumarines et des psoralènes qui peuvent être photoactifs. Le bergaptène est un de ces composés, qui associé au rayonnement UV, favorise la mélanogénèse et provoque un épaissement de la couche cornée. Dans toutes les expériences de pervaporation menées, à différentes concentrations et températures d'alimentation en éthanol, les composés aromatiques se sont retrouvés au perméat tandis que le bergaptène n'a pas été détecté (figure 55).



*Figure 55 Procédé d'extraction de l'huile essentielle de bergamote par pervaporation (54)*

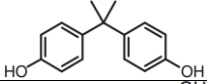
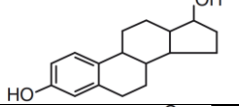
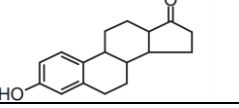
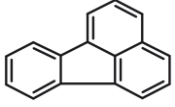
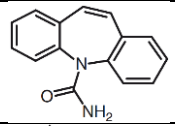
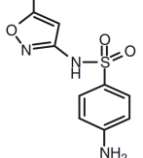
La pervaporation est donc une alternative intéressante aux techniques traditionnelles d'extraction de cette huile essentielle où un traitement chimique est employé pour retirer le bergaptène. (54)

### 1.2.3. Elimination des xénobiotiques

Une attention particulière a été récemment accordée à l'élimination des xénobiotiques par des processus de séparation membranaire, y compris la pervaporation. Les xénobiotiques sont des composés étrangers à un organisme vivant ou introduits dans l'environnement par des moyens artificiels, ayant des effets néfastes sur la santé humaine et l'environnement. Les pesticides et les médicaments sont deux exemples typiques de xénobiotiques. (55)

La pervaporation a été appliquée avec succès pour le traitement de l'eau contenant des traces de ces xénobiotiques. Elle a été testée sur six xénobiotiques organiques possédant des propriétés physico-chimiques différentes (tableau 9). Le pKa est la constante de dissociation acide et le Log K<sub>OW</sub>, le coefficient de partage dans l'octanol-eau, mesure l'hydrophobicité du composé.

Tableau 9 Liste des xénobiotiques étudiés (55)

Xénobiotique	Classe chimique	Structure moléculaire	Masse molaire (g/mol)	pKa	Log K <sub>OW</sub>	Moment dipolaire (Debye)
Perturbateurs endocriniens						
Bisphénol A	Composé aromatique		228	9,28	3,32	1-1,4
Œstradiol	Hormone stéroïdienne		272	10,23	4,01	2,2
Œstrone	Hormone stéroïdienne		270	10,34	3,13	2,1
Fluoranthène	Composé aromatique polycyclique		202,3	NA	5,2	NA
Médicaments						
Carbamazépine	Antiépileptique		236	<1	2,45	3,2-3,6
Sulfaméthoxazole	Antibiotique sulfamidé		253	1,8 ; 5,7	0,89	5,4-6,3

Les cinq composés testés possèdent des masses molaires comparables. Ils diffèrent par leur moment dipolaire, Log K<sub>OW</sub> et pKa. Ils sont tous bipolaires, à l'exception du fluoranthène, ce qui signifie qu'ils peuvent agir soit comme accepteur de protons, soit comme donneur, en étant capables de former des liaisons H avec d'autres molécules.

Selon Higuchi et al, la pervaporation avec une membrane PDMS permet l'élimination des perturbateurs endocriniens à plus de 90 %. L'élimination du xénobiotique est fonction de son hydrophobicité. En effet, les interactions entre ce contaminant et la membrane sont cruciales dans la performance d'élimination de la pervaporation, et plus le composé sera hydrophobe plus il pénétrera la membrane et sera éliminé facilement. (55,56)

### 1.3. Séparation de mélanges organiques

La séparation de mélanges de solvants organiques joue un rôle clé dans l'industrie pharmaceutique en permettant leur réutilisation, et donc des économies substantielles. La distillation considérée comme la technique classique présente ici plusieurs inconvénients tels qu'une consommation d'énergie élevée, une utilisation complexe dans le cas de mélanges azéotropiques ou à ébullition rapprochée, ainsi qu'une efficacité relativement faible. La pervaporation peut également être utilisée, bien que sa mise en œuvre soit plus complexe que pour les mélanges hydro-organiques et nécessite des membranes organosélectives hautement

spécifiques. La plupart d'entre elles sont des membranes polymères contenant des groupements fortement polaires autorisant les interactions polaire / polaire, polaire / aromatique ou liaisons hydrogène avec les composés ciblés. (15)

La pervaporation organosélective peut s'appliquer à différents types de séparations dans l'industrie pharmaceutique. Le premier est la séparation de mélanges organiques azéotropiques. Ces membranes sont ainsi utilisées pour éliminer le méthanol d'autres mélanges organiques (méthanol / éthers méthyliques et méthanol / esters méthyliques). (57) Le second est la séparation de mélanges purement organiques associant des composés aromatiques à des espèces aliphatiques ayant des points d'ébullition proches (par exemple, benzène / cyclohexane, toluène / heptane). Ces mélanges sont particulièrement difficiles à séparer car leurs courbes ELV suivent généralement de près la diagonale sur l'ensemble de la gamme de composition. Leur séparation par simple distillation nécessiterait donc un nombre quasi infini d'étages théoriques. (58) Le principal obstacle à l'application industrielle de la pervaporation organique-organique est l'absence de membranes appropriées résistantes aux solvants organiques. La plupart des membranes commerciales disponibles ne sont pas stables au contact des solvants organiques. Des recherches sont en cours sur la préparation de membranes, à la fois stables dans des conditions difficiles et présentant une efficacité de séparation élevée. (58)

## 1.4. Intensification des réactions

### 1.4.1. Intensification de la production d'éthanol par fermentation

Le procédé communément utilisé pour la production d'éthanol à partir d'amidon consiste en une hydrolyse enzymatique de l'amidon en glucose suivie d'une fermentation du glucose en éthanol à l'aide des bactéries *Saccharomyces cerevisiae* ou *Zymomonas mobilis*. (59) Mori et al ont mis au point une production d'éthanol en une seule étape à l'aide de *Clostridium thermohydrosulfuricum*, une bactérie anaérobie thermophile capable de convertir directement l'amidon en éthanol. Cette bactérie est, de plus, capable d'effectuer la fermentation à température ambiante, ce qui entraîne une diminution de la consommation d'énergie. Leur bioréacteur à membrane est présenté à la figure 56.

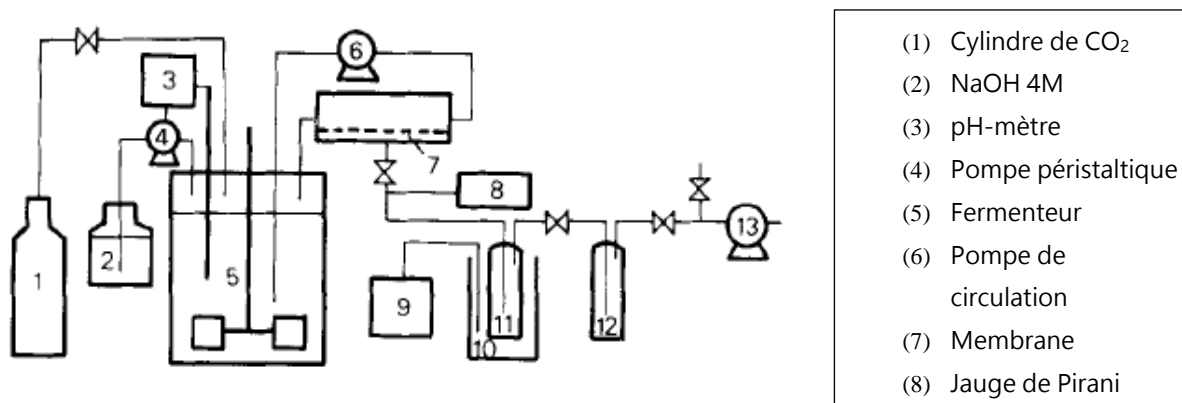


Figure 56 Schéma du bioréacteur à membrane (59)

Ce système composé d'un fermenteur et d'une unité de pervaporation permet d'obtenir une productivité et un rendement élevé en éthanol. Pendant la fermentation, l'éthanol est extrait et concentré dans deux pièges (20 °C et N<sub>2</sub> liquide), tout en maintenant la concentration d'éthanol dans le bouillon à 0,85-0,9 % (poids / poids). La faible concentration d'éthanol dans le bouillon ainsi que l'immobilisation des cellules bactériennes par la membrane entraine une augmentation du nombre de cellules viables et, par conséquent, la productivité de l'éthanol au sein du bioréacteur à membrane. (59)

Un système de membrane liquide supportée a été développé pour permettre l'extraction de l'éthanol pendant la fermentation semi-continue par *Saccharomyces bayanus*. (60) Il consiste en un support de téflon poreux imbibée d'isotridécane (Figure 57).

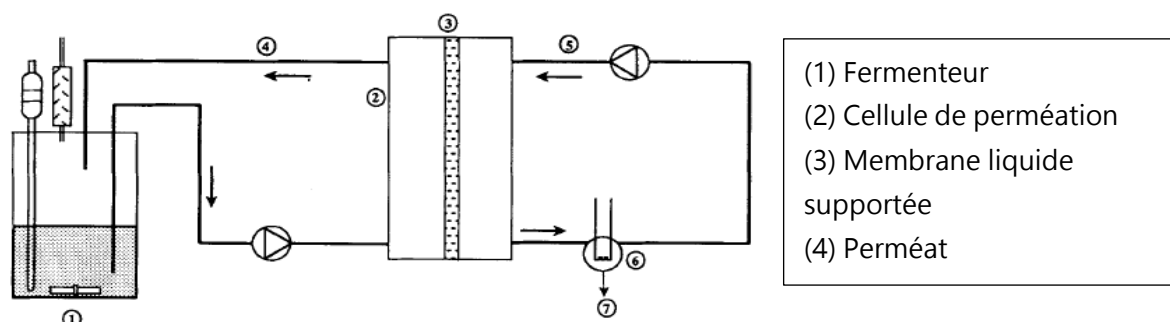


Figure 57 Procédé semi-continu d'extraction de l'éthanol par membrane (60)

Cet assemblage permet de combiner biocompatibilité, efficacité de perméation et stabilité. L'élimination de l'éthanol des cultures conduit à une inhibition réduite et, par conséquent, à une augmentation du taux de conversion de 11% et de la productivité en l'éthanol de 40%. De surcroît, ce procédé entraine une purification de l'éthanol par la séparation de l'éthanol du reste du bouillon de fermentation. (4,60)

#### 1.4.2. Intensification de la réaction d'estérification par Pervaporation

L'estérification est une des réactions chimiques les plus importantes dans l'industrie pharmaceutique. Elle consiste à remplacer l'hydrogène du groupement acide carboxylique COOH par un alcool. (5) Les réactions d'estérification sont limitées par leur équilibre thermodynamique. En effet, la génération d'eau comme coproduit empêche l'obtention de hauts rendements en esters dans les réacteurs discontinus.

Le propionate d'isobutyle est un ester possédant une odeur fruitée caractéristique rappelant l'abricot, la pomme et la cerise. Il est, de ce fait, utilisé comme arôme dans divers médicaments (figure 58).

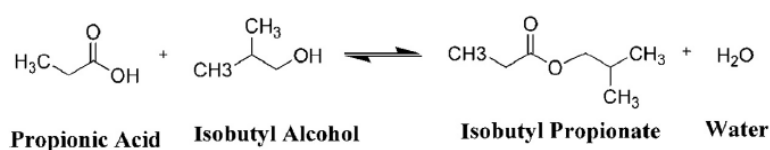


Figure 58 Réaction d'estérification pour l'obtention de propionate d'isobutyl (61)

Les procédés qui fonctionnent efficacement avec une faible consommation d'énergie suscitent un grand intérêt. Chandane et al ont mis au point un réacteur à membrane qui rassemble au sein d'une même unité les étapes de réaction et de séparation. La pervaporation permet l'élimination sélective de l'eau immédiatement après sa formation, ce qui déplace continuellement l'équilibre vers la production d'ester. La combinaison d'un processus de pervaporation avec un procédé d'estérification discontinu conventionnel a permis d'obtenir une amélioration du taux de conversion de plus de 30% par rapport à une production en batch. Ce processus hybride est donc l'une des approches les plus prometteuses pour améliorer la conversion de la réaction d'estérification. (61)

## 2. Positionnement technico-économico-environnemental.

La compétitivité de la pervaporation a été étudiée par Andre et al. Ils ont comparé le CAPEX, l'OPEX et l'impact écologique de plusieurs procédés de purification pour la déshydratation d'isobutanol : la distillation à deux colonnes, la distillation à deux colonnes avec intégration thermique, la pervaporation, et un procédé hybride associant la pervaporation et la distillation (avec ou sans intégration thermique).

La distillation avec intégration thermique possède deux colonnes (figure 59) : une colonne d'appauvrissement et une colonne d'enrichissement. La première fonctionne à un niveau de pression plus faible que la seconde. Un compresseur et une vanne de détente sont installés pour ajuster les niveaux de pression des deux parties. La différence de pression entraîne une différence de températures, ce qui offre la possibilité d'un transfert de chaleur entre les deux colonnes, et donc d'une économie d'énergie. (62)

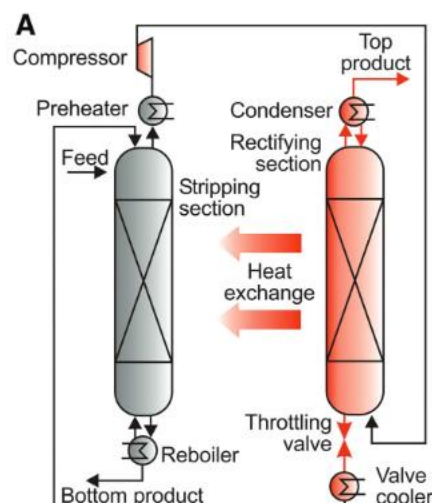


Figure 59 Principes d'une distillation avec intégration thermique (63)

Le procédé de pervaporation hybride est formé de deux étapes principales. Ainsi que le montre la figure 60, le flux d'alimentation traverse tout d'abord une cascade membranaire. Le rétentat est

envoyé au module suivant de la cascade, tandis que les perméats sont collectés, mélangés puis séparés dans un séparateur de phase liquide-liquide. La phase lourde est recyclée dans l'alimentation et la phase légère est envoyée dans un deuxième cycle de séparation membranaire similaire au premier mais sans séparation liquide-liquide. (64)

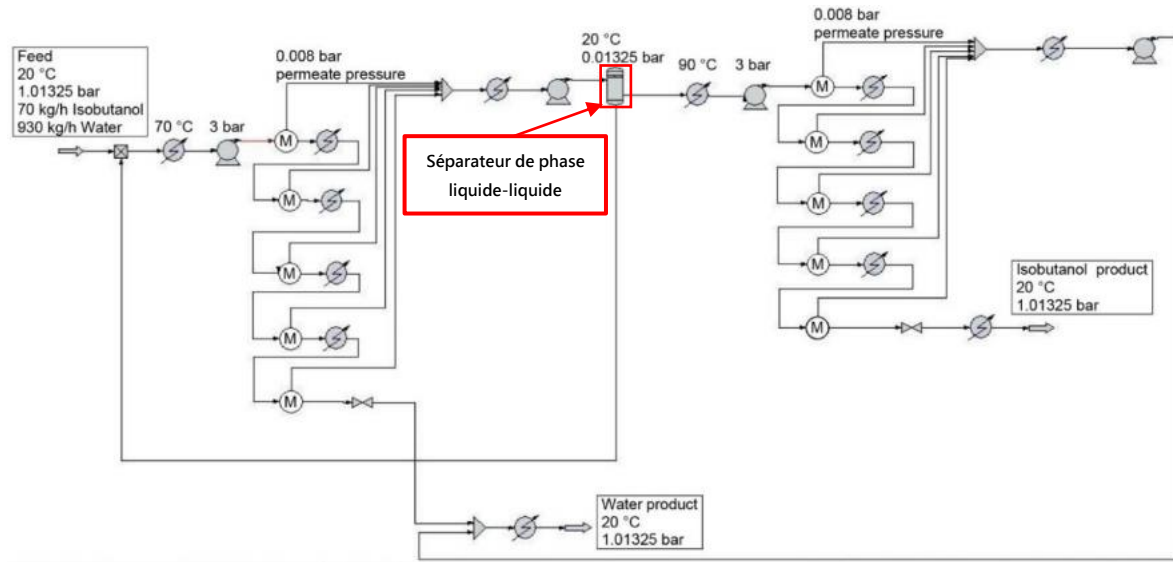


Figure 60 Procédé de pervaporation hybride pour la déshydratation de l'isobutanol (64)

## 2.1. CAPEX et OPEX

Le facteur économique est le coût opératoire (OPEX) de chaque procédé par rapport à la pureté des produits souhaitée. Andre et al ont réalisé une estimation de l'OPEX des différents procédés pour la déshydratation de l'isobutanol. (64) Les résultats présentés dans le tableau 10 sont estimés par l'équation suivante :

$$FE = 1,2 \times (P_E + P_M) \times 8000$$

Où le facteur économique FE est la résultante de l'addition du coût énergétique  $P_E$  et du coût matériel  $P_M$  multiplié par le nombre d'heures opératoires (8000) et par un facteur empirique (1,2).

Tableau 10 Comparaison de l'OPEX des procédés (64)

Procédés	Production d'isobutanol à 99,9 % massique (1000\$/an)	Production d'isobutanol à 98,8 % massique (1000\$/an)
Distillation à deux colonnes	358,744	329,376
Pervaporation	314,390	167,347
Procédé hybride associant la pervaporation et la distillation	316,756	290,252
Distillation à deux colonnes avec intégration thermique	186,403	185,035
Procédé hybride associant la pervaporation et la distillation avec intégration thermique	184,682	148,654

La combinaison de la pervaporation et de la distillation avec intégration thermique semble être le procédé le plus économique, avec un OPEX 49 % plus faible que la distillation seule pour la production d'i-BuOH à 98,8% ou à 99,9%. On peut remarquer aussi que pour la production d'i-BuOH à 98,8%, la pervaporation seule est aussi la méthode ayant l'OPEX le plus petit.

Les cinq procédés sont étudiés sous l'aspect de la consommation d'énergie. La gamme étudiée est la plage de pureté élevée de l'isobutanol (de 98,8% massique à 100% massique). La consommation énergétique globale est séparée en trois types d'énergie : le chauffage, le refroidissement, la condensation et le vide (électricité). Ces types d'énergie sont traitées séparément afin de prendre en compte la différence de ressources et de demande en énergie. (64) La figure 61 présente les besoins en chauffage des cinq procédés étudiés.

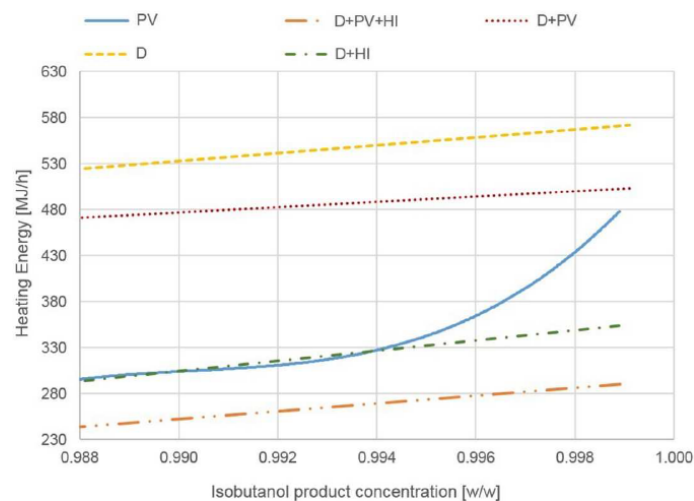


Figure 61 Comparaison de l'énergie de chauffage nécessaire pour les procédés (64)

La configuration comportant deux colonnes à distiller (D) est prise comme référence. En remplaçant la seconde colonne à distiller par une unité de pervaporation (configuration D + PV), les besoins en chauffage diminuent proportionnellement de 11% dans la plage de pureté étudiée. Une amélioration plus notable peut être obtenue à l'aide de la pervaporation (PV). La diminution du besoin en chauffage est d'environ 43% pour des puretés de butanol inférieures à 99,5% en poids. Cet avantage s'estompe à des puretés plus élevées, la courbe se rapprochant au fur et à mesure des configurations (D) et (D + PV). Ce comportement s'explique par l'existence d'une forte dépendance entre performance de pervaporation et pureté du produit. Pour atteindre des puretés élevées, la différence de potentiel chimique des deux côtés de la membrane n'est plus suffisante pour assurer correctement le transfert de matière, ce qui entraîne une augmentation du débit de flux recyclé, et par conséquent, du besoin en chauffage du procédé.

Dans le cas d'une distillation renforcée par intégration thermique (D + HI), la demande de chauffage diminue en moyenne de 41% par rapport au cas de base. Le cas le plus favorable est le procédé hybride associant la pervaporation et la distillation avec intégration thermique (D + PV + HI) avec une réduction constante de 45% des besoins en chauffage. (64)

La figure 62 présente les besoins en refroidissement de chaque processus.



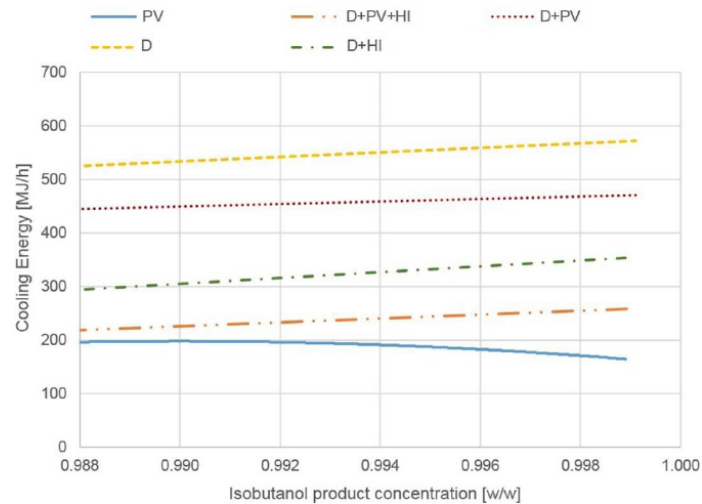


Figure 62 Comparaison de l'énergie de refroidissement nécessaire pour les procédés (64)

Dans la plupart des cas, une légère augmentation des besoins en refroidissement peut être observée en allant vers une plus grande pureté du butanol. La pervaporation (PV) fait exception à cette règle en présentant une légère diminution. Ce comportement peut être expliqué par la diminution de la température du perméat liée au changement de phase, ce qui réduit, par la même occasion, l'énergie nécessaire pour la condensation des vapeurs. En ce qui concerne la répartition des économies d'énergie, ce graphique est relativement similaire aux besoins en chauffage, à l'exception de la pervaporation. L'amplitude de l'économie d'énergie de refroidissement peut être comprise entre 62 et 71% par rapport au procédé de référence (D).

La figure 63 présente les besoins énergétiques liés à chaque processus. Pour PV, il y a la condensation du perméat mais aussi le maintien d'une basse pression en aval.

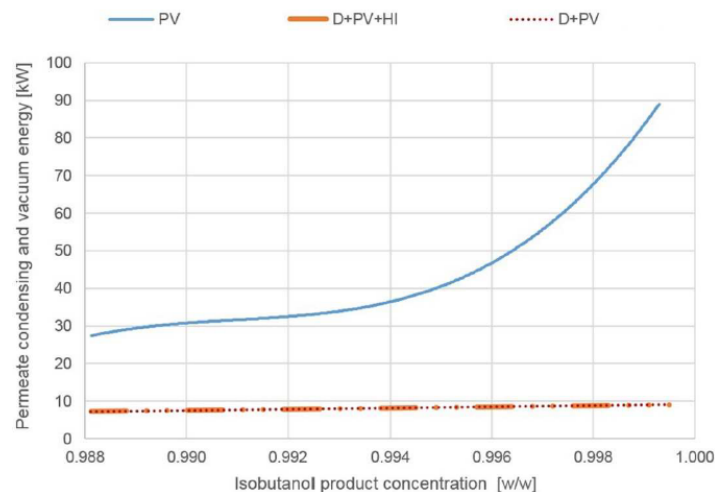


Figure 63 Comparaison de l'énergie nécessaire à la condensation du perméat et au vide pour les procédés (64)

Les besoins énergétiques de la pervaporation (PV) s'expliquent par la pompe à vide nécessaire à la différence de pression élevée entre les deux côtés de la membrane. La différence de besoin

d'énergie entre « D + PV + HI » et « D + PV » est négligeable. Pour la pervaporation, la demande d'électricité est une fonction exponentielle de la pureté recherchée. (64)

## 2.2. Impact environnemental

La pervaporation peut offrir d'importantes économies d'énergie par rapport à la distillation dans le cas des azéotropes car seule une petite partie du mélange d'alimentation est vaporisée à travers la membrane de pervaporation, dont le composé minoritaire à extraire.

L'impact environnemental de la distillation à deux colonnes, de la pervaporation et de leur combinaison a été étudié par Andre et al dans le cadre de la production d'isobutanol à l'aide de deux méthodes d'impact différentes : Impact 2002+ et ReCiPe.

ReCiPe se focalise sur la santé humaine tandis qu'IMPACT 2002+ se concentre sur l'effet climatique. Comme le montre la figure 64, la répartition des impacts entre les deux méthodes diffère, à l'exception de la catégorie des ressources. Cela est dû au fait que les catégories ne sont pas établies de la même manière dans les deux méthodes. Le changement climatique est la quatrième catégorie d'IMPACT 2002+ alors qu'elle est intégrée à la santé humaine et à l'écosystème pour ReCiPe. Elle semble être la catégorie la plus impactée, de par l'utilisation des énergies fossiles. (64)

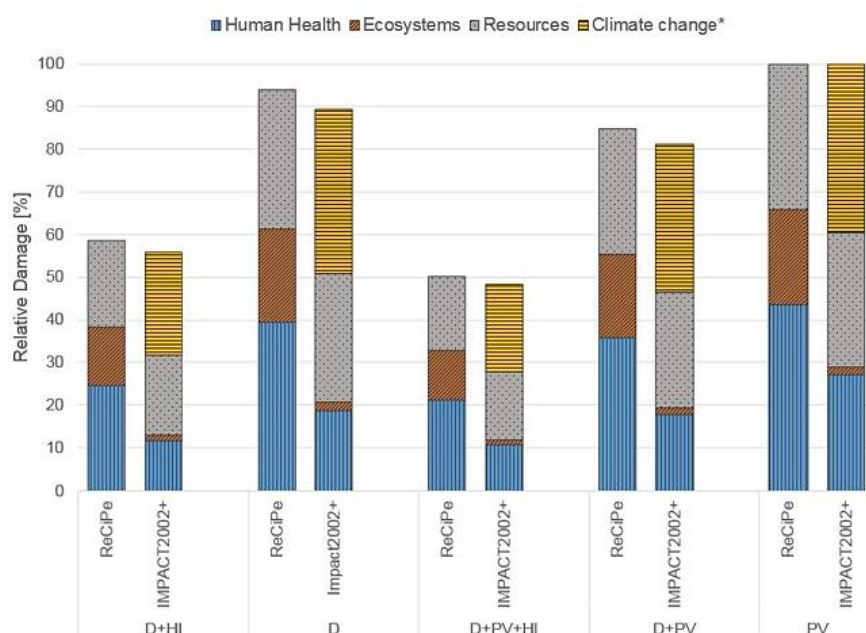


Figure 64 Comparaison des impacts obtenus avec les méthodes ReCiPe et IMPACT 2002+ (64)

### 2.2.1. Résultats pour une composition finale à 99,9 % massique de produits

Le tableau 11 résume la diminution des impacts par rapport à la solution considérée la plus dommageable pour l'environnement (établie à 100 %) pour chaque catégorie.

*Tableau 11 Pourcentages d'impact calculé par ReCiPe des cinq configurations pour 99,9% massique d'isobutanol (64)*

Catégorie de dommage	D + HI	D	D + PV + HI	D + PV	PV
Santé humaine	56,5 %	90,7 %	48,7 %	82,1 %	100,0 %
Ecosystème	60,8 %	97,5 %	51,7 %	87,6 %	100,0 %
Ressources	59,8 %	95,9 %	51,0 %	86,3 %	100,0 %

L'impact environnemental total le plus faible est dû au processus D + PV + HI résultant d'économies d'énergie significatives. Une nette plus-value est accordée à l'intégration thermique en permettant à la distillation de relarguer moins d'émissions. La distillation conventionnelle et la pervaporation hybride sont des procédés ayant un fort impact environnemental. En effet, là où la distillation nécessite de la chaleur pour fonctionner, la pervaporation, elle, nécessite un vide (électricité) et un refroidissement. L'association de la distillation et de la pervaporation permet de diminuer l'impact, et ce, d'autant plus efficacement, si l'intégration thermique y est jointe (impact réduit de 50%). (64)

#### 2.2.2. Résultats pour une composition finale à 98,8 % massique de produits

Si la pureté exigée pour le produit est plus faible (98,8 % massique), le classement environnemental est significativement modifié. Le tableau 12 résume la diminution des impacts par rapport à la solution considérée la plus dommageable pour l'environnement (établie à 100 %) pour chaque catégorie.

*Tableau 12 Pourcentages d'impact calculé par ReCiPe des cinq configurations pour 98,8% massique d'isobutanol (64)*

Catégorie de dommage	D + HI	D	D + PV + HI	D + PV	PV
Santé humaine	56,3 %	100,0 %	48,8 %	91,7 %	55,8 %
Ecosystème	56,3 %	100,0 %	48,1 %	91,0 %	53,6 %
Ressources	56,3 %	100,0 %	48,2 %	91,1 %	54,0 %

L'impact total de la pervaporation est considérablement réduit de 45%. Ces résultats s'expliquent par la réduction des besoins en énergie thermique, de condensation et de vide. Dans ce cas, la distillation seule devient le procédé le plus dommageable pour l'environnement. L'intégration thermique possède une influence positive sur l'impact total de la distillation lorsqu'elle y est couplée.

Ainsi, l'impact total de la pervaporation évolue dans le même sens que la concentration cible (figure 65).

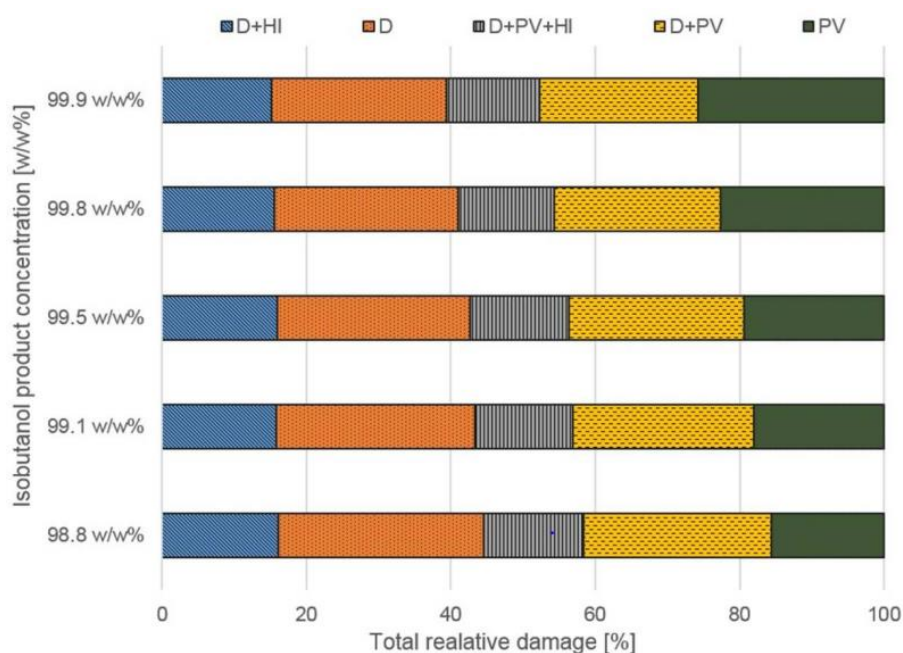


Figure 65 Impact relatif de chaque procédé dans la production d'isobutanol à différentes concentrations (64)

### 2.3. Positionnement de la pervaporation par rapport à la distillation

Les différents procédés de séparation ont un rendement énergétique et un impact environnemental qui est considérablement influencé par le degré de pureté souhaité pour le produit.

Sur la base des précédentes analyses, deux cas différents peuvent être relevés :

- Une pureté très élevée ( $> 99,8\%$ ) est attendue pour le produit :

La pervaporation seule n'est pas un procédé intéressant à utiliser ; la distillation avec intégration thermique lui sera préféré afin de limiter l'OPEX et l'impact environnemental.

- Une pureté moins élevée ( $< 98,8\%$ ) est attendue pour le produit :

La pervaporation seule devient plus économique et moins polluante que la distillation.

Dans tous les cas, la meilleure solution, si l'industriel possède les fonds nécessaires, est d'utiliser un procédé hybride associant la distillation avec intégration thermique à la pervaporation afin d'avoir le procédé de séparation le plus économique et le plus écologique.

## 3. Conclusion

Le développement industriel de la pervaporation reste jusqu'à présent limité. La déshydratation de solvants organiques demeure l'application industrielle principale de la pervaporation, en second lieu la transestérification, le déplacement d'équilibre et la récupération des COV en phase

vapeur. Cependant, cette technologie peut, dans certains cas, s'avérer plus intéressante que la distillation. En plus de permettre des séparations difficilement réalisables par distillation, la pervaporation peut offrir d'importantes économies aux industriels tout en réduisant l'impact environnemental. Elle serait donc à privilégier lorsque la pureté requise du produit n'est pas trop élevée et à associer de préférence avec la distillation pour les plus haute pureté, si possible avec intégration thermique.

Succédant à des débuts très prometteurs dans les années 1980, la pervaporation est restée une technologie de niche. Le développement des médicaments biosourcés où de nombreux problèmes de déshydratation et de purification de produits thermosensibles se posent, pourraient être l'occasion du développement de nouvelles applications.

Malgré de nombreuses applications possibles pour l'industrie pharmaceutique et des recherches présentant un fort potentiel, son développement souffre d'une mauvaise communication sur ses avantages et d'une forte concurrence de la perméation de vapeur. Malgré le caractère récent de cette dernière technologie, son utilisation croissante témoigne de ses avantages spécifiques par rapport à la pervaporation. À l'avenir, l'amélioration de ces technologies membranaires (flux, sélectivité, stabilité, résistance chimique et thermique), ainsi que l'augmentation du coût de l'énergie et le durcissement des lois sur le contrôle des émissions de pollution et la protection de l'environnement devrait provoquer l'intensification de leur utilisation. (15,49)

## Partie 4 :

# Etude expérimentale d'une séparation membranaire par nanofiltration

Au cours de cette thèse, une étude expérimentale de séparation membranaire par nanofiltration a été menée dans le cadre du doctorat de Mahbub Morshed, alors en 3<sup>ème</sup> année. Elle a eu pour but d'illustrer l'une des applications possibles de cette technologie : la récupération de catalyseur à l'issue d'une réaction chimique (cf. Partie 2 1.3.3 Procédés catalytiques).

## 1. Objectifs

Le but de cette étude est de séparer un catalyseur (bromure de tétraoctylammonium) dissous dans une solution d'éthanol à 95% (masse volumique à 20°C : 811,38 kg/m<sup>3</sup>) à l'aide d'une membrane PDMS PERVAP4060. Les objectifs visés sont l'obtention d'un taux de récupération du catalyseur au rétentat et d'une pureté au perméat élevés, tout en assurant un flux de perméation suffisant pour rendre le procédé industriellement viable.

Deux séries d'expériences ont été réalisées sous flux tangentiel pour étudier les performances et la stabilité du PERVAP4060 et pour déterminer les valeurs de rétention du ToABr. Le système fonctionnait en régime permanent et les paramètres étudiés étaient la pression d'alimentation, le débit d'alimentation et la composition du mélange d'alimentation.

## 2. Matériel et méthode

### 2.1. Description de la configuration expérimentale

Le montage expérimental est composé d'une unité de nanofiltration, d'un réservoir thermostaté contenant la solution à traiter, d'une pompe, et d'un débitmètre renseignant le débit à l'alimentation de la membrane (figure 66).

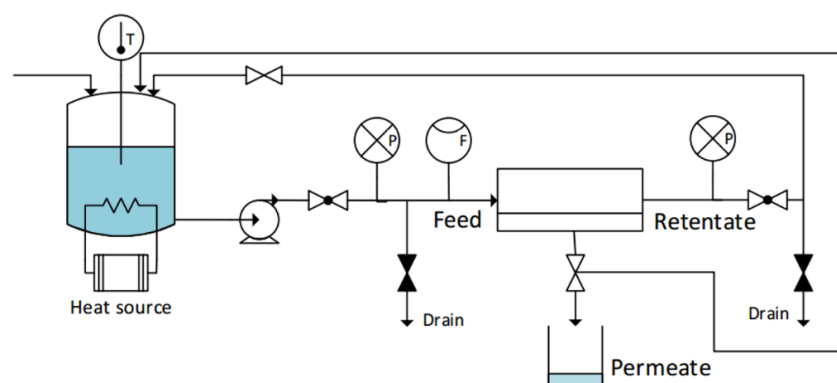


Figure 66 Schéma du montage expérimental (65)

La membrane utilisée est la Deltamem® Pervap 4060 (PDMS) dont la surface est de 33,84 cm<sup>2</sup>. (66)  
Elle a été choisie pour deux raisons :

- Elle possède des propriétés organophiles qui la rendent idéale pour la séparation de composés organiques
- C'est une membrane silicone commerciale dont les propriétés physico-chimiques sont bien documentées

Le monitoring est réalisé à l'aide de trois logiciels appartenant à Bronkhorst® : Flow DDE qui réalise l'interface entre Windows et les instruments numériques (67), Flow Plot qui permet de visualiser le comportement dynamique des instruments (68), et Flow View qui permet de contrôler ces instruments. (69)

L'analyse des échantillons est réalisée sur un chromatographe en phase gazeuse Agilent Technologies 6890N avec une colonne Agilent HP 5 phénylméthylsiloxane de dimension 15 m × 320 µm × 0,25 µm. La rétention attendue du ToABr est d'environ 6 min. Le four fonctionne à une température de 200°C pendant 10 min. Le gaz vecteur est de l'hélium à une pression de 15 Psi. La détection est assurée par un détecteur à ionisation de flamme fonctionnant avec un ratio H<sub>2</sub>/air de 1/10 et une température de 380°C. Le standard externe servant à la normalisation des aires des chromatogrammes est le n-tétracosane (C<sub>24</sub>H<sub>50</sub>) avec un temps de rétention de 0,65 min.

L'étalonnage du chromatographe nécessite la préparation d'une gamme étalon dont la composition est établie dans le tableau 13.

*Tableau 13 Composition de la gamme étalon*

Numéro	1	2	3	4
Pourcentage massique de catalyseur	1 %	0,2 %	0,1 %	0,05 %
Composition	0,1 g ToABr Ethanol QSP 10 g	1 g du n°1 Ethanol QSP 5 g	1 g du n°1 Ethanol QSP 10 g	1 g du n°1 Ethanol QSP 20 g

Une première expérience est réalisée sans le catalyseur (eau pure) afin de connaître le flux de perméation en fonction de la pression transmembranaire. Le flux de perméation est retrouvé à l'aide de la masse de liquide récupérée au perméat au cours d'un temps déterminé. La température est maintenue à 30°C ± 0,5°C et la pression transmembranaire à 5 Bar ± 0,5 bar, puis à 10 Bar ± 1 Bar. Les mesures sont prises successivement de la manière suivante :

- Deux mesures du flux de perméation à 5 Bar
- Trois mesures du flux de perméation à 10 Bar

- Une mesure du flux de perméation à 5 Bar afin de vérifier l'ampleur du phénomène éventuel d'hystérèse<sup>2</sup> dû au gonflement de la membrane ou à son compactage sous l'effet de la pression amont, et par conséquent, la fiabilité des mesures.

La seconde expérience est réalisée en présence du catalyseur (0,9 g/L). Elle consiste à la détermination du flux de perméation par la même méthode que dans la première expérience. La température est maintenue à  $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  et la pression transmembranaire à  $10 \text{ Bar} \pm 1 \text{ Bar}$ . Trois mesures sont réalisées afin de savoir s'il y a une différence significative de flux entre la première et la seconde expérience. Ensuite, les trois échantillons sont analysés par chromatographie en phase gazeuse.

## 2.2. Protocoles employés

Ci-dessous sont retranscrits les protocoles expérimentaux utilisés. Ils ont été mis au point par M. Morshed dans le cadre de ses travaux de recherche.

### 2.2.1. Protocole de pré-conditionnement

- Tremper la membrane dans un bain du solvant souhaité pendant 5-7 heures
- Placer la membrane sur la cellule, la couche active face à l'alimentation
- Utiliser la pompe à main pour ajuster la pression de la cellule. La pression doit être environ égale à 30 Bar.

### 2.2.2. Protocole de démarrage

- Allumer la ventilation (GV) et la lumière de la sorbonne
- Allumer le système de refroidissement
- Brancher les prises électriques de :
  - La lumière d'appoint
  - Les sondes de débit (alimentation et rétentat)
  - L'ordinateur
- Vérifier la présence éventuelle de fuites sur les flexibles
- Vérifier la position des valves
- Vérifier le niveau de liquide du réservoir : 500mL minimum, 1L recommandé. Si le niveau est en dessous, ajuster le volume
- Allumer la pompe
- Vérifier le débitmètre : le débit doit être compris entre 7 et 10 kg/h. Dans le cas contraire, ajuster le débit à l'aide de la valve d'ajustement de débit située à côté de la pompe
- Vérifier le thermomètre : la température doit être environ égale à  $30^{\circ}\text{C}$ . Dans le cas contraire, ajuster la température à l'aide du thermostat.
- Allumer l'ordinateur
- Lancer les programmes suivants :
  - Flow DDE : communication → open communication

---

<sup>2</sup> Propriété présentée par un système dont les propriétés à un instant donné dépendent de toute son évolution antérieure et pas seulement des paramètres décrivant le système à cet instant. (70)



- Flow Plot
- Flow View
- Si tout est au vert, sélectionner « Start » sur Flow plot

### 2.2.3. Protocole de conditionnement

Pour chaque palier :

- Vérifier le débit
- Vérifier la température
- Attendre quelques minutes afin d'obtenir l'état d'équilibre
  - Augmenter la pression de 0 à 3 Bar
  - Augmenter la pression de 3 à 5 Bar
  - Augmenter la pression de 5 à 7 Bar
  - Augmenter la pression de 7 à 10 Bar
  - Diminuer la pression de 10 à 7 Bar
  - Diminuer la pression de 7 à 5 Bar
  - Diminuer la pression de 5 à 3 Bar
  - Diminuer la pression de 3 à 0 Bar

Remarque : le protocole employé est fonction de la pression maximale de mesure souhaitée ; ici 10 Bar. Il sera à adapter en cas de pression maximale de mesure différente.

### 2.2.4. Protocole de mesures

- Peser l'erenmeyer vide : écrire son poids dessus

#### Flux de perméation à 5 Bar

- Augmenter la pression de 0 à 3 Bar
- Attendre quelques minutes afin d'obtenir l'état d'équilibre
- Augmenter la pression de 3 à 5 Bar
- Attendre quelques minutes afin d'obtenir l'état d'équilibre (température, pression et débit stables)
- Collecter le perméat en lançant le chronomètre (2 échantillons)
- Peser l'erenmeyer afin de connaître la masse de perméat pour chaque échantillon
- Calculer la moyenne de la masse des perméats à 5 Bar
- A l'aide de la masse moyenne de perméat et du temps moyen, déterminer le flux de perméation moyen à 5 Bar

#### Flux de perméation moyen à 10 Bar

- Augmenter la pression de 5 à 7 Bar
- Attendre quelques minutes afin d'obtenir l'état d'équilibre
- Augmenter la pression de 7 à 10 Bar
- Attendre quelques minutes afin d'obtenir l'état d'équilibre (température, pression et débit stables)

- Collecter le perméat en lançant le chronomètre (3 échantillons)
- Peser l'erenmeyer afin de connaître la masse de perméat pour chaque échantillon
- Calculer la moyenne de la masse des perméats à 10 Bar
- A l'aide de la masse moyenne de perméat et du temps moyen, déterminer le flux de perméation moyen à 10 Bar

#### Vérification du flux de perméation moyen à 5 Bar

- Diminuer la pression de 10 à 7 Bar
- Attendre quelques minutes afin d'obtenir l'état d'équilibre
- Diminuer la pression de 7 à 5 Bar
- Attendre quelques minutes afin d'obtenir l'état d'équilibre (température, pression et débit stables)
- Collecter le perméat en lançant le chronomètre (1 échantillon)
- Peser l'erenmeyer afin de connaître la masse de perméat pour chaque échantillon
- Calculer la moyenne de la masse des perméats à 5 Bar
- A l'aide de la masse moyenne de perméat et du temps moyen, déterminer le débit moyen à 5 Bar
- Comparer aux résultats de la première mesure, si la différence est inférieure à 15% alors les résultats sont validés.

#### 2.2.5. Protocole d'arrêt

- Diminuer la pression par palier (5, 3, 0 Bar)

→Attendre quelques minutes à chaque palier

- Eteindre la pompe, le système de refroidissement, et l'ordinateur
- Vérifier la présence éventuelle de fuites sur les flexibles
- Vérifier la position des valves
- Débrancher les prises électriques de :
  - L'ordinateur
  - Les sondes de débit (alimentation et rétentat)
  - La lumière d'appoint
- Eteindre la ventilation et la lumière de la sorbonne

## 3. Résultats obtenus

Dans cette partie seront présentées successivement les résultats de la calibration, puis les résultats de la première expérience et ceux de la deuxième expérience.

Remarque : afin de limiter l'évaporation de l'éthanol et d'obtenir des mesures de concentration fiables en ToABr, les flacons de calibration et de la seconde expérience ont été rapidement remplis puis bouchés, et n'ont été réouvert qu'au moment du passage sur la chromatographie en phase gazeuse.

### 3.1. Résultats de la calibration

La calibration du chromatographe en phase gazeuse à l'aide de la gamme étalon a donné les résultats du tableau 14.

Tableau 14 Données de calibration

Echantillon	% ToABr	Aire du pic mesure 1 ( $\mu\text{V} \cdot \text{Min}^{-1}$ )	Aire du pic mesure 2 ( $\mu\text{V} \cdot \text{Min}^{-1}$ )	Aire du pic mesure 3 ( $\mu\text{V} \cdot \text{Min}^{-1}$ )	Aire moyenne du pic $\bar{A}$ ( $\mu\text{V} \cdot \text{Min}^{-1}$ )
Echantillon 1	1%	3866	3874	3878	3872,7
Echantillon 2	0,2%	742	743	745	743,3
Echantillon 3	0,1%	367	368	361	365,3
Echantillon 4	0,05%	209	209	210	209,3

#### 3.1.1. Présence de mesures aberrantes

Le test de Grubbs est réalisé afin de vérifier la présence éventuelle de valeurs d'aires aberrantes.

Etant donné que la direction de la potentielle valeur aberrante est inconnue, il est nécessaire de réaliser trois calculs :

- La statistique de test  $T_1$  analyse la déviation de la plus petite aire mesurée selon :

$$T_1 = \frac{\bar{A} - A_1}{\sigma}$$

Où :

$\bar{A}$  : l'aire moyenne du pic

$A_1$  : l'aire la plus faible de la série

$\sigma$  : l'écart type des aires du pic

- La statistique de test  $T_n$  analyse la déviation de la plus grande aire mesurée selon :

$$T_n = \frac{A_n - \bar{A}}{\sigma}$$

Où :

$A_n$  : l'aire la plus élevée de la série

- La statistique de test  $T_{glob}$  qui représente le maximum de  $T_1$  et  $T_n$  :

$$T_{glob} = \max (T_1, T_n)$$

Les résultats des calculs comparés à la valeur de référence  $T_{crit}$  de la table de Grubbs sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15 Test de Grubbs

Echantillon	$T_1$	$T_n$	$T_{glob}$	$T_{crit}$ (n=3 et $\alpha=0,1$ )
Echantillon 1	1,0911	0,8729	1,0911	1,1547
Echantillon 2	0,8729	1,0911	1,0911	
Echantillon 3	1,1446	0,7044	1,1446	
Echantillon 4	0,5774	1,1547	1,1547	

Aucune des valeurs de  $T_{glob}$  n'est supérieure à la valeur de référence, donc il n'y a pas de valeur d'aire de pic aberrante.

### 3.1.2. Répétabilité des mesures

La répétabilité des mesures a été éprouvée pour chaque échantillon à l'aide du coefficient de variation CV selon la formule suivante :

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{A}}$$

Les résultats sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 Répétabilité des mesures

Echantillon	Ecart type des aires du pic $\sigma$ ( $\mu V \cdot \text{Min}^{-1}$ )	Coefficient de variation CV
Echantillon 1	6,11	0,16%
Echantillon 2	1,53	0,21%
Echantillon 3	3,79	1,04%
Echantillon 4	0,58	0,28%

Les coefficients de variation pour chaque échantillon étant très faibles, la répétabilité expérimentale est considérée réussie.

### 3.1.3. Droite d'étalonnage

Afin d'apprécier la justesse des résultats, une droite d'étalonnage a été réalisée avec le pourcentage de ToABr dans l'échantillon en abscisse et l'aire du pic moyenne retrouvée en ordonnée (figure 67).

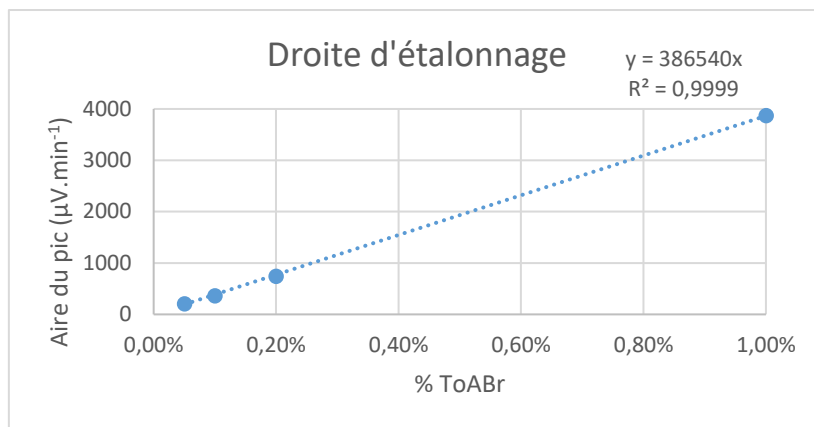


Figure 67 Droite d'étalonnage

Le coefficient de détermination ( $R^2$ ) qui mesure la qualité de la régression linéaire est très proche de 1 (0,9998), donc l'étalonnage est réussi.

### 3.2. Résultats de la première expérience

La première expérience réalisée sans catalyseur (eau pure) a pour but de déterminer le flux de perméation en fonction de la pression transmembranaire.

Lors de cette expérience, deux prélèvements sont réalisés à une pression de 5 Bar, puis 3 prélèvements à 10 Bar, et un prélèvement final de nouveau à 5 Bar afin de vérifier l'ampleur du phénomène d'hystérèse.

Les résultats de cette première expérience sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 Résultats obtenus pour la première expérience

Numéro échantillon	1	2	1	2	3	3
Pression (Bar)	5	5	10	10	10	5
Température (°C)	29,5	29,5	30	30	30	30
Débit amont d' alimentation (kg/h)	9	8	7,5	7,5	7,5	13
Masse initiale contenant (g)	37,7	37,3	37,72	37,30	38,21	37,7
Masse finale : contenant + échantillon (g)	40,03	39,84	40,25	42,08	40,78	39,92
Masse échantillon (g)	2,33	2,54	2,53	4,78	2,57	2,22
Volume échantillon (mL)	2,87	3,13	3,12	5,89	3,17	2,74
Volume échantillon (L)	2,87E-03	3,13E-03	3,12E-03	5,89E-03	3,17E-03	2,74E-03
Temps (Min)	26	28	14	26	14	22
Temps (Heure)	0,433	0,467	0,233	0,433	0,233	0,367
J (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	1,958	1,982	3,949	4,017	4,011	2,205
Flux moyen (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	1,97		3,99			/
Ecart-type du flux (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	0,02		0,04			/
Perméance (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> .bar <sup>-1</sup> )	0,392	0,396	0,395	0,402	0,401	0,441
Perméance moyenne (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> .bar <sup>-1</sup> )	0,394		0,399			/
Ecart-type perméance (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> .bar <sup>-1</sup> )	0,003		0,004			/

Le flux de perméation dépend de la pression appliquée et varie entre 1,97 L.m<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup> pour une pression de 5 Bar et 3,99 L.m<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup> pour une pression de 10 Bar. Le flux de perméation est donc multiplié par deux en multipliant par deux la pression. Le flux de perméation lors du retour à une pression de 5 Bar est de 2,205 L.m<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>, soit une variabilité par rapport au flux de perméation moyen initial de 11,9 % (tableau 18).

Tableau 18 Variabilité du flux de perméation lors de la première expérience

Flux moyen initial (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	Flux final (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	Variabilité (%)
1,97	2,205	$\frac{2,205 - 1,97}{1,97} \times 100 = 11,9$

Cette variation étant inférieure à 15 %, le phénomène d'hystérèse membranaire est considéré comme négligeable et les résultats fiables.

La valeur de flux moyenne, bien que faible, coïncide avec les valeurs retrouvées dans la littérature pour ce solvant et ces pressions. (71)

### 3.3. Résultats de la seconde expérience

La seconde expérience a pour but de déterminer le flux de perméation cette fois en présence de catalyseur (0,9 g/L).

Grâce à la droite d'étalonnage, l'aire du pic de ToABr (temps de rétention = 6,33 min) donnée par les chromatogrammes de l'alimentation (figure 68) et du perméat (figure 69) permet de connaître le pourcentage de ToABr de chaque côté de la membrane et d'en déduire le taux de rejet de la membrane.

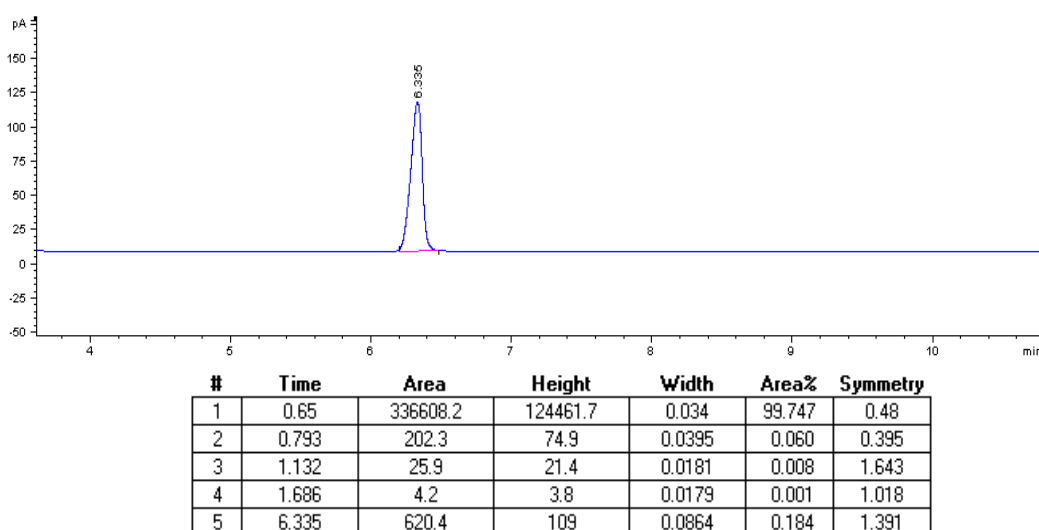


Figure 68 Chromatogramme de l'alimentation

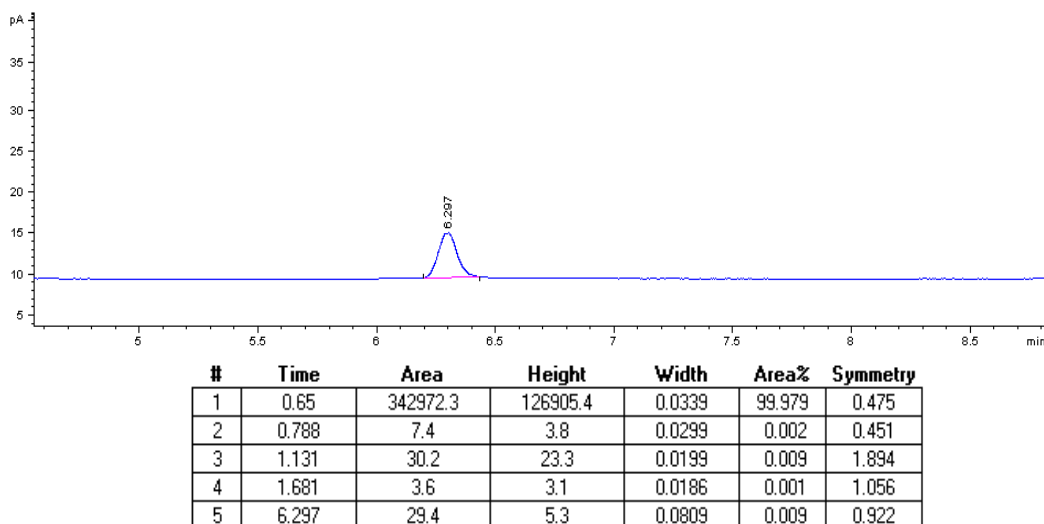


Figure 69 Chromatogramme du perméat

Les résultats de cette seconde expérience sont présentés dans le tableau 19.

Tableau 19 Résultats de la seconde expérience

Numéro échantillon	1	2	3
Pression (Bar)	10	10	10
Température (°C)	29	30	30
Débit (kg/h)	9	9,5	10
Masse initiale contenant (g)	37,70	37,30	38,21
Masse finale : contenant + échantillon (g)	40,69	40,85	41,18
Masse échantillon (g)	2,99	3,55	2,97
Volume échantillon (mL)	3,69	4,38	3,66
Volume échantillon (L)	3,69E-03	4,38E-03	3,66E-03
Temps (Min)	18	21	17
Temps (Heure)	0,300	0,350	0,283
J (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	3,630	3,694	3,818
Flux moyen (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	3,71		
Ecart-type du flux ((L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	0,10		
Perméance (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> .bar <sup>-1</sup> )	0,363	0,369	0,382
Perméance moyenne (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> .bar <sup>-1</sup> )	0,371		
Ecart-type perméance (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> .bar <sup>-1</sup> )	0,010		
Aire de pic ToABr alimentation (μV. Min <sup>-1</sup> )	620,0	622,0	620,0
Aire de pic ToABr perméat (μV. Min <sup>-1</sup> )	30,0	30,0	30,0
Taux de rejet ToABr (%)	95,2	95,2	95,2

La variabilité du flux entre les deux expériences demeure faible (tableau 20), il y a donc peu d'impact du catalyseur sur le flux membranaire.

Tableau 20 Variabilité du flux de perméation en présence de catalyseur

Flux moyen sans catalyseur (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	Flux moyen avec catalyseur (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	Variabilité (%)
3,99	3,71	$\frac{3,71 - 3,99}{3,99} \times 100 = -7,02$

La perméance moyenne et le taux de rejet du ToABr retrouvés coïncident avec les données de la littérature. En effet, Morshed et al ont obtenus dans les mêmes conditions expérimentales une perméance moyenne de 0,35 L.m<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>.bar<sup>-1</sup> et un taux de rejet du ToABr de 95,6%, soit respectivement +6% et -0,4% de différence.

## 4. Conclusion

Ces différentes expériences illustrent les capacités de la membrane PDMS PERVAP4060 à séparer le catalyseur soluble ToABr dissous dans une solution d'éthanol. Cependant, ces expériences étant restreintes à un type de membrane, à une variation de pression faible (entre 10 et 20 Bar), et à un type de catalyseur et de solvant, il serait nécessaire de réaliser des études complémentaires afin de caractériser plus finement les potentialités de cette membrane pour la séparation catalytique.

La littérature comprend de nombreuses autres expériences de rétention du ToABr avec des membranes et des solvants différents (tableau 21), ce qui illustre la forte dynamique de ce secteur de recherche.

Tableau 21 Synthèse de la littérature : rétention du ToABr solution dans le toluène par nanofiltration (71)

Membrane	Alimentation	Solutés (% m/m)	Flux (L.m <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	Rétention (%)
MPF50	Toluène, 30 Bar	3% ToABr	19	48
Starmem 122	Toluène, 30 Bar	3% ToABr	14	>99
<b>PDMS-PEO</b>	<b>Toluène, 24°C, 10 Bar</b>	<b>8% ToABr</b>	<b>~ 16</b>	<b>100</b>
Starmem 122	Toluène, 30°C, 30 Bar	20% ToABr	~ 33	100
Starmem 122	Toluène, 30°C, 30 Bar	20% ToABr	~ 35	98
Desal 5	Toluène, 20°C, 30 Bar	3% ToABr	4	62
Starmem 122	Toluène, 20-23°C, 30 Bar	3-20% ToABr	70	93-97

En utilisant une membrane PDMS-PEG, du toluène comme solvant avec un pourcentage massique de 8 % en ToABr, et une pression et une température fixées respectivement à 10 Bar et 24°C, Stamatialis et al ont obtenu un flux de 16 L.m<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup> et un taux de rétention de 100 % à partir de solution dans le toluène. (72) Nos paramètres expérimentaux étant similaires, ces meilleurs résultats ne peuvent être dû qu'au changement de solvant et/ou au type de membrane utilisé. Il reviendra donc à l'industriel de sélectionner sa membrane en fonction du type de solvant utilisé.

Les catalyseurs étant souvent très onéreux, cette technologie est particulièrement prometteuse pour les industriels, en leur permettant de réaliser des économies substantielles sur leur production.



## Conclusion de la thèse

Le changement climatique et l'amplification du développement durable continuent de façonner l'industrie pharmaceutique. Les procédés doivent désormais être éco-efficaces, c'est-à-dire à la fois efficient et économe en ressources, en énergie et en déchets. (3) Bien que la nanofiltration et la pervaporation demeurent bien souvent plus « vertes » que les techniques de référence, les industriels du domaine pharmaceutique ne les considèrent pas aussi prometteuses l'une que l'autre.

La pervaporation pâtit de la concurrence avec la perméation en phase vapeur et ses applications dans l'industrie pharmaceutique demeurent très limitées. Restreinte à la déshydratation de solvants organiques, elle pourrait cependant être utilisée dans d'autres applications telles que la purification de l'eau ou des produits d'intérêts, la séparation de mélanges organiques, la purification de produits thermosensibles ou pour l'amélioration des rendements de conversion de réactions d'estérification où son intérêt a été démontré. Elle pourrait également être associée aux procédés en place afin de limiter leurs impacts économique et écologique.

La nanofiltration, quant à elle, bénéficie d'un fort engouement scientifique, et son spectre d'applications ne cesse de s'accroître. Cette technologie peut, en effet, aussi bien servir dans la concentration ou la purification de produits, que dans la filtration microbienne et virale. Selon des études récentes, la nanofiltration serait également capable de supprimer les prions, ce qui ouvrirait encore de nouvelles perspectives pour cette technologie et pourrait l'inscrire comme une étape de routine dans la fabrication des produits biopharmaceutiques. (73) Bien que les applications industrielles de la nanofiltration restent encore limitées, ses avantages uniques et la baisse du CAPEX et de l'OPEX au fil des ans sont en passe de convaincre les sites de s'y convertir.

L'intérêt des industries pharmaceutiques pour les technologies membranaires ne va cesser de croître dans les années à venir. Le grand choix de types de membranes et de configurations possibles permet de créer des procédés personnalisés et optimisés pour les produits traités. A l'heure du virage écolo-éthique des entreprises, les performances en termes d'économie et d'écologie sont amenées à compter de plus en plus et il en va de même pour les nouvelles technologies qui accompagneront cette révolution.

# Bibliographie

1. Bilan économique des Entreprises du Médicament - Edition 2018 / French pharmaceutical industry - Key data 2018 (synthèse en anglais) [Internet]. [cité 28 août 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2018-french-pharmaceutical>
2. Rajagopal R. Sustainable value creation in the fine and speciality chemicals industry. Chichester, West Sussex, United Kingdom ; Hoboken, NJ: Wiley; 2014. 281 p.
3. Ramachandran R. Sustainability in the Pharmaceuticals and Fine Chemicals Industry. In: Abraham MA, éditeur. Encyclopedia of Sustainable Technologies [Internet]. Oxford: Elsevier; 2017. p. 675-81. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124095489102556>
4. Uragami T. Science and technology of separation membranes. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ, USA: Wiley; 2017.
5. Jyoti, Ghoshna, Keshav, Amit,, Anandkumar, J. Review on Pervaporation: Theory, Membrane Performance, and Application to Intensification of Esterification Reaction. J Eng. 2015;2015:24.
6. Remigny J-C, Desclaux S. Filtration membranaire (OI, NF, UF) Présentation des membranes et modules. Tech Ing Procédés Trait Eaux Potables Ind Urbaines [Internet]. 2007 [cité 27 févr 2018];base documentaire : TIB318DUO.(ref. article : w4090). Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/environnement-securite-th5/procedes-de-traitement-des-eaux-potables-industrielles-et-urbaines-42318210/filtration-membranaire-oi-nf-uf-w4090/>
7. Aimar P, Bacchin P, Maurel A. Filtration membranaire (OI, NF, UF, MFT) - Aspects théoriques : perméabilité et sélectivité. Ref TIP452WEB - Opérations Unit Génie Réaction Chim [Internet]. 10 août 2010 [cité 27 févr 2018]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/operations-unitaires-techniques-separatives-sur-membranes-42331210/filtration-membranaire-oi-nf-uf-mft-j2790/>
8. Jaffrin Michel. Membrane filtration processes. Bookboon. 2015.
9. AIMAR P, BACCHIN P, MAUREL A. Filtration membranaire (OI, NF, UF, MFT) - Aspects théoriques : mécanismes de transfert. Ref TIP452WEB - Opérations Unit Génie Réaction Chim [Internet]. 10 févr 2010 [cité 4 juill 2018]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/operations-unitaires-techniques-separatives-sur-membranes-42331210/filtration-membranaire-oi-nf-uf-mft-j2789/>

10. Baker RW. Membrane technology and applications. 3rd ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken: John Wiley & Sons; 2012. 575 p.
11. Maurel Alain. Techniques séparatives à membranes - Considérations théoriques. Tech Ing [Internet]. [cité 18 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-operations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique-tiajb/archive-2/techniques-separatives-a-membranes-j2790/>
12. Pabby AK, Rizvi SSH, Sastre AM, éditeurs. Handbook of membrane separations: chemical, pharmaceutical, food, and biotechnological applications. Boca Raton: CRC Press; 2009. 1164 p.
13. Néel J. Pervaporation. Paris: Tec & Doc Lavoisier; 1997.
14. CLÉMENT R, JONQUIÈRES A. Pervaporation. Ref TIP452WEB - Opérations Unit Génie Réaction Chim [Internet]. 10 sept 2001 [cité 5 juin 2018];(ref. article : j2820). Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/operations-unitaires-techniques-separatives-sur-membranes-42331210/pervaporation-j2820/>
15. Jonquières A, Arnal-Herault C, Babin J. Pervaporation. In: Encyclopedia of Membrane Science and Technology [Internet]. American Cancer Society; 2013. p. 1-28. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118522318.emst092>
16. Dai Z, Ansaloni L, Deng L. Recent advances in multi-layer composite polymeric membranes for CO<sub>2</sub> separation: A review. Green Energy Environ. 1 juill 2016;1(2):102-28.
17. Suez. modules tubulaires [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.suezwaterhandbook.fr/procedes-et-technologies/separation-par-membranes/les-modules-disponibles-leur-geometrie/modules-tubulaires>
18. Suez. séparation par membranes – modules spiraux [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.suezwaterhandbook.fr/procedes-et-technologies/separation-par-membranes/les-modules-disponibles-leur-geometrie/modules-spiraux>
19. Suez. séparation par membranes – modules à fibres creuses [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.suezwaterhandbook.fr/procedes-et-technologies/separation-par-membranes/les-modules-disponibles-leur-geometrie/modules-a-fibres-creuses>
20. Peeva LG, Marchetti P, Livingston AG. 2.3 Nanofiltration Operations in Nonaqueous Systems. In: Drioli E, Giorno L, Fontananova E, éditeurs. Comprehensive Membrane Science and Engineering (Second Edition) [Internet]. Oxford: Elsevier; 2017. p. 36-78. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124095472122772>
21. Shokri Doodeji M, Zerafat M. A Review on the Applications of Nanofiltration in Virus Removal and Pharmaceutical Industries. Glob J Nanomedicine. 19 avr 2018;3.

22. Servel C. Potentialités de la pervaporation dans les procédés hybrides de séparation [Internet] [phdthesis]. Université de Lorraine; 2014 [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01751241/document>
23. Marchetti P, Jimenez Solomon MF, Szekely G, Livingston AG. Molecular Separation with Organic Solvent Nanofiltration: A Critical Review. *Chem Rev*. 12 nov 2014;114(21):10735-806.
24. Korneyeva M, Rosenthal S. Virus Removal by Nanofiltration. In: *Therapeutic Proteins* [Internet]. Humana Press; 2005 [cité 6 août 2018]. p. 221-31. (Methods in Molecular Biology™). Disponible sur: <https://link.springer.com/protocol/10.1385/1-59259-922-2:221>
25. European pharmacopoeia 8th Edition. Strasbourg: Council of Europe; 2013.
26. Szekely G, Jimenez-Solomon MF, Marchetti P, Kim JF, Livingston AG. Sustainability assessment of organic solvent nanofiltration: from fabrication to application. *Green Chem*. 23 sept 2014;16(10):4440-73.
27. Cao X, Wu X, Wu T, Jin K, Hur BK. Concentration of 6-aminopenicillanic acid from penicillin bioconversion solution and its mother liquor by nanofiltration membrane. *Biotechnol Bioprocess Eng*. 1 juin 2001;6(3):200-4.
28. Shi D, Kong Y, Yu J, Wang Y, Yang J. Separation performance of polyimide nanofiltration membranes for concentrating spiramycin extract. *Desalination*. mai 2006;191(1-3):309-17.
29. Rundquist EM, Pink CJ, Livingston AG. Organic solvent nanofiltration: a potential alternative to distillation for solvent recovery from crystallisation mother liquors. *Green Chem*. 1 août 2012;14(8):2197-205.
30. Micovic J, Werth K, Lutze P. Hybrid separations combining distillation and organic solvent nanofiltration for separation of wide boiling mixtures. *Chem Eng Res Des*. nov 2014;92(11):2131-47.
31. Sanganyado E, Lu Z, Fu Q, Schlenk D, Gan J. Chiral pharmaceuticals: A review on their environmental occurrence and fate processes. *Water Res*. 1 nov 2017;124:527-42.
32. Tokunaga E, Yamamoto T, Ito E, Shibata N. Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers. *Sci Rep*. 20 nov 2018;8(1):17131.
33. Nimmig S, Kaspereit M. Continuous production of single enantiomers at high yields by coupling single column chromatography, racemization, and nanofiltration. *Chem Eng Process Process Intensif*. mai 2013;67:89-98.
34. Lin JC-T, Livingston AG. Nanofiltration membrane cascade for continuous solvent exchange. *Chem Eng Sci*. 1 mai 2007;62(10):2728-36.

35. Rundquist E, Pink C, Vilminot E, Livingston A. Facilitating the use of counter-current chromatography in pharmaceutical purification through use of organic solvent nanofiltration. *J Chromatogr A*. 16 mars 2012;1229:156-63.
36. Impurities in New Drug Products : ICH [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/impurities-in-new-drug-products.html>
37. Eudralex Volume 3 Guideline on the Limits of genotoxic impurities (CPMP/SWP/5199/02 EMEA/CHMP/QWP/251344/2006) - ECA Academy [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eudralex-volume-3-guideline-on-the-limits-of-genotoxic-impurities-cpmp-swp-5199-02-emea-chmp-qwp-251344-2006>
38. Székely G, Bandarra J, Heggie W, Sellergren B, Ferreira FC. Organic solvent nanofiltration: A platform for removal of genotoxins from active pharmaceutical ingredients. *J Membr Sci*. 30 sept 2011;381(1):21-33.
39. Székely G, Fritz E, Bandarra J, Heggie W, Sellergren B. Removal of potentially genotoxic acetamide and arylsulfonate impurities from crude drugs by molecular imprinting. *J Chromatogr A*. 1 juin 2012;1240:52-8.
40. Székely G, Gil M, Sellergren B, Heggie W, Castelo Ferreira F. Environmental and economic analysis for selection and engineering sustainable API degenotoxification processes. *Green Chem*. 2013;15(1):210-25.
41. Sereewatthanawut I, Lim FW, Bhole YS, Ormerod D, Horvath A, Boam AT, et al. Demonstration of Molecular Purification in Polar Aprotic Solvents by Organic Solvent Nanofiltration. *Org Process Res Dev*. 21 mai 2010;14(3):600-11.
42. Kim JF, Freitas da Silva AM, Valtcheva IB, Livingston AG. When the membrane is not enough: A simplified membrane cascade using Organic Solvent Nanofiltration (OSN). *Sep Purif Technol*. 15 sept 2013;116:277-86.
43. Kim JF, Székely G, Valtcheva IB, Livingston AG. Increasing the sustainability of membrane processes through cascade approach and solvent recovery—pharmaceutical purification case study. *Green Chem*. 2014;16(1):133-45.
44. Gouhier, Géraldine. Chimie supportée sur phase solide. *Tech Ing* [Internet]. 10 sept 2018 [cité 29 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/production-des-medicaments-procedes-chimiques-et-biotechnologiques-42610210/chimie-supportee-sur-phase-solide-k1260/>
45. So S, Peeva LG, Tate EW, Leatherbarrow RJ, Livingston AG. Organic Solvent Nanofiltration: A New Paradigm in Peptide Synthesis. *Org Process Res Dev*. 19 nov 2010;14(6):1313-25.

46. Janssen M, Müller C, Vogt D. Recent advances in the recycling of homogeneous catalysts using membrane separation. *Green Chem.* 30 août 2011;13(9):2247-57.
47. Ferguson S, Ortner F, Quon J, Peeva L, Livingston A, Trout BL, et al. Use of Continuous MSMPR Crystallization with Integrated Nanofiltration Membrane Recycle for Enhanced Yield and Purity in API Crystallization. *Cryst Growth Des.* 5 févr 2014;14(2):617-27.
48. Campbell J, Peeva LG, Livingston AG. Controlling Crystallization via Organic Solvent Nanofiltration: The Influence of Flux on Griseofulvin Crystallization. *Cryst Growth Des.* 7 mai 2014;14(5):2192-200.
49. Jonquière A, Clément R, Lochon P, Néel J, Dresch M, Chrétien B. Industrial state-of-the-art of pervaporation and vapour permeation in the western countries. *J Membr Sci.* 31 août 2002;206(1):87-117.
50. Marzal P, Montón JB, Rodrigo MA. Isobaric Vapor–Liquid Equilibria of the Water + 2-Propanol System at 30, 60, and 100 kPa. *J Chem Eng Data.* 1 janv 1996;41(3):608-11.
51. Sommer S, Melin T. Influence of operation parameters on the separation of mixtures by pervaporation and vapor permeation with inorganic membranes. Part 1: Dehydration of solvents. *Chem Eng Sci.* 1 août 2005;60(16):4509-23.
52. Kaschemekat J, Barbknecht B, Böldeker KW. Konzentrierung von Ethanol durch Pervaporation. *Chem Ing Tech.* 58(9):740-2.
53. Haaz E, Toth AJ. Methanol dehydration with pervaporation: Experiments and modelling. *Sep Purif Technol.* 31 oct 2018;205:121-9.
54. Figoli A, Donato L, Carnevale R, Tundis R, Statti GA, Menichini F, et al. Bergamot essential oil extraction by pervaporation. *Desalination.* 10 mai 2006;193(1):160-5.
55. Semião AJC, Schäfer AI. Xenobiotics Removal by Membrane Technology: An Overview. In: *Xenobiotics in the Urban Water Cycle* [Internet]. Springer, Dordrecht; 2010 [cité 9 août 2018]. p. 307-38. (Environmental Pollution). Disponible sur: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-481-3509-7\\_17](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-481-3509-7_17)
56. Higuchi A, Yoon BO, Kaneko T, Hara M, Maekawa M, Nohmi T. Separation of endocrine disruptors from aqueous solutions by pervaporation: Dioctylphthalate and butylated hydroxytoluene in mineral water. *J Appl Polym Sci.* 15 nov 2004;94(4):1737-42.
57. MARTIN N, CHEMTECH S. Removal of Methanol by Pervaporation. :3.
58. Knozowska K, Kujawski W, Zatorska P, Kujawa J. Pervaporative efficiency of organic solvents separation employing hydrophilic and hydrophobic commercial polymeric membranes. *J Membr Sci.* 15 oct 2018;564:444-55.

59. Mori Y, Inaba T. Ethanol production from starch in a pervaporation membrane bioreactor using *Clostridium thermohydrosulfuricum*. *Biotechnol Bioeng*. 20 oct 1990;36(8):849-53.
60. Christen P, Minier M, Renon H. Ethanol extraction by supported liquid membrane during fermentation. *Biotechnol Bioeng*. 20 juin 1990;36(2):116-23.
61. Chandane VS, Rathod AP, Wasewar KL. Enhancement of esterification conversion using pervaporation membrane reactor. *Resour-Effic Technol*. 1 déc 2016;2:S47-52.
62. Yala O. Optimisation des colonnes HIDIc, intégrant une mousse métallique, basée sur une étude théorique et expérimentale des transferts thermiques [Internet] [thesis]. Toulouse, INPT; 2017 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2017INPT0106>
63. Keil F. Process intensification. *Rev Chem Eng*. 19 déc 2017;
64. Andre A, Nagy T, Toth AJ, Haaz E, Fozzer D, Tarjani JA, et al. Distillation contra pervaporation: Comprehensive investigation of isobutanol-water separation. *J Clean Prod*. 20 juin 2018;187:804-18.
65. Morshed, M. Surface modification of commercial membranes for Organic Solvent Nanofiltration applications". [France]: Université de Lorraine;
66. Pervaporation [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.deltamem.ch/pervaporation.html>
67. FlowDDE FR - Bronkhorst® [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: [https://www.bronkhorst.fr/fr/telechargement/flowware\\_fr/flowdde/](https://www.bronkhorst.fr/fr/telechargement/flowware_fr/flowdde/)
68. FlowPlot FR - Bronkhorst® [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: [https://www.bronkhorst.fr/fr/telechargement/flowware\\_fr/flowplot/](https://www.bronkhorst.fr/fr/telechargement/flowware_fr/flowplot/)
69. FlowView FR - Bronkhorst® [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: [https://www.bronkhorst.fr/fr/telechargement/flowware\\_fr/flowview/](https://www.bronkhorst.fr/fr/telechargement/flowware_fr/flowview/)
70. Larousse É. Définitions : hystérésis - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hyst%C3%A9r%C3%A9sis/41296>
71. Morshed M, Hervé S, Halima A, Denis R. Investigation of OSN properties of PDMS membrane for the retention of dilute solutes with potential industrial applications. *J Appl Polym Sci*. 7 août 2019;48359.
72. Stamatialis DF, Stafie N, Buadu K, Hempenius M, Wessling M. Observations on the permeation performance of solvent resistant nanofiltration membranes. *J Membr Sci*. 1 août 2006;279(1):424-33.

73. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia*. 2003;9(1):24-37.



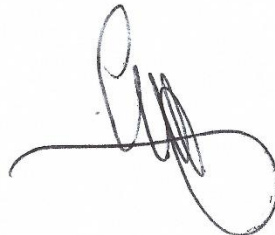
**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) **Louis Cozzi** .....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21102864

N° Thèse : 33

Nom et Prénom : COZZI LOUIS

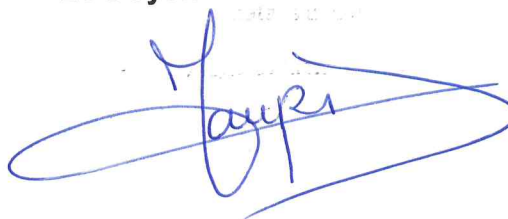
Sujet : Intérêt des technologies membranaires dans l'industrie pharmaceutique.  
Cas de la nanofiltration et de la pervaporation.

Tours, le : 11/09/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen



Cozzi Louis	N°33
<p>Intérêt des technologies membranaires dans l'industrie pharmaceutique.</p> <p>Cas de la nanofiltration et de la pervaporation.</p>	
<p>Depuis plusieurs années, la pression sur l'industrie pharmaceutique s'intensifie. La baisse de prix généralisée des médicaments, ainsi que le durcissement des lois environnementales imposent aux industriels un double défi : conserver leur compétitivité tout en limitant leur impact environnemental.</p> <p>Afin d'améliorer la rentabilité de leurs produits, la réduction de la consommation d'énergie et de l'empreinte carbone est devenu l'un des domaines prioritaires pour l'industrie pharmaceutique.</p> <p>La technologie membranaire revêt un rôle de premier plan dans la réussite de cette transition verte. En effet, les membranes peuvent être utilisées pour des applications variées : élimination d'impuretés, purification de composés, recyclage de réactifs ou de solvants, traitement des effluents... Contrairement à des technologies de séparation basées sur l'énergie thermique, les séparations membranaires sont moins énergivores ; en particulier la nanofiltration repose sur l'énergie mécanique. Ces propriétés permettent d'envisager la création de nouveaux procédés plus économiques et écologiques.</p>	
<p>Membranes, nanofiltration, pervaporation, industries pharmaceutiques</p>	
<p><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENTE : Katel Hervé Aubert, MCU, UFR des sciences pharmaceutiques, Tours</p> <p>MEMBRES : Denis Roizard, professeur, ENSIC, Nancy</p> <p>Renaud Respaud, MCU-PH, UFR des sciences pharmaceutiques, Tours</p> <p>Constance Rapin, analyste physico-chimique en développement analytique, Innothera, Chouzy-sur-Cisse</p>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Faculté de pharmacie de Tours, le 10 septembre 2020</p>	