

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITE de BLIDA 1

FACULTE DE TECHNOLOGIE

DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCEDES



MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de
MASTER EN GENIE DES PROCEDES
Spécialité : Pharmacie industrielle

Thème

**OPTIMISATION DES PARAMETRES DE
RECRISTALLISATION DE L'OXYTETRACYCLINE
CHLORHYDRATE POUR AMELIORATION DE
L'ECOULEMENT**

Présenté par :

TERFAT Samira

Encadré par :

Mr: DAMARDJI Boualem

Année universitaire 2016/2017

DEDICASE

Je dédie ce modeste travail :

Cette dédicace se veut spontanée et sincère à mon défunt père qui nous a quittés qu'Allah ait son âme. A titre posthume et les larmes aux poings, ce mémoire lui est naturellement dédié.

A ma très chère mère pour ses sacrifices.

A ma famille qui a toujours cru en moi, a soutenu mes rêves et m'a donné la force de faire face aux défis de la vie.

A mes sœurs :sihem ,souhila,wafaa,habiba .

A mes nieces ines,mayssane,nihel,haroune et mohaned.

A tout les membres de service de comptabilite en particulier Mr M. Yahyaoui.

A mes amies, avec lesquelles j'ai partagé d'inoubliables moments durant ce master.

SAMIRA

Remerciements

Je remercie énormément mon professeur encadrant Mr. B.DAMARDJI qui a veillé sur la réalisation de ce travail du début jusqu'à la fin. Ça ne sera pas suffisant pour lui d'exprimer toute ma grande reconnaissance de sa confiance et du grand soutien et de la disponibilité qu'il m'a accordée pour faire avancer ce travail, soit au niveau scientifique ou matériel.

J'envoie également mes remerciements les plus dévoués aux membres de jury : parce qu'ils m'ont honoré avec leur présence et leur participation à ce jury.

Mes remerciements aussi s'adressent à Monsieur M.HAOUARI, Mr HADJ SADOK et Mr DAOUED professeur à USTHB.

J'exprime mes sincères remerciements à Mme .F. ZERMAN et Mme A.HADJ ZIYANE.

J'en profite aussi pour remercier tout le personnel de l'Institut de chimie industrielle, ainsi que toute l'équipe administrative pour leur travail et leur perpétuelle bonne humeur.

Je tiens également à remercier les techniciens qui m'ont apporté leurs expertises pour la réalisation, l'exploitation et l'entretien des différents montages expérimentaux utilisés pour mener à bien mes recherches : MOURAD, TAHAR, NABIL.

Merci à toutes les personnes qui ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

RESUME :

La maîtrise et le contrôle de la cristallisation afin d'obtenir des cristaux de taille de forme et du polymorphisme désiré reste une exigence de l'industrie pharmaceutique. Ce travail porte sur la recristallisation de l'oxytetracycline dans un milieu aqueux saturé en NaCl en réalisant la recristallisation par l'ajout du HCl, en utilisant l'eau déminéralisé comme un solvant .tout en assurant pureté et la sureté du produit. La présente étude s'intéresse a l'étudier les paramètres qui influent sur la recristallisation de l'OTCC tel que la température initiale, la température de refroidissement et la vitesse d'agitation, pour cela on a opté a l'amélioration de l'écoulement par la modification de la granulométrie de ce PA .

Les résultats montrent que la vitesse d'agitation a un rôle très important et influe sur la modification de la granulométrie qui est un des facteurs qui améliore l'écoulement

Mots clés : la recristallisation, l'écoulement des poudres, la granulométrie, Principe Actif

Abstract:

The accurate knowledge of crystallization in order to obtain Cristal of specified dimensions and polymorphism still a need of pharmaceutical industry.This work is related to recrystallization oxtetracycline in an aqueous saturated media composed of NaCl ,the method is based on adding Hcl by using distilled water as solvent by ensuring purity sof the desired product .

This study is interesting to study the parameters with influence the recrystallyzation of OTCC such as initial temperature cooling temperature and agitation velocity for this reason , we have opted to modify the flow by changing the granulometry of Principe active . The results show that the agitation velocity has a very important role and influences the modification of the particle size which is one of the factors which improves the flow.

Key words: recrystallization, powder flow, granulometry, Principe active

الملخص

إتقان السيطرة على التبلور للحصول على بلورات ذات الشكل الحجم وتعدد الأشكال المطلوب لا يزال شرطا لصناعة المستحضرات الصيدلانية. ويتعلق هذا العمل بإعادة بلورة الأوكسي تيتراسيكلين في وسط مائي مشبع بالكلوريد الصوديوم عن طريق إعادة التبلور بإضافة حمض الهيدروكلوريك، باستخدام الماء المقطر كمذيب، مع ضمان نقاء وسلامة المنتج. هذه الدراسة مهمة بدراسة العوامل التي تؤثر على إعادة بلورة لأوكسي تيتراسيكلين، مثل درجة الحرارة الأولية ودرجة حرارة التبريد وسرعة التحريك.ولهذا الغرض قمنا بدراسة تحسين التدفق لتعديل توزيع حجم الجسيمات لهذا العنصر النشط؛ وأظهرت النتائج أن سرعة التحريك لها دور مهم جدا وتؤثر على تعديل حجم الجسيمات وهو أحد العوامل التي تحسن التدفق.

الكلمات الدالة: إعادة التبلور، تدفق مسحوق، الحبيبات، العنصر النشط

LISTES DES FIGURES ET TABLEAUS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure I.1 : structure moléculaire de l'oxytétracycline | 6 |
| Figure I. 2 : Oxytétracycline HCl..... | 6 |
| Figure I.3 : Oxytétracycline H ₂ O..... | 7 |
| Figure II.1 : Concentration en soluté en fonction de la température..... | 11 |
| Figure II.2 : Classification des processus de germination..... | 13 |
| Figure III.1 : le tamis..... | 19 |
| Figure III.2 : Microscope | 20 |
| Figure III.3: Compteur de Coulter | 21 |
| Figure IV.1 : structure chimique de l'OTCC | 34 |
| Figure IV.2 : Schéma structurale de la transformation de l'OTCC..... | 35 |
| Figure IV.3.a: Groupements structurels dans les tétracyclines | 36 |
| Figure IV.3.b : Groupements structurels dans les oxytétracyclines..... | 36 |
| Figure IV.4: dispositif expérimentale de la recristallisation de l'OTCC | 39 |
| Figure.IV.5: solution limpide..... | 40 |
| figure.IV.6:Solution jaunâtre trouble..... | 40 |
| Figure IV.7 : poudre jaune cristalline..... | 40 |
| Figure IV.8 : Agglomération de poudre d'OTCC..... | 41 |
| Figure IV.9.a : Distribution granulométrique des particules (poudre initiale)..... | 45 |
| Figure IV.9.b : Répartition fréquentielle de la poudre initiale..... | 45 |
| Figure IV.10.a : Distribution granulométrique des particules (Echantillon n°1)..... | 46 |
| Figure IV.10.b : Répartition fréquentielle de l'échantillon N°1 | 46 |
| Figure IV.11.a : Distribution granulométrique des particules (Echantillon n°2)..... | 47. |
| Figure IV.11.b : Répartition fréquentielle de l'échantillon N°2..... | 47 |
| Figure IV.12.a : Distribution granulométrique des particules (Echantillon n°3) | 48 |
| Figure IV.12.b : Répartition fréquentielle de l'échantillon N°3 | 48 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure IV.13: Distribution comparative de la poudre initiale avec l'échantillon N°3... | 49 |
| FigureIV.14 : Dispositif de l'écoulement (FLOWDEX)..... | 51 |
| Figure IV.15 : Echantillon N°1..... | 51 |
| Figure IV.16: Echantillon N°2..... | 51 |
| Figure IV.17 Echantillon N° 3..... | 51 |
| Tableau III.1: Aptitude à l'écoulement des poudres | 31 |
| Tableau IV.1 : Variation de rendement de l'OTCC en fonction de la température de dissolution | 41 |
| TableauIV.2: influence de la température de recristallisation sur la qualité de l'OTCC | |
| Tableau IV.3 : Résultats de teste d'écoulement | 52 |

Abréviation

| | |
|----------------------|------------------------------------------------------------|
| OTCC | oxytetracycline chlorhydrate |
| C | Concentration (g /l) |
| Eq | Equation |
| HCl | Acide chlorhydrique |
| pH | Potentiel d'Hydrogène |
| V | Volume (L) |
| MEB | Microscopie Électronique à Balayage |
| PA | Principe Actif |
| T | Température (C°) |
| V ₀ | Volume apparent non tassé (cm ³) |
| m | masse de poudre (g) |
| I _{HAUSNER} | Indice de Hausner |
| I _{carr} | Indice de carre |
| V _T | Volume total |
| ρ _{tassé} | masse volumique apparente tassé (g/ cm ³) |
| ρ _{aereé} | masse volumique apparente non tassée (g/ cm ³) |
| M | masse molaire (g /mole) |
| P | Poids de refus (g) |
| r | le refus |
| P _T | poids total (g) |

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie.

Le secteur de la pharmacie est devenu l'un des secteurs clés dans les économies surtout dans les vingt dernières années, Ce secteur est porteur et critique à la fois, puisque c'est un secteur qui va vivre ou mourir selon sa capacité d'innovation. En effet, l'industrie pharmaceutique moderne est véritablement née au milieu du siècle dernier, avec le développement des molécules créées par synthèse, qui ont succédé aux principes actifs naturels, extraits du monde animal, végétal ou minéral. Peu à peu, les moyens nécessaires pour créer, valider, puis produire industriellement des médicaments aux objectifs thérapeutiques de plus en plus ambitieux se sont alourdis.

L'objectif de ce travail suit la directive primordial de SAIDAL et spécifiquement dans le produit OXYMED gélule, dont le principe actif qui est l'oxytétracycline chlorhydrate ,se produisait au sein du site de production de Médéa par un procédé de semi-synthèse dans un milieu organique .Avec la concurrence du marché et le cout très élevé de ces différentes étapes de production de ce principe (fermentation ,l'extraction ,la cristallisation en tant que oxytétracycline base et enfin la transformation en forme d'OTCC) et plus du prix de récupération des solvant utilise au cours de toute ses étapes et leurs taxes sur l'environnement ,SAIDAL a change de stratégie et commence a importer l'OTCC et se baser a la formulation et le conditionnement seulement Malheureusement dans se produit la granulométrie du PA importé a été une contrainte dans l'écoulement du remplissage de ses gélules dont le PA es majoritaire dans la formulation

Pour cela ,on opte à l'amélioration de l'écoulement par l'optimisation des paramètres de la recristallisation de l'OXYMED.

Pour cet objectif nous avons adopté pour le schéma suivant : nous commencerons tout d'abord par une introduction générale, une partie bibliographie qui traite brièvement trois chapitres :

- Généralités sur les médicaments.
- la recristallisation.
- Granulométrie et l'écoulement des poudres.

En suite une partie expérimentale répartie en deux paragraphes

- Matériels et méthodes
- Résultats et interprétations

En fin une partie consacre à la conclusion

I. 1. Généralité sur les médicaments :

I.1.1 Notion de Médicament :

Le médicament possède une définition très précise commune à l'ensemble des pays; elle est donc primordiale car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament, notamment en termes de réglementation et d'autorisation de Mise sur le Marché, formalisée par le dossier d'AMM. Le médicament est défini, par l'article L.5111-1 du code de la Santé publique, comme étant : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » Les composants du médicament sont généralement divisés en deux catégories : Principe actif et excipient [1] .

I.1.2. Formulation d'un médicament :

- **Principe Actif :**

Le principe actif est la molécule qui, dans le médicament, possède un effet thérapeutique, des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Le principe actif est utilisé en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmaceutique, immunologique ou métabolique. Il est un des composants essentiels du médicament. Une étude complète de ses propriétés chimiques et physiques permet de prévoir les incompatibilités du principe actif avec les autres constituants du médicament et son comportement dans les milieux biologiques. Elles incluent sa solubilité, son taux de dissolution, la porosité de ses particules et son degré de cristallinité. [2]

- ***Les excipients***

Les excipients sont des matières premières destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent de celui des principes actifs. Ils

correspondent soit à une entité chimique définie, soit à un mélange plus ou moins complexe, d'origine synthétique ou naturelle [2] et doivent

- ❖ faciliter l'administration des principes actifs et la présentation du principe actif au niveau de l'organisme. La recherche pharmaceutique avançant, des progrès ont été réalisés quant à la découverte des caractéristiques des excipients : fluidité, compressibilité, pouvoir glissant, pouvoir antiadhérent...
- ❖ améliorer l'efficacité du principe actif et éventuellement permettre une libération modifiée (flash ou retardée). L'utilisation de certains excipients aux caractères bien définis permet ainsi de régler la vitesse de dissolution du principe actif. [2]

- **Les formes galéniques** (pharmaceutiques)

Une forme galénique du nom de Claude Galien sert à désigner la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les principes actifs et les excipients pour former un médicament.

Cachet : l'enveloppe est composée de deux demi-cylindres de forme aplatie, ou cupules, constitués de pain azyme généralement obtenu à partir de farine de riz. Le cachet est obsolète mais dans le langage populaire, le mot cachet est souvent utilisé à tort pour désigner le comprimé ou d'autres formes médicamenteuses. Comprimé : forme pharmaceutique solide destinée à la voie orale, équivalant à une dose (unité de prise). Les comprimés sont obtenus en agglomérant par compression un volume de particules (poudre ou granule).

Dragée : comprimé dragéifié, c'est-à-dire recouvert.

Gélule : capsule gélatineuse contenant un médicament. Le mot gélule a été formé par l'association de " gél " (gélatine) et de " ule " (capsule). Pilule : préparation de consistance solide et de masse comprise entre 0,1 et 0,5 g qui contient une unité du médicament sous la forme solide, liquide ou pâteuse additionnée d'adjuvants ou d'excipients pour avoir la consistance voulue.

➤ **Enumération des formes galéniques**

Formes orales – solides: comprimés, gélules, cachets, pilules, poudres, pâtes – liquides: solutés, sirops, émulsions, suspensions, potions, teintures... Autres formes – digestives (rectales: suppositoires, lavements) – injectables (solutions intraveineuses - suspensions) – pulmonaires : aérosols, gaz – locales : gouttes auriculaires, collyres, pommades (pâtes, crèmes, gels).[3]

I.1.3. Notion sur les antibiotiques :

Sur un plan pharmacologique, les antibiotiques sont un sous ensemble de l'anti infectieux.

Les antibiotiques sont soit des substances d'origine naturelle, élaborées par des champignons, soit des molécules obtenues par synthèse et qui ont le pouvoir de s'opposer à la multiplication des germes microbiens en inhibant leur multiplication (antibiotique bactériostatique) ou en les détruisant (antibiotique bactéricide). Le groupe dit des « antibiotiques à large spectre » est constitué par :

- Phénicolés
- Rifamycines
- Antibiotiques phosphoniques
- Céphalosporines et Sulfamides
- Tétracyclines ou cyclines [4]

➤ Oxytétracycline :

C'est une tétracycline de première génération, obtenue par des procédés fermentaires à partir de l'actinomycète *Streptomyces rimosus*[4].

L'oxytétracycline (Figure I.1) se caractérise par :

un squelette de base dérivé du naphtacène qui résulte de la condensation en ligne de quatre cycles insaturés à six chaînons, une structure très oxygénée comportant notamment :

un noyau phénol, un enchainement -dicétophenolique, structure à doubles liaisons conjuguées comprenant un hydroxyle phénolique et énolique et 2 fonctions cétones, un hydroxyle énolique, { une fonction amine tertiaire basique (groupement diéthylamine),

{ une fonction carboxamide.[5]

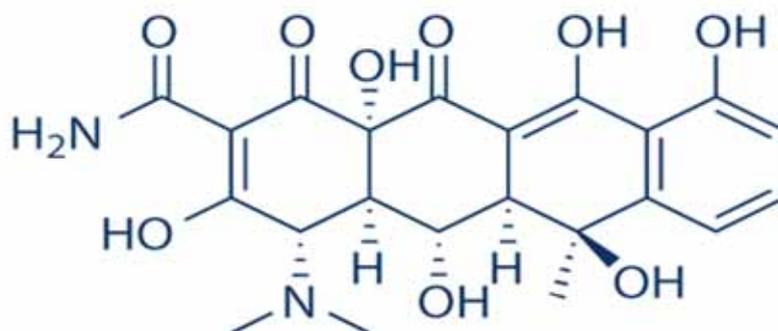


Figure I.1 : structure moléculaire de l'oxytétracycline

L'oxytétracycline est commercialisée sous deux formes :

- ❖ Oxytétracycline chlorhydrate : $C_{22}H_{24}N_2O_9$, HCl de structure

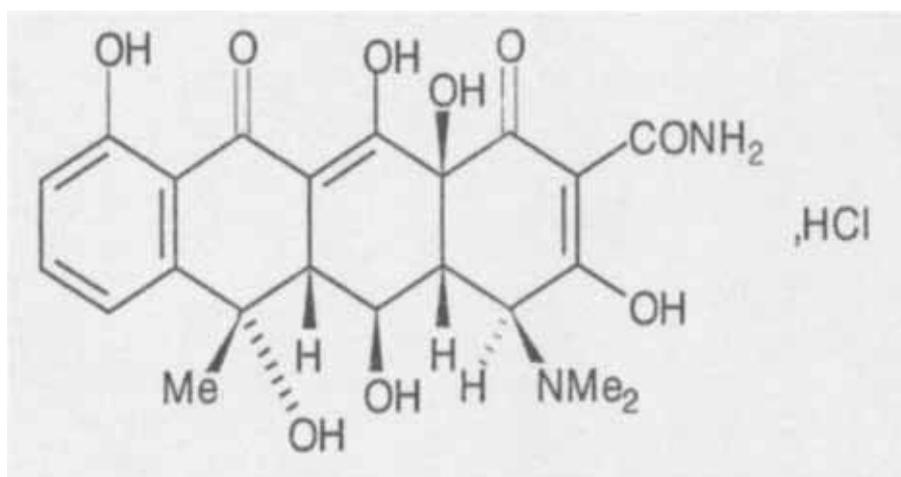


Figure I. 2 : Oxytétracycline HCl

- ❖ Oxytétracycline dihydrate : $C_{22}H_{24}N_2O_9$, H_2O de structure

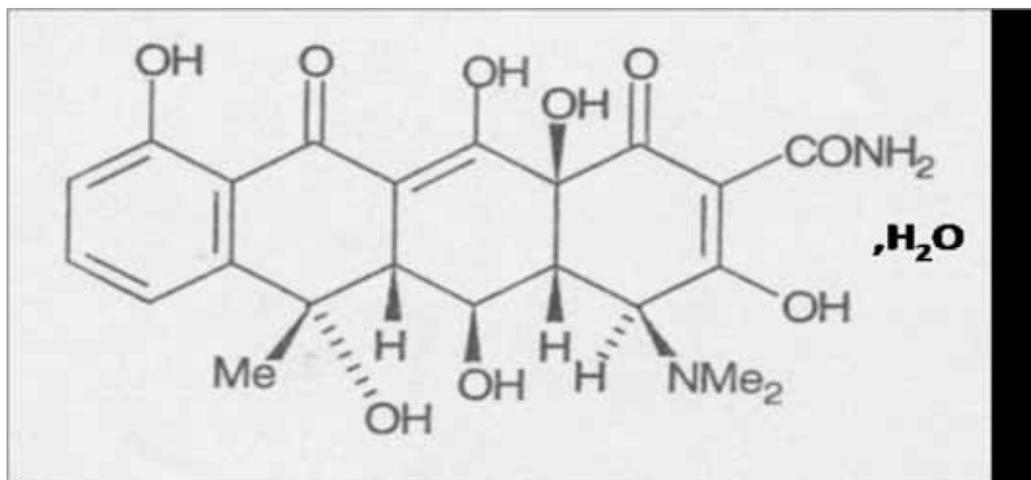


Figure I.3 : Oxytétracycline H₂O

I.1.4. Propriétés physiques :

L'oxytétracycline est une poudre cristalline jaune de masse molaire 460,4g et de point de fusion 182°C. Sous sa forme non ionisée, elle est peu soluble dans l'eau. Sous sa forme ionisée, elle est soluble dans l'eau et les alcools mais insoluble dans les solvants organiques. Le pouvoir rotatoire spécifique de l'oxytétracycline est de -196° dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,1 mol/L. La présence de plusieurs systèmes de doubles liaisons conjuguées explique l'absorption de cette molécule à des longueurs d'onde situées dans l'ultraviolet et le visible, avec un maximum dans la soude (0,1 mol/L) aux alentours de 355 nm et dans l'acide chlorhydrique (0,1mol /L) aux alentours de 400nm. [4]

I.1.5. Propriétés chimiques:

La présence d'un groupement diméthylamine en position 4 est à l'origine du caractère basique de l'oxytétracycline. Par contre, les fonctions cétones et alcools induisent une faible acidité.

En milieu aqueux ou polaire, l'oxytétracycline manifeste un caractère amphotère. La salification de la fonction amine tertiaire permet la préparation de sels tels que les chlorhydrates. Ces sels sont facilement dissociables, donc hydrosolubles. Les solutions de ces sels sont acides et facilement hydrolysables, les rendant ainsi instables.

La molécule d'oxytétracycline est en effet capable de fixer un cation divalent ou trivalent de calcium, magnésium, fer, aluminium, cuivre, cobalt ou zinc par molécule. Par ailleurs, ces mêmes cations participent à la formation de complexes entre les macromolécules et les tétracyclines. Ceci explique également son affinité pour le calcium osseux et dentaire et certains aspects de sa toxicité chez les Mammifères.[4][5]

II.1.Généralité sur la recristallisation :

II .1.1 .Principe :

Principe La recristallisation est une méthode de purification. Cette technique consiste à isoler un produit voulu à partir d'un mélange. En effet, quand des composés organiques sont isolés à la fin d'une réaction, ils sont rarement purs. Généralement, ils sont contaminés par des quantités plus ou moins importantes d'autres composés qui peuvent contenir : du produit de départ n'ayant pas réagi, un ou plusieurs produits secondaires qui sont souvent qualifiés d'impuretés. Pour cela, on joue sur les différences de solubilité des différents constituants du mélange. Le but est d'obtenir une solution sursaturée par dissolution des produits et des impuretés dans un ou plusieurs solvants. La quantité de produit qui cristallise correspond à la sursaturation. Pour obtenir la sursaturation, il faut dissoudre les produits dans un minimum de solvant. Deux cas peuvent alors se présenter, selon que les produits à isoler sont stables à haute température ou instables à haute température.[6]

II.1.2. Solubilité :

La solubilité est la quantité maximale de produit qui peut être dissoute dans un volume de solvant donné. Cette limite dépend à la fois de la pression et de la température. Dans le cas d'un milieu isobare (c'est-à-dire à pression constante), nous pouvons l'exprimer à l'aide d'une fonction dépendant uniquement de la température. Cette expression peut être obtenue par l'intermédiaire de l'équation de l'équilibre thermodynamique cristal/solution dans le solvant.

Généralement, la solubilité d'un produit va croître avec la température avec une tendance proche de l'exponentielle. En jouant sur la solubilité, nous pouvons intervenir sur certaines propriétés de notre solution favorisant ou limitant les phénomènes se déroulant dans le cristalliseur. La solubilité est généralement notée $C^*(T)$ dans le cadre d'un procédé isobare, T représentant la température en Kelvin.[7]

II.1.3. Relations solubilité-température fonction de l'idéalité de la solution :

Pour de nombreux usages pharmaceutiques et spécialement dans les études de formulation ou de cristallisation, il est primordial de mesurer la solubilité du principe actif dans un solvant donné à différentes températures et d'exprimer ces données par une courbe solubilité-température. D'un point de vue pratique, la linéarité des points de solubilité est souvent désirée pour permettre une interpolation et extrapolation de ces points de façon très précise, pour les traiter avec les régressions linéaires statistiques habituelles et pour fournir des grandeurs thermodynamiques.

II.1.4. Sursaturation :

La sursaturation est une grandeur très importante pour la cristallisation car c'est elle qui, entre autre, engendre la création de cristaux. Pour des raisons cinétiques, il n'est pas rare de constater une rupture de l'équilibre thermodynamique d'une solution dans le cristalliseur, que ce soit localement ou dans l'ensemble de celui-ci, et cela pour une période de temps pouvant être longue. La durée de ce déséquilibre dépend principalement de l'ampleur de la sursaturation.

Dans le cas d'une faible sursaturation, le système prend généralement beaucoup de temps pour revenir à un état d'équilibre contrairement au cas d'une forte sursaturation pour lequel le retour à un état d'équilibre est rapide. Nous pouvons donc observer des concentrations en solutés supérieures à la solubilité. Dans un cas comme celui-ci, le système va alors naturellement évoluer pour tendre vers un nouvel état d'équilibre thermodynamique. Pour ce faire il va cristalliser une partie du soluté pour ramener la concentration du produit sous forme liquide à la valeur de la solubilité pour une température donnée.

Un solution qui comporte un surplus de soluté est dite sursaturée, l'écart entre la concentration réelle $C(t)$ en soluté et la solubilité $C^*(t)$ est appelé sursaturation.[8]

Elle peut être définie de plusieurs manières :

– **la sursaturation absolue** : $C_{\text{sat}}(t) = C(t) - C^*(t)$ (1.1)

– **la sursaturation relative** : $\sigma(t) = \frac{C(t) - C^*(t)}{C^*(t)}$ (1.2)

– **le rapport de sursaturation** : $\beta(t) = \frac{C(t)}{C^*(t)} = \sigma + 1$ (1.3)

II.1.5. Courbe de solubilité et métastabilité :

L'équilibre thermodynamique d'un produit sous forme liquide dans un solvant peut être représenté par sa courbe de solubilité en fonction de la température à pression constante. Ce que nous montrons sur la figure (4). La zone stable (1) est la zone où l'ensemble du produit se retrouve sous forme liquide car nous sommes dans une zone où la concentration en soluté est inférieure à la solubilité du produit. L'ajout de cristaux va entraîner la dissolution de ceux-ci tant que la concentration en soluté reste en dessous de la courbe de solubilité. Il peut être intéressant de se placer temporairement dans cette zone pour dissoudre des cristaux de faibles tailles, permettre de garder uniquement ceux de grandes tailles, ou supprimer les petits débris présents sur la surface des cristaux plus gros dans le cas d'un ensemencement.

La zone métastable (2) est une zone où les cristaux que nous ajoutons vont croître, des phénomènes de germination peuvent avoir lieu entraînant la création de nouveaux cristaux. Nous détaillerons plus loin le terme de germination car il existe plusieurs possibilités pour expliquer l'apparition de cristaux. Cependant les cinétiques régissant

la croissance et la germination vont plutôt avantager la croissance. En se plaçant dans cette zone, nous pouvons favoriser la croissance d'une distribution donnée en limitant l'apparition de cristaux supplémentaires.

La zone labile (3) est la zone où d'une part, les cristaux que nous ajoutons ne se dissolvent pas mais grossissent et, d'autre part, la sursaturation est telle que des cristaux vont apparaître de façon spontanés puis vont grossir pour ramener rapidement la concentration en soluté à la solubilité pour rétablir un équilibre thermodynamique. En se plaçant dans cette zone, il est possible de maximiser le nombre de germes générés car la germination prédomine par rapport à la croissance. Cela limite donc en partie la taille maximale des cristaux, en limitant leur taux d'accroissement.

La zone labile est définie grâce à la courbe de saturation qui dépend de la température, des conditions hydrodynamiques et des impuretés. La forte dépendance de cette courbe face aux impuretés implique un sérieux problème de modélisation entraînant des incertitudes sur le modèle.

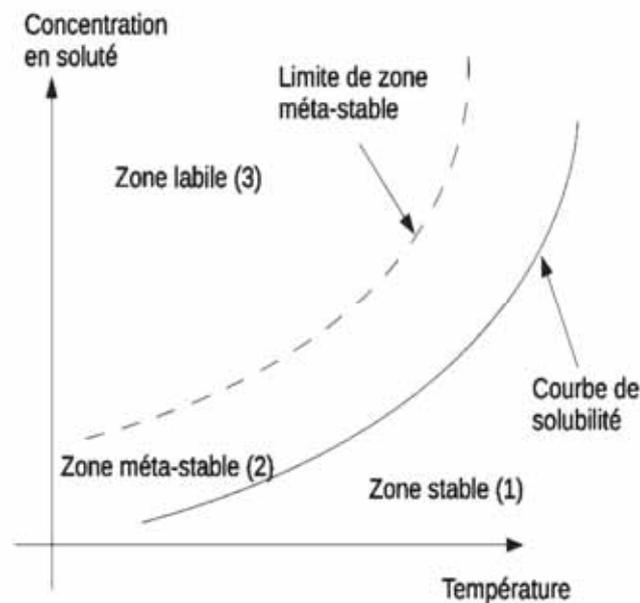


Figure II.1– Concentration en soluté en fonction de la température

II.2 Mécanisme de cristallisation :

Le principe récurant pour provoquer une cristallisation est de modifier l'état du système pour engendrer un déséquilibre thermodynamique provoquant l'apparition d'une sursaturation. De ce fait, le système va chercher à retourner à un nouvel état d'équilibre thermodynamique. Pour cela il va provoquer une cristallisation du liquide pour diminuer la concentration en soluté du produit et donc ramener la sursaturation absolue à une valeur nulle. C'est la naissance de cristaux ainsi que leurs croissances qui consomment la sursaturation. De nombreuses méthodes existent pour provoquer l'apparition de la sursaturation. Les plus courantes utilisent une évaporation du solvant, une modification de la température ou encore une précipitation.

II.2.1 Germination :

La naissance de cristaux est appelée germination, nous pouvons aussi trouver dans certains documents le terme anglais "nucléation" française en "nucléation". Elle est régit par différents mécanismes qui interviennent chacun dans des conditions bien particulières. Nous devons donc relativement bien connaître les conditions de la cristallisation si nous voulons la contrôler ou la modéliser car la germination va, entre autre, fixer le nombre final de cristaux ainsi que la forme de la distribution en taille de cristaux. Une classification approximative des différents mécanismes de germination est représentée sur la figure II.2.

➤ Germination primaire hétérogène :

La germination primaire hétérogène intervient dans un milieu où il n'y a pas de cristaux de la matière que nous cherchons à cristalliser et présence d'impuretés qui vont provoquer l'apparition de germes qui deviendront nos futurs cristaux après croissance.

➤ Germination primaire homogène

Comme pour la germination précédente, il ne faut pas de cristaux de notre produit pour que ce phénomène apparaisse, par contre il ne faut, en plus, aucune impureté. Ce sont les molécules du produit qui, en se regroupant à cause de l'agitation de la solution, vont former des "macromolécules" provoquant l'apparition de germe qui, en grandissant, vont former les cristaux.

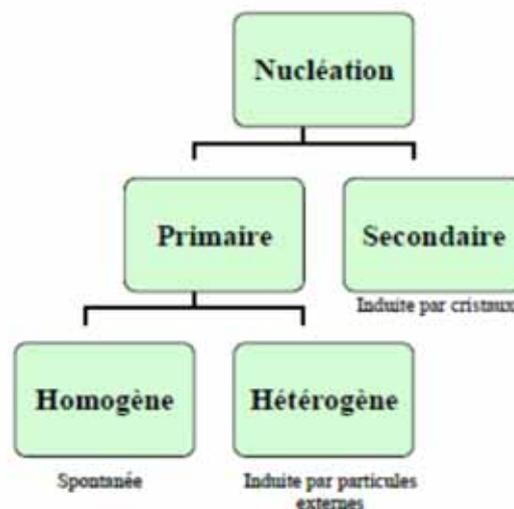


Figure II.2 – Classification des processus de germination

➤ Germination secondaire de contact

La germination secondaire de contact intervient dans un milieu où il y a déjà des cristaux du produit. En raison de l'agitation du milieu, des cristaux vont se "percuter" entraînant l'apparition de brisures. Celles-ci forment un équivalent de germe et donc des cristaux supplémentaires qui vont pouvoir croître en consommant la sursaturation.

➤ Germination secondaire de surface

La germination secondaire de surface se déroule également dans un milieu où il y a présence de cristaux de notre produit. Par contre, les germes supplémentaires ne proviennent pas des brisures, mais des imperfections de croissance des cristaux.

existants. Sur la surface lisse une imperfection peut apparaître entraînant la croissance du cristal selon une nouvelle direction, cette excroissance va finir par se détacher du cristal "mère" et former un nouveau cristal.

Nous pouvons toutefois ajouter que la germination représente le taux d'apparition de cristaux à la taille la plus petite possible par unité de temps. En posant $R_n(t)$ comme étant la germination, x_{\min} la plus petite taille de cristaux possible et $N(x, t)$ le nombre de cristaux d'une taille x à l'instant t , nous pouvons définir la germination par la relation suivante : [9]

$$R(T) = \frac{\Delta N}{\Delta T} (x; t)_{x=x_{\min}}$$

II.2.2. Croissance :

Dans un milieu sursature, un cristal va grandir en adsorbant une partie de la sursaturation pour permettre d'obtenir un équilibre thermodynamique entre les phases liquide et solide. L'adsorption de produit par le cristal est appelée Croissance étant donné que les dimensions ainsi que la masse du cristal vont croître. De nombreuses théories expliquent comment se déroule l'intégration d'une molécule de produit dans le cristal. Il est nécessaire de préciser que les théories actuelles ne représentent pas complètement les processus engendrant la croissance d'un cristal, en particulier dans le cas où le cristalliseur contient des impuretés qui se fixent sur une surface du cristal perturbant ainsi sa croissance.[9] .

II.2.3. Approche fondamentale du polymorphisme:

La notion de polymorphisme a été introduite pour la première fois par Martin Heinrich Klaproth en 1788 à propos du carbonate de calcium CaCO_3 qui cristallise sous trois formes différentes : la vaterite (maille hexagonale), l'aragonite (maille orthorhombique) et la calcite (forme stable, maille rhomboédrique). Mais d'un point de vue cristallographique la première définition du polymorphisme est créditée à Mitscherlich (1822), qui identifia différentes structures cristallographiques des sels d'arsenate, de phosphate et de soufre. Le premier exemple de polymorphisme de composé organique fut découvert en 1832 par Wölmer et Liebig lors de leurs travaux sur la benzamide (Berstein, 2002). Mais ce n'est qu'en 1965, qu'une définition

rigoureuse du polymorphisme fut donnée par Mc Crone qui définit le polymorphisme comme «la possibilité qu'ont les molécules d'exister sous au moins deux structures cristallines distinctes». Cette définition inclut les polymorphes de conformation dans lesquels les molécules flexibles peuvent adopter différentes conformations (Corradini, 1973; Panagiotopoulos et coll., 1974). Cependant, il faut compléter cette définition en précisant que les systèmes polymorphes possèdent des états liquide et vapeur identiques et que lorsque les mailles cristallines incorporent des molécules de solvant, ces polymorphes sont considérés comme des pseudo-polymorphes (solvates). Dans le domaine pharmaceutique, le polymorphisme concerne plus de 80% des molécules de principe actif (Giron, 1994). Les différences de propriétés physico - chimiques engendrées par les différences de structures peuvent avoir des conséquences dramatiques en terme de biodisponibilité, processabilité galénique, stabilité. . .

C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique porte un intérêt croissant sur la compréhension des relations entre les propriétés de l'état solide et les comportements des principes actifs. En outre, le besoin d'une grande pureté ainsi que d'une production élevée nécessite d'opérer loin de l'équilibre, ce qui provoque la formation de structures polymorphes, qui pour une température et une pression données, ne sont pas les plus stables. De telles structures peuvent éventuellement subir, par la suite, une transformation vers la phase la plus stable. [10]

II.2.4. Choix du solvant de cristallisation :

Le choix du solvant est important et délicat à faire. Pour cela, on peut rechercher dans la littérature le solvant concernant des produits voisins ou effectuer des essais de solubilité sur de petites quantités. Les solvants à point d'ébullition élevé, mais facilement évaporables sont de bons solvants de recristallisation. Le solvant choisi ne doit réagir ni avec le produit à recristalliser ni avec les impuretés présentes. La solubilité du produit doit être élevée dans le solvant chaud et très faible dans le solvant froid. En revanche, les impuretés doivent être solubles dans le solvant froid ou pouvoir être éliminées à chaud. La température d'ébullition du solvant doit être inférieure à la température de fusion du solide à recristalliser, sinon il apparaît une huile constituée du produit sous forme liquide et la cristallisation n'est pas possible.

III : l'écoulement des poudres et granulométrie :

III.1. Généralités sur les poudres :

- **Définition générale :**

La poudre est un état fractionné de la matière. Il s'agit d'un solide présent sous forme de petits morceaux, en général de taille inférieure au dixième de millimètre (100 μ m). Une poudre est caractérisée par l'étendue de la distribution en taille des particules et par le diamètre médian (notée d50), taille pour laquelle 50% de la population de particules a une taille inférieure à d50 [11]

- **Définition galénique :**

Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et si nécessaire de matières colorantes autorisées et d'aromatisants. Elles peuvent être utilisées en tant que principe actif, excipient ou forme pharmaceutique. Les principes actifs peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. D'autre part une poudre peut être simple ou composée selon qu'elle contient une ou plusieurs substances.

III.2. Propriétés physico-chimique :

III.2.1. Structure cristalline :

Les techniques d'investigation les plus utilisées sont la diffraction des rayons X, qui permet l'identification des phases cristallines, et les techniques vibrationnelles telles que la spectroscopie infrarouge et la spectroscopie Raman qui renseignent sur les liaisons interatomiques au sein d'une molécule [12].

III.2.2. Solubilité :

C'est l'un des critères de classification et de sélection des excipients et des molécules actives, ou coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume du liquide nécessaire pour dissoudre une partie en masse de la substance considérée. Pour un matériau, un solvant et une température, c'est une constante. Elle est affectée par les éléments suivants [12] :

- **Constitution chimique** : La solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) et la solubilité par polarité. Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout, dans les solvants polaires et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires.
- **Température** : Dans la plupart des cas, la solubilité d'un produit augmente avec la température. Pour les produits volatils, l'augmentation de température n'est pas recommandée.
- **Le pH** : Le pH du milieu a une influence lorsqu'il s'agit de solubilité par ionisation.
- **Polymorphisme** : A une température donnée, la forme cristalline la moins stable est la plus soluble. Un produit est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé.
- **Substances additives** : les substances ajoutées à un solvant (sels, agents tensio-actifs polymères) peuvent modifier la solubilité apparente de certains produits. Le formulateur dispose ainsi, dans le cadre du développement des médicaments, d'un vaste champ d'optimisation de la solubilité et par conséquent de la biodisponibilité.

III.2.3. Teneur en eau :

Trois types d'eau peuvent être distingués :

- **l'eau de constitution** : eau de cristallisation correspondant à l'eau chimique liée à la molécule.
- **l'eau d'adsorption** : eau en surface des particules dans des conditions normales de température et d'humidité (en équilibre avec le milieu ambiant), correspondant à l'humidité résiduelle du produit et physiquement liée à la molécule,

- **l'eau libre** : eau en excès :

La teneur en eau est un paramètre clé sur les propriétés d'une poudre. Elle affecte les propriétés rhéologiques [13], et la mesure de la masse volumique vrac : l'eau en faible quantité peut n'avoir aucune action sur l'écoulement voire être favorable par effet lubrifiant, régulateur d'écoulement, en forte quantité, elle est généralement défavorable. Les charges électrostatiques sont également susceptibles d'être affectées par la teneur en eau. L'eau de constitution peut être dosée à l'aide de la méthode élaborée par Karl-Fisher et l'eau résiduelle se mesure par la perte à la dessiccation

III.2.4 Electricité statique :

Deux sortes de charges électrostatiques à la surface des particules peuvent être distinguées :

- permanentes : dues à la structure des particules,
- créées lors d'opérations unitaires mécaniques telles que le tamisage, le transport pneumatique, le mélange, le broyage, la micronisation, le remplissage, la vidange.

Les particules acquièrent ou perdent des électrons par arrachement au contact d'une particule de nature différente ou d'une paroi [14]. Les matériaux organiques pulvérulents sont dans la plupart des cas non conducteurs : La perte de la charge acquise au cours de la manutention des matériaux est longue. De ce fait, les charges électriques, au sein du milieu, s'accumulent et peuvent entraîner des risques d'explosion, d'inflammabilité, de décharge électrique. Des mesures de sécurité doivent alors être prises au sein des installations industrielles. D'autre part, la capacité d'un matériau à se charger au cours d'opérations de manutention a parfois de lourdes conséquences sur la réactivité de ses surfaces et la mise en œuvre. La triboélectricité affecte les propriétés physiques et peut entraîner :

- Mottage : les charges, combinées à la granularité et à la consolidation, créent des Agglomérats qui nuisent aux propriétés d'écoulement et perturbent les opérations de remplissage de gélules ou de compression [15].

- démêlage : l'attraction préférentielle de surfaces de charges opposées peut induire un collage aux parois des appareils, provoquer un démêlage et favoriser une ségrégation au remplissage de la chambre de compression.

III.2.5. Distribution granulométrique :

La granulométrie correspond à la distribution de taille des particules. Cependant, les particules n'étant jamais isodiamétriques, la distribution granulométrique doit être complétée par la morphologie. Des particules de grande taille et de forme sphérique auront un comportement favorable à l'écoulement dans des conditions de température et d'humidité définies. En dessous d'une taille critique, les particules subissent entre elles des forces attractives et répulsives. Elles ont tendance à s'agglomérer ou à adhérer à la surface qui les supporte lorsque l'attraction est supérieure à la répulsion. Les techniques d'analyse granulométrique sont multiples : séparation mécanique (tamisage) ou par l'intermédiaire d'un liquide ou d'un gaz, variation de résistance électrique d'un milieu liquide, imagerie, diffraction laser, centrifugation etc.

Les plus courantes sont le tamisage, le compteur électrique de particules, la diffraction de la lumière, l'imagerie (microscopie), les méthodes basées sur la sédimentation. Le choix de la méthode d'analyse repose sur la taille des particules mais également sur les paramètres complémentaires : forme, répartition des particules.

On distingue deux grandes classes pour l'analyse granulométrique, en pharmacie on a recours soit à des méthodes *directes* qui reflètent directement la taille des particules, soit à des méthodes *indirectes* qui considèrent que la taille des particules comme un paramètre susceptible d'intervenir dans un phénomène physique en l'occurrence le mouvement des particules.

a. Méthodes directes :

-Le tamisage :

Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais son emploi est limité aux particules supérieures à 50 μm [12]. Son principe consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations. Chaque fraction refusée est ensuite pesée

Un tamis est formé par un tissage de fils qui laissent libres entre eux des intervalles carrés appelés ouverture ou maille. Pour un contrôle granulométrique la maille doit

être très régulière et aussi peu déformable que possible. Les tamis de contrôle sont en fils de métal fixes à un bord rigide cylindrique.(Figure III.1)

Chaque tamis est actuellement désigné (défini) par un numéro qui correspond à la cote, exprime en micromètre, du carré forme par le vide intérieur de chaque maille.



Figure III.1 : le tamis

-La microscopie :

La microscopie est la méthode de référence permettant l'étalonnage de très nombreuses autres techniques granulométriques. Elle a l'avantage de vérifier l'individualité des particules mesurées et d'apprécier leur forme. Si l'échantillon n'est pas trop cohésif, l'observation peut se faire à sec, sinon une désagglomération en phase liquide est à préférer. L'information granulométrique à partir des images microscopiques est généralement restituée par une longueur ou l'aire de surface projetée [12]. Pour des particules de 0,5 à 200 μm (Figure III.2) , l'étude est réalisée à l'aide d'un microscope optique (M.O.) et pour des particules plus petites ($< 0,2 \mu\text{m}$) avec un microscope électronique à balayage(M.E.B.).

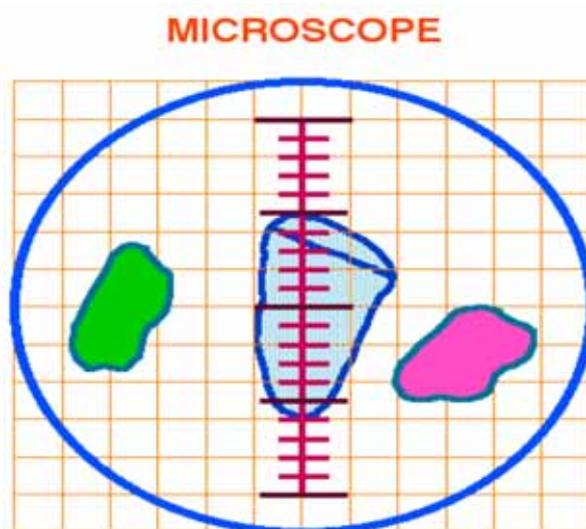


Figure III.2 : Microscope

b. Méthodes indirectes :

-Le compteur électrique de particules :

Cette technique présente l'intérêt de réaliser une mesure à la fois en nombre et en volume. L'appareil le plus connu, le compteur Coulter, est basé sur la variation de la résistance provoquée par les particules (de 0,1 à 1000 μm de diamètre) placées dans un champ électrique (Figure III.3), sachant que les particules sont, au préalable, mises en suspension dans une solution d'électrolytes. La mesure est réalisée entre deux électrodes placées de part et d'autre d'un orifice calibré à travers lequel les particules sont aspirées. A chaque fois qu'une particule traverse cet orifice, elle interrompt le faisceau lumineux et cause ainsi une réduction de la tension de la photo détectrice, proportionnellement à la taille de la particule. L'inconvénient principal est la recherche du milieu de suspension et le risque de dissolution des particules les plus fines. [12]

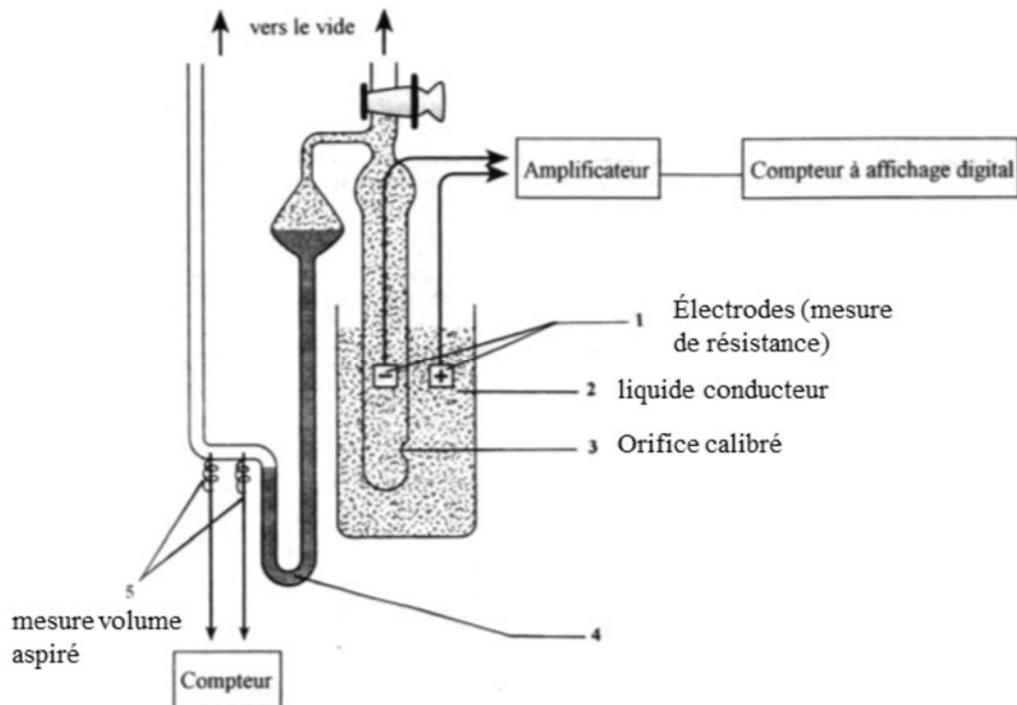


Figure III.3: Compteur de Coulter

-La diffraction de la lumière :

La méthode consiste à déterminer la répartition granulométrique par la technique de diffraction de la lumière laser après mise en suspension de l'échantillon dans un dispersant.

La théorie mise en œuvre dans ces techniques s'applique aux particules sphériques. La distribution granulométrique est déduite de l'interaction entre un ensemble de particules et un faisceau incident (classiquement un faisceau laser). Lorsqu'un rayon lumineux rencontre une particule, la lumière peut être absorbée, diffractée ou transmise. L'angle de diffraction est d'autant plus grand que la particule est petite. La grandeur mesurée est un "diamètre équivalent de diffraction" [16]. Le produit à étudier peut être dispersé dans un milieu liquide ou mis en suspension dans un courant d'air, puis il circule à travers une cellule de verre. Lorsque l'essai est réalisé en voie sèche, les particules comprises entre 0,2 et 2000 μm sont analysées, alors qu'en voie humide des tailles plus petites peuvent être mesurées : 0,02 à 2000 μm [17].

La lumière diffractée est focalisée par une ou plusieurs lentilles sur un détecteur multiéléments constitué d'anneaux concentriques. Le signal fourni par chaque élément du détecteur est proportionnel au flux qu'il reçoit. Cette technique présente l'inconvénient de considérer les particules systématiquement sphériques. Elle doit donc être précédée d'une observation microscopique afin de connaître la forme des particules et d'évaluer la pertinence de la méthode. L'avantage est qu'elle est rapide et nécessite une faible quantité de produit .

- La Sédimentation :

Cette technique repose sur l'arrangement des particules dans un liquide de densité relativement faible, sous l'influence d'une force gravitationnelle ou centrifuge. Le mode gravitationnel est souvent employé pour les particules d'environ 100 μm . Le mode centrifuge est utilisé pour la séparation des particules plus petites (5 à 10 μm). La vitesse des particules, déterminée par la loi de Stokes, permet de déterminer le rayon des particules. Cette méthode présente les inconvénients liés à la mise en suspension des particules et d'ajouter les incertitudes de détermination des paramètres de la loi de Stokes.

III.2.6.Morphologie :

La morphologie des poudres est observée par microscopie électronique à balayage (M.E.B.) ou microscopie optique (M.O.). C'est un complément important de la granulométrie évoquée précédemment car elle permet par exemple de vérifier l'hypothèse de sphéricité des particules.

Enfin, l'observation microscopique rend compte de l'état de surface du produit La forme (sphérique, cubique, en aiguilles,..) et la taille des particules varient d'un produit à l'autre. Elles affectent les propriétés comportementales des poudres telles que l'aptitude à la dissolution (par la surface des particules) mais également l'écoulement, la masse volumique, la cohésion et par corrélation l'aptitude à la compression.

III.2.7.Surface spécifique :

La surface spécifique (ou aire massique) d'une poudre est la surface développée par gramme de produit. Elle est déterminée par la mesure de l'interface solide-gaz, rapportée à l'unité de masse de l'échantillon mesuré. Selon la surface prise en compte, il est possible de définir :

- la surface spécifique d'enveloppe, mesurée par des méthodes de perméamétrie, caractérisant la surface externe des particules,
- la surface spécifique totale, mesurée par des méthodes d'adsorption gazeuse, prenant en compte la totalité de la surface développée (surface des pores, rugosité des particules,etc.) [12]

III.2.8. Masse volumique :

La masse volumique d'un solide correspond à sa masse moyenne par unité de volume et est généralement exprimée en g.cm⁻³. Contrairement aux gaz et aux liquides, pour lesquels la masse volumique ne dépend que de la température et de la pression, la masse volumique d'un solide pulvérulent dépend également de l'assemblage moléculaire et, par conséquent, varie avec la structure cristalline et le

degré de cristallinité. Si une particule solide est amorphe, ou partiellement amorphe, sa masse volumique peut en outre dépendre des conditions de sa préparation et des traitements ultérieurs. La masse volumique d'une particule peut prendre des valeurs différentes selon la méthode utilisée pour mesurer le volume de cette particule. La Pharmacopée Européenne distingue trois niveaux d'expression de la masse volumique [18 .19] :

la masse volumique cristalline ou vraie,

- la masse volumique particulaire,

- et la masse volumique apparente.

La masse volumique vraie est caractéristique de l'espèce chimique. Elle correspond au volume vrai, excluant les vides interstitiels inter- ou intra-particulaires. Elle constitue une propriété intrinsèque de la substance et est normalement, à ce titre, indépendante de la méthode de détermination utilisée. La masse volumique cristalline peut être déterminée par le calcul ou par simple mesure : la masse volumique vraie calculée (déterminée à partir des données cristallographiques c'est-à-dire les paramètres de maille du cristal et la masse volumique vraie mesurée (déterminée par le rapport masse / volume, obtenu après mesure de la masse et du volume du monocristal) [19].

III.2.9.La porosité :

La porosité peut être définie comme le rapport entre le volume des vides et le volume d'une substance. Elle englobe à la fois la porosité intra-agglomérats (ou intraparticulaire) et la porosité inter-agglomérat (ou interparticulaire). La porosité inter-agglomérats est liée à l'aptitude de la poudre à se réarranger lors de la phase de tassement alors que la porosité intraagglomérats conditionne le pouvoir de déformation des agglomérats lors de la phase de compression, la mouillabilité et la cinétique de dissolution. Pour évaluer cette porosité, il existe différentes techniques. Quelle que soit la méthode choisie, il est important de préparer soigneusement les échantillons pour garantir la pertinence des résultats : séchage de la poudre, dégazage.

III.3. Propriétés des poudres influençant l'écoulement :

Quand on parle de « mélange » de poudres on parle évidemment de « mobilité » des particules. Cette « mobilité » plus ou moins grande des particules dépend de leurs très nombreuses propriétés. Il est donc important, avant de chercher à mettre au point un procédé de mélange, de quantifier les propriétés d'écoulement des solides divisés utilisés. Les systèmes particuliers sont classés selon leurs propriétés de taille, forme, masses volumiques. . Deux grandes catégories sont distinguées :

-Les poudres à écoulement libre :

Ces poudres s'écoulent très facilement et ne posent aucun problème de mottage. Par contre, chaque particule d'une telle poudre a une forte mobilité individuelle. Les mélanges composés avec ces poudres ont donc une forte tendance à ségréger.

-Les poudres cohésives :

Ces poudres possèdent de fortes liaisons interparticulaires devant leur poids tels que les forces de van der Waals, les forces électrostatiques... Ces liaisons peuvent entraîner la formation d'agglomérats. Si de telles poudres posent des problèmes d'écoulement ou de stockage, les mélanges qu'elles composent n'ont pas de fortes tendances à ségréger.

Ces deux comportements types sont influencés par les caractéristiques des produits et par les conditions opératoires.

- Taille et distribution granulométrique :

Plus les particules sont petites en général moins de $10^1 \mu\text{m}$ de diamètre équivalent), plus les forces interparticulaires et notamment les forces de Van der Waals sont importantes. Un bon mélange peut être obtenu avec ce type de poudres, mais le mélangeur doit forcer l'écoulement des particules. D'autre part, Williams (1976) [20] . a montré que le mélange tend vers une meilleure homogénéité lorsque les distributions granulométriques des différents constituants du mélange sont proches. En effet, les particules dont la taille est importante présentent des vitesses d'écoulement supérieures à celles de petites tailles et ont tendance à ségréger.

- **Densité vraie :**

Plus les poudres ont des masses volumiques importantes, plus la gravité a un effet prononcé sur l'écoulement. Si les poudres ont des densités différentes, la gravité n'aura pas le même effet sur toutes les particules et l'écoulement sera perturbé.

- **-Forme et propriétés de surface des particules :**

les particules quasiment sphériques, qui sont par exemple produites par enrobage ou atomisation, ont une plus forte tendance au « roulement » que des particules de formes irrégulières. De même des particules rugueuses ont une mobilité moins importante que des particules plus lisses.

- **-Friabilité :** la formation de poussière peut fortement influencer la cohésion d'un système particulaire. Les fines peuvent avoir deux comportements différents. Elles peuvent soit augmenter la cohésion du système ou au contraire avoir un effet lubrifiant. Des facteurs ambiants comme l'humidité et la température s'ajoutent aux facteurs propres aux solides divisés pour limiter la mobilité du système. Ces différents facteurs influent sur les liaisons interparticulaires et interviennent sur l'équilibre des forces appliquées aux particules. Les forces interparticulaires peuvent devenir prépondérantes, par rapport à la gravité.

-

- **-La présence d'humidité :** aux conditions d'équilibre, la forme d'eau retenue par une poudre est fonction de la nature des solides, de l'humidité ambiante, de la température et de la pression. Si l'humidité relative est inférieure à une valeur critique, H_c , l'eau est présente sous forme de vapeur adsorbée à la surface entre les particules. Dans le cas contraire, on est en présence de couche d'eau voire de ponts liquides entre des particules. La liaison interparticulaire est causée par l'enveloppement des particules voisines par une couche d'eau adsorbée.

L'intensité de cette liaison est proportionnelle à la tension superficielle du film adsorbé et à la surface de contact. Elle est influencée par la densité de l'arrangement des particules, la forme, la taille, la porosité et la rugosité des particules[21] COELHO & HARNBY (1978)[22] ont essayé d'estimer l'humidité critique de transition, H_c , à partir de l'humidité de surface des particules. Quand l'humidité relative est supérieure à l'humidité critique, des ponts liquides se forment entre les particules et accroissent

fortement les interactions particulières. Ce phénomène favorise la restructuration de l'arrangement du lit de poudre pouvant produire le mottage ou la formation de croûtes lors du stockage des poudres. Les paramètres déterminant pour ce type de liaisons sont non seulement l'humidité relative mais aussi la taille des particules. Si une des particules est très grande, la force de liaison s'accroît. Ainsi, la force entre une particule et une surface plane est deux fois plus importante qu'entre deux sphères de même taille. La distribution de taille des particules favorisera donc une hétérogénéité des interactions conduisant à des phénomènes de ségrégation. La forme et la rugosité des particules seront également des facteurs essentiels. En effet, dans le cas de particules « réelles », la surface n'est pas parfaitement lisse et la rugosité réduit d'une part l'aire de contact et en conséquence la force de liaison. [21]

-La présence de charges électrostatiques :

Des phénomènes électrostatiques peuvent apparaître à la suite de frictions interparticulaires ou de frictions avec la paroi de l'équipement. Pour qu'il y ait accumulation d'électricité statique, il faut qu'il y ait contact et séparation ou frottement —de matériaux de nature différente, échange de particules chargées. De ce fait, selon le signe des charges, certaines particules peuvent, pendant le mélange, se lier préférentiellement à la paroi du mélangeur ou aux autres particules, favorisant ainsi un mouvement non aléatoire pouvant impliquer une ségrégation ou au contraire une certaine stabilité du mélange. Par exemple, STANIFORTH & RESS (1982) [23] ont remarqué que le mélange de deux poudres chargées de manières opposées a moins tendance à ségréger et est plus stable que si les poudres ont des charges du même signe. On note que ces forces électrostatiques sont d'autant plus importantes devant les forces de gravité que les particules mises en jeu sont de petite taille. Cependant Il a été observé que dans certains procédés les particules les plus fines se chargent moins que les grosses car leurs mouvements sont plus limités [24]. Quoiqu'il en soit, la taille des particules reste un paramètre prépondérant du point de vue des charges électrostatiques. Ainsi, les propriétés des poudres et les conditions opératoires influent sur l'écoulement. Pour conférer à un mélange une certaine homogénéité il faut donc s'assurer que le mélangeur choisi travaille dans des conditions qui permettent d'agiter correctement les produits en fonction de leurs propriétés. Si l'on n'a pas le choix du

mélangeur, on peut revoir la formulation du produit pour l'adapter aux conditions d'agitation du mélangeur.

III.4. Granulométrie :

III.4.1. Propriétés générales :

Le milieu granulaire est un terme utilisé pour désigner une vaste famille de matériaux, qui présentent un comportement original, intermédiaire entre celui des solides et celui des liquides, et qui sont présents partout dans la nature et dans le monde industriel. Quand on verse une poudre dans un réservoir, elle se comporte comme un liquide, car elle prend la forme du réservoir. Mais si l'on incline ce réservoir de quelques degrés, la poudre ne bouge pas comme si elle était un bloc solide. Cependant, si l'on incline ce réservoir jusqu'à l'inclinaison à partir de laquelle une couche de grains de la surface libre de la poudre s'écoule, celle-ci se comporte à nouveau comme un liquide. Cette transition entre le comportement liquide et solide est la propriété la plus remarquable des milieux granulaires. Néanmoins, contrairement aux liquides et aux solides, dont les propriétés et le comportement sont bien maîtrisés par des expressions mathématiques, les milieux granulaires sont un état hybride de la matière dont la description est encore largement phénoménologique.

On est incapables de prédire quel effet aura un changement de la taille, forme ou géométrie des grains sur le résultat d'une telle expérience ou dans un procédé industriel [25]. Les milieux granulaires peuvent être classifiés selon la taille des particules qui les constituent. Le terme « nano poudres » est employé pour définir un milieu dans lequel les particules sont mesurées en nanomètres ; « poudres » quand les particules mesurent quelques micromètres et « grains » pour les particules de quelques centaines de micromètres [26].

Malgré les différences entre les définitions de poudres et de grains, on utilise souvent ces deux termes pour définir un milieu granulaire comprenant des particules quelle que soit leur taille. Un milieu granulaire est également constitué par une phase gazeuse qui remplit l'espace entre les grains (espace interstitiel). L'étude des milieux granulaires peut être réalisée à différentes échelles : micro, méso ou macroscopique, dépendant du phénomène d'intérêt. L'échelle microscopique se contente de l'étude des

phénomènes de contact entre les particules qui constituent le milieu, et les échelles méso et macro des phénomènes d'une fraction ou de l'ensemble du milieu.

Généralement, les propriétés facilement mesurables du milieu granulaire sont du type collectif, cela veut dire, à l'échelle macroscopique, et leur résultat est exprimé par une moyenne calculée par particule ou par unité de masse, surface ou volume du milieu. Ce sont les interactions entre les particules et la phase continue, surtout si une phase liquide est présente, qui compliquent la formulation et la compréhension théorique du problème, car une poudre (un milieu granulaire):

- ne peut pas être étudiée comme un solide, même si elle peut être déformée
- ne peut pas être étudiée comme un liquide, même si elle peut s'écouler ;
- ne peut pas être étudiée comme un gaz, même si elle peut être compressée.

Pour bien connaître le milieu granulaire sec, il faut d'abord bien connaître les particules qui le constituent et ses caractéristiques, ainsi que les phénomènes d'interaction entre ces particules, puis l'interaction entre ces particules et la phase gazeuse[27].

III. 4.2. Etude de la coulabilité :

La coulabilité se définit comme l'ensemble des aptitudes qui rendent le matériau pulvérulent apte à s'écouler. Une bonne coulabilité permet donc l'écoulement en masse, régulier et complet, sans démélange ni ségrégation [28]. Dans le cas de la compression, elle est une condition nécessaire mais non suffisante puisqu'elle permet la faisabilité de l'opération en garantissant la vidange des trémies d'alimentation, en autorisant un remplissage régulier des matrices, une cadence de production élevée, une constance de la dose au sein des comprimés si le mélange est homogène. La connaissance de l'aptitude à l'écoulement des matériaux à comprimer est donc indispensable, bien qu'elle ne puisse garantir totalement le comportement en situation réelle qui résulte de la coulabilité du matériau mais également des conditions d'écoulement extrinsèques.

III.4.2.1. Mesure de l'aptitude à l'écoulement :

a. Ecoulement à travers un orifice :

Ce test correspond à une mesure d'écoulement gravitaire dont le protocole est décrit dans la Pharmacopée Européenne [19] C'est la mesure de l'aptitude d'un matériau à s'écouler à travers un orifice calibré exprimée par le débit (g.s-1) :

$$\text{Débit d'écoulement} = \frac{\text{masse de poudre}(g)}{\text{temps d'écoulement}}$$

Pour considérer un bon écoulement de la poudre au travers d'un entonnoir normalisé en verre, le temps doit être inférieur à 10 s pour 100g de substance [30],[29] Ce type d'essai présente l'avantage d'être simple d'utilisation mais présente l'inconvénient d'être affecté par les conditions de mise en œuvre de l'essai : humidité, granularité du matériau, masse volumique etc. Ce test doit alors être limité à des études comparatives et ne peut prétendre exprimer des valeurs précises et une qualification intrinsèque du matériau. Elles consistent à mesurer l'angle formé par un tas de poudre dans des conditions d'écoulement données. Ce test amène à mesurer différents angles suivant le dispositif utilisé : angle de repos, de glissement, de talus, de spatule, de chute, de friction, de roulement [31] . La précision de ces mesures est limitée et elles sont souvent mises à défaut pour les poudres d'écoulement difficile. Par conséquent, l'intérêt de cette mesure est également comparatif.[32].

b-Evolution de la masse volumique apparente par tassement

L'étude du tassement des poudres se fait sous très faibles contraintes de manière à analyser l'aptitude de la poudre à se réarranger. Elle consiste à déterminer, dans des conditions définies, les volumes apparents occupés dans une masse donnée de poudre avant et après tassement. La méthode du volumétre de tassement utilise une éprouvette de 250 ml graduée placée sur un appareil de tassement pouvant provoquer environ 250 chutes par minute d'une hauteur de 3 mm [19] et dans laquelle 100 g de poudres sont versées. Le volume apparent non tassé (V_0 , cm³) occupé par la masse

(m, g) de poudre permet de déterminer la masse volumique apparente de la poudre (g.cm-3) :

$$D_{app} = m / V_0$$

D'autre part, un indice, empirique, est communément utilisé pour distinguer les produits selon leur écoulement [29, 30, 33] : si la variation du volume de la colonne de poudre entre le 10ème et le 500ème coup (V10-V500) est supérieure à 20 ml, le produit présentera des difficultés d'écoulement à cause de l'air persistant entre les particules, liées à une capacité de réarrangement importante. Une autre expression des résultats est sous forme de cinétiques de tassement :

$$\log \frac{V_0}{V_T} = f(\text{nombre de coups}).$$

Elles permettent d'évaluer l'aptitude du matériau à se réarranger, c'est-à-dire de caractériser sa compressibilité. Plus la pente de la courbe est élevée, plus le réarrangement est précoce et par conséquent l'écoulement favorable. Plus la hauteur du plateau est faible, meilleur est le réarrangement initial, plus faible est le tassement et par corollaire l'aptitude à l'écoulement est bonne.

L'indice de Hausner (I_{Hausner}) et l'indice de Carr (I_{CARR}, %) sont basés sur la mesure du volume apparent non tassé (V₀, cm³) puis du volume final (V_T, cm³) obtenu en provoquant le tassement de la poudre jusqu'à obtention d'un volume constant [19]. Hausner indique que la différence de cet indice, par rapport à 1 est représentative des frictions interparticulaires qui limitent l'écoulement [34]. Carr a proposé un classement de l'aptitude à l'écoulement des poudres [35, 36] en fonction de la valeur de I_{CARR}. Le tableau III.1 rend compte de l'écoulement en fonction des indices

$$I_{HAUSNER} = \frac{V_0}{V_T}$$

$$I_{CARR} = \frac{V_0 - V_T}{V_0}$$

| Indice d'Hausner | Indice de Carr (%) | Aptitude à l'écoulement |
|------------------|--------------------|-------------------------|
| 1,00 – 1,11 | 1 - 10 | excellente |
| 1,12 – 1,18 | 11 - 15 | bonne |
| 1,19 – 1,25 | 16 - 20 | assez bonne |
| 1,26 - 1,34 | 21 - 25 | passable |
| 1,35 - 1,45 | 26 - 31 | médiocre |
| 1,46 – 1,59 | 32 - 37 | très médiocre |
| > 1,60 | > 38 | extrêmement médiocre |

Tableau III.1: Aptitude à l'écoulement des poudres [19, 30]

b. mesure de la compressibilité :

La compressibilité d'un milieu granulaire est liée aux propriétés d'écoulement car elle est représentative des forces inter-granulaires et donc, indirectement, de la cohésion du milieu. Une poudre cohésive versée en pluie conduit à un empilement lâche. Le tassement imposé (par chocs successifs) casse les liens entre particules et permet leur réarrangement. Plus les forces inter-particulaires sont importantes (poudres cohésives), plus le milieu aura la possibilité de se comprimer. Des mesures de densité aérée et tassée (densité après que la poudre ait subi un certain nombre donné de chocs) donne une estimation de la compressibilité de ce milieu

$$\textit{Compressibilité} = \frac{\rho_{\text{tassée}} - \rho_{\text{aérée}}}{\rho_{\text{tassée}}}$$

où :

$\rho_{\text{tassée}}$: est la masse volumique apparente tassée,

$\rho_{\text{aérée}}$: est la masse volumique apparente non tassée.

Des valeurs plus importantes de compressibilité sont obtenues si la poudre est soumise à une compression directe au lieu d'être tassée par des chocs (Brown, 1970).

d. Résistance au cisaillement :

L'étude de la résistance au cisaillement permet d'étudier un matériau sous différents états de consolidation et d'en tirer un indice de coulabilité indépendant de l'état de consolidation dans le domaine de l'écoulement [15, 32]. Différents appareillages sont disponibles pour réaliser ce type de caractérisation rhéologique : le tackiness tester,

le split tester, le cohésion tester, la cellule de Walker, la cellule de Johanson, la cellule de Jenike, etc

IV .MATERIEL ET METHODES

INTRODUCTION :

La partie expérimentale de notre travail porte sur la présentation des différents paramètres de la recristallisation de l'oxytétracycline chlorhydrate dans un milieu aqueux saturé de chlorure de sodium.

Cette étude a été réalisée au sein de laboratoire de cinétiques département de génie des procédés.

Cette partie rassemble les résultats expérimentaux obtenus durant le travail de cette thèse ainsi que les interprétations, ils se divisent en deux parties :

La première partie est consacrée à l'étude de l'influence de la température initiale de la dissolution et la température de refroidissement sur l'aspect et le rendement de l'OTCC, ainsi que l'effet de la vitesse d'agitation sur la recristallisation de l'OTCC.

La deuxième partie est consacrée au contrôle granulométrique des poudres obtenues poursuivies par un test d'écoulement.

Enfin, une conclusion de ce manuscrit présente les principaux résultats et on dégage les perspectives qui pourraient être entreprises.

IV.1-MATERIELS :

Appareillage :

- ✓ Balance de précision.
- ✓ Agitateur mécanique ERWIK.
- ✓ pH mètre. INOLAB
- ✓ Pompe à vide.
- ✓ Support élévateur.
- ✓ Etuve thermo réglable. MLW VS 200.
- ✓ Flowdex Synesry.

IV.2. Cristallisation de l'OTCC :

IV.2.1. Informations générales sur l'OTCC :

- **Dénomination commune international :** Oxytetracycline chlorhydrate .
- **Structure chimique :** est représentée sur la figure IV.1

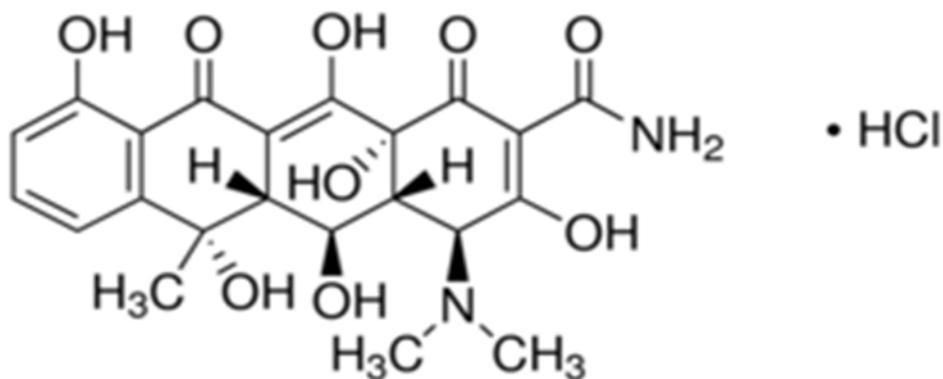


Figure IV.1 : structure chimique de l'OTCC



Masse moléculaire $M = 496,9 \text{ g/mol}$

Définition : Chlorhydrate de (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide .

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces rimosus*

Aspect : Poudre cristalline, jaune, hygroscopique.

Solubilité : Facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent

L'oxytétracycline chlorhydrate est obtenue par cristallisation et transformation de l'OTC.H₂O [C₂₂H₂₄N₂O₉·2H₂O] solution en OTCC [C₂₂H₂₄N₂O₉ HCL] à l'état solide (poudre cristalline) comme suit :(Figure IV.2).

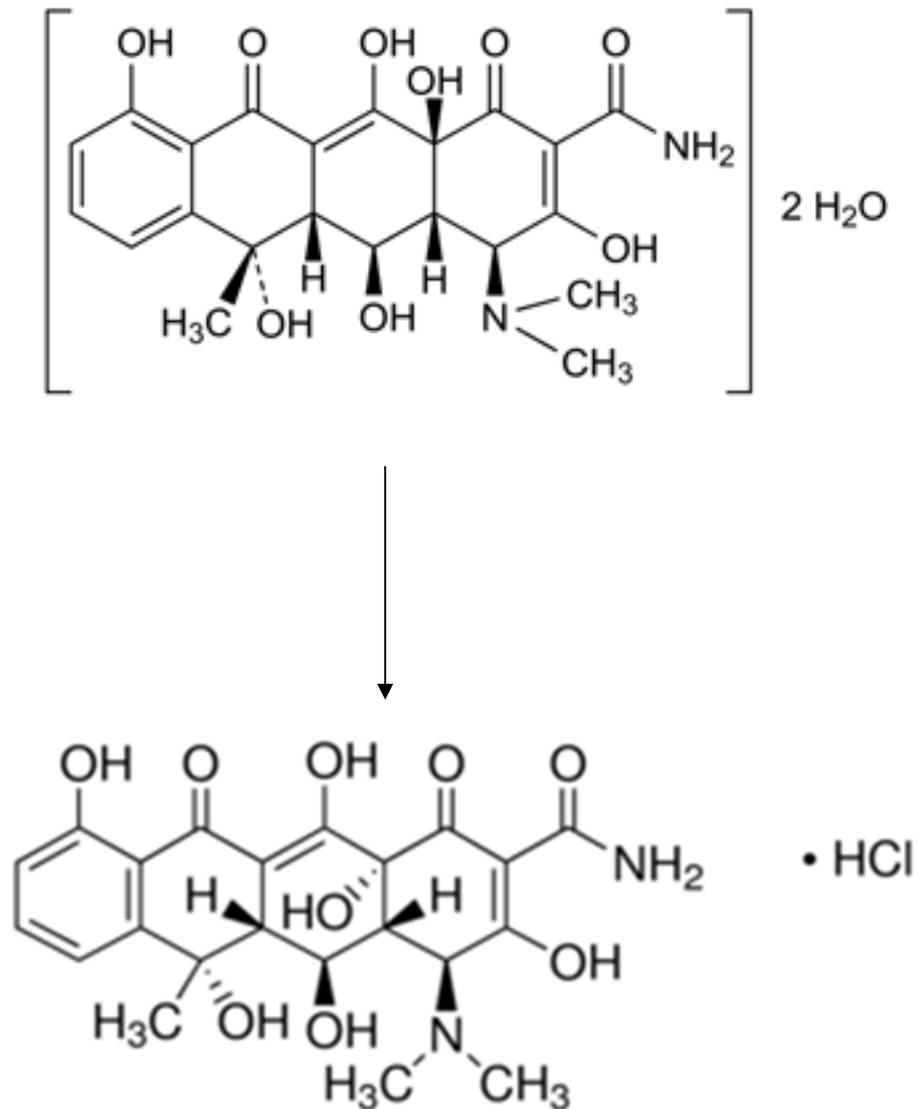


Figure IV.2 : Schéma structurale de la transformation de l'OTCC

IV.2.2. pKa de l'oxytétracycline :

La constante de dissociation (pKa) d'une molécule médicamenteuse est un paramètre clé dans les recherches d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité car elle régit la solubilité, l'absorption, la distribution et l'élimination de ces substances. En outre, les valeurs de pKa constituent des données importantes pour une compréhension approfondie de certains phénomènes chimiques tels que l'absorption biologique et la liaison de ces molécules aux matrices environnementales, les différents pKa de l'OTCC sont représentés sur la figure IV.3.b.

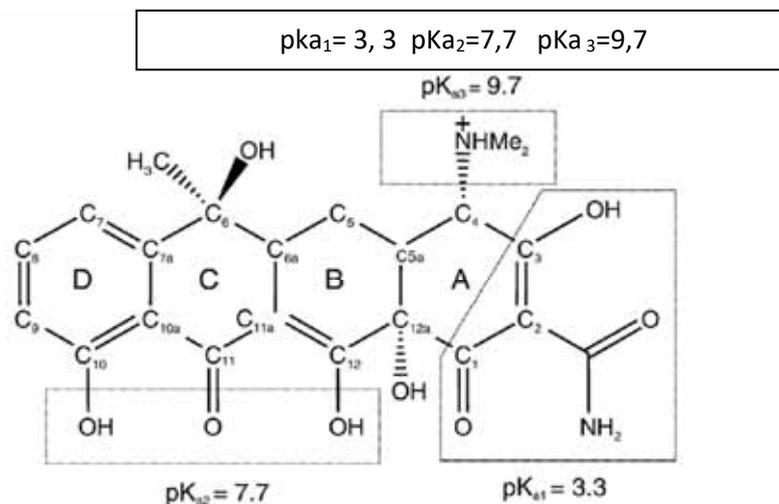


Figure IV.3.a: Groupements structurels dans les tétracyclines

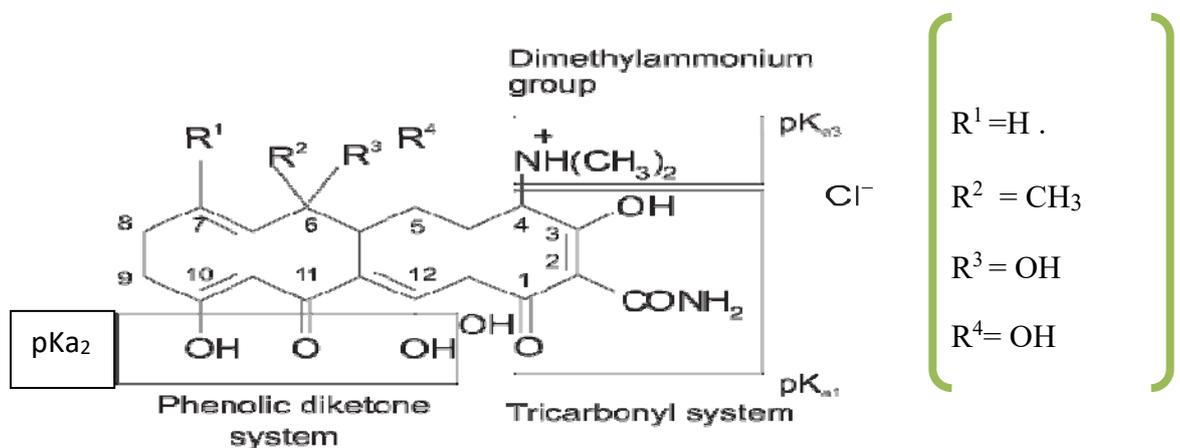


Figure IV.3.b : Groupements structurels dans les oxytétracyclines

Les valeurs de pKa obtenues des tétracyclines par différentes méthodes, ainsi que les données de la littérature. La première constante de dissociation pK1 est généralement attribuée au système de tricarbonyle et à environ entre 3,0 et 3,5 dans l'eau. La deuxième constante de dissociation pK2 est due au fait que le système de dicétone phénolique est 7,7 et la troisième constante de dissociation pK3 affectée au groupe diméthylamino protoné est 9,7 .[37]

Les valeurs pKa1, pKa2, pKa3 dans des solutions aqueuses Sont respectivement de 3,3, 7,3, 9,1 (Kulshrestha et al., 2004).

IV.3 : Cristallisation de l'OTCC en milieu organique :

Dans cette partie on va appliquer le procédé classique de SAIDAL : la cristallisation de l'oxytétracycline chlorhydrate en milieu organique .Ce procédé comporte les étapes suivantes :

Dissoudre l'OTCC a basse température dans un mélange de solvants (le butanol et l'éthylcellusolve), on acidifie avec l'acide chlorhydrique concentre jusqu'à pH = 1-1,5.

Après obtention d'un filtrat claire et limpide, on procède à la précipitation de l'OTCC ou on chauffe le filtrat à une température de 32°C –35°C pendant 20 à 22h sous agitation lente puis on sépare la suspension des eaux mères par une centrifugation .On fait un lavage à l'acétone le produit obtenu sera sèche à une température de 60°C .

Les résultats obtenus sont assez satisfaisants, le rendement est de l'ordre 74% et la poudre obtenue est de couleur jaune cristalline.

IV.4. Etude de l'influence de la température initiale de la dissolution sur le rendement :

IV.4.1 : Mode opératoire :

Peser exactement 45 g de principe actif de l'OTCC poudre, le placer dans un bécher de 1 L, ajouter 500 ml de l'eau déminéralisé pour dissoudre le PA la solution devient jaune trouble (figure IV.5) ; placer le bécher dans un bain marie pour réchauffer la solution à des températures différents sous agitation mécanique ce qui prend 20 à 30 min et après acidification de la solution par l'ajout de HCl pH = 1 à 1.5 Jusqu'à que la solution devient limpide. (figure IV.6).

On remplace le bain marie par un bain de glace (3°C à 8°C) et en parallèle on doit placer une ampoule à décanter remplie par NaCl saturé (rapport volumique $V_{NaCl}/V_{OTCC} = 0.15$) selon le dispositif (figure IV.4).

Après la formation des cristaux (figure IV.7) on sépare les eaux mères par filtration sous vides puis on effectue un lavage avec l'acétone afin d'éliminer les impuretés et les traces résiduelles des eaux mères. La poudre obtenue est séché à une température de 60°C les résultats sont transcrites dans un tableau (Tableau IV.2)



Figure IV.4: dispositif expérimental de la recristallisation de l'OTCC



Figure.IV.5: solution limpide



figure.IV.6:Solution jaunâtre trouble



Figure IV.7 : poudre jaune cristalline

Le Calcul du rendement se fait selon l'équation (IV.1)

$$R = \text{masse des cristaux obtenus} / \text{masse initiale de l'OTCC} * 100 \dots\dots\dots \text{eq IV.1}$$

Les résultats sont représentés dans le tableau IV.1 suivant :

| | | | |
|------------------|-------|-------|-------|
| Température (°C) | 25 | 30 | 40 |
| Rendement (%) | 80.09 | 77.01 | 73.33 |

Tableau IV.1 : Variation de rendement de l'OTCC en fonction de la température de dissolution

D'après les résultats obtenus on remarque qu', à la température de 40°C la formation d'une agglomération des particules colloïdales (floc) comme il est présenté dans la **figure IV.8** ce qui donne un mauvais aspect de la poudre de l'OTCC et un faible rendement donc le rendement de recristallisation est maximal à la température $T = 25^\circ\text{C}$ c.à.d. à température ambiante.



Figure IV.8 : Agglomération de poudre d'OTCC

IV.5.l'influence de la température de refroidissement sur la qualité de l'OTCC :

Dans un intervalle de température de 4°C —→ 25°C on a étudié l'influence de la température de refroidissement sur l'aspect de la poudre de l'OTCC obtenue en réalisant le même protocole.

les résultats sont dressés dans le tableau IV.2 suivants :

| Température (°C) | Observations |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T= 4°C | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Cristallisation très rapide ❖ Cristaux jaunâtre |
| T=15°C | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Formation lente des cristaux ❖ Cristaux jaune foncée |
| T= 25°C | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Aucune cristallisation distinguée |

Tableau IV.2: influence de la température de recristallisation sur la qualité de l'OTCC

D'après les résultats (tableau IV.2) on remarque qu'il n ya pas de cristallisation à température 25°C et à température 15°C on a des cristaux de mauvaise aspects on conclue que :

- La cristallisation est de plus en plus rapide avec la diminution de la température, c.-à-d. plus on diminue la température plus l'OTCC cristallisera facilement.
- L'aspect des cristaux s'améliore avec une diminution de la température
- La température optimale de la cristallisation de l'OTCC en milieu aqueux saturé est de 4°C à 5°C.

IV.6. Influence de la vitesse d'agitation sur l'aspect de l'OTCC :

Cette étude consiste d'étudier l'influence de la vitesse d'agitation sur l'aspect de l'OTCC elle a pour but d'améliorer de la distribution en taille des cristaux de PA.

L'agitation est un facteur clé qui assure la mise en suspension des cristaux favorise les transferts de chaleur et de matière au sien de la solution et peut induire des phénomènes d'astrictions et d'agglomérations.

On doit prendre le même procède avec variation de la vitesse d'agitation.

Pour pouvoir interpréter les résultats on doit faire une analyse granulométrique poursuivi par un test de coulabilité.

IV.6.1 Analyse granulométrique :

IV.6.1.1. Tamisage :

Principe :

On fait passer la poudre à travers une série de tamis dont les ouvertures (mailles) diminuent en haut en bas, chaque tamis retient une quantité de poudre appelé refus de tamis.

A la fin de l'opération les différentes particules de la poudre se trouvent reparties sur tous les tamis en fonction de leur dimension les plus grosses particules restent sur tamis supérieur les autres traversent d'autant plus de tamis quelles sont plus fines chaque fraction est alors pesée et les résultats porte sur un graphique (pourcentage de poudre recueillit en ordonnées numéro de tamis en abscisses).

Le refus de tamis représente une classe granulométrique définie par sa limite inferieur qui est la maille du tamis lui-même et sa limite supérieur qui correspond à la maille du tamis immédiatement supérieur.

L'examen de la courbe obtenue ou histogramme de fréquences permet de recueillir des renseignements sur la répartition granulométrique et l'homogénéité des différentes particules d'une poudre

IV.6.1.2. Calcul et présentation graphique :

Après tamisage chaque tamis possède son propre refus on peut procéder de deux manières différentes qui aboutissent au même résultat

Pourcentage des refus simple

Chaque refus est pesé et son poids noté prenons par exemple P1 le poids de refus du premier tamis, P2 le poids du refus du second tamis, P3 le poids du refus troisième tamis et ainsi de suite jusqu'au dernier tamis. Notons les refus r1, r2, r3 etc..... et PT le poids total de la quantité de la poudre tamisée.

Le pourcentage de chaque refus est calculé de la manière suivante

$$\% r1 = P1 * 100 / PT$$

$$\% r2 = P2 * 100 / PT$$

$$\% r3 = P3 * 100 / PT$$

.

.

.

$$\% r_n = P_n * 100 / PT$$

La distribution granulométrique de la poudre initiale est présentée dans les courbes IV.9.a et VI.9.b

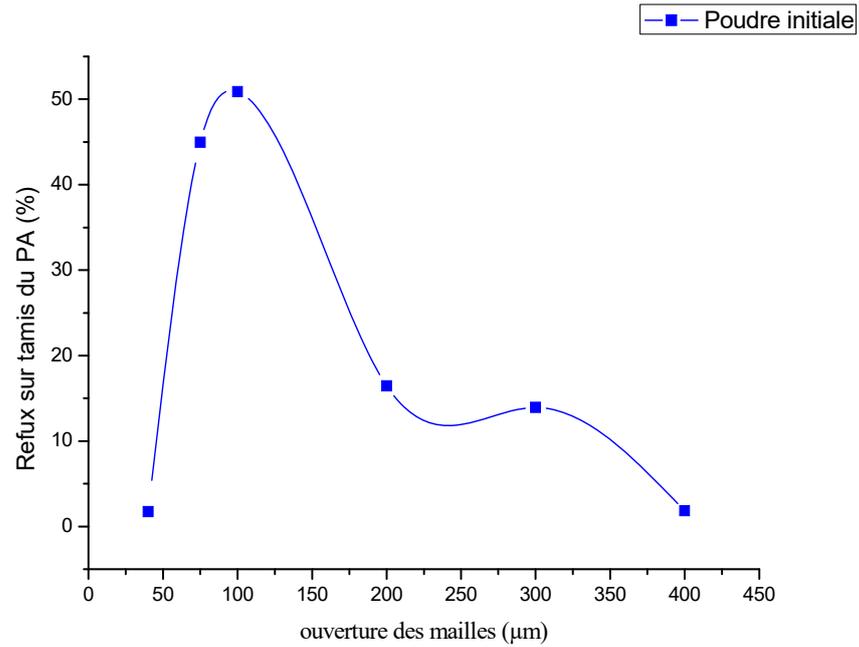


Figure IV.9.a : Distribution granulométrique des particules (poudre initiale)

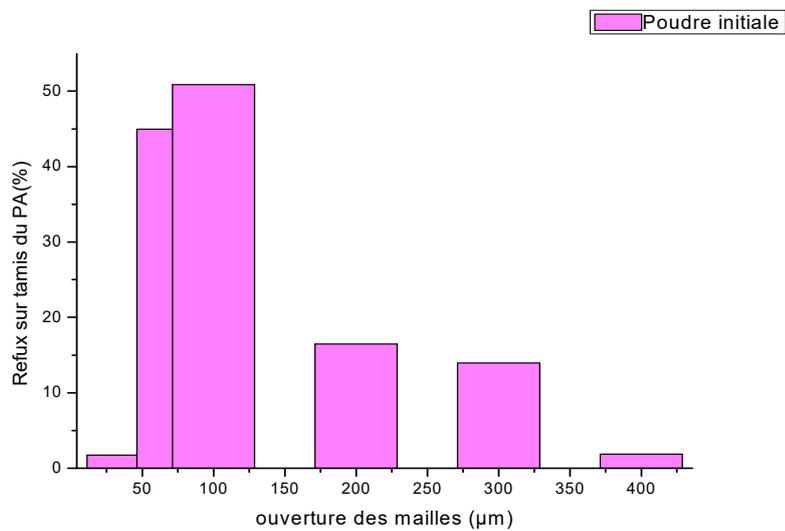


Figure IV.9.b : Répartition fréquentielle de la poudre initiale

La figure IV.9.a présente une répartition bimodale de diamètre moyenne D_v de 100 μm et 300 μm, la quantité de fines particules est très importante, ce qui entraîne un mauvais écoulement lors de remplissage des gélules.

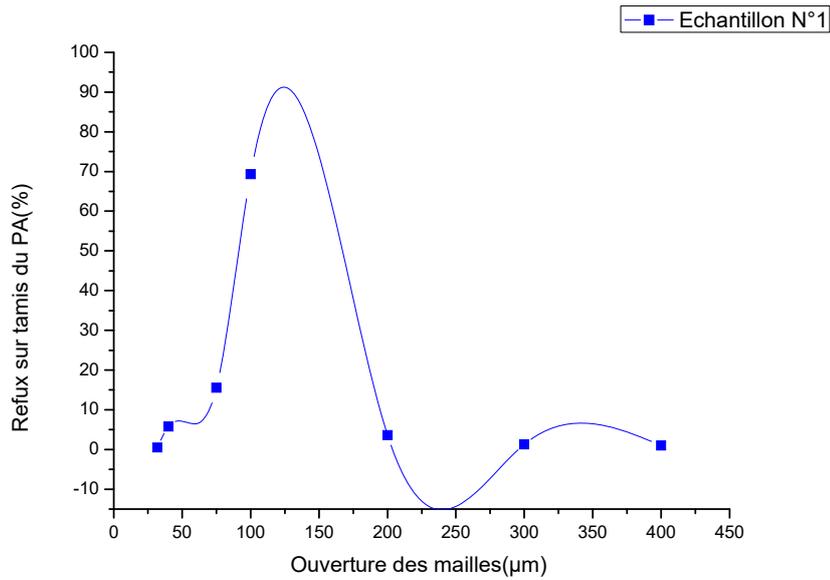


Figure IV.10.a : Distribution granulométrique des particules (Echantillon n°1)

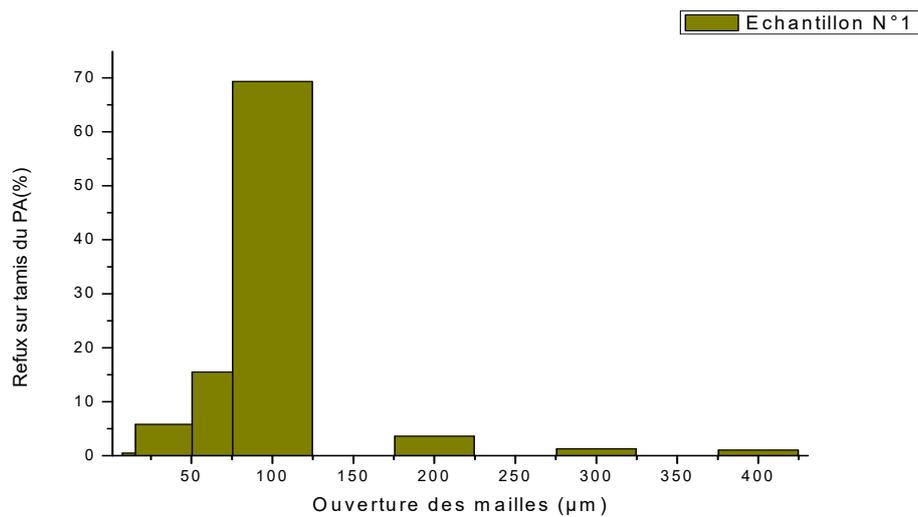


Figure IV.10.b : Répartition fréquentielle de l'échantillon N°1

La distribution de l'échantillon 1 est plus uniforme pour le diamètre 125μm les gros floccs ont été cassés à cause de l'augmentation de la vitesse d'agitation qui défavorise la formation des grains de grand diamètre (cristaux) donc nous sommes en présence de fines particules qui défavorisent l'écoulement, (figure IV.10.a).

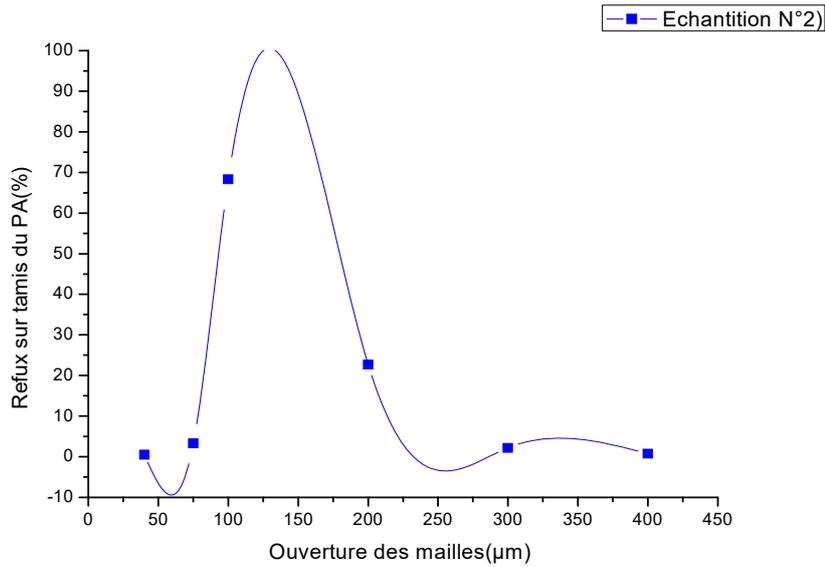


Figure IV.11.a : Distribution granulométrique des particules (Echantillon n°2)

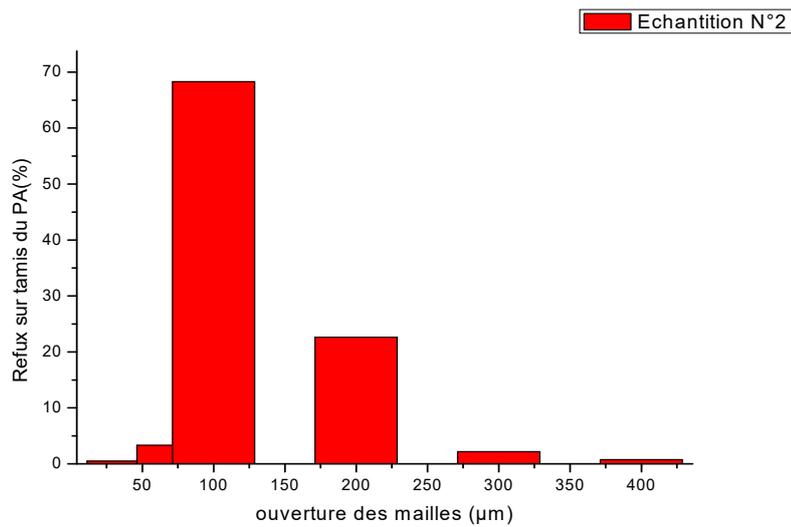


Figure IV.11.b : Répartition fréquentielle de l'échantillon N°2

Les figures IV.11.a et figure IV.11.b de l'essai N°2 montre qu'il n'y a pas de présence des particules fines de diamètre $\leq 40 \mu\text{m}$ ainsi que les particules grosses $\geq 300 \mu\text{m}$ ce qui donne le même résultat mauvais écoulement.

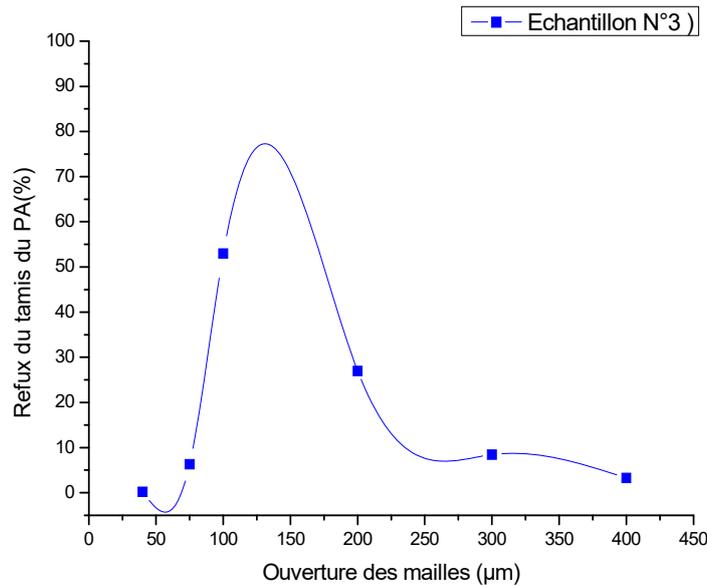


Figure IV.12.a : Distribution granulométrique des particules (Echantillon n°3)

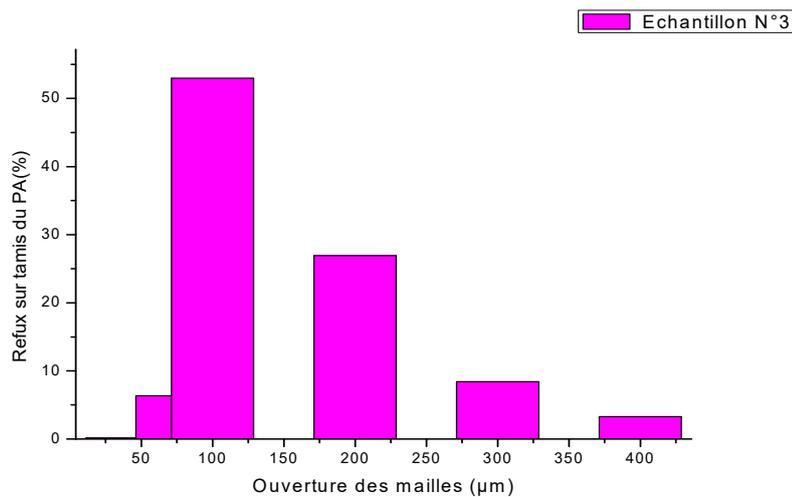


Figure IV.12.b : Répartition fréquentielle de l'échantillon N°3

On observe la présence des particules plus grand tel que le diamètre $\geq 200 \mu\text{m}$ et la transformation des particules fines de diamètre $d \leq 40 \mu\text{m}$ en des particules de diamètre plus grand donc les particules dont la taille est importante présentent des vitesses d'écoulement supérieures à celles de petites tailles .

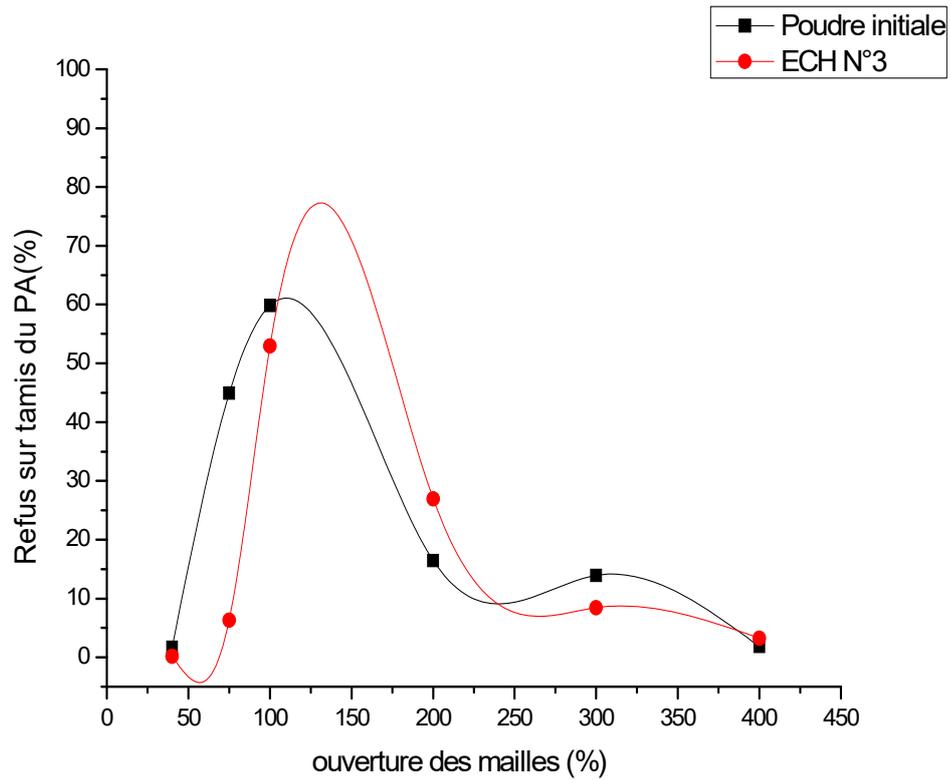


Figure IV.13: Distribution comparative de la poudre initiale avec l'échantillon N° 3

Une étude comparative entre la poudre initiale et celle de l'essai N°3 (figure IV.13) montre que pour l'échantillon N°3 il y a un déplacement du diamètre vers les grosses particules, le mélange entre les fines et les grosses particules donne un bon écoulement de la poudre obtenue car le recouvrement des particules permet aux différentes particules de rouler les unes sur les autres favorisant l'écoulement.

En conclusion l'analyse granulométrique révèle la présence des particules ayant des diamètres supérieurs à 100 μm .

Nous remarquons d'après les figures (IV.11.b) et la figure (IV.12.b) que les particules fines de la poudre initiale (importé) à 40 μm ont été éliminées par cristallisation et d'autre cote il ya l'apparence des grosses particules qui sont supérieurs à 100 μm (Echantillon N°3).

D'après la figure IV.10.b il ya moins de grosse particules et beaucoup plus de fines particule ce la est due à l'agitation élevé qui provoque la cassure des cristaux et l'augmentation des germes.la figure IV.12.b montre l'apparition des grosse particules ce qui signifie l'agitation lente favorise les gros cristaux.

IV.6.2.Caractérisation et aptitude à l'écoulement de la poudre organique l'OTCC :

IV.6.2.1Ecoulement à travers des orifices de différents diamètres :

Principe de la méthode :

Les mesures sont réalisées à l'aide de l'appareil FLODEX (figure IV .14) qui permet de constaté l'écoulement à travers des Orifices de différent diamètre est bon ou mauvais, la seule conclusion que l'on peut faire est que l'échantillon possède une bonne coulabilité

Le FLODEX se compose d'un cylindre avec les disques interchangeable avec des trous de divers diamètre au fond .La détermination de la fluidité est base sur la capacité de la poudre de tomber librement par un trou dans le disque .Plus le trou est par le quel une poudre chute librement est petit plus grand est sa coulabilité ,une masse de 50 gramme est chargé soigneusement dans le récipient cylindrique jusqu'à approximativement 1 centimètre du bord taper l'entonnoir légèrement de sorte que la poudre soit présenté sans se compacte .Après chargement attendre environ 30 seconde puis avec levier dégagé l'entré et observez si la poudre coule .Commencez avec un disque de 16mm pour les poudres inconnue si l'essai est positif répétez le procédé avec le plus petite disque jusqu'à ce que l'essai soit négatif si la poudre ne coule pas répétez l'essai avec des disque de plus grand trous jusqu'à ce que le teste soit positif



Figure IV.14 : Dispositif de l'écoulement (FLOWDEX)



Figure IV.15 : Echantillon N°1

Figure IV.16: Echantillon N°2



Figure IV.17 Echantillon N° 3

La mesure expérimentale :

Les résultats sont regroupés dans le **tableau IV. 3** suivant :

| | | |
|-----------------|-------------|-----------|
| ECHANTILLON N°1 | V=200 t/min | D = 14 mm |
| ECHANTILLON N°2 | V=100 t/min | D = 12 mm |
| ECHANTILLON N°3 | V=150 t/min | D = 8 mm |

Tableau IV.3: Résultats de teste d'écoulement

Remarque : teste d'écoulement de la l'OTCC (poudre de départ)

Poudre initiale : D= 24 mm.

On voit que la poudre de l'échantillon N°1 s'écoule à travers de l'orifice de diamètre 14mm à 34 mm et pour l'échantillon N°2 la poudre s'écoule à travers de l'orifice de diamètre 12 mm à 34 mm, et l'échantillon N°3 la poudre s'écoule à travers tous les orifices de 34 mm à 8 mm.

La poudre initiale (brute) présente un écoulement assez problématique car le diamètre de l'orifice est de 24mm. (Voir tableau IV.3)

D'après le teste d'écoulement sur les échantillons ECH N°1 ,ECH N°2,ECH N°3 qui sont représentés respectivement dans les figures (IV.15 ; IV.16 ; IV.17) et Poudre initiale on remarque que pour l'échantillon N°3 a une bonne coulabilité (D=8 mm) et cela est due à la présence des particules de taille importante(supérieurs à 100 μm) pour la quelle la force de gravité l'emporte sur les surface de cohésion et qui donc s'écoulent facilement par contre la poudre de l'échantillon N°1 présente une mauvaise coulabilité (D=14mm) ce qui confirme la théorie les particules fines au sien de la poudre est en défaveur de l'écoulement et bien sur devient difficile ;la poudre initiale est celle qui présente le plus mauvais écoulement et aptitude à l'écoulement est meilleur quant les poudres sont constituées de grosse particules .

En ce qui concerne l'influence la vitesse d'agitation, d'après les résultats précédente L'échantillon N°3 a une bonne coulabilité par contre les autres échantillons (ECH N°1 ECH N°2 et PA initiale) ont un mauvais écoulement, ce que signifie que la vitesse d'agitation influe sur la coulabilité par la modification de la granulométrie.

Travailler à faible vitesse d'agitation entraine une sédimentation partiel et donc un risque d'encrouement du cristalliseur, en outre la diminution de la vitesse d'agitation favorise l'agglomération qui conduit à un produit de mauvais qualité, les agglomérats sont en effet particulièrement fragiles et lors de manipulation des poudres, ils se brisent et libèrent de fines particules dans le milieu ce qui diminue en général la coulabilité du l'OTCC.

Une augmentation de la vitesse d'agitation provoque la cassure des cristaux qui conduit à l'apparition des particules fines ce qui empêche l'écoulement donc il faut travailler à une vitesse moyenne.

CONCLUSION

Dans ce travail, on s'est intéressé à l'étude des paramètres de la recristallisation de principe actif l'Oxytétracycline chlorhydrate dans un milieu aqueux.

Nous avons mis en place une étude expérimentale pour optimiser ces paramètres.

Le principe actif au lequel nous sommes intéressés est bien l'Oxytétracycline chlorhydrate, malheureusement la granulométrie de ce PA importé a une contrainte dans l'écoulement lors de remplissage des gélules dont le PA est majoritaire dans la formulation.

Afin de répondre à cette problématique (modification de la granulométrie de PA) nous avons mis en place une opération de recristallisation pour recristalliser la poudre initiale et modifier certaines de ses propriétés (taille des cristaux).

La recristallisation a été effectuée en utilisant l'eau distillée comme un solvant avec l'ajout de NaCl saturé, nous savions que la réalisation de ce travail était un challenge car il n'y a pas de travaux scientifiques qui ont été publiés sur ce sujet ;

Dans un premier temps nous avons mis au point les caractéristiques de l'OTCC.

L'étude expérimentale de l'influence de la température de refroidissement a confirmé que ce PA se cristallise dans un intervalle de température 3°- 5° ; et pour une température de dissolution proche de la température ambiante on a obtenu un meilleur rendement de recristallisation, nous avons également identifié que cette molécule (OTCC) peut être hydrolysée dans un milieu aqueux et que la cinétique d'hydrolyse dépend du pH du milieu (pH = 1 – 1.5).

Dans un second temps on a étudié l'influence de la vitesse d'agitation sur la distribution granulométrique de PA, les poudres obtenues sont mises à une analyse granulométrique suivie d'un test d'écoulement.

Les résultats montrent que la vitesse d'agitation a un rôle très important et influe sur la modification de la granulométrie (distribution de taille du PA) qui est un des facteurs qui améliore l'écoulement.

Néanmoins les résultats de ce modeste travail constituent les bases d'un travail à poursuivre et à améliorer pour une étude beaucoup plus approfondie.

Ainsi, les futures perspectives sont dans un premier temps l'étude de la forme de l'agitateur car il est important, il faut penser à travailler avec une vitesse d'agitation variable dans le temps de tel sorte qu'a à fin être mesurer l'avancement de l'opération de cristallisation, la vitesse d'agitation augmente à un certain seuil qu'il faut déterminer.

BIBLIOGRAPHIE

[1] : **Yvan Toutou**

« Pharmacologie » 9^{eme} édition /Masson Paris 2000

[2] : **Kétsia Yekpe**

« Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité, »

Une application du concept du quality by design (thèse doctorat en génie des procédés).

[3] **Pr. M.-M. Janot**

Pharmacie galénique 9^e édition elcervier édition

[4] **Sako Agaïchatou Assagaye DICKO**

« La qualité en 2009 des Oxytétracyclines injectables à usage vétérinaire disponibles au Mali. » **Universite de Bamako Aout 2010**(thèse doctorat en pharmacie)

[5] : **Raphaël Delépée**

« Devenir dans l'environnement dulcaquicole de l'oxytetracyclin l'acide oxolinique et la flumequin,antibiotiques utilises en thérapeutique

Piscicole » (thèse doctorat février 2003 Université de Nantes.

[6] : **Jacqueline Resende de Azevedo**

« Etude de la cristallisation d'une nouvelle molécule a efficacité cardiotonique dans un mélange liquide ionique – eau ». Génie des procédés. Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, 2014.

[7] : **M. UCCHEDDU Basile**

« Observateurs pour un procédé de cristallisation en batch » l'Université de Lyon année 2011.

[8] : **Dimo .Kashchiew**

« Nucleation Basic theory with application »

Butterworth-Heinemann, 2000. ISBN 13 : 978-0750646826.

[9]: **F. Puel, S. Veessler, and D. Mangin.**

« Cristallisation : Aspects théorique » Number J 2 710. TI, 2005.

[10]: **Sébastien Teychené**

« Maîtrise du Polymorphisme dans les Procédés de Cristallisation de Produits d'Intérêts Pharmaceutiques : Application à La Cristallisation de l'Eflucimibe »

Décembre 2004, École doctorale : Science des Procédés ;Toulouse .

[11] : Le Centre de Transfert de Technologies Céramiques(CTTC).

[12] : **P.Wehrlé**

« Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique » Maloine 2012 , 360p

[13] : **Mollan M.J., Celik M**

“ The effects of humidity and storage time on the behavior of maltodextrins for direct compression”. Int. J. Pharm., 1995, 114, 23-32.

[14]: **Deleuil M. Sampling. In : Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y.**

“Powder Technology and Pharmaceutical Processes (9), Handbook of powder technology”. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier, 1994, 557 p.

[15]: **D.M. TAYLOR**

Measuring techniques for electrostatics Journal of Electrostatics, 2001, 51-52, 502-508

[16]: **Melcion J.**

« La granulométrie de l'aliment : principe, mesure et obtention ». INRA Production Animale, 2000, 13, 81-97.

[17] : . **Wade A., Weller P.J.**

« Handbook of Pharmaceutical Excipients” 2nd edition. Pharmaceutical Press (London, UK) and American Pharmaceutical Association (Washington, USA), 1994, 628-629, 375 p.

[18]: **Guyot J.C., Mathis C., Traisnel M., Verain A.**

Galénica 6 : « poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination (formes orales solides, I) ». Paris (France) :Lavoisier, 1984, 371 p.

[19] : Pharmacopée Européenne Vème édition, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.

[20] : **J.C. Williams.**

“The segregation of particulate materials”. *Powder Technology*, 15:245–251,1976.

[21] : **N. Harnby,M.F. Edwards & A.W. Nienow,**

coord. Mixing in the process industries. Butterworth/Heinemann, 2nd Édition, 1985.

[22] : **M.C. Coelho & N. Harnby**.

“The effect of humidity on the form of water retention in a powder”. *Powder Technology*, 20:197–200, 1978.

[23]: **J.N. Staniforth & J.E. Ress**.

“ Electrostatic charge interactions in ordered powder mixes” *J.Pharm. Pharmacol.*, 34:69–76, 1982.

[24]: **C. GatumeL, M. Lallié & J. Revel**.

“ An expérimental study of the triboelectrification of polyethylene particles. *In STP 4*, 2004.

[25]: **Daerr, A.**,

“ Dynamique des Avalanche ”,(Thèse de doctorat). Université Denis Diderot Paris 7, France, 2000, 180p.

[26] : **Seville, J. P. K., Tüzün, U. & Clift R.**,

“ Processing of Particulate Solids, Powder Technology Series ”, Blackie Academic & Professional, 1997, 384p.

[27]: **Condotta .R**

“coulabilité des poudres cohésifs : mesures aux faible contraintes, granulaire humide, application au poudres industrielles’”, thèse de doctorat, *Institut NationalPolytechnique de Toulouse France*

[28]: **Deleuil M.**

Approche du comportement des poudres. *STP Pharma*, 1987, 8, 668-675.

[29] : **Delacourte-Thibaut A., Guyot J.C., Traisnel M.**

« Formulation technologique des Comprimés - Etablissement de fiches techniques ». *Sci. Techn. Pharm.*, 1982, 11, 3, 131-140..

[30] : **Guyot J.C.**

« Critères technologiques de choix des excipients de compression directe ». *Sci.Tech. Pharm.*, 1978, 7, 10, 551-559.

[31] **Train D.**

« Some aspects of the properties of angle of repose of powders”. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1958, 10, 127T-135T.

[32] : **Chulia D.**

« Rhéologie des poudres et préformulation. Un modèle d'étude : l'acide acétylsalicylique ». Thèse de doctorat d'université, Grenoble : Université de Grenoble, 1981, 538 p .

[33] : **Truvé G., Leborgne C., Brancq B.**

« Etude d'un nouvel amidon directement compressible.S.T.P ». Pharma, 1990, 6, 2, 80-87.

[34] : **Hausner H.H.**

“ Friction conditions in mass of metal powder”. Int. J. Powder Metall, 1967,3, 7-13.

[35] : **Carr R.L.**

“ Evaluating flow properties of solids”. Chem. Eng., 1965, 18, 163-168.

[36] : **Carr R.L.**

“ Particle behavior storage and flow”. British Chem. Eng., 1970, 15, 12, 1541-1549.

[37]:**J.BRAZ. Chemic.soc**

Senem Sanli,Nurullah Sanli

vol 20 N°5 939-946.2009

ANNEXE 1 :

TABLEAU N°1 : ECHANTILLON (POUDRE INITIALE).

| | | | | | | |
|---------------|------|-------|-------|-------|-------|------|
| D (µm) | 40 | 75 | 100 | 200 | 300 | 400 |
| M (%) | 1.74 | 44.96 | 50.87 | 16.47 | 13.95 | 1.85 |

TABLEAU N°2 : ECHANTILLON N°1 :

| | | | | | | | |
|---------------|------|------|-------|-------|------|------|------|
| D (µm) | 32 | 40 | 75 | 100 | 200 | 300 | 400 |
| M (%) | 0.46 | 5.78 | 15.52 | 69.33 | 3.61 | 1.24 | 1.03 |

TABLEAU N° 3 : ECHANTILLON N°2 :

| | | | | | | |
|---------------|------|------|-------|-------|------|------|
| D (µm) | 40 | 75 | 100 | 200 | 300 | 400 |
| M (%) | 0.48 | 3.30 | 68.29 | 22.66 | 2.18 | 0.73 |

TABLEAU N° 4 : ECHANTILLON N°3:

| | | | | | | |
|---------------|------|------|-------|-------|------|------|
| D (µm) | 40 | 75 | 100 | 200 | 300 | 400 |
| M (%) | 0.17 | 6.97 | 52.95 | 26.93 | 8.41 | 3.27 |

