

SOMMAIRE

	Page
I. INTRODUCTION	1
II. LA DISSOLUTION DE PRINCIPE ACTIF EN SOLUTION	3
2.1. Principes de base et définitions	3
2.1.1. Solubilité, solubilisation	3
2.1.2. Sousaturation et sursaturation	4
2.1.3. Etat de surface d'un cristal	5
2.1.4. Structure et morphologie d'un cristal	6
2.2. La dissolution de principe actif en solution	6
2.2.1. Croissance	7
2.2.1.1. <i>Croissance par germination secondaire</i>	7
2.2.1.2. <i>Croissance par dislocation</i>	9
2.2.1.3. <i>Croissance normale sur les faces rugueuses</i>	12
2.2.2. Dissolution en solution	14
2.2.2.1. <i>Evolution de la morphologie au cours de la dissolution</i>	14
2.2.2.2. <i>Approche phénoménologique de la dissolution</i>	16
2.2.2.3. <i>Approches microscopiques pour la compréhension de la dissolution</i>	20
2.2.2.4. <i>Approche thermodynamique de la dissolution par germination</i>	22
2.2.2.5. <i>Interprétation de résultats de vitesses de dissolution</i>	24
2.2.2.6. <i>Dissolution de poudres</i>	25
III. CARACTERISTIQUES DES PRINCIPES ACTIFS	27
3.1. Les caractéristiques générales	27
3.1.1. Le principe actif Irbésartan	27
3.1.2. Le principe actif Amiodarone chlorhydrate	30
3.2. Rappels théoriques sur la cristallographie	32
3.3. Caractéristiques structurales de l'irbesartan	34
3.3.1. Irbesartan forme B	35

3.3.2. Irbesartan forme A	41
3.3.3. Amiodarone chlorhydrate	49
IV. ETUDE CINETIQUE DU SYSTEME IRBESARTAN FORME A – EAU	53
4.1. Dispositif expérimental	53
4.1.1. Montage expérimental	53
4.1.2. Le dissoluteur	55
4.1.2. La conductivité dans le système Irbesartan-eau	56
4.2. Mesures de conductivité de l'Irbesartan	58
4.3. Validation des mesures de Conductivité par la technique de spectrophotométrie UV-visible	61
4.4. Etude de la transition de phase de l'Irbesartan	64
V. ETUDE DES CINETIQUES DE DISSOLUTION D'IRBESARTAN FORME A	74
5.1. Etude de l'influence de la sousaturation et de la masse sur les vitesses de dissolution d'irbesartan forme A	74
5.2. Etude de l'influence de la vitesse d'agitation sur les vitesses de dissolution d'irbesartan forme A	81
5.3. Etude de l'influence de la température sur les vitesses de dissolution d'irbesartan forme A	86
5.3.1. Détermination d'énergies d'activation	86
5.3.2. Influence de la température sur le comportement en dissolution d'irbesartan forme A	92

VI. ETUDE DE L’EFFET DES ADDITIFS SUR LA TRANSITION DE PHASE D’IRBESARTAN	96
6.1. Dissolution en présence d’additif	96
6.1.1. Adsorption de petites molécules dans les sites de dissolution	96
6.1.2. Adsorption de tensio-actifs	97
6.2. Additifs étudiés	98
6.3. Influence d’additifs sur la dissolution d’irbesartan forme A	100
6.4. Influence des additifs sur la transition de phase d’Irbesartan	102
VII. ETUDE CINETIQUE DU SYSTEME AMIODARONE CHLORHYDRATE – EAU	106
7.1. Dispositifs expérimentaux	106
7.2. La conductivité dans le système amiodarone chlorhydrate - eau	106
7.3. Etude de la dissolution d’Amiodarone chlorhydrate	110
7.3.1. Etude de l’influence de la sousaturation	110
7.3.2. Identification des phénomènes contrôlant la dissolution	113
7.3.3. Etude de l’influence de la masse	114
7.4. Etude cinétique de la dissolution de monocristaux d’Amiodarone chlorhydrate	116
7.4.1. Méthodologie	116
7.4.2. Résultats	116
VIII. MODELISATION DE LA DISSOLUTION D’IRBESARTAN FORME A	122
8.1. Modélisation	122
8.1.1. Caractérisation géométrique des particules	122
8.1.2. Bilan de population	123
<i>8.1.2.1. Bilan de population en cristallisation</i>	123

8.1.2.2. <i>Equation de bilan de population appliquée à la dissolution de cristaux</i>	124
8.1.3. Résolution du bilan de population	125
8.1.3.1. <i>Méthode des classes granulométriques</i>	125
8.1.3.2. <i>Méthode des moments</i>	128
8.1.3.3. <i>Méthode de collocations</i>	129
8.2. Programme de simulation	129
8.2.1. Initialisation et lecture des paramètres de calcul	130
8.2.2. Algorithme d'intégration	130
8.2.3. Procédure de calcul des $d(N_i)/dt$	131
8.3. Résultats expérimentaux	132
8.3.1. Evolution de la granulométrie	132
8.3.1.1. <i>Granulométrie expérimentale</i>	132
8.3.1.2. <i>Granulométrie simulée</i>	133
8.3.2. Profil de la concentration au cours du temps	134
8.3.2.1. <i>Profil expérimental</i>	135
8.3.2.2. <i>Cinétiques variables avec la taille des cristaux</i>	135
8.3.2.3. <i>Facteur d'allongement caractéristique de la classe granulométrique</i>	136
8.3.2.4. <i>Modélisation de la dissolution de différentes masses</i>	140
8.3.2.5. <i>Modélisation par la fragmentation</i>	143
IX. CONCLUSION	147
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

I. INTRODUCTION

Dans l'industrie pharmaceutique la croissance et la dissolution de principes actifs sont des phénomènes importants, la croissance de cristaux de matière active de médicaments est une opération qui peut contrôler des paramètres physiques tels le faciès des cristaux, la distribution de taille ainsi que le polymorphisme. La dissolution de principes actifs quant à elle est un phénomène qui peut jouer un rôle important dans la biodisponibilité de ceux-ci dans le corps humain. Il faut savoir que lorsque la libération du principe actif dans le corps humain est brutale des effets secondaires peuvent prendre le pas sur les effets thérapeutiques du principe actif. L'objectif défini pour la thèse est d'étudier la dissolution de principes actifs en fonction des différents paramètres que sont la sousaturation, la température, l'agitation du milieu de dissolution, la masse de cristaux mis en solution et la présence d'additifs. Le but final est de relier les différents paramètres physiques contrôlés par la croissance au comportement en dissolution.

Pour cela deux principes actifs sont choisis, le premier est l'irbésartan, c'est un hypotenseur qui se présente sous forme de poudre peu soluble dans l'eau, il est composé de cristaux de faciès aciculaire. On retrouve fréquemment ce type de système dans l'industrie pharmaceutique. L'irbésartan se présente aussi sous deux formes pseudo-polymorphiques, la forme étudiée est la forme métastable, ceci veut dire qu'au cours de cette étude nous allons devoir traiter la transition de phase. Le deuxième principe actif étudié est l'amiodarone chlorhydrate, il est bien plus soluble dans l'eau que l'irbésartan. Ce principe actif a pour effet de soigner l'arythmie cardiaque.

Après avoir introduit le sujet, dans le premier chapitre de la thèse nous présentons une synthèse bibliographique des connaissances sur la dissolution en tant que décroissance cristalline, nous présentons également des éléments de croissance cristalline nécessaires à la compréhension des phénomènes de dissolution.

Ensuite nous caractérisons dans un troisième chapitre les deux systèmes étudiés. Nous abordons les caractéristiques physico-chimiques générales ainsi que les caractéristiques structurales des cristaux des deux systèmes qui vont nous permettre par la suite d'étudier et de mieux comprendre les phénomènes mis en jeu au cours de la dissolution des principes actifs.

Nous présentons dans la quatrième partie le dispositif expérimental nous permettant de suivre in situ et en continu la variation de concentration de principe actif dissout dans un solvant qui est l'eau ultra pure par mesure de la conductivité. Les premiers résultats concernant une étude qualitative de la transition de phase du système irbésartan sont donnés, nous mettons en évidence l'influence de paramètres physiques sur cette transition de phase.

Ensuite dans la cinquième partie nous présentons une étude complète des cinétiques de dissolution d'irbésartan forme A en fonction de la sousaturation, de la masse de cristaux, de l'agitation ainsi que de la température.

Après avoir travaillé en milieu pur, dans la sixième partie nous présentons les résultats de dissolution et de transition de phase d'irbésartan en milieu additivé.

L'étude du système irbésartan sera clôturée par la présentation de la modélisation de la dissolution d'irbésartan forme A dans la septième partie.

Enfin avant de conclure, nous présentons dans la huitième partie l'étude cinétique du système amiodarone chlorhydrate. En plus de l'étude des cinétiques globales de dissolution (mesures de concentrations de principe actif dissous en solution) pour ce système nous avons pu réaliser une étude sur monocristal. Des mesures de vitesses de dissolution linéaires, vitesses d'avancement de faces d'un monocristal, ont pu être réalisées et nous mettons en évidence la complémentarité des deux approches.

II. LA DISSOLUTION DE PRINCIPE ACTIF EN SOLUTION

Ce chapitre a pour but de donner les éléments nécessaires à la compréhension et à l'étude des phénomènes de dissolution et de faire une synthèse du travail des différentes équipes qui étudient la dissolution avec une approche "croissance cristalline". Avant tout nous donnons les définitions et notions élémentaires nécessaires à la compréhension de la dissolution, ensuite nous aborderons les principaux mécanismes de croissance cristalline qui sont à l'origine de nombreux travaux sur la dissolution. Enfin nous présentons les différents travaux réalisés sur la dissolution de cristaux en solution tant sur le plan macroscopique que microscopique.

2.1. Principes de base et définitions

Nous faisons un rappel sur les notions de solubilité, de sousaturation, sursaturation, d'état de surface des cristaux puis de structure et morphologie des cristaux.

2.1.1. Solubilité, solubilisation

La solubilisation d'un produit consiste en sa dissolution dans un solvant donné. La solubilisation d'un soluté par un solvant donné n'a lieu que si les liaisons solvant-solvant (de la solution) et soluté-soluté (du cristal) peuvent être remplacées par des liaisons solvant-soluté. Selon le type de solvant nous aurons 4 types d'interactions avec le soluté : ion-dipôle, dipôle-dipôle, liaison hydrogène, formation de complexes.

Si on considère la dissolution d'électrolytes, c'est-à-dire des substances se dissociant au cours de la dissolution, lorsque le solvant utilisé est l'eau, solvant dipolaire protique, les ions seront solvatés par des interactions ions-dipôles avec en plus des liaisons hydrogènes pour les cations. On peut ainsi définir la solubilisation comme étant l'opération qui permet de préparer une solution le plus souvent stable et homogène à partir d'une substance solide et d'un solvant. Selon la nature de l'un et de l'autre, c'est-à-dire selon la qualité des liaisons échangées, la solubilisation est plus ou moins facile et la solubilité plus ou moins grande.

Quant à la solubilité d'une substance, c'est la concentration de cette même substance pour laquelle le cristal est en équilibre avec la solution à une température constante.

2.1.2. Sousaturation et sursaturation

La force motrice de la cristallisation est définie comme la différence des potentiels chimiques qu'ont les molécules dans la solution mère μ et dans la solution saturée μ_s , à l'équilibre.

On écrit :

$$\Delta\mu = \mu - \mu_s = kT \ln \beta \quad (2.1)$$

avec k : constante de Boltzman, et

T : Température

si $\beta > 1$ les cristaux vont croître car la solution est sursaturée

si $\beta < 1$ les cristaux vont se dissoudre car la solution est sousaturée

si $\beta = 1$ les cristaux sont à l'équilibre avec la solution

En appelant C la concentration de la solution et C_s la concentration d'équilibre, on définit :

$\Delta C = C - C_s$: différence de concentration correspondant à une sursaturation donnée

$\beta = C/C_s$: degré de dépassement

$\sigma = \beta - 1 = \frac{C - C_s}{C_s}$: sursaturation

Pour les électrolytes, le degré de dépassement s'exprime comme le rapport du produit ionique, Π_{ai} , au produit de solubilité, K_s :

$$\beta = \frac{\Pi_{ai}}{K_s} \quad (2.2)$$

avec a_i , activité de l'espèce i

Dans la pratique on remplace les activités par les concentrations en prenant le coefficient d'activité égal à 1 lorsque la solution n'est pas trop concentrée en électrolyte.

2.1.3. Etat de surface d'un cristal

La vitesse de croissance des cristaux dépend pour une part de la structure du cristal. Sans entrer dans les détails il faut se rappeler qu'un cristal est un assemblage ordonné d'atomes ou de molécules qui sont solidaires les unes des autres par l'intermédiaire de liaisons plus ou moins fortes. Les faces ont des orientations différentes par rapport au réseau cristallin, ceci explique le fait que les structures superficielles, atomes émergeant au niveau des différentes faces, varient. On peut se référer à la théorie PBC (Périodic Bond Chains) [Hartman, 1953]. Cette théorie permet de retrouver la nature des faces à partir de chaînes de liaisons fortes dans les cristaux. On peut ainsi classer les faces cristallines en 3 groupes. Les faces F qui sont planes. Les faces S qui sont des faces en escalier et les faces K très riches en sites de croissance ou crans qui sont des faces rugueuses.

La vitesse de croissance d'une face dépend du nombre de kinks (sites de croissance ou crans) qu'elle présente [Chernov,1984]. Dans un modèle cubique simple à interactions entre premiers voisins (Fig.2.1), les faces K (111) contiennent exclusivement des crans. Il y en a moins dans les faces S (110) et très peu dans les faces F (100). Sur les faces S et F, pour qu'il y ait croissance, il faut que les unités de croissance (uc) présentes sur ces faces migrent jusqu'à ce qu'elles aient trouvé un site de croissance.

Par ailleurs, lorsqu'une unité de croissance s'adsorbe, elle réalise une liaison d'énergie ϕ sur les faces de type F, 2 liaisons d'énergie ϕ sur les faces de type S et 3 liaisons d'énergie ϕ sur les faces K. La probabilité de désorption est donc faible pour les faces K et forte pour les faces F. Par conséquent, plus une face a de crans plus sa vitesse de croissance sera grande donc $R_K \gg R_S > R_F$.

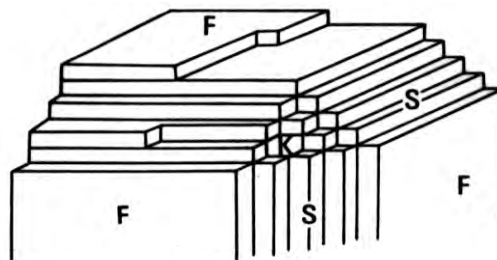


Figure 2.1 : Représentation des différentes faces d'un cristal

2.1.4. Structure et morphologie d'un cristal

Il est nécessaire d'aborder des notions de base telles les indices des faces d'un cristal, la forme ainsi que la morphologie des cristaux.

Un cristal est limité par un ensemble de faces, nous prenons l'exemple d'un cube composé de 6 faces. Ces différentes faces se déduisent les une des autres grâce aux éléments de symétrie du cristal. L'ensemble de celles-ci constitue une forme, ainsi les 6 faces du cube constituent les formes notées $\{100\}$ dans le cas d'une symétrie cubique. Une face se note par contre (100) . La morphologie du cristal est représentée par l'ensemble des formes qui apparaissent sur le cristal. Normalement, la morphologie ne fait pas intervenir la notion de forme extérieure du cristal. Celle-ci est introduite par le terme de faciès. On peut très bien être limité par des faces de cube et avoir un faciès en aiguille ou en plaquette. En effet, le faciès fait intervenir la notion de développement relatif des faces. Un cristal a ainsi, après croissance, une forme particulière dépendant des vitesses de croissance des différentes faces. La forme de croissance du cristal ne comporte que les faces dont la cinétique de croissance est plus lente (fig. 2.2).

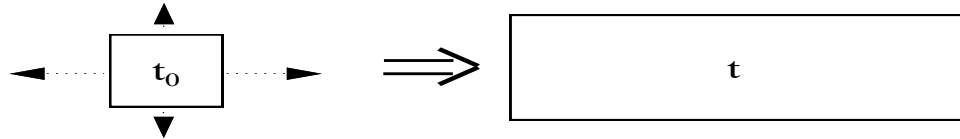


Figure 2.2: Schéma représentant la croissance d'un cristal avec développement des faces dont la vitesse de croissance est la plus lente, les flèche (\dots) sont proportionnelles aux vitesses de croissance.

2.2. La dissolution de principe actif en solution

Avant d'aborder la dissolution nous présentons un bref rappel des principaux mécanismes de croissance cristalline ainsi que les modèles correspondants car bon nombre de travaux sur la dissolution ont été réalisés en utilisant en utilisant ces théories, parfois même en les adaptant directement à la décroissance cristalline.

2.2.1. Croissance

Nous allons présenter dans cette partie uniquement les théories de la croissance cristalline qui peuvent être qualifiées de microscopique, il existe cependant des approches macroscopiques de ces processus qui peuvent être appelées approches phénoménologiques, ces approches seront traitées dans la partie consacrée à la dissolution. Les faces rugueuses qui ont des vitesses de croissance très rapides ne seront à priori pas présentes sur le cristal à la fin de la croissance par contre elles auront de l'importance dans le cas de la dissolution.

Nous présentons les 3 mécanismes de croissance cristalline que sont la croissance par germination secondaire, la croissance par dislocation vis et enfin la croissance normale aux faces rugueuses [Boistelle,1985],[Markov, 1995],[Chernov, 1984].

2.2.1.1. Croissance par germination secondaire

Considérons le cas de cristaux parfaits, sans défaut. Pour qu'une face plane (F) puisse croître il faut que les unités de croissance (uc) qui s'adsorbent se rencontrent et coalescent en un germe bidimensionnel. Lorsque le groupe de molécules forme un germe de taille suffisante appelée taille critique, il se trouve alors stabilisé et peut subsister à la surface du cristal. L'énergie libre associée à l'apparition du germe est donnée par :

$$\Delta G = -n^2 \Delta \mu + 2n\phi \quad (2.3)$$

avec n : le nombre de molécules par lisière

$2n\phi$: le travail nécessaire à créer les 4 lisières du germe

$\Delta \mu$: différence de potentiel chimique entre la solution sursaturée et la solution saturée à l'équilibre

La taille du germe critique est donnée par $\left. \frac{dG}{dn} \right|_{n^*} = 0$ soit, $n^* = \frac{\phi}{\Delta \mu}$. En utilisant la distance centrale $h = n \frac{a}{2}$ (a est la période de la lisière) et en utilisant la définition de l'énergie libre spécifique de lisière $\lambda = \frac{\phi}{2a}$ et celle de $\Delta \mu$ on aboutit à l'expression du rayon du germe critique h^* :

$$h^* = \frac{\lambda a^2}{kT \ln(1 + \sigma)} \approx \frac{\lambda a^2}{kT \sigma} \quad (2.4)$$

La fréquence de germination bidimensionnelle (nombre de germes par unité de surface et de temps) peut être donnée par la relation :

$$J = n_s v \exp \left(-\frac{\Delta G^*}{kT} \right) \quad (2.5)$$

avec n_s : le nombre d'uc adsorbées par unité de surface

v : fréquence à laquelle le germe critique n^* devient supercritique n^*+1

Deux cas sont alors possibles :

- Mécanisme monogerme

La vitesse d'étalement des germes de croissance est grande devant la fréquence de nucléation, le germe couvre l'ensemble de la face avant qu'un nouveau germe se forme (Fig. 2.3)

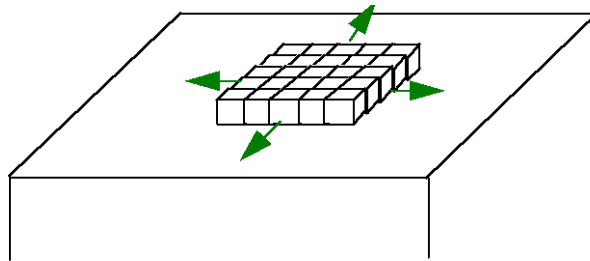


Figure 2.3 : Mécanisme monogerme où un seul germe va se développer sur toute la face

La vitesse normale d'avancement de la face s'écrit alors :

$$R = d S J \quad (2.6)$$

avec d : épaisseur du germe

S : aire de la face

- mécanisme polygerme

Dans ce cas la vitesse d'étalement des germes est petite devant la fréquence de nucléation, plusieurs germes peuvent donc se développer en même temps sur une face donnée (Fig. 2.4).

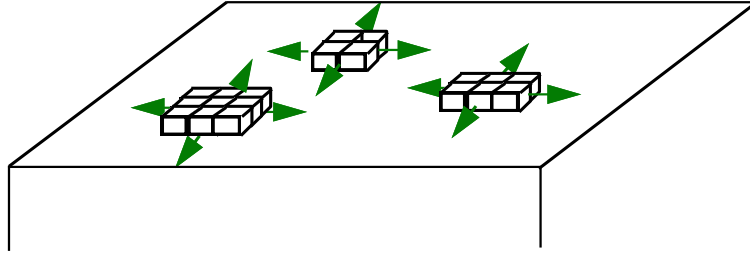


Figure 2.4 : Mécanisme polygerme

Dans tous les cas le mécanisme de croissance par germination bidimensionnelle entraîne le fait que dans un domaine plus ou moins large de sursaturation R augmente brutalement (Fig. 2.5), alors qu'en dessous d'une valeur critique de σ (σ_c), la vitesse est quasiment nulle.

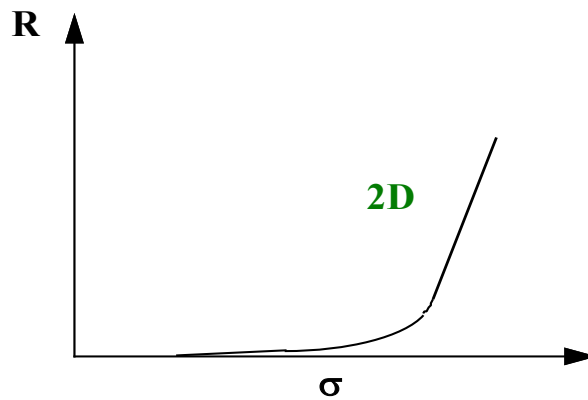


Figure 2.5 : Dépendance de la croissance bidimensionnelle avec la sursaturation

2.2.1.2. Croissance par dislocation

Burton, Cabrera et Frank [Burton et al, 1951] ont été les premiers à décrire le mécanisme de croissance par spirale, ils ont élaboré la théorie dite BCF. Ultérieurement, cette théorie a été reconsidérée par [Chernov, 1961], Bennema et complétée et généralisée par [Gilmer et al, 1971]. La théorie BCF met en avant le rôle important joué par les défauts, que sont les dislocations vis, sur les vitesses de croissance des faces cristallines. Sur la figure 2.6 nous pouvons voir une dislocation vis émergeant au point E, ce défaut est une source continue de gradins qui piègent les molécules adsorbées et avance par là même, permettant d'obtenir des vitesses de croissance non nulles même à très faible sursaturation.

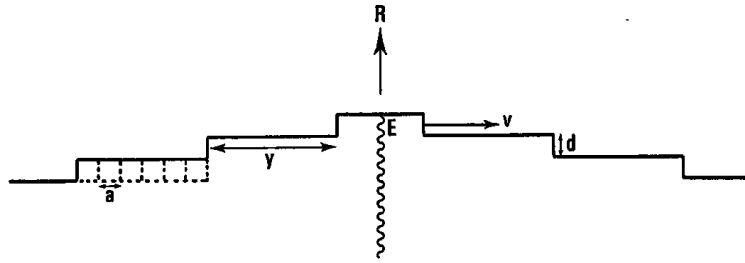


Figure 2.6 : Schéma représentant la croissance par dislocation

A une sursaturation donnée, les gradins ont une vitesse latérale v et une équidistance y qui sont les mêmes pour tous. Ceci suppose que les gradins ont tous la même hauteur d . La vitesse d'une face s'écrit donc :

$$R = \frac{v d}{y} \quad (2.7)$$

Le problème revient maintenant à formuler v , y peut être connu plus facilement en considérant un seul type de spirale de facteur de forme (c') constant.

$$y = c' r^* \quad \text{et} \quad r^* = \frac{c' \lambda a}{\Delta\mu} \quad (2.8)$$

avec r^* : rayon du germe critique bidimensionnel

$\Delta\mu$: sursaturation

λ : énergie libre spécifique delisière

a : longueur d'une uc dans le cristal

On peut représenter le facteur de forme c' par la fréquence de rotation de la spirale $\left(\frac{2\pi}{\omega_1}\right)$ avec ω_1 , vitesse de rotation des gradins de la spirale de croissance.

Il apparaît que les gradins d'une spirale de croissance sont d'autant plus serrés, donc R d'autant plus grand, que T et $\Delta\mu$ sont plus grands. Dans la théorie de Gilmer, Ghez et Cabrera la vitesse d'étalement d'un gradin (v) dépend de :

- la diffusion des uc dans le volume de la solution
- la vitesse d'échange des uc entre la solution et la surface (couche adsorbée)
- la vitesse de diffusion superficielle
- la vitesse d'incorporation dans les kinks.

Nous introduisons maintenant la notion de vitesse de croissance des cristaux par l'équation la plus générale de Gilmer, Ghez et Cabrera en supposant que le libre parcours moyen de diffusion superficielle d'une unité de croissance soit largement inférieur à la longueur que doit parcourir une uc pour passer de la solution à la surface ($X_s \ll \Lambda$).

$$R = \frac{N_0 \Omega D_v \text{diff} \sigma}{\Lambda + \delta + \Lambda \Lambda_s \frac{y_0}{x_s^2} + \Lambda \left| \frac{y_0}{2X_s} \coth\left(\frac{y_0}{2X_s}\right) - 1 \right|} \quad (2.9)$$

avec R : vitesse d'avancement

N_0 : nombre d'unité de croissance (uc) dans la solution / cm^3

Ω : volume de l'unité de croissance

D_v : coefficient de diffusion volumique

σ : sursaturation

Λ : longueur que doit parcourir une uc pour passer de la solution à la surface

δ : épaisseur de la couche limite

X_s : libre parcours moyen de diffusion superficielle

Au dénominateur de cette expression apparaissant en série les impédances du système. Le premier terme représente l'impédance due à l'adsorption, le second terme la couche limite, le troisième terme l'entrer dans le gradin et le quatrième la diffusion de surface. Selon l'importance relative des impédances nous allons obtenir différentes lois.

On peut considérer deux cas:

(1), la croissance est limitée par la diffusion de surface et on obtient des lois de type:

- à faible sursaturation, $R=k_1 \cdot \sigma^2$

- à forte sursaturation, $R=k_2 \cdot \sigma$

(2), la croissance est limitée par le phénomène de diffusion volumique et on obtient des lois de type:

- à faible sursaturation, $R=k_3 \cdot \sigma^2$

- à forte sursaturation, $R=k_4 \cdot \sigma$

avec k_1, k_2, k_3, k_4 , constantes de vitesse

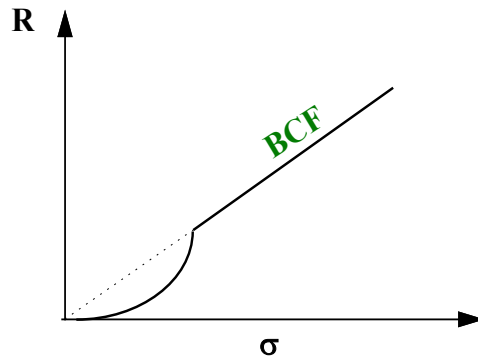


Figure 2.7 : Dépendance de la croissance par dislocation avec la sursaturation

2.2.1.3. Croissance normale sur les faces rugueuses

Cette croissance dite normale correspond à la croissance par incorporation directe d'unités de croissance sur les faces K [Chernov, 1984]. La variation d'énergie due au passage d'unités de croissance (uc) à travers la couche limite est de la forme donnée sur la figure 2.8 :

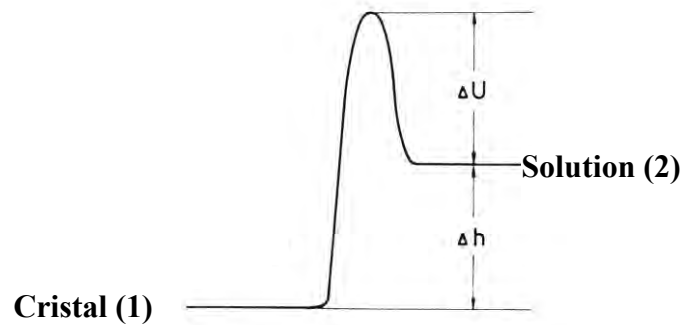


Figure 2.8 : Variation d'énergie libre des uc lors du passage à travers l'interface cristal-solution

L'état de plus basse énergie (1) représente l'énergie d'une uc incorporée dans un site Kink tandis que l'état (2) représente la valeur moyenne de l'énergie de l' uc dans la solution. La différence entre les 2 niveaux donne l'enthalpie de la transition de phase correspondante ($\Delta h_{\text{crystallisation, dissolution}}$). ΔU représente la barrière énergétique à franchir pour passer de (2) à (1), dans le cas de la croissance cristalline en solution, cette barrière énergétique peut être identifiée aux énergies de désolvatation et flux visqueux respectivement.

Nous allons maintenant déterminer les vitesses de croissance des faces rugueuses. Les équations de flux de molécules s'adsorbant et se désorbant sont tirées des équations de vitesse de nucléation bidimensionnelle, on obtient:

$$J^+ = \nu c V_c \exp\left(-\frac{\Delta U}{kT}\right) \quad (2.10)$$

avec J^+ : fréquence d'arrivée des molécules par site moléculaire
 ν : facteur de fréquence
 c : la concentration de soluté à l'interface cristal-solution par nombre de molécules dans 1 cm^3
 V_c : volume d'une uc dans le cristal

Le flux inverse est :

$$J^- = \nu(1 - cV_c) \exp\left(-\frac{\Delta H_d + \Delta U}{kT}\right) \quad (2.11)$$

avec $1 - cV_c$: probabilité pour que l'espace autour d'un cran ne contienne pas de soluté
 ΔH_d : enthalpie de dissolution

A l'équilibre $c = c_0$, les 2 flux sont égaux :

$$\exp\left(-\frac{\Delta H_d}{kT}\right) = \frac{c_0 \cdot V_c}{1 - c_0 \cdot V_c} \quad (2.12)$$

Sachant que la croissance est proportionnelle au flux net d'atomes:

$$R = a \left(\frac{a}{\zeta}\right)^2 (J^+ - J^-) \quad (2.13)$$

$\left(\frac{a}{\zeta}\right)^2$ est la probabilité géométrique pour qu'une unité de croissance arrive sur la face du cristal et trouve un cran.

En utilisant les équations (2.9) et (2.10) et (2.12) on trouve une vitesse de croissance :

$$R = K_c V_c (c - c_0) \quad (2.14)$$

où
$$K_c = \frac{a\nu}{c_0 V_c} \left(\frac{a}{\zeta}\right)^2 \exp\left(-\frac{\Delta H_d + \Delta U}{kT}\right) \quad (2.15)$$

L'équation (2.11) nous permet de remplacer ΔH_d par c_0 , et on suppose $c_0 V_c \ll 1$ (cas de solutions diluées), on obtient alors :

$$K_c \approx a\nu \left(\frac{a}{\zeta}\right)^2 \exp\left(-\frac{\Delta U}{kT}\right) \quad (2.16)$$

2.2.2. Dissolution en solution

Dans cette partie nous allons présenter les études de dissolution pouvant être qualifiées d'études de "décroissance cristalline". Un certain nombre d'auteurs ont travaillé sur la dissolution en utilisant les modèles classiques de la croissance cristalline cités dans la partie précédente. Nous présentons les travaux comparant la dissolution à la croissance cristalline de systèmes bien connus, transposant des notions de la cristallisation à la dissolution, ajustant les modèles représentant la croissance cristalline à la dissolution. Tout d'abord nous présentons les approches macroscopiques de la dissolution, telles l'évolution de la morphologie au cours de la dissolution et les approches phénoménologiques, ensuite nous montrons les différents travaux réalisés à l'échelle microscopique sur la dissolution de cristaux.

2.2.2.1. Evolution de la morphologie au cours de la dissolution

L'apparition de surfaces courbes lors de la dissolution est expliquée par les mécanismes de dissolution à l'échelle moléculaire. Deux méthodes prédisent la morphologie de dissolution.

- Méthode de Frank [Frank, 1958]:

Frank considère que, pour une orientation donnée, les trajectoires des éléments de la surface sont des lignes droites. On ne tient pas compte de la nature de la face, en particulier sa relation avec la structure du cristal. La construction de la forme de dissolution est basée sur un théorème :

La trajectoire d'un élément de la surface est parallèle à la normale de la face. Dans le cas de la dissolution d'une sphère, nous avons progressivement apparition de faces (111). Le résultat important, en accord avec des morphologies expérimentales, est que les surfaces rugueuses ne disparaissent pas au cours de la dissolution.

- Méthode de Lacmann, Heimann et Franke [Lacmann et al, 1974][Lacmann et al, 1974] [Franke et al, 1975][Heimann et al, 1975]:

Cette fois on ne tient pas compte des mécanismes moléculaires de dissolution, on estime par contre que les mécanismes de dissolution sont reliés à la structure du cristal.

Deux modèles sont proposés:

Il est supposé que la sphère est composée de facettes dans leur forme de dissolution, donc qui sont stables au cours de la dissolution. Ce modèle prédit qu'un polyèdre gardera ses faces singulières planes durant la dissolution (figure 2.9).

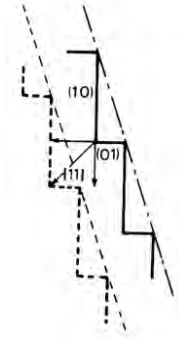


Figure 2.9 : Morphologie de dissolution de faces F

La sphère composée de facettes (111) à l'équilibre donnera au cours de la dissolution des courbes composées de facettes (100). En général la forme finale est obtenue par troncature des coins. La dissolution d'une cavité circulaire est donnée dans la figure 2.10.

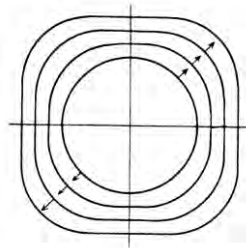


Figure 2.10 : Morphologie de dissolution d'une cavité circulaire

Des faces apparaissent durant la dissolution, mais les surfaces courbes persistent avec une aire constante (cas du germanium). Pour ce modèle, si les faces n'ont pas 2 vitesses de dissolution différentes, les surfaces courbes ne disparaissent pas de la forme de dissolution d'une cavité. La disparition de surfaces courbes lors de la dissolution de formes sphériques et de cavités est supposée seulement quand les faces ont des vitesses de dissolution très différentes (figure 2.11). Dans ces conditions, la morphologie obtenue après croissance d'une sphère est identique à celle obtenue quand on dissout au niveau d'une cavité.

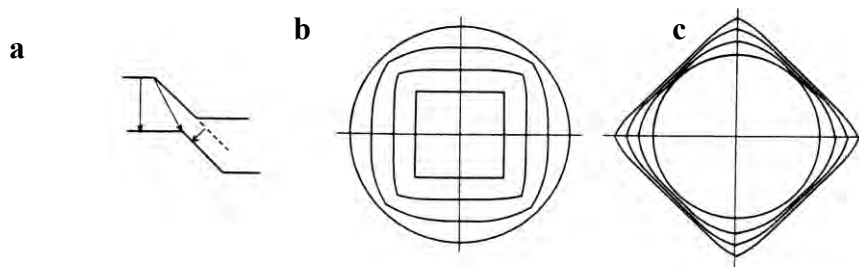


Figure 2.11 : Vitesses de dissolution de deux faces très différentes (a) et morphologie de dissolution d'une sphère (b) et d'une cavité (c) dont les vitesses de dissolution des deux faces à l'équilibre sont très différentes

Dans le deuxième modèle, les facettes à l'équilibre présentes sur la sphère initiale ne sont pas stables à cause des détachements préférentiels de molécules des coins et rebords. Aussi les surfaces courbes sont créées à partir de faces vicinales qui ont des vitesses de dissolution proportionnelles à leur densité de cran qui va changer au cours du temps. Dans ce modèle, un cristal polyédrique va se dissoudre en donnant des coins et des rebords courbes (figure 2.12).

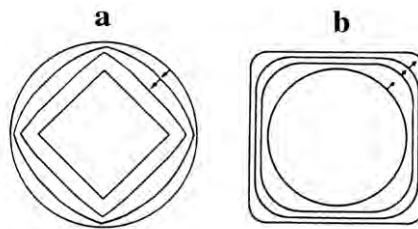


Figure 2.12 : Morphologies de dissolution de sphère (a) et de cavité (b)

2.2.2.2. Approche phénoménologique de la dissolution

a - Représentation des différentes étapes de la dissolution d'un solide en solution

On peut décrire la dissolution d'un solide dans un liquide comme la résultante de 4 étapes successives :

1. Libération au niveau de la surface
2. Désorption du soluté
3. Transport du soluté vers l'interface solide-solution
4. Transport du soluté hors de l'interface.

Les étapes 1 à 3 sont regroupées sous le nom de réactions de surface, l'étape 4 est appelée diffusion volumique (transfert de matière).

La vitesse de réaction globale de dissolution est contrôlée par le processus le plus lent ; si les phénomènes de surface sont rapides, la vitesse de la dissolution globale sera égale à la vitesse de transfert du soluté hors de l'interface (étape 4), on parle de réaction contrôlée par la diffusion volumique. Inversement, quand les phénomènes de surface sont plus lents que le transfert des espèces hors de l'interface, on parle d'une dissolution contrôlée par la réaction de surface. Dans ce cas, les étapes 1 à 3 sont généralement considérées comme les plus lentes et limitent le processus global de dissolution.

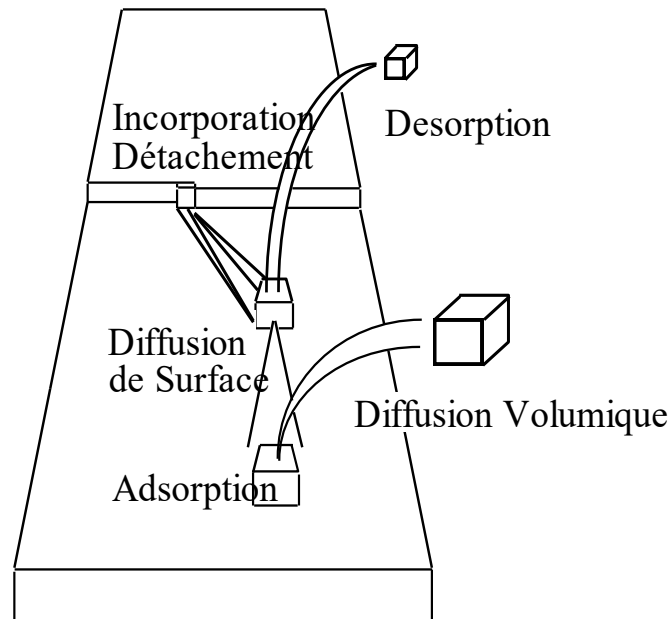


Figure 2.13 : Présentation des différentes étapes intervenant lors de la dissolution

b - Modèle du film

Le modèle cinétique utilisé dans cette étude repose sur une description phénoménologique du système ; il s'agit du modèle du film, très utilisé en Génie des Procédés pour décrire le transfert de matière entre phases et en particulier d'un liquide vers un solide. Ce modèle suppose que le phénomène de dissolution se décompose en deux étapes : désintégration des unités de croissance au réseau cristallin et transfert de celles-ci vers l'interface cristal/solution. Le transfert de matière est réglé par la résistance dans un film liquide autour du cristal. Le principe du modèle est décrit sur la figure 2.14. Au sein de la solution, la concentration en unités de croissance est C . Dans le film d'épaisseur δ existe un gradient de concentration, la concentration à l'interface cristal/solution étant notée C_i ($C_i \geq C$), et la concentration à l'équilibre, C^* .

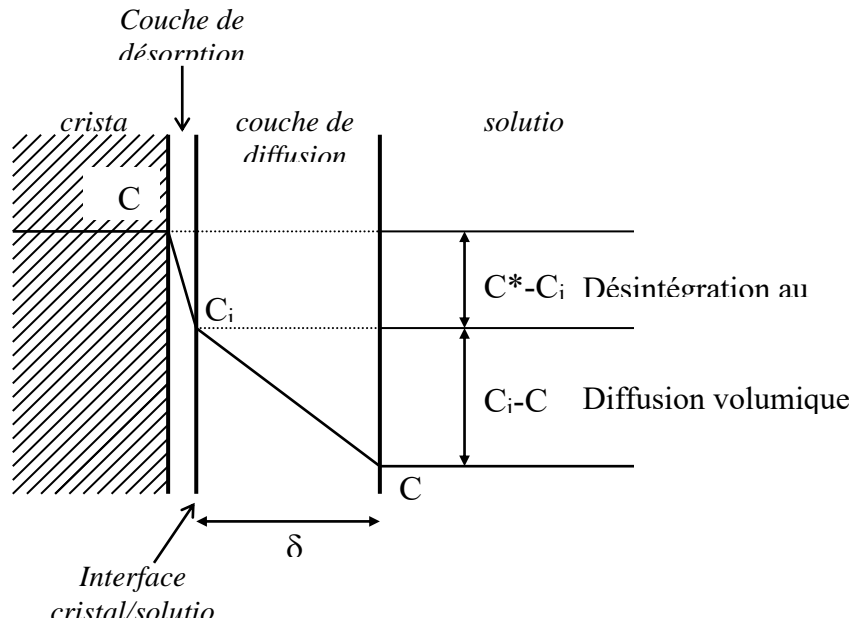


Fig.2.14 : Modèle du film en dissolution.

- Flux de matière [Garside, 1971]

Le transfert de matière est un processus purement physique. La densité de flux de transfert de matière, notée Φ_t ($\text{mol.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$) s'écrit :

$$\Phi_t = k_d(C_i - C)$$

où k_d est le coefficient de transfert de matière (m.s^{-1}), globalisant le transfert par convection et le transfert par diffusion volumique.

Le flux de désintégration des unités de croissance au réseau cristallin est fonction de la force motrice de la dissolution ($C^* - C_i$) à l'interface cristal/solution.

La densité de flux de désintégration ($\text{mol.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$) s'écrit :

$$\Phi_i = k_i(C^* - C_i)^j$$

où k_i est un paramètre cinétique dépendant de la température et j , l'ordre de la cinétique, compris entre 1 et 2.

En régime permanent, il n'y a pas d'accumulation d'unités de croissance au niveau de l'interface, ce qui se traduit par l'égalité :

$$\Phi_t = \Phi_i = \Phi \tag{2.17}$$

où Φ est la densité de flux réel, ce qui permet dans le cas où $j=1$ d'éliminer l'inconnue C_i .

- *Vitesse de dissolution*

Nous définissons une vitesse de dissolution globale G (m/s) qui mesure l'évolution de la taille caractéristique du cristal en fonction du temps :

$$G = \frac{dL}{dt}$$

L'évolution du volume de la particule est alors :

$$\begin{aligned} \frac{dV_p}{dt} &= \frac{d}{dt} (\Phi_v L^3) = 3\Phi_v L^2 \frac{dL}{dt} && [\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}] \\ \Rightarrow \frac{dV_p}{dt} &= 3\Phi_v L^2 G \end{aligned}$$

Le flux de désintégration de matière Φ_i au cristal par dissolution est :

$$\begin{aligned} \Phi_i &= \frac{\frac{\rho_s}{M_s} \times \frac{dV_p}{dt}}{\Phi_s L^2} && [\text{mol}/\text{m}^2 \cdot \text{s}] \\ \Rightarrow \Phi_i &= \frac{3\rho_s \Phi_v}{M_s \Phi_s} G \end{aligned} \quad (2.18)$$

avec : ρ_s : masse volumique du cristal (kg/m^3)

M_s : masse molaire du cristal (kg/mol)

Φ_v : facteur de forme volumique

Φ_s : facteur de forme surfacique

D'après l'égalité (2.17), et l'équation (2.18), on obtient l'expression de la vitesse linéaire de dissolution globale dans le cas d'une limitation volumique :

$$G = \frac{\Phi_s M_s}{3\Phi_v \rho_s} k_d (C^* - C) \quad [\text{m}/\text{s}] \quad (2.19)$$

c - Comparaison entre dissolution et croissance

Des travaux sur les différences entre vitesses de croissance et vitesses de dissolution ont été réalisés, on peut citer [Haneveld, 1971] et [Garside, 1968]. Les vitesses de dissolution sont bien plus grandes (plusieurs ordres de grandeur) que les vitesses de croissance correspondantes, ces différences sont attribuées au fait que la diffusion de volume contrôle la dissolution lorsque les phénomènes de surface contrôlent la croissance dans le même domaine de sousaturation. Des auteurs tels [Christoffersen, 1976], [Tomazic et Nancollas, 1979], [Liu et Nancollas, 1971], [Jones, 1963], [Erwin et Nancollas, 1981] ont expliqué ces différences en argumentant sur l'évolution du coefficient de la vitesse de dissolution ou la relation entre vitesse de dissolution et sousaturation du volume de la solution appelée sousaturation de volume. Cependant dans certains cas des similitudes sont observées, les vitesses de dissolution et de croissance varient de la même manière avec la force motrice du phénomène en question. Dans ce cas la dissolution est à chaque fois contrôlée par les phénomènes de surface [Alexandru, 1971], [Liu et Nancollas, 1976], [Christoffersen, 1978], [White et Nancollas, 1982], [Nielsen et Altintas, 1984], [Hamza, 1985]. Dans tous les cas présentés les vitesses de dissolution sont issues de mesures de concentration dans le volume de la solution, ce sont des vitesses de dissolution globales.

Afin de mieux comprendre la dissolution ainsi que les différences et similitudes entre croissance et dissolution la relation entre la dissolution et la force motrice doit être abordée par une approche microscopique.

2.2.2.3. Approches microscopiques pour la compréhension de la dissolution

Après avoir présenté la dissolution par son évolution morphologique et par une approche phénoménologique où la dissolution est étudiée en mesurant des vitesses de dissolution globales, nous allons tenir compte des valeurs de sousaturations de surface, au lieu des valeurs de sousaturation de volume, pour cela une approche plus microscopique est nécessaire. Une telle approche a été développée par [Chernov, 1986], [Onuma, 1989], [Onuma, 1990]. Il s'agit dans ce cas de caractériser l'influence de la sousaturation sur la croissance et sur la dissolution d'une spirale (formation d'une piqûre au niveau du point d'émergence de la spirale) de croissance en tenant compte des sur et sousaturation de surface plutôt que celles de volume. Les différents auteurs cités ci-dessus ont étudié la croissance et la dissolution au niveau d'une source de monocristaux de K.Alum en fonction de la sur et sousaturation de surface. En ce qui concerne la dissolution Chernov

met en évidence des résultats qui diffèrent de ceux de la croissance, là où la croissance varie linéairement avec la sursaturation, la dissolution varie exponentiellement avec la sousaturation. Ce résultat de dissolution non prévu par l'équation représentant la croissance indique que l'inverse de la sousaturation de surface est une fonction de la force motrice. En fait la valeur du facteur de forme c' constant (eq. (2.8)) dans le cas de la croissance d'une spirale représentée par $\frac{2\Pi}{\omega_1}$, forme précédemment définie comme étant la fréquence de rotation de la spirale, nous permet d'écrire que :

$$y = \left(\frac{2\Pi}{\omega_1} \right) \Omega \rho / k T \sigma_s \quad (2.20)$$

- Avec Ω : volume moléculaire
 k : constante de Boltzmann
 T : température
 σ_s : sousaturation de surface
 y : espacement entre marches

Ici ω_1 varie avec le champ de contrainte autour de la dislocation et la force motrice du phénomène. Si on ne tient pas compte des contraintes comme dans le cas de la théorie BCF de la croissance par spirale $\omega_1 = 0,33$ et on retrouve une constante c' qui vaut 19. [Cabrera et Levine, 1956] ont été les premiers à montrer qu'à l'intérieur de la piqûre d'attaque la fréquence de rotation augmente avec la sousaturation et le champ de contrainte. On rappelle que la piqûre d'attaque représente une spirale de croissance inversée ou spirale négative obtenue au cours de la dissolution. [Van Der Hoek et al, 1982] ont montré que les vitesses de dissolution augmentent subitement lorsque les piqûres d'attaque macroscopiques apparaissent et attribuent ceci à de grandes valeurs de fréquence de rotation pour les piqûres d'attaque. En représentant le rapport de ces valeurs à celles obtenues dans le cas de la théorie initiale de BCF ($\omega_{BCF} = 0,33$) ils mettent en évidence que les valeurs de ω_1 sont jusqu'à dix fois supérieures à ω_{BCF} .

Des travaux de modélisation sur la dissolution de cristaux ont été réalisés par [Dejmek et Ward, 1998]. Ils expriment la vitesse de dissolution en donnant une description complète de l'état stationnaire de dissolution pour différentes températures et vitesses de rotation en incluant les concentrations à l'interface, les profils de concentration à l'intérieur de la couche de diffusion,

l'épaisseur de la couche de diffusion, la vitesse d'échange à l'équilibre à l'interface cristal -solution. Les résultats obtenus sont en accord avec ceux de [Sunagawa, 1995] en ce qui concerne la relation entre saturation de surface et de volume et les résultats de vitesses de dissolution à différentes températures sont en accord avec les résultats obtenus par [Van der Hoek et al, 1983] dans les mêmes conditions.

2.2.2.4. Approche thermodynamique de la dissolution par germination

[Bennema et Van Enkevort, 1979] ont travaillé sur une approche thermodynamique de la dissolution. Pour l'étude de la dissolution du KDP ils ont transposé la notion de germe critique valable pour la cristallisation à la notion de trou critique pour la dissolution. On envisage un cristal homogène constitué d'une seule espèce chimique. Cette dernière aura des potentiels chimiques $\mu_{s(\text{solution})}$ et $\mu_{c(\text{cristal})}$ différents dans la solution et le cristal respectivement. $\Delta\mu$ ($\Delta\mu < 0$ pour dissolution, $\mu_c - \mu_s < 0$) est la force motrice de la dissolution et représente le degré de sousaturation du liquide, d'autant plus grand que $\Delta\mu$ est grand en valeur absolue. Dans cette approche, les auteurs tiennent compte de l'existence, dans le cristal, d'un champ de contraintes à symétrie cylindrique associé aux dislocations et d'un terme d'énergie de surface. Lorsque l'on a à l'interface solide-solution, un trou cylindrique de rayon r , de même axe que le champ de contraintes. Si le rayon devient $r + dr$, l'énergie libre du système (cristal-trou-surface-solution) varie de dG , ceci est la résultante de 3 contributions :

- la dissipation de contrainte
- la réaction de dissolution
- l'augmentation de la surface du trou

On obtient :

$$dG = 2 \Pi \gamma \left[-K f(r) + \frac{r}{r_c} + 1 \right] dr \quad (2.21)$$

- avec γ : énergie libre de surface de la paroi du cylindre au contact de la solution
 $f(r)$: terme relatif à la dissipation des contraintes
 r_c : rayon critique
 K : constante

Un cylindre stable apparaît alors avec un rayon r_{hc} s'il apparaît sur l'expression de G en fonction de r un minimum :

$$\frac{dG}{dr} = 0 \quad , \quad r = r_{hc}$$

$$\frac{d^2G}{dr^2} > 0 \quad , \quad r = r_{hc}$$

Sachant que, pour une contrainte associée à une dislocation, $f(r)$ est une fonction monotone décroissante de r , on peut montrer qualitativement que si $|\Delta\mu|$ est inférieur à une certaine valeur $|\Delta\mu|_{cr}$, $G(r)$ présente un minimum et un maximum (Fig.2.15 courbe i). Si on considère un trou cylindrique de rayon r tel que $0 < r < r_{max}$, une force motrice ramène r à r_{hc} , la dissolution procédera alors lentement atteignant rapidement l'état stationnaire.

Si $|\Delta\mu| > |\Delta\mu|_{cr}$, $G(r)$ étant une fonction monotone décroissante, tout trou aura tendance à s'agrandir et on obtiendra finalement une piqûre de corrosion macroscopique (Fig.2.15 courbe iii). L'intérêt de cette approche est que lorsque l'on estime $|\Delta\mu|_{cr}$ on peut tirer des conclusions quantitatives.

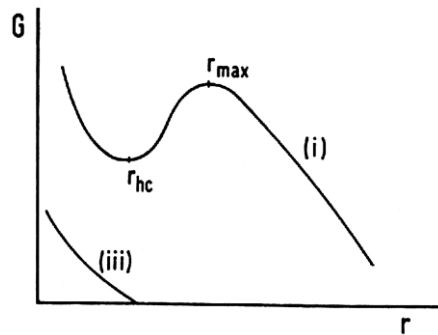


Figure 2.15 : Variation d'énergie libre en fonction du rayon du trou

(i) cas où $|\Delta\mu| < |\Delta\mu|_{cr}$, (iii) $|\Delta\mu| > |\Delta\mu|_{cr}$,

2.2.2.5. *Interprétation de résultats de vitesses de dissolution*

Nous pouvons interpréter les résultats de cinétique de dissolution au même titre que les vitesses de croissance qualifiées de vitesses globales. [Mullin et Garside, 1967] ont montré tout l'intérêt d'utiliser une loi en puissance pour décrire de manière générale la vitesse du phénomène de croissance et de dissolution.

$$R_d = k \sigma^n \tag{2.22}$$

- avec
- R_d : vitesse de dissolution
 - σ : sousaturation ($\beta-1$)
 - k : coefficient cinétique

Une telle approche nous permet d'ignorer les termes microscopiques présentés précédemment au profit de termes accessibles à l'expérimentateur. Ainsi [Van Rosmalen et al, 1975] et [Lasaga, 1985] ont montré que l'exposant pouvait être différent de 1 ou 2. Sur le tableau II.I. nous présentons les différentes valeurs de l'exposant ainsi que les mécanismes contrôlant la dissolution.

Tableau II.I : Ordre n pour les différents mécanismes

n	Mécanisme
1	Diffusion volumique; Désorption; Diffusion volumique + Désorption
1-2	Mécanisme combiné : Diffusion volumique + Diffusion de surface; Désorption + Détachement; Désorption + Diffusion de surface; Diffusion volumique + Détachement;
2	Diffusion de surface; Libération; Diffusion de surface + Détachement
>2	Dissolution polynucléaire; Dissolution en spirale contrôlée par la diffusion de surface ou/et par détachement; Dissolution polynucléaire + spirale

2.2.2.6. Dissolution de poudres

Après avoir présenté différents travaux réalisés sur des monocristaux nous allons présenter des études réalisées avec des échantillons sous forme de poudre.

[Christoffersen et al, 1979],[Christoffersen et al, 1996],[Christoffersen et al, 1996] présentent une méthode pour l'analyse de résultats de dissolution de cristaux, tout particulièrement des poudres à dispersion de taille étalée. Christoffersen montre que si la vitesse de dissolution est dépendante de la concentration de la même manière pour tous les cristaux et que tous les cristaux quelque soit leur taille maintiennent leur géométrie initiale, il est alors possible de déterminer la dépendance de la vitesse de dissolution sur la concentration indépendamment de la distribution en taille des cristaux. Ainsi pour le système $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Christoffersen montre que la vitesse de dissolution varie proportionnellement avec $(C_s - C)$ où C_s = solubilité, ce résultat est en accord avec les travaux d'Amathieu [Amathieu, 1985].

Dans ce domaine où la dissolution est contrôlée par les phénomènes de diffusion volumique, Christoffersen montre que les vitesses de dissolution linéaires de cristaux exprimées en dr/dt , avec r le rayon du cristal et t le temps, varient avec la taille des cristaux de la manière suivante :

$$dr/dt \approx 1/r$$

Après avoir proposé une méthode pour définir les cristaux d'un échantillon polydispersé comme étant constitués de cristaux dont on ne considère qu'une seule dimension, Christoffersen étudie les cinétiques de dissolution de l'hydroxyapatite en combinant les équations de nucléation et de vitesse de croissance de noyaux à la surface de cristaux. Les résultats obtenus permettent à Christoffersen de montrer que dans un domaine de sousaturation, β , compris entre 0,1 et 0,7 les vitesses de dissolution sont contrôlées par un mécanisme polynucléaire avec une énergie libre d'activation de 45mJ/m^2 .

En 1996 Christoffersen introduit dans son modèle de dissolution, où les vitesses sont contrôlées par le mécanisme polynucléaire, le rôle du calcium celui ci se déshydrate partiellement sur un kink provoquant un "saut de diffusion".

Van Oosterhout a présenté une forme générale du résultat de [Christoffersen, 1979] pour l'analyse de croissance et de la dissolution de cristaux en solution, elle est basée sur la vitesse linéaire R [Van Oosterhout, 1980]. Pour avoir un résultat indépendant du fait que la concentration du volume de la solution varie avec le temps il est nécessaire d'assumer que la totalité de la surface instantanée de chaque forme $\{hkl\}$ est uniquement déterminée par le volume total instantané de l'échantillon. Cette dérivée de R fait qu'il est possible d'introduire dans ce formalisme des modèles dérivés des études sur un seul cristal.

III. CARACTERISTIQUES DES PRINCIPES ACTIFS

3.1. Caractéristiques générales

3.1.1. Le principe actif irbesartan

L'irbesartan est un antagoniste très sélectif des récepteurs angiotenseurs II AT₁ qui a montré des effets chimiques bénéfiques dans le traitement de l'hypertension. Ce principe actif appelé irbesartan est présenté dans le tableau III.1 et la figure 3.1.

Tableau III.1 :Masse moléculaire et formule brute de l'irbesartan forme A

Masse moléculaire (g/mol)	428,54
Formule brute	C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O

Le produit cristallise sous deux formes solides distinctes. Nous sommes alors en présence de deux formes pseudo-polymorphiques. Le terme pseudo-polymorphique est utilisé car les deux formes sont issues de la cristallisation d'une molécule ayant la même formule brute mais deux formes tautomères différentes. Le tétrazole monosubstitué de la molécule d'irbesartan existe sous deux formes tautomériques présentées sur la figure 3.1. La molécule d'irbesartan forme A notée IA dans la figure 3.1 a un atome d'hydrogène lié à l'azote du cycle tétrazole, pour la forme B l'hydrogène du tétrazole est lié sur l'azote voisin. Nous sommes en présence d'un phénomène rare appelé desmotropie.

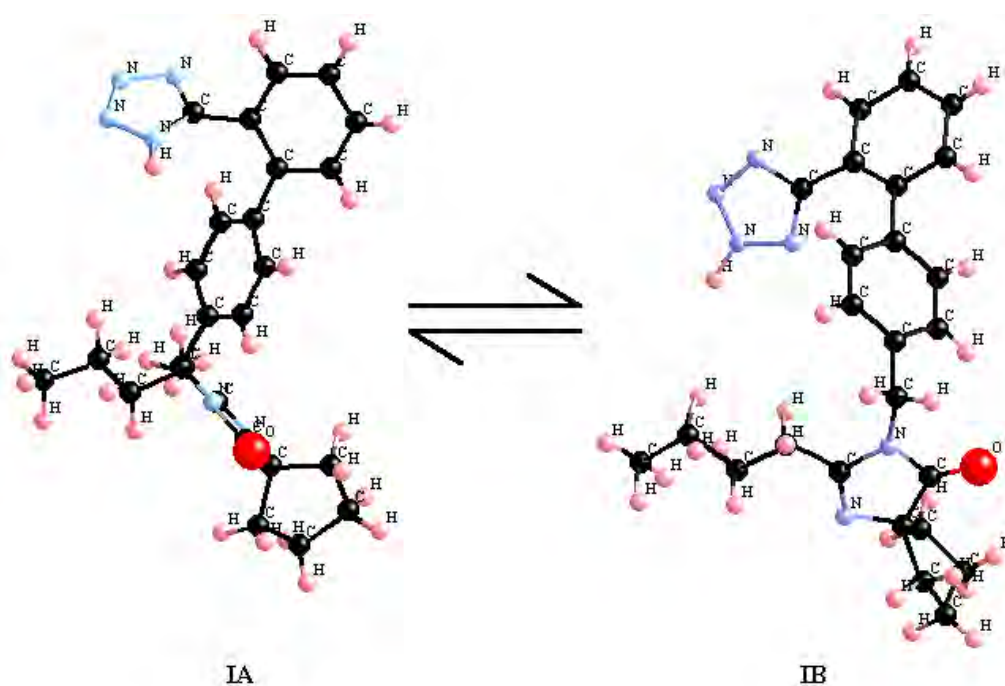


Figure 3.1 : Représentation des tétrazoles des molécules d'irbesartan

Au cours de notre étude le pseudo-polymorphe étudié est l'irbesartan forme A, cette forme bien que moins stable que la forme B a été choisie car c'est la forme commercialisée par Sanofi. Le lot utilisé se présente sous la forme d'une poudre blanche assez fine.

- Caractérisation des formes pseudo-polymorphiques

Afin de caractériser tel ou tel polymorphe nous utilisons la technique de diffraction des rayons X. Les expériences consistent à faire diffracter des rayons X au contact d'un échantillon sous forme de poudre. On obtient ainsi des diffractogrammes sur poudre, représentés par des pics de diffraction d'intensités et de positions caractéristiques des propriétés structurales des cristaux analysés (plans réticulaires). Le diffractogramme obtenu est considéré comme une carte d'identité du produit analysé, c'est cette propriété que l'on utilise afin d'identifier la forme A ou la forme B de l'irbesartan.

Sur les figures 3.2 et 3.3 sont représentés les diffractogrammes d'irbesartan forme A et forme B respectivement. L'analyse comparée de ces deux clichés montre bien les différences structurales qu'il y a entre les deux formes solides, ceci bien que les formules chimiques brutes soient identiques.

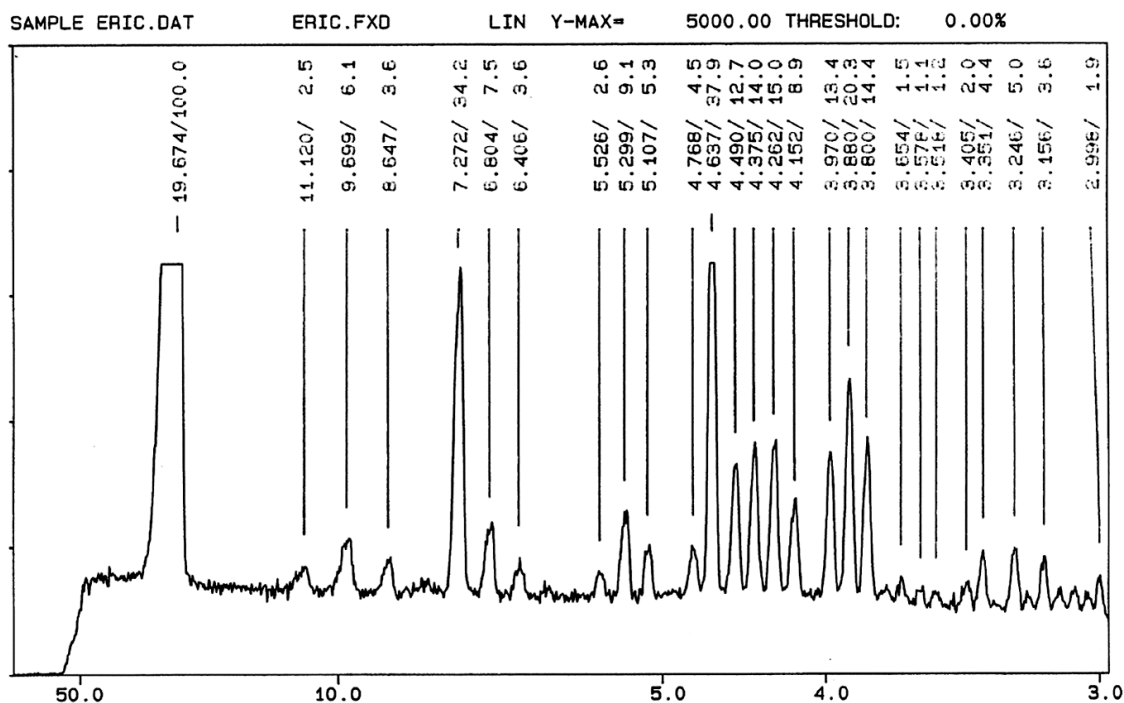


Figure 3.2. : Cliché de diffraction de poudre de l'irbesartan forme A

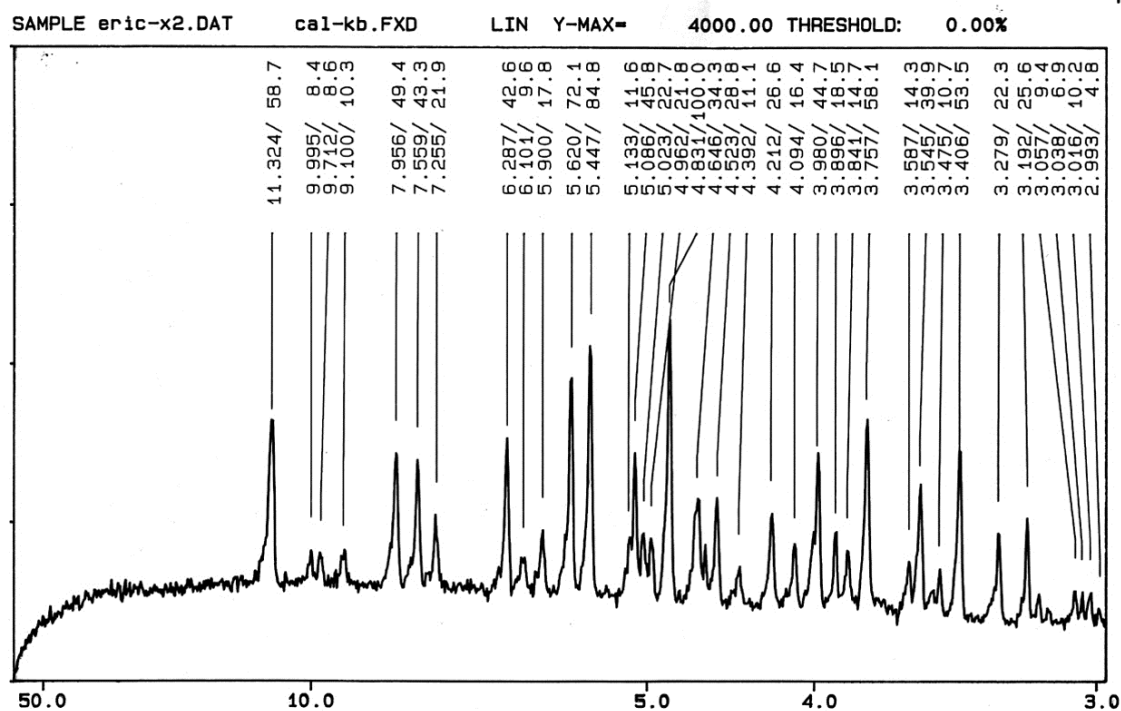


Figure 3.3. : Cliché de diffraction de poudre de l'irbesartan forme B

- Analyse morphologique

Nous caractérisons les deux formes d'irbesartan en utilisant la technique de Microscopie Electronique à Balayage (MEB), le microscope employé est à effet de champ de type JEOL 6320F. Ce type d'appareillage nous permet de travailler à basse tension, 1 à 2 kV au lieu de 15 kV habituellement afin d'éviter de charger la surface des cristaux et de les dégrader. Cependant lorsque l'on veut travailler à fort grossissement afin d'atteindre des résolutions de l'ordre de la centaine d'Å, il est nécessaire de métalliser la surface de nos cristaux.

Des photographies au MEB des échantillons d'irbesartan forme A et B sont donnés sur les figures 3.4, 3.5 et 3.6 respectivement. Les cristaux d'irbesartan sous forme A sont formés d'agglomérats de cristaux de tailles comprises entre 1 et 80 µm de long. Ces agglomérats sont formés de cristaux de faciès aciculaire (aiguille) très prononcé, l'agglomérat lui même ayant un faciès aciculaire. Contrairement à l'irbesartan forme A, la forme B est composée de cristaux de faciès plaquettaires de tailles comprises entre 50 et 500 µm de long. Nous pouvons ainsi remarquer les différences notables de morphologie et de faciès des deux formes pseudo-polymorphiques.

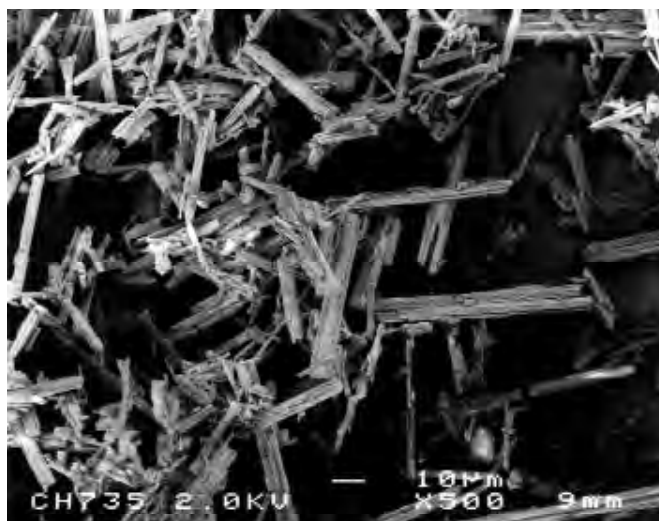


Figure 3.4. : Photographie au MEB de l'irbesartan forme A à grossissement $\times 500$

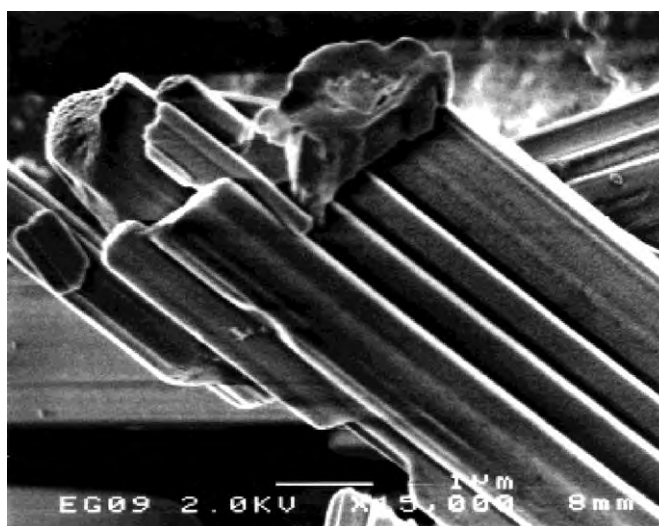


Figure 3.5. : Photographie au MEB de l'irbesartan forme A à grossissement $\times 15000$

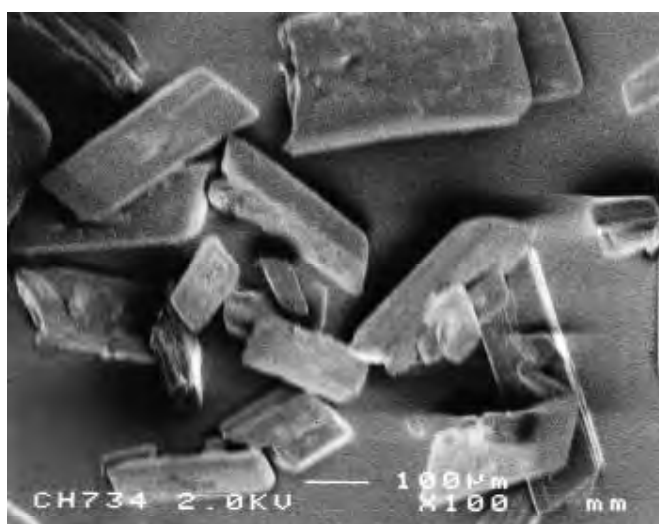


Figure 3.6. : Photographie au MEB de l'irbesartan forme B à grossissement $\times 100$

3.1.2. Le principe actif Amiodarone chlorhydrate

L'Amiodarone chlorhydrate est un principe actif utilisé pour traiter certains troubles cardiaques (arythmie). Le principe actif est présenté sur le tableau III.2.

Tableau III.2. : Masse moléculaire et formule brute de Chlorhydrate d'amiodarone

Masse moléculaire (g/mol)	681.75
Formule brute	$C_{25}H_{30}ClI_2NO_3$

Ce principe actif est relativement soluble dans l'eau (0,9 g/l), nous pouvons dire que le chlorhydrate d'amiodarone cristallise sous une seule forme cristalline. Nous sommes donc en présence d'un système bien différent du système irbesartan.

L'amiodarone choisie pour l'étude fait parti du lot 8R00032. L'échantillon se présente sous forme de poudre blanche fine.

- Caractérisation du chlorhydrate d'amiodarone

Pour caractériser nos échantillons, nous utilisons comme pour l'irbesartan les techniques de diffraction de RX et la microscopie électronique à balayage.

Sur la figure 3.7 nous présentons le diffractogramme de la poudre de chlorhydrate d'amiodarone. Les cristaux de chlorhydrate d'amiodarone diffractent peu, le cliché présente donc un rapport signal / bruit faible, ceci vient probablement du fait que les conditions de cristallisation en milieu industriel, sursaturation très élevées peuvent expliquer la mauvaise qualité cristalline.

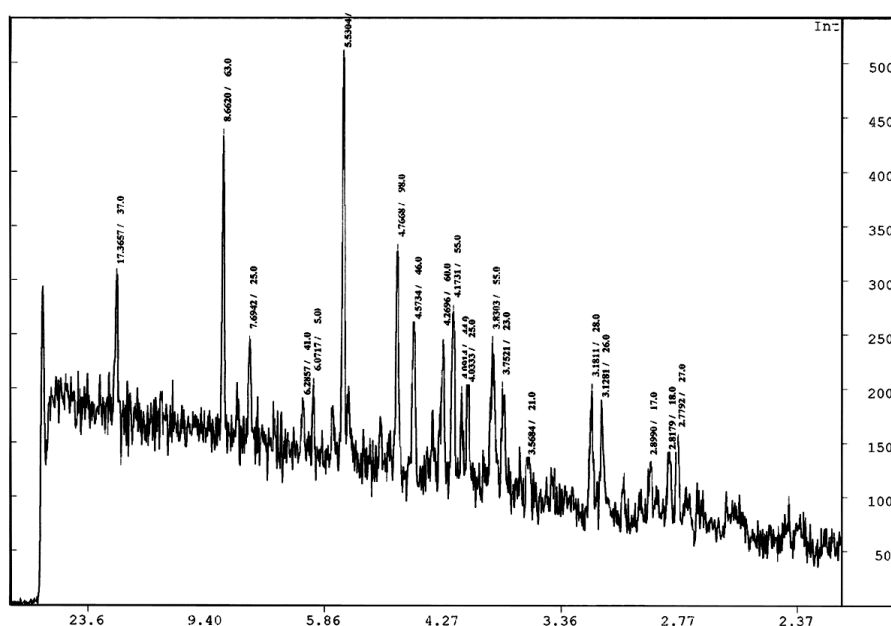


Figure 3.7. : Cliché de diffraction de poudre de chlorhydrate d'amiodarone

- Caractérisation morphologique

Sur les figures 3.8 et 3.9 nous représentons les photographies de MEB de chlorhydrate d'amiodarone utilisé pour notre étude. Les photographies ont été obtenues en travaillant à faible tension (2kV) et en métallisant les surfaces de l'échantillon avec de l'or (dépôt d'environ 100Å).

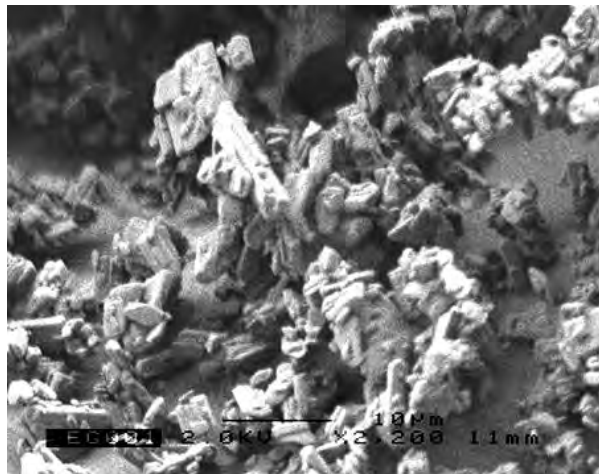


Figure 3.8 : Photographie de cristaux d'amiodarone à grossissement $\times 2200$



Figure 3.9 : Photographie de cristaux d'amiodarone à grossissement $\times 4300$

Nous pouvons remarquer que nos échantillons sont composés de cristaux de tailles comprises entre 1 et 10 μm , nous avons donc en majorité des fines. En grossissant 4300 fois nous mettons en évidence des cristaux dont le faciès est de type tabulaire.

3.2 Rappels théoriques sur la cristallographie

Avant de présenter les résultats de cristallographie sur les différents principes actifs étudiés, nous rappelons quelques notions élémentaires nécessaires à la compréhension de l'étude cristallographique.

- Monocrystal

C'est un objet triplement périodique dont l'élément de base est la maille cristalline. Cette maille cristalline est caractérisée par 6 paramètres appelés paramètres cristallins (a , b , c , α , β , γ). La maille contient différents atomes constituant par exemple la molécule d'irbesartan. Le monocrystal correspond à un empilement périodique de ces mailles de telle manière que toutes les arêtes soient alignées.

- Réseaux cristallins

Dans le réseau on définit les nœuds (points) du réseau et toute droite passant par deux nœuds du réseau définit une rangée cristalline, 3 points non alignés définissent un plan réticulaire (plan cristallin). Il est ainsi obtenu les 14 modes de réseaux de Bravais.

- Réseau réciproque

Le réseau réciproque est un réseau virtuel auquel on peut associer les mêmes notions que celles correspondant au réseau cristallin (maille, rangées,...). Ce réseau résulte de l'interaction entre un rayonnement électromagnétique et un cristal, celui-ci aura des caractéristiques en relation avec celles du cristal. Les rayons électromagnétiques diffractés par les plans réticulaires du réseau direct correspondent aux nœuds du réseau réciproque et sont représentés par un point d'intensité lumineuse sur un film photographique. Sachant que les rangées du réseau réciproque sont perpendiculaires à des plans directs (du réseau cristallin) on peut remonter de la maille réciproque à la maille élémentaire.

- Forme d'équilibre

Elle correspond à la morphologie du cristal à l'équilibre thermodynamique avec son milieu de croissance. La forme d'équilibre est déterminée par les énergies spécifiques de surface des différentes faces (formule de Gibbs-Curie).

- Interaction d'une onde électromagnétique de courte longueur d'onde (Rayons X) avec un cristal.

L'interaction d'une onde électromagnétique avec un cristal donnera des informations sur la structure cristallographique de celui-ci. Les ondes électromagnétiques vont interférer avec un cristal en réfléchissant des ondes suivant la loi de Bragg (eq.3.1):

$$2d_{hkl} \sin\theta = h \lambda \quad (3.1)$$

d_{hkl} = distance inter réticulaire

θ = angle de diffraction

λ = longueur d'onde

h = ordre

On obtient donc, lorsqu'un cristal est soumis à un faisceau de rayons X, une série de rayons diffractés caractérisant des plans cristallins d'indices hkl (indices de Miller). Les rayons peuvent être visualisés par leur impact sur un film photographique. Par exemple, la précession consiste à étudier le réseau réciproque d'un cristal, c'est-à-dire visualiser le réseau réciproque en plaçant dans un faisceau de RX un cristal, et à amener les plans atomiques en réflexion de Bragg en changeant l'orientation du cristal dans le faisceau.

- Indexation des faces d'un cristal

Comme nous avons vu, la structure triplement périodique conduit à des formes caractéristiques pour les cristaux. Ainsi, la loi fondamentale de la cristallographie, invariance des angles entre faces de même nature, permet à partir de la mesure de ces angles d'identifier les différentes faces du cristal, cette opération se nomme l'indexation du cristal. Afin de mesurer les angles de toutes les faces d'un cristal nous utilisons un goniomètre optique à deux cercles

(Huber) présenté sur la figure 3.10. L'appareil est constitué de deux axes de rotation portant des cercles gradués. Ces axes sont à angles droits, l'un porte le cristal et l'autre la lunette de visée et la lunette collimatrice. La rotation du cristal suivant l'axe horizontal et la rotation de l'ensemble lunette et collimateur autour de l'axe vertical, permet d'amener successivement chaque face du cristal en position de réflexion, cela est réalisé si la normale de la face est bissectrice des axes de la lunette de visée et du collimateur. Pour chaque face, on note deux valeurs angulaires, une valeur ρ se lisant sur le cercle vertical et une valeur φ sur le cercle horizontal, lorsque cette face est en position de réflexion. Un calcul de trigométrie sphérique permet alors de calculer l'angle entre faces à partir des valeurs de ρ et φ de chaque face. Une fois tous les angles calculés par comparaison avec tous les angles possibles du cristal à indexer nous identifions les différentes faces (application de la loi de Romé de l'Isle) par trois indices de Miller notés conventionnellement (hkl), par exemple :

la face (001) est parallèle au plan (a, b),

la face (010) est parallèle au plan (a, c),

la face (100) est parallèle au plan (b, c).

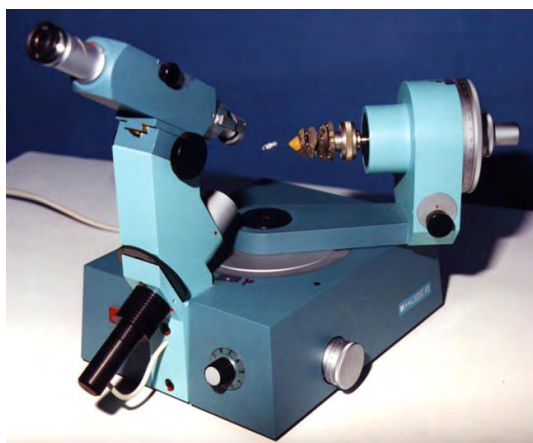


Figure 3.10 : Goniomètre optique à deux cercles

3.3. Caractéristiques structurales de l'irbesartan

L'objectif de notre travail est d'étudier la dissolution de deux principes actifs en fonction de différents paramètres physiques qui sont entre autre la distribution de taille et le faciès des cristaux présents dans des milieux purs mais aussi dans des milieux additivés. Il est important pour une telle étude de connaître la structure des cristaux ainsi que la chimie de surface de toutes les faces qui composent le cristal. Nous nous sommes attaché à résoudre ces paramètres structuraux. Les résultats concernant les structures et la cristallographie des deux formes pseudo-polymorphiques d'irbesartan et de chlorhydrate d'amiodarone sont présentés dans cette partie.

3.3.1 Irbesartan forme B

- *Obtention de monocristaux*

L'obtention d'un monocristal est la première étape de l'étude cristallographique. Afin d'obtenir un monocristal de qualité suffisante pour une telle étude, c'est-à-dire un cristal de taille millimétrique, nous avonsensemencé une solution 80/20 Ethanol/Eau saturée ($\beta = 1,2$) à 20°C (solubilité à 20°C dans le mélange 80/20 Ethanol/Eau = 10g/l) avec un cristal de 100 μ m de diamètre. Nous faisons croître ce cristal dans une cellule thermostatée par un élément Peltier en diminuant la température d'1°C toutes les 2 heures. Nous obtenons ainsi des cristaux tels que celui présenté sur la figure 3.11.

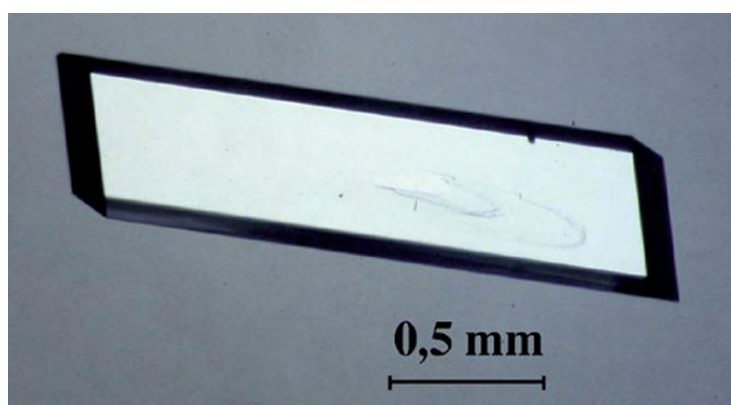


Figure 3.11. : Monocristal d'irbesartan forme B (le cristal mesure 2mm dans sa plus grande direction)

- *Résolution de la structure d'irbesartan forme B*

Nous obtenons, ensuite, la structure d'irbesartan forme B à partir de mesure de diffraction RX sur un monocristal. Pour cela, en considérant que l'élément de diffusion de base est la maille cristalline, en ramenant ce dernier aux nœuds du réseau direct, on rend compte du phénomène de diffraction de RX. On définit le facteur de diffusion de cette maille comme étant la somme des facteurs de diffusion des atomes qu'elle contient. On définit aussi une grandeur nommée facteur de structure (F_{hkl}) qui tient compte de la position relative des atomes ainsi que du nombre d'électrons qu'ils portent. Les indices hkl caractérisent la direction de diffraction, ils correspondent à des nœuds du réseau réciproque.

Le but étant de trouver la position des atomes dans la maille, nous faisons la transformée de Fourier du facteur de structure. Nous obtenons ainsi une fonction appelée densité électronique. Cette fonction définit la densité électronique en chaque point de coordonnées relatives x, y, z de la maille (les atomes correspondant à des maxima de cette fonction) lorsque l'on a calculé la phase ϕ_{hkl} de tous les facteurs de structure.

La structure de l'irbesartan forme B a été résolue en collaboration avec G. Pepe, l'outil informatique utilisé est le logiciel Genmol [Pèpe G.]. Sur le tableau III.3 nous présentons les paramètres de maille de la structure, les coordonnées fractionnaires des atomes sont données en annexe I.

Tableau III.3. : Paramètres de maille de l'irbesartan forme B

Paramètres de maille
$a = 9.421\text{Å}$, $b = 11.149\text{Å}$, $c = 12.160\text{Å}$, $\alpha = 112.94^\circ$, $\beta = 90.90^\circ$, $\gamma = 105.46^\circ$

- Indexation des cristaux d'irbesartan forme B

Maintenant que nous connaissons la structure d'irbesartan forme B et que nous avons représenté la forme de croissance il nous faut identifier les faces des cristaux que nous obtenons. Ceci revient donc à indexer notre cristal. Pour cela nous utilisons la technique de diffraction de RX ainsi qu'un goniomètre optique. Dans un premier temps, afin de placer les axes cristallographiques, a , b et c , nous faisons de la précession. Les clichés photographiques représentant le réseau réciproque sont donnés sur les figures 3.12, 3.13 et 3.14 :

On peut ainsi en déduire les paramètres de maille du réseau réciproque, comme celui ci est lié aux paramètres du réseau cristallin on vérifie que l'on a la même maille que celle calculée précédemment. Ceci étant fait on en déduit que le cliché de la figure 3.11 correspond au plan de la face prépondérante de notre cristal, la face (001).

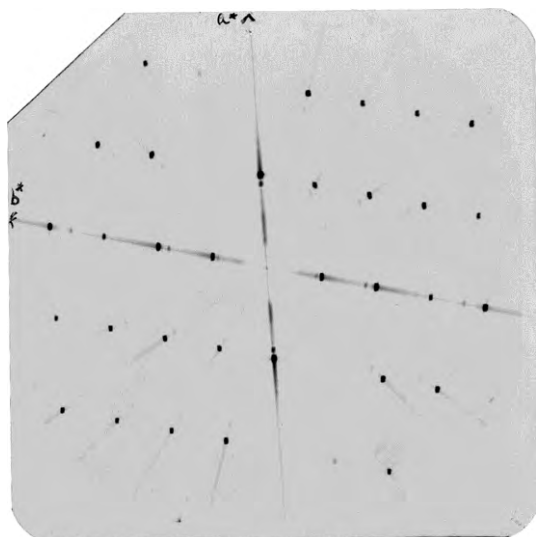


Figure 3.12. : Cliché de précession d'irbesartan forme B

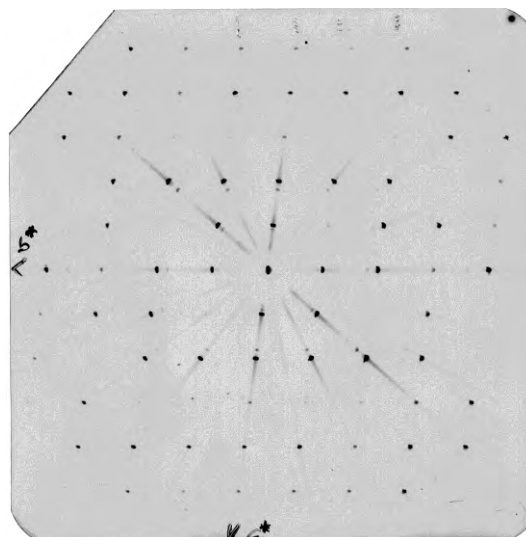


Figure 3.13. : Cliché de précession d'irbesartan forme B

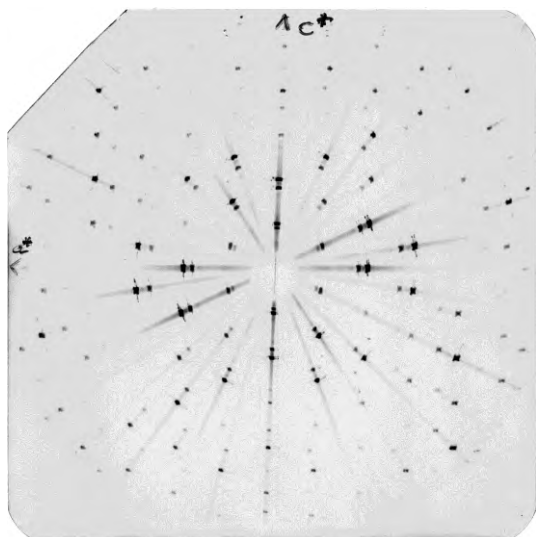


Figure 3.14. : Cliché de précession
d'irbesartan forme B

Ensuite, on mesure les angles entre les différentes faces de notre cristal avec un goniomètre optique et on indexe celles-ci par comparaison avec les angles calculés entre toutes les faces possible (application de la loi de Romé de l'Isle). Les résultats sont donnés sur la figure 3.15.

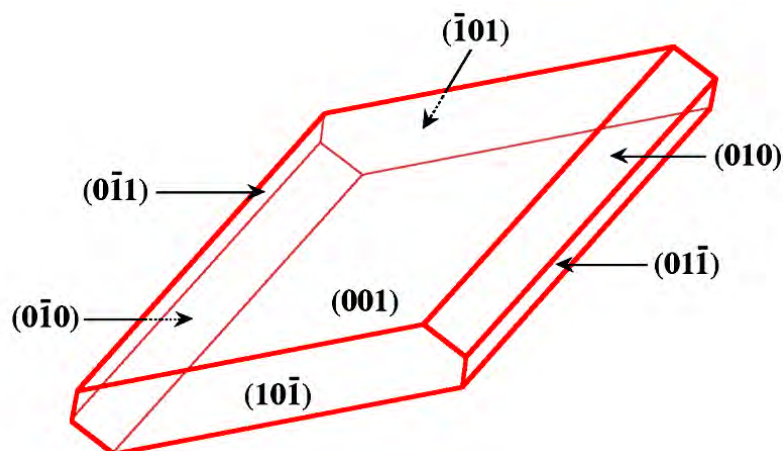


Figure 3.15. : Cristal d'irbesartan forme B indexé

- Etude de la chimie de surface des cristaux d'irbesartan

Une fois le cristal d'irbesartan forme B indexé, nous disposons de tous les éléments cristallographiques pour étudier la chimie des surfaces de nos cristaux (cristallochimie). Nous entrons dans un logiciel (CrystalMaker) les paramètres de maille, les coordonnées fractionnaires des atomes occupant la maille, et le groupe d'espace, ensuite nous générons un cristal de quelques milliers d'atomes afin d'observer sa périodicité et nous représentons les quatre types de face du cristal d'irbesartan forme B.

Avant de présenter les différentes projections des faces de notre cristal d'irbesartan forme B, pour la clarté du manuscrit, nous présentons tout d'abord le motif bimoléculaire l'unité asymétrique de la maille de l'irbesartan forme B sur la figure 3.16. Nous remarquons que les molécules constituant la maille triclinique sont orientées tête bêche, nous pouvons voir de même le centre de symétrie entre les 2 molécules d'irbesartan forme B. Ce motif s'empile dans les 3 directions de l'espace pour donner un cristal dont les faces peuvent être maintenant présentées.

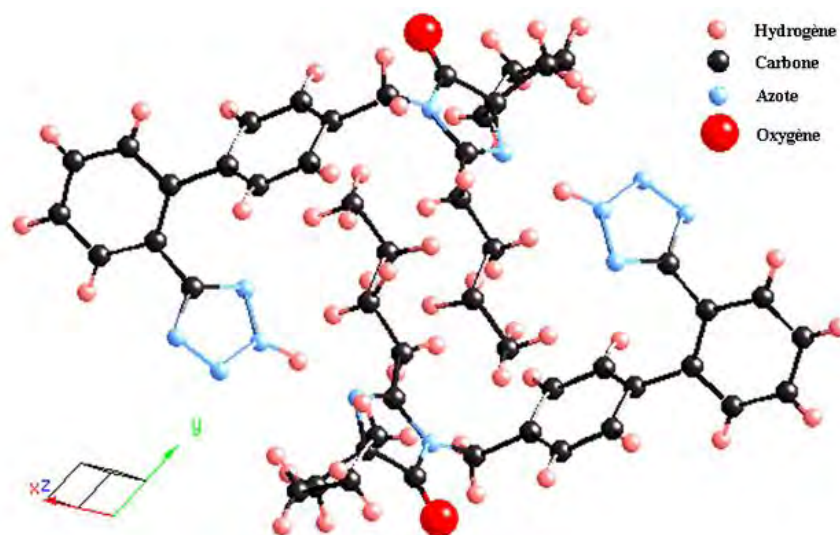


Figure 3.16. : Molécules d'irbesartan forme B dans la maille

La figure 3.17 présente une projection dans le plan (010), la face (001) est représentée par sa trace. Nous pouvons remarquer que des groupements carbonés ainsi que des oxygènes sont présents à la surface du cristal. Les azotes quant à eux sont enfouis dans la structure du cristal. L'arrangement tête-bêche des molécules d'irbesartan est bien visible sur cette projection.

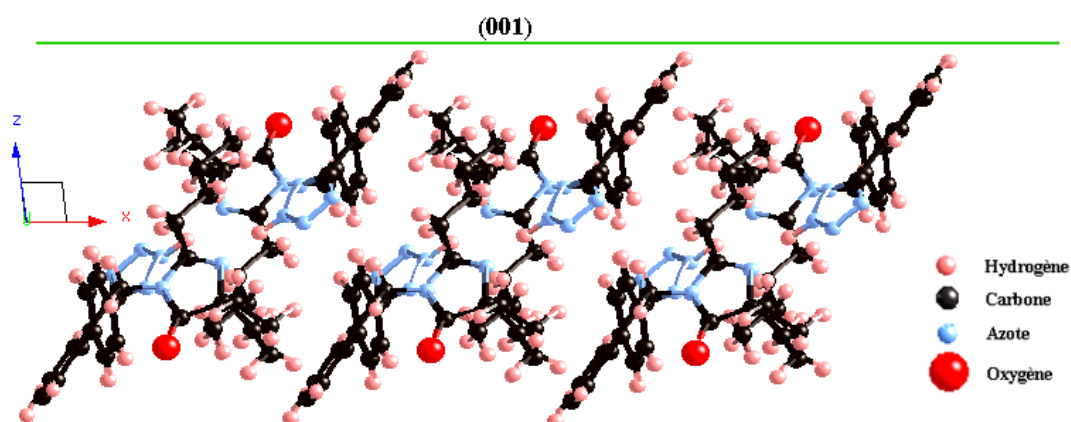


Figure 3.17. : Représentation de la face (001) vue de profil, le plan de la feuille correspond au plan (010)

Sur la figure 3.18 nous représentons la projection dans le plan (100), la face (010) est représentée par sa trace. Nous remarquons que sur ces faces sont présents des atomes d'oxygène ainsi que des atomes d'azote de l'irbesartan.

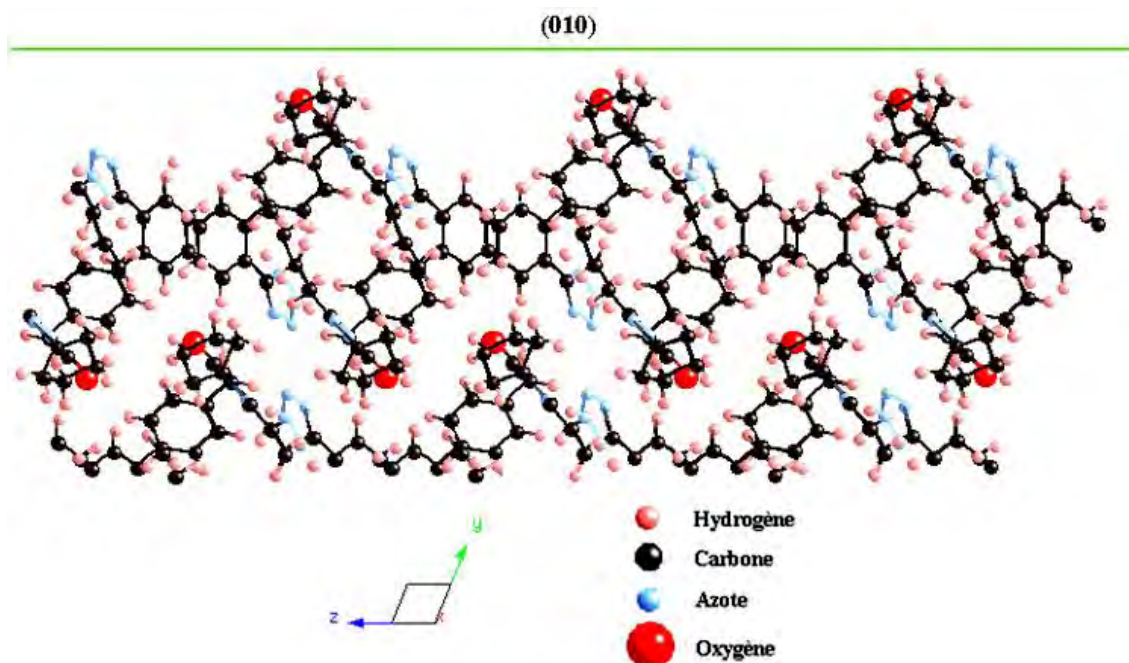


Figure 3.18. : Représentation de la face (010) vue de profil, le plan de la feuille correspond au plan (100)

Sur la figure 3.19 nous présentons la projection dans le plan (100), la face $(01\bar{1})$ est représentée par sa trace, nous pouvons voir que les molécules d'oxygène sont près de la surface mais pas aussi disponibles que les faces (010) et (100) précédemment présentées. Les molécules d'azote par contre sont à la surface de ces faces.

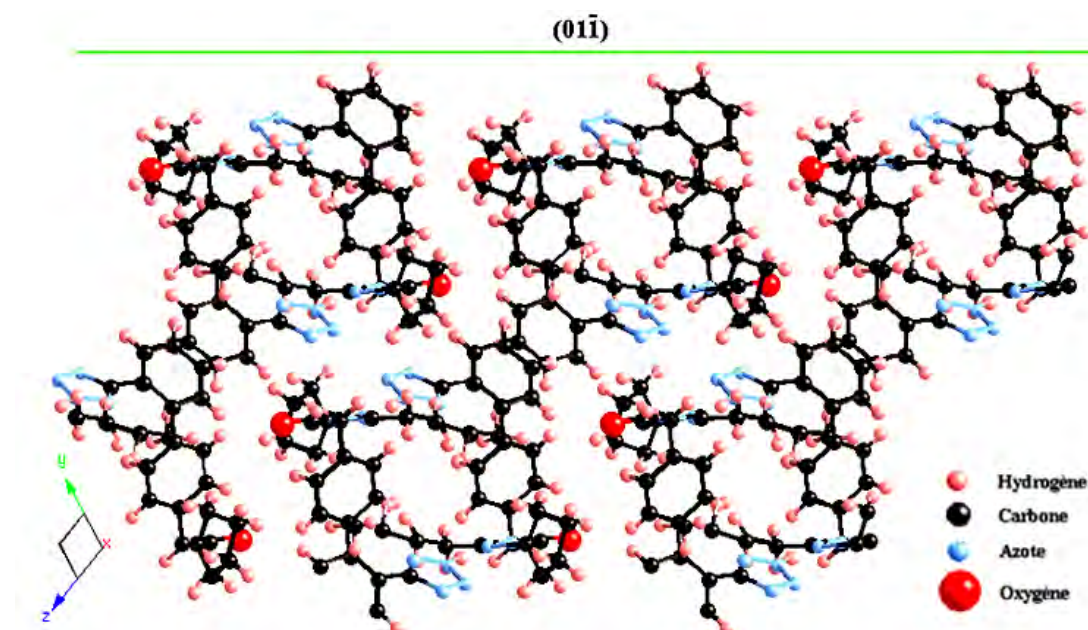


Figure 3.19. : Représentation de la face $(01\bar{1})$ vue de profil, le plan de la feuille correspond au plan (100)

Enfin nous présentons la projection dans le plan (010), la face $(10\bar{1})$ est représentée par sa trace sur la figure 3.20. Les oxygènes ne sont pas présents sur cette face, ils sont sous des atomes de carbone de la molécule d'irbesartan, les azotes quant à eux sont plus disponibles à la surface.

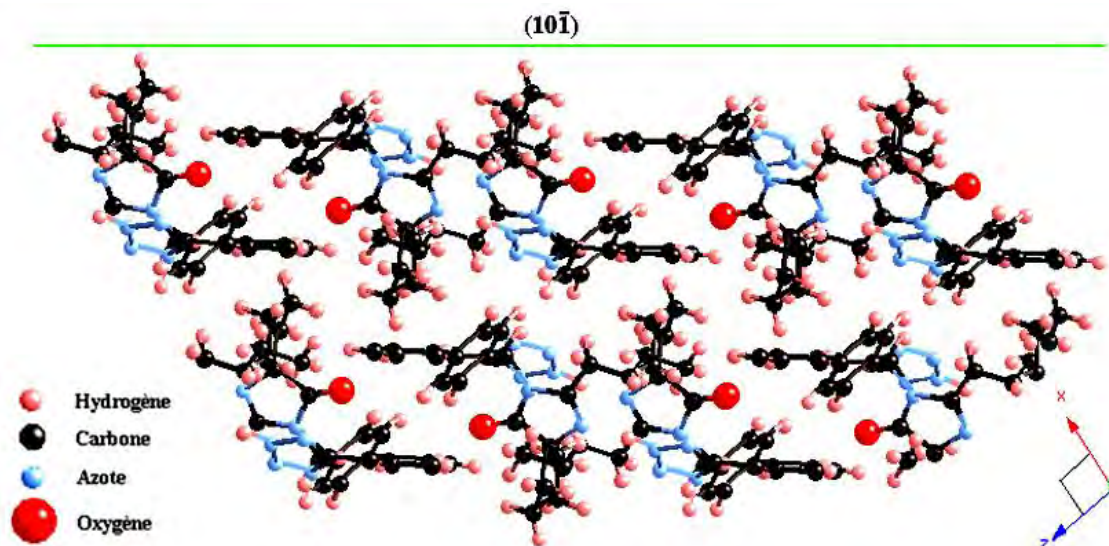


Figure 3.20. : Représentation de la face $(10\bar{1})$ vue de profil, le plan de la feuille correspond au plan (010)

De par la nature de ces faces et la densité de molécules pouvant interagir avec le solvant qui est l'eau ultra pure nous pouvons classer les faces par ordre croissant d'interaction avec le solvant. $(10\bar{1}) < (01\bar{1}) < (010) < (001)$. Le fait que l'influence de l'eau diffère selon les faces explique le faciès observé sur la figure 3.4. La face (001) est la plus développée, donc la face qui croît le plus lentement, on peut raisonnablement penser que cette croissance est ralentie par le fait que nous avons des interactions entre la surface de notre cristal et le solvant plus fortes que pour les autres faces du cristal. La face $(10\bar{1})$ est celle qui semble avoir le moins d'interaction avec l'eau, elle correspond à la face qui croît le plus vite et donc est celle qui est la moins développée.

L'intérêt de cette approche cristallographique est qu'elle permet d'une manière qualitative d'identifier les différents atomes présents à la surface de chacune des faces du cristal et par là même de prédire l'influence des molécules contenues dans le volume du réacteur, principalement le solvant, sur les différentes faces du cristal.

3.3.2 Irbesartan forme A

En ce qui concerne la forme A, l'obtention de monocristaux de taille suffisante n'étant pas possible dans les conditions de cristallisation utilisées lors du procédé industriel (eau/éthanol) du fait de l'agglomération des cristaux, nous avons décidé de travailler sur l'obtention d'un monocristal d'irbesartan forme A en présence de différents solvants et différents additifs afin de résoudre sa structure à l'aide d'une source de rayons X classique si le cristal atteint quelques centaines de μm d'épaisseur ou avec une source de rayons X synchrotron si nous obtenons des cristaux d'épaisseur de l'ordre de quelques dizaines de μm .

- *Obtention de monocristaux dans différents solvants*

Nous rappelons que la première impureté du système est le solvant, donc changer le solvant (milieu de cristallisation) est une solution à envisager pour changer le faciès des cristaux. Pour tester les effets de solvant, nous travaillons avec 4 solvants dipolaires protiques. Le choix de ces solvants provient du fait qu'irbesartan forme A doit être soluble dans le solvant.

Les solubilités dans les différents solvants à $T = 20^\circ\text{C}$ sont mesurées. Le tableau III.4 présente les différents résultats obtenus.

Tableau III.4. : Valeurs de solubilités d'irbesartan forme A dans différents solvants.

Solvant	Isopropanol	Acétone	Chloroforme	Méthanol
Solubilité (g/100g solvant)	0,28	0,40	1,31	1,67

Des essais de croissance de cristaux d'irbesartan forme A sont réalisés dans ces 4 solvants dans les conditions suivantes :

- $T = 20^\circ\text{C}$
- sursaturation (β) = 1,2
- cellule de 2 ml, milieu stagnant

Après ensemencement on observe la croissance des cristaux d'irbesartan forme A.

Les cristaux obtenus dans l'isopropanol s'agglomèrent moins et ont un faciès aciculaire moins prononcé que ceux obtenus dans les autres solvants.

Ces premiers résultats bien qu'encourageant ne nous permettent pas d'obtenir les monocristaux désirés. Nous nous sommes orientés vers l'utilisation d'additifs de cristallisation.

- Obtention de monocristaux d'irbesartan forme A en milieu additivé

Les additifs peuvent jouer un rôle au cours de la cristallisation. Ils peuvent affecter la solubilité et par conséquent la sursaturation, en interagissant avec le soluté, le solvant et le cristal. Mais d'une manière générale, tout additif qui influence la cristallisation agit par adsorption. Cette adsorption peut modifier simultanément les facteurs cinétiques et thermodynamiques mis en jeu lors de la cristallisation. La distribution des sites d'adsorption étant différente d'une face à l'autre du cristal, les additifs s'adsorbent en quantité différentes sur les différentes faces. Le ralentissement de croissance n'est donc pas le même pour toutes les faces du cristal qui ont alors un développement relatif différent pouvant entraîner des modifications de faciès voire même de morphologie par disparition ou apparition d'une ou plusieurs faces.

Nous décidons d'utiliser 5 additifs, 3 tensioactifs dont 2 cationiques et un anionique ainsi que 3 sels, le tableau III.5 présente tous les additifs que nous avons utilisés. Compte tenu des résultats obtenus avec les différents solvants nous décidons de n'utiliser que l'isopropanol.

Tableau III.5 : Présentation des additifs utilisés.

Tensioactif anionique	Tensioactif cationique				
Lauryl sulfate Sodium (LSS)	Dodécyl amine chlorure (DAC)	Dodécyl triméthyl ammonium bromide (R4NBr)	Chlorure de calcium	Iodure de potassium	Sulfate de sodium
C12H25O4SNa	C12 H25NH3Cl	C15 H34BrN	CaCl2	KI	NA2SO4

Les essais de croissance sont réalisés dans les mêmes conditions que précédemment dans l'isopropanol.

- $T = 20^{\circ}\text{C}$

- $\beta = 1,2$

La concentration en additif choisie est de 1000 ppm par rapport au solvant. On ensemence la solution et on fait croître les cristaux dans une cellule de 2 ml, en milieu stagnant.

Les résultats obtenus en présence d'additif ne sont pas concluants excepté pour le KI. L'effet d'additif est tel que les faces présentes aux extrémités voient leur croissance diminuer, ceci nous permet d'obtenir des monocristaux d'irbesartan certes toujours à faciès aciculaire mais cette fois-ci de 25 μm d'épaisseur pour des longueurs de l'ordre de 500 μm , un monocristal d'irbesartan est présenté sur la figure 3.21.



Figure 3.21. : Monocristal d'irbesartan sous forme A, obtenu dans l'isopropanol + 1000 ppm KI.

- Résolution de la structure d'irbesartan forme A

Avec des cristaux de 25 μm d'épaisseur nous ne pouvons pas résoudre la structure en utilisant les sources classiques de diffraction de rayons X. Nous optons donc pour une résolution de la structure en utilisant les rayonnements plus puissants du synchrotron. Grâce à une collaboration avec Ake Kvick, (ESRF, Grenoble), la structure de l'Irbesartan forme A a été résolue. L'irbesartan forme A cristallise dans un système trigonal de type R-3, les paramètres de maille sont : $a = b = 37,09\text{\AA}$, $c = 9,65\text{\AA}$, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$. Les coordonnées fractionnaires relatives à la maille des différents atomes sont données dans l'annexe II. La maille élémentaire est constituée de 18 molécules d'irbesartan forme A dont 6 forment l'unité asymétrique de la maille, il est très rare de trouver de tels systèmes pour des molécules organiques de petite taille.

- Indexation

Les monocristaux d'irbesartan forme A sont petits (25 μm de large) et ont un faciès aciculaire. Ceci ne nous permet pas d'indexer le cristal en utilisant un goniomètre optique. Nous décidons donc d'indexer l'irbesartan forme A en utilisant la Loi de Bravais-Friedel-Donnay-Harker (BFDH) qui est énoncée en annexe III. La morphologie obtenue à partir des considérations géométriques énoncées par la Loi BFDH est donnée sur la figure 3.22. Afin de comparer la morphologie BFDH à celle obtenue expérimentalement nous présentons sur la figure 3.23 un cristal d'irbesartan forme A obtenue expérimentalement.

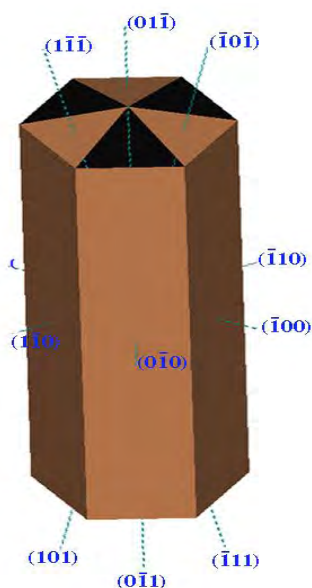


Figure 3.22. : Cristal d'irbesartan forme A
indexé en utilisant la loi BFDH
(Logiciel Genmol)

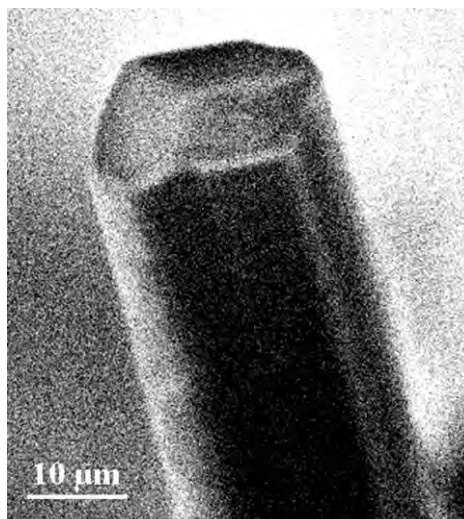


Figure 3.23. :Cristal d'irbesartan forme A
obtenu expérimentalement
(Photographie MEB)

Nous remarquons que la morphologie BFDH est proche de celle observée. Nous obtenons dans les deux cas un cristal à faciès aciculaire. Par contre seulement trois faces sur les six sont présentes à l'extrémité du cristal obtenu expérimentalement. Etant donné que les six faces de l'extrémité du cristal indexé appartiennent à la même forme cristalline nous considérons que la morphologie prédite par la Loi BFDH est en accord avec celle obtenue expérimentalement. Nous estimons que l'irbesartan forme A est indexé. Nous pouvons maintenant représenter les différentes faces de notre cristal d'irbesartan forme A.

- Etude de la chimie de surface des cristaux d'irbesartan forme A

Maintenant que nous avons indexé notre cristal d'irbesartan forme A, nous disposons de tous les éléments cristallographiques pour étudier la chimie des surfaces de nos cristaux.

Nous utilisons toujours le logiciel CrystalMaker pour générer un cristal de plusieurs milliers d'atomes. Nous pouvons ainsi observer l'empilement des molécules formant le cristal.

Dans un premier temps, nous présentons sur la figure 3.24 un cluster d'irbesartan forme A (obtenu avec le Logiciel Genmol). Le cluster correspond à l'unité asymétrique de la maille qui est en fait l'unité de croissance d'irbesartan forme A. Il est composé de 6 molécules d'irbesartan forme A. Nous remarquons que la cohésion de l'unité de croissance provient du fait qu'il y a des liaisons H intermoléculaires le long de l'axe cristallographique c.

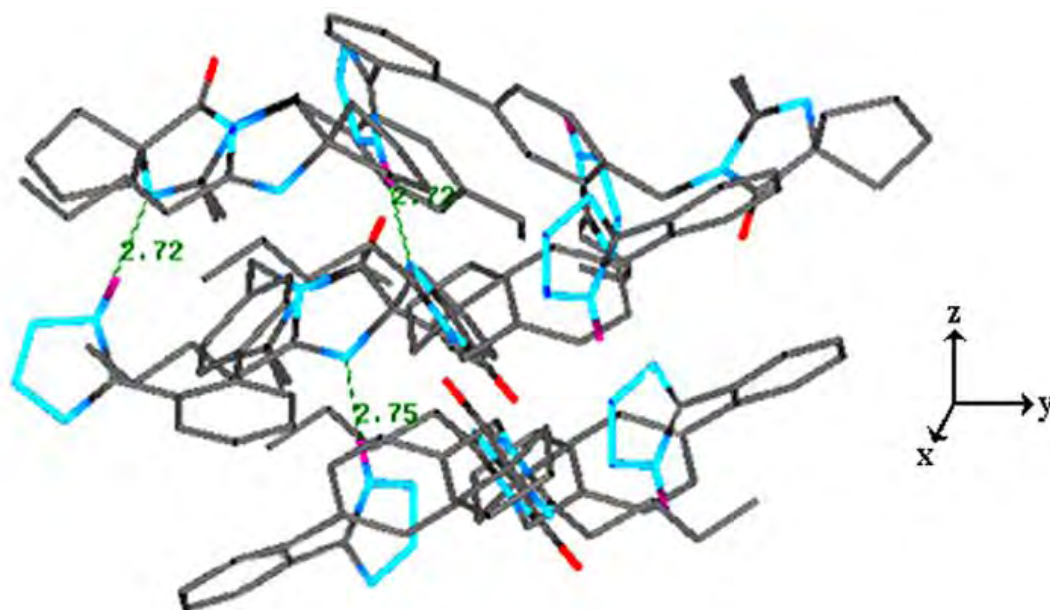


Figure 3.24. : Représentation d'un cluster d'irbesartan forme A

Nous présentons maintenant une projection selon l'axe cristallographique c (fig. 3.25). Cette projection met en évidence l'existence de canaux de 9Å de diamètre à l'intérieur de la structure du cristal. Nous pouvons voir que les chaînes aliphatiques de la molécule d'irbesartan forme A sont à l'intérieur des canaux, nous pouvons donc dire que les canaux sont hydrophobes.

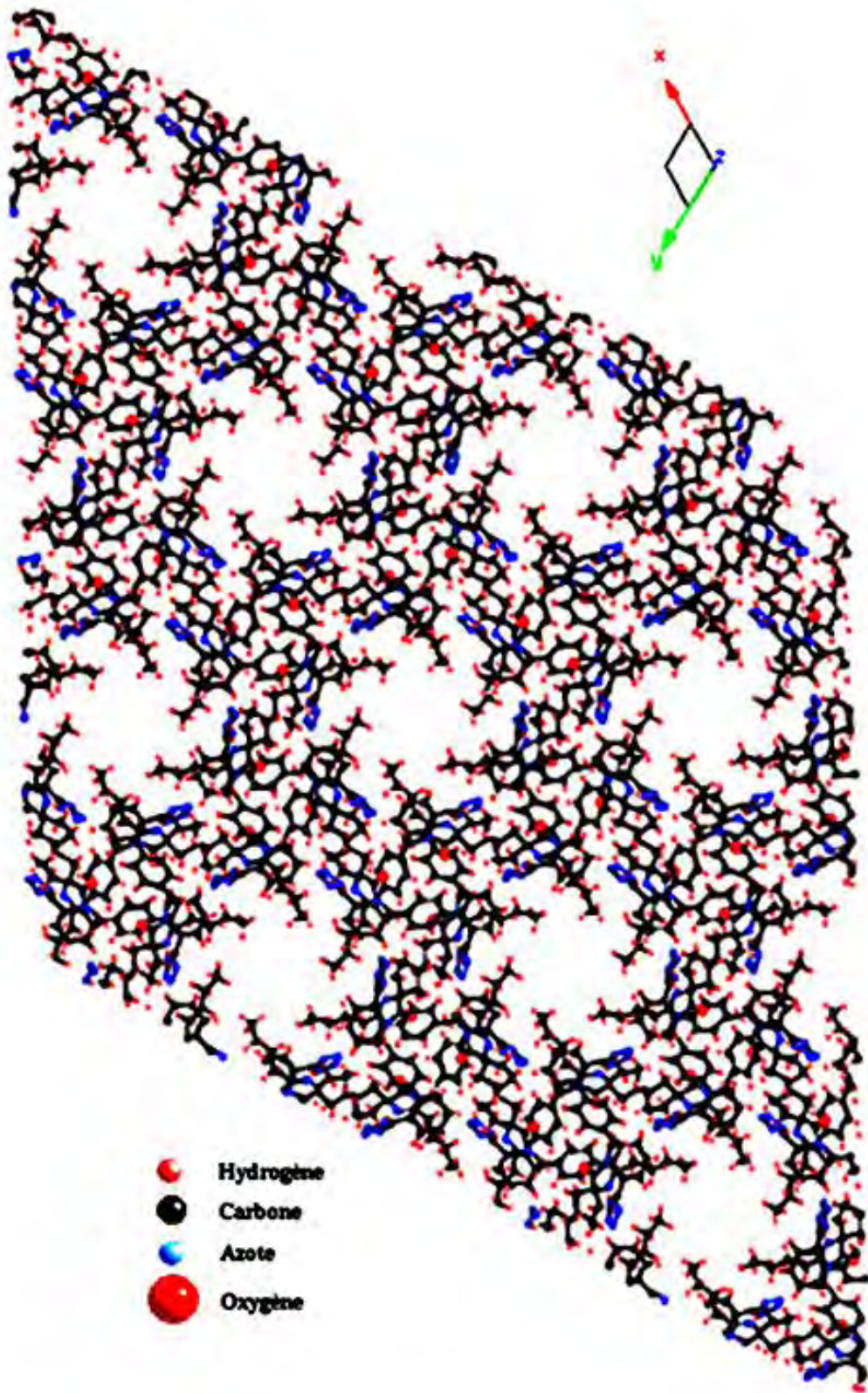


Figure 3.25. : Représentation de la projection dans le plan de la face (001)

Maintenant nous présentons sur la figure 3.26 une coupe selon l'axe cristallographique c d'un canal. Sur cette figure nous avons représenté les 6 grandes faces latérales formant un cristal d'irbesartan forme A, (110) , $(\bar{1}00)$, $(0\bar{1}0)$, $(1\bar{1}0)$, (100) et (010) .

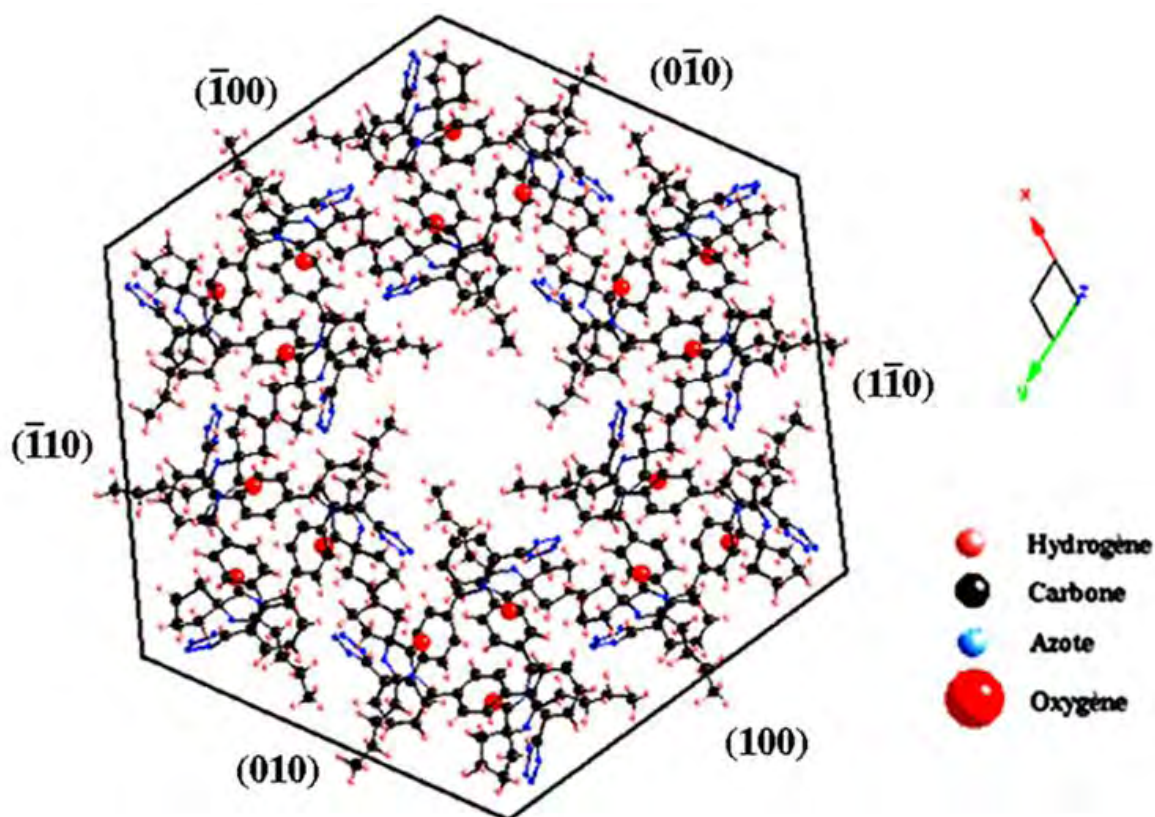


Figure 3.26. : Représentation d'un canal ainsi que les faces latérales d'un cristal d'irbesartan forme A, les faces indiquées sur cette représentation sont perpendiculaires au plan de la feuille, le plan de la feuille représente la face (001) .

Comme vous pouvez le voir il n'y a qu'une seule chimie de surface pour toutes les faces présentées.

Sur la figure 3.27 nous présentons une projection de la face (001) où la face latérale $(1\bar{1}0)$ est représentée par sa trace. Nous pouvons voir les atomes présents à la surface de cette face, Nous constatons qu'aucun atome d'oxygène est présent à la surface, quelques cycles azotés et surtout beaucoup de chaînes et groupements aliphatiques sont à la surface. Ceci nous montre que les faces latérales sont quasiment hydrophobes. Etant donné que les faces latérales représentent la majorité de la surface du cristal en milieu aqueux les cristaux d'irbesartan sous forme A vont avoir tendance à "fuir" l'eau. Ceci pourrait expliquer la tendance marquée à l'agglomération des cristaux de la forme A.

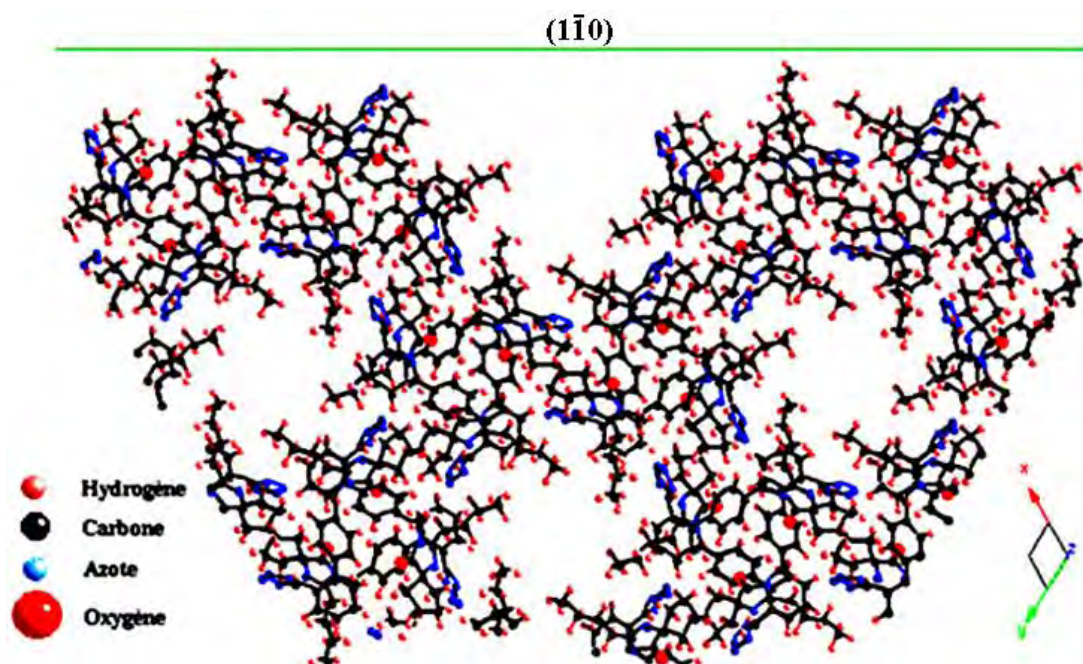


Figure 3.27. : Représentation de la face $(1\bar{1}0)$ vue de profil, le plan de la feuille correspond au plan (001)

Après nous être intéressé aux faces latérales, nous allons nous intéresser aux faces présentes aux extrémités. La figure 3.28 nous présente la projection de la face (001) , la face $(01\bar{1})$ est représentée par sa trace. Nous pouvons remarquer qu'à la surface de cette face des atomes d'oxygène ainsi que des cycles azotés existent. De telles faces sont hydrophiles. Nous remarquons la présence des atomes d'hydrogène du cycle azoté, cet hydrogène est disponible pour former une liaison hydrogène avec un azote d'un cluster.

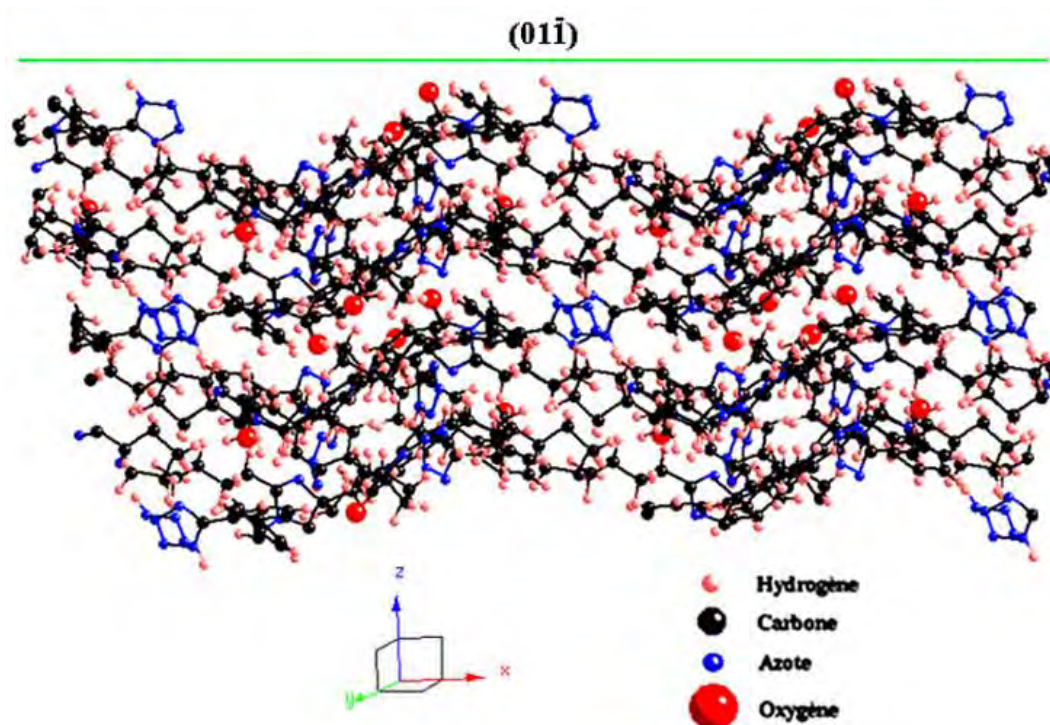


Figure III.28. : Représentation de la face $(01\bar{1})$ vue de profil.

3.3.3. Chlorhydrate d'amiodarone

- *Obtention d'un monocrystal*

Le solvant choisi est le méthanol. La solubilité à $T = 20^{\circ}\text{C}$ étant égale à 100 g/l, on décide de travailler à sursaturation supérieure à $\beta = 1,5$ puis en contrôlant la température nous faisons nucléer des cristaux d'amiodarone, ensuite nous nous plaçons à sursaturation faible ($\beta < 1,2$) afin de contrôler la croissance et ainsi obtenir des monocristaux de qualité. Sur la figure 3.29 nous présentons un monocrystal d'amiodarone. Le cristal mesure 300 μm de large. Ce cristal d'amiodarone est une plaquette dont la taille est suffisante pour déterminer la structure.

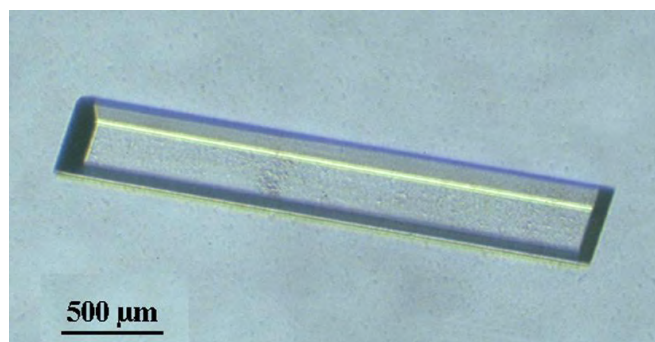


Figure 3.29 : Monocrystal d'amiodarone obtenu dans le méthanol

- *Obtention de la structure du chlorhydrate d'amiodarone*

Après les tests sur diffractomètre Inel CPS120 nous nous rendons compte de la qualité des cristaux obtenus. Le cristal diffracte suffisamment, nous pouvons déterminer la structure, les données sont traitées à l'aide du logiciel Genmol. Le chlorhydrate d'amiodarone cristallise dans un système monoclinique de type $P2_1/a$ dont les paramètres de maille sont :

$$a = 9.075\text{\AA}, b = 16.987\text{\AA}, c = 17.026\text{\AA}, \alpha = 90^{\circ}, \beta = 98.34^{\circ}, \gamma = 90^{\circ}$$

Les coordonnées fractionnaires sont données en annexe IV.

Maintenant que nous avons déterminé la structure, il nous faut identifier les différentes faces de celui-ci. Pour cela on mesure les angles entre les différentes faces de notre cristal avec un goniomètre optique et on indexe celles ci par comparaison avec les angles calculés entre toutes les faces possible. Les résultats sont donnés sur la figure 3.30.

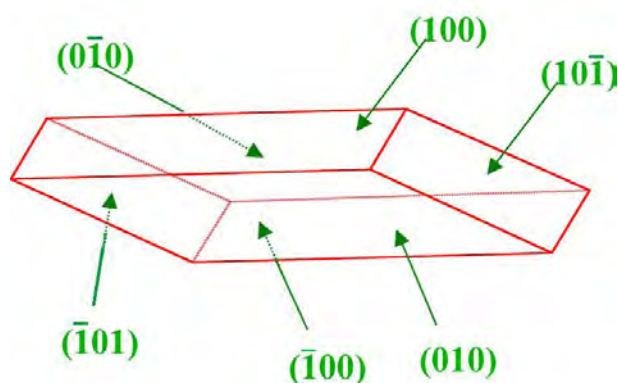


Figure 3.30 : Cristal de chlorhydrate d'amiodarone indexé

Maintenant, le cristal est indexé, nous allons pouvoir étudier la chimie de surface des cristaux d'amiodarone.

- Etude de la chimie de surface du chlorhydrate d'amiodarone

A l'aide du logiciel CrystalMaker nous allons représenter les trois types de face des cristaux d'amiodarone. Dans un premier temps nous présentons sur la figure 3.31 la face (010) qui est la plus développée. Nous notons la présence d'oxygène à la surface, nous pouvons aussi remarquer que le chlore, positionné près de l'azote de l'amine quaternaire chargé positivement du fait des interactions entre ces deux atomes, n'est pas à la surface mais dans la structure du cristal.

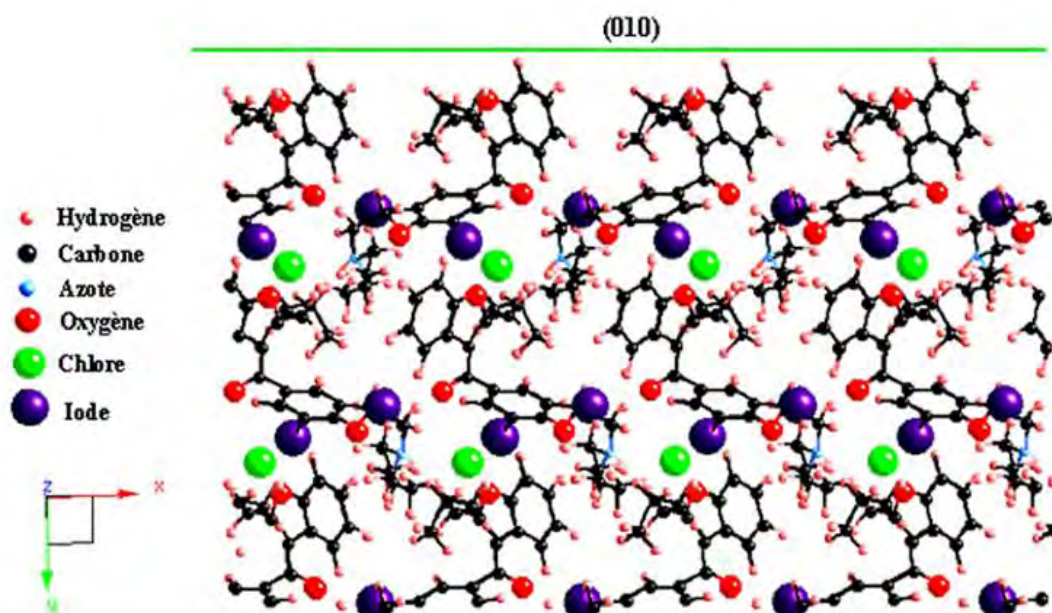


Figure 3.31 : Représentation de la face (010) vue de profil, projection dans le plan (001).

Dans un deuxième temps nous présentons la face (100) sur la figure 3.32. Nous pouvons voir la présence du chlore à la surface de la face (100), des atomes d'oxygène et d'iode sont aussi présents à la surface.

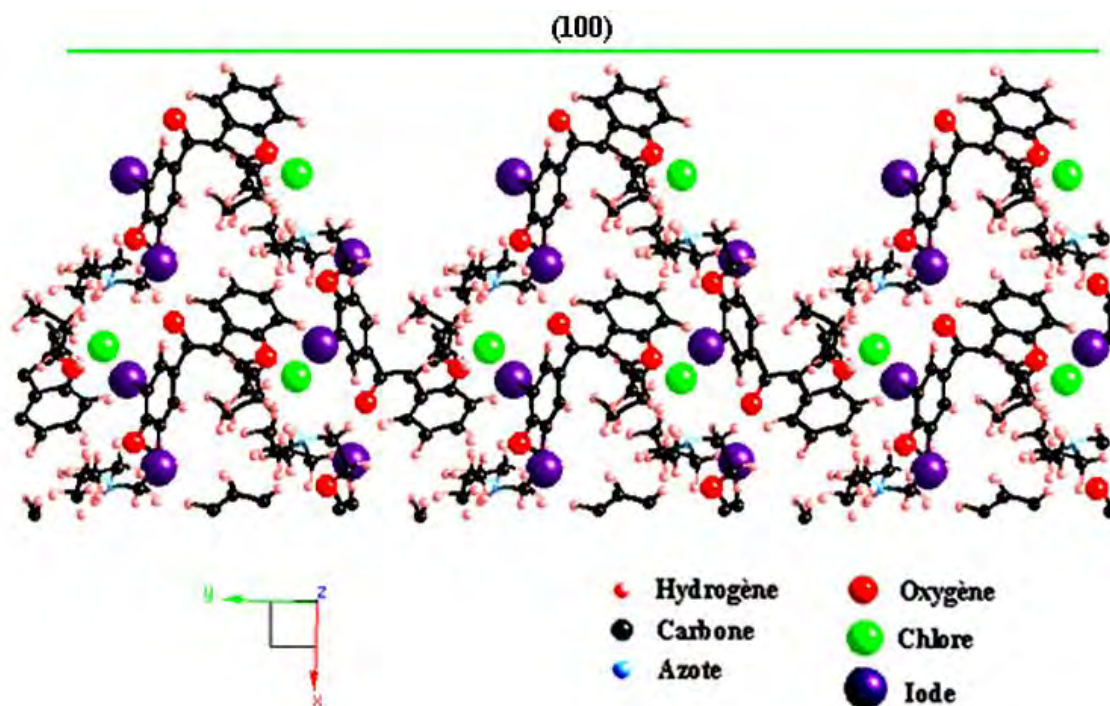


Figure 3.32. : Représentation de la face (100) vue de profil, projection dans le plan (001).

Enfin sur la figure 3.33 nous représentons la face $(\bar{1}01)$ vue de profil. Nous pouvons remarquer la présence à la surface des atomes de chlore tout comme des atomes d'iode et d'oxygène.

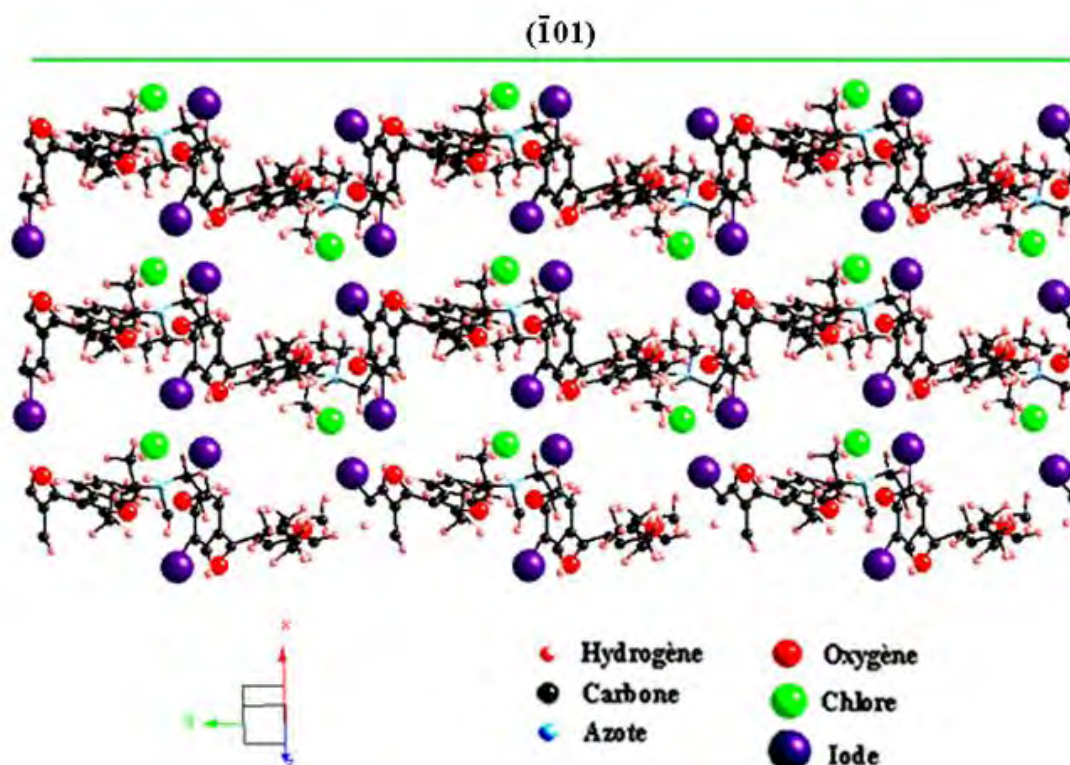


Figure 3.33 : Représentation de la face $(\bar{1}01)$ vue de profil, projection dans le plan (101).

Etant donné que nous sommes en présence d'un chlorhydrate, la position de l'atome de chlore interagissant avec l'azote de l'amine quaternaire de la molécule d'amiodarone nous donne des informations quant au comportement des différentes faces au contact du solvant qui est l'eau ultra pure. Plus cet atome de chlore sera accessible à la surface plus la face en question devrait croître ou se dissoudre facilement. Aux vues des trois représentation des faces nous comprenons pourquoi nous obtenons un faciès tel qu'il est donné sur la figure 3.29 avec une grande face (010) à croissance lente et des faces (100) et ($\bar{1}01$) de plus en plus petites car elles croissent plus rapidement.

IV. ETUDE CINÉTIQUE DU SYSTÈME IRBESARTAN FORME A - EAU

Après avoir caractérisé les différents principes actifs que nous voulons étudier il nous a fallu mettre au point un dispositif expérimental. L'objectif du travail de thèse étant d'étudier la dissolution de principes actifs sous forme de poudre, nous utilisons des techniques d'analyse de concentration de principe actif en solution. Une fois le dispositif expérimental et les techniques d'analyse présentées nous allons aborder l'étude de la transition de phase de l'irbesartan. Dans le chapitre III, nous avons montré l'existence de deux formes pseudo-polymorphiques d'irbesartan. La forme que nous voulons étudier en dissolution est la forme A dite métastable. Lorsque nous allons mettre en solution (eau ultra pure) cette forme métastable plus soluble que la forme stable B nous allons la dissoudre. Au bout d'un certain temps nous allons sursaturer la solution en forme B, celle-ci va donc nucléer puis va croître. Ces phénomènes de dissolution, nucléation et croissance vont être observés, nous allons pouvoir présenter dans ce chapitre une étude qualitative de l'influence de paramètres physiques sur ces phénomènes représentant la transition de phase de l'irbesartan forme A en irbesartan forme B.

4.1. Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental a été conçu dans le but de suivre le signal de dissolution d'une poudre dans l'eau, tout en mesurant l'influence sur la dissolution des paramètres suivants; la sousaturation, la température, l'agitation ainsi que la concentration massique de cristaux.

Dans cette partie, nous allons présenter le montage expérimental avec ses différents équipements ainsi que la technique d'analyse choisie comme étant la plus adaptée à notre étude.

4.1.1. Montage expérimental

Le montage utilisé pour suivre la dissolution de principes actifs est constitué, comme le montre la figure 4.1, d'un dissolvant ou cristalliseur thermostaté de 800ml dimensionné de manière à contrôler l'hydrodynamique, ce dissolvant est rempli de solvant de dissolution (l'eau ultra pure) et de cristaux du principe actif à étudier. Nous utilisons ensuite deux techniques analytiques afin d'enregistrer les variations de concentration de principe actif dissout dans le solvant.

La première technique est la conductivité. Une cellule de conductivité de type Tacussel XE110 à géométrie ouverte, de constante de cellule égale à 0,57, est plongée directement dans la solution du dissolvant. Grâce à un conductimètre Métrohm 712 nous enregistrons un signal conductimétrique correspondant à la mobilité des ions présents en solution. Celui-ci est transmis à un ordinateur équipé d'un logiciel (RTGDAS) permettant de traiter les données et ainsi d'obtenir les cinétiques de dissolution.

La deuxième technique utilisée est la spectrophotométrie UV Visible (Shimadzu UV-2401PC). On fait circuler le solvant de dissolution préalablement filtré à travers une cellule de mesure à circulation. On enregistre alors l'absorbance des molécules de principe actif dissoutes dans le solvant, cette absorbance est proportionnelle à la concentration en principe actif pour des valeurs comprises entre 0 et 3 unités d'absorbance. La solution ainsi analysée est ensuite replongée dans le dissolvant, le pompage du solvant est réalisé grâce à une pompe péristaltique Gilson Minipuls 3. Le signal enregistré est traité par un ordinateur, on obtient ainsi les cinétiques de dissolution du principe actif.

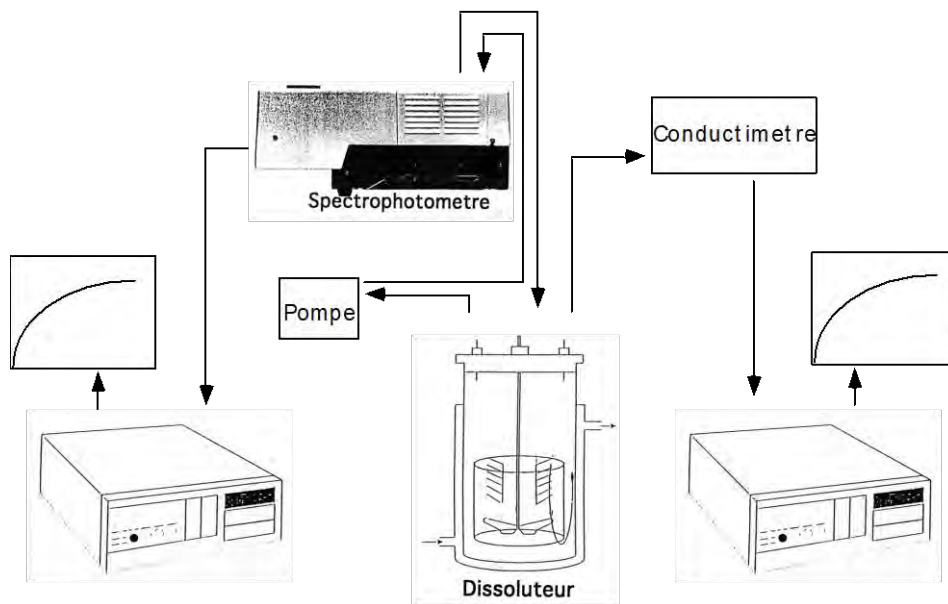


Figure 4.1. : Schéma du montage expérimental

4.1.2. Le dissoluteur

Le dissoluteur (fig.4.2) a été conçu au laboratoire. Il est en verre afin d'avoir un contrôle visuel de la suspension, et éviter les interactions entre dissoluteur et solution (collage des particules solides, ou dépôt de ces particules), il est constitué d'un mobile d'agitation (fig.4.3) de type hélice Mixel TT et de contre pales qui évitent les phénomènes de vortex. L'agitateur Mixel TT que nous utilisons permet d'obtenir un milieu moins cisailant que les autres types d'agitateur. Le dissoluteur que nous avons utilisé contient 800 ml de solution.

Les nombres géométriques caractérisant le dissoluteur sont :

$$\begin{aligned} h/D &= 0,57 \\ w/D &= 0,10 \\ H/D &= 1,10 \\ c/H &= 0,30 \end{aligned}$$

avec D le diamètre intérieur du dissoluteur, h le diamètre de l'hélice, w la largeur des contre pales et c la distance entre l'hélice et le fond du cristalliseur.

La géométrie a été étudiée afin d'obtenir une suspension homogène, c'est-à-dire avoir un régime turbulent établi à des vitesses de rotation les plus faibles possibles. Avec les conditions indiquées ci-dessus, nous nous trouvons aussi dans le cas où la vitesse de circulation de la suspension (flux descendant) est à peu près égale à celle qui est à l'intérieur des contre pales (flux ascendant).

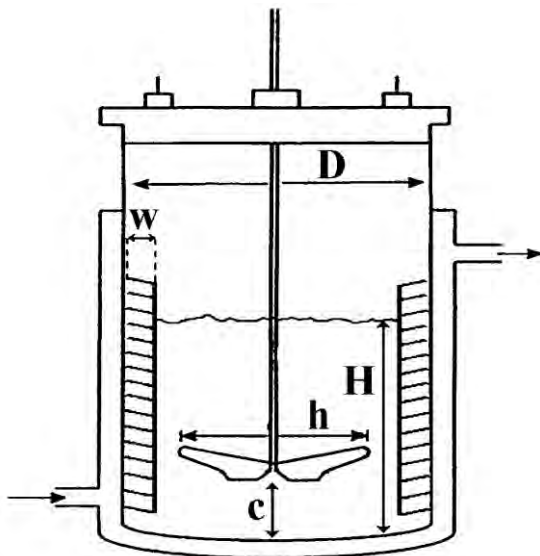


Figure 4.2. : Schéma du dissoluteur

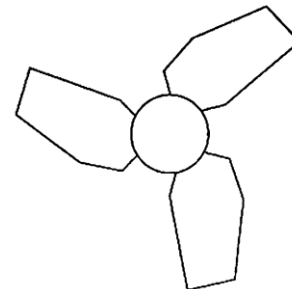


Figure 4.3. : Hélice Mixel TT

4.1.3. La conductivité dans le système Irbesartan – eau

La conductivité est la méthode qui a été choisie car cette technique de mesure nous permet de suivre in situ et en continu le processus de dissolution.

Lorsqu'on applique un champ électrique \vec{E} (V. cm⁻¹) à une solution électrolytique, les ions i qu'elle contient sont soumis à une force \vec{F} , [Benoit et al, 1976],[Kortum et al.1965] et [Atkins, 1982].

$$\vec{F} = z_i \bar{e} \vec{E} \quad (4.1)$$

où : z_i est la valence de l'ion i et \bar{e} (C) est la charge de l'électron

Selon le signe de leur charge, ces ions se déplacent soit vers l'anode soit vers la cathode. Très vite, ce déplacement se fait à vitesse constante à cause des forces de frottement de l'ion avec les molécules environnantes. La vitesse de migration \vec{v}_i (cm.s⁻¹) qui en résulte est proportionnelle à la force appliquée \vec{F} et est inversement proportionnelle à la "résistance visqueuse" R_i (Pa.cm.s) de l'ion.

$$\vec{v}_i = \frac{\vec{F}}{R_i} \quad (4.2)$$

D'après la loi de Stokes, pour un ion de rayon r_i (cm) placé dans une solution de viscosité dynamique \dot{U} (Pa.s), R_i s'écrit :

$$R_i = 6 \Pi \dot{U} r_i \quad (4.3)$$

d'où il ressort que :

$$\vec{v}_i = \frac{z_i \bar{e}}{6 \Pi \eta r_i} \vec{E} \quad (4.4)$$

On définit alors la mobilité absolue μ_i (cm² V⁻¹ s⁻¹) comme la vitesse limite atteinte par l'ion i dans un champ électrique d'intensité égale à l'unité

$$\mu_i = \frac{z_i \bar{e}}{6 \Pi \eta r_i} \quad (4.5)$$

Considérons maintenant un électrolyte simple se dissociant en deux types d'ions uniquement, c'est-à-dire n^+ cations de valence z^+ et n^- anions de valence z^- . Soit c (mol/cm³) la concentration de cet électrolyte dans une solution dont la forme est celle d'un parallélépipède de section S (cm²) et de largeur l (cm), fermé aux extrémités par deux plaques métalliques faisant office d'électrodes. En

appliquant une différence de potentiel V dans ce volume, on crée un champ électrique uniforme \vec{E} ($V\text{ cm}^{-1}$) :

$$|\vec{E}| = \frac{V}{l} \quad (4.6)$$

Si les concentrations en cations et en anions sont respectivement c^+ et c^- (mol/cm^3), les nombres de cations et d'anions traversant un plan donné d'aire S , par seconde, sont respectivement $N_A c^+ v^+ S$ et $N_A c^- v^- S$.

L'intensité I (A) traversant l'électrolyte s'écrit donc :

$$\begin{aligned} \vec{I} &= \bar{e} S N_A (c^+ \vec{v}^+ z^+ + c^- \vec{v}^- |z^-|) \\ \vec{I} &= \bar{e} S N_A (c^+ \mu^+ z^+ + c^- \mu^- |z^-|) \vec{E} \end{aligned} \quad (4.7)$$

La densité du courant reçu par les électrodes est \vec{J} ($\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$) = \vec{I}/S ,

$$\vec{J} = \vec{I}/S$$

D'après l'équation 4.7 on peut écrire

$$J = \bar{e} N (c^+ \mu^+ z^+ + c^- \mu^- |z^-|) E \quad (4.8)$$

On remarque que la densité du courant est proportionnelle au champ électrique émis, le coefficient de proportionnalité Γ ($\text{Ohm}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) est défini comme la conductivité spécifique de la solution.

$$\Gamma = \bar{e} N (c^+ \mu^+ z^+ + c^- \mu^- |z^-|) \quad (4.9)$$

Si la dissociation de l'électrolyte est complète :

$$c^+ = n^+ c \text{ et } c^- = n^- c$$

En outre, comme l'électrovalence n_e de la solution est :

$$n_e = n^+ z^+ = n^- z^-$$

l'équation peut se mettre sous la forme :

$$\Gamma = c N_A \bar{e} n_e (\mu^+ + \mu^-) \quad (4.10)$$

Si la dissociation n'est pas complète, on peut introduire le degré de dissociation α , rapport du nombre de molécules dissociées au nombre total de molécules :

$$\Gamma = \alpha c N_A \bar{e} n_e (\mu^+ + \mu^-) \quad (4.11)$$

On appelle alors conductivité équivalente (Λ_c) la conductivité d'une solution hypothétique qui contiendrait un équivalent gramme d'électrolyte :

$$\Lambda_c = \frac{\Gamma}{c n_e} \alpha N_A \bar{e} (\mu^+ + \mu^-) \quad (4.12)$$

L'équation 4.11 nous montre que, dans un domaine de concentration où les mobilités et le degré de dissociation sont constants, il y a proportionnalité directe entre la conductivité spécifique de la solution et la concentration de l'électrolyte dissout. En réalité, les mobilités ioniques varient avec la concentration du fait des interactions ioniques. Quant au degré de dissociation α , il varie beaucoup ou peu selon que l'électrolyte est fort ou faible.

4.2. Mesures de conductivité de l'Irbesartan

Dans cette partie, nous présentons les premiers résultats de suivi de la dissolution d'une poudre d'irbesartan forme A à l'aide de la technique de conductimétrie.

Dans un premier temps, nous nous attachons à l'aspect qualitatif des valeurs de conductivité ensuite nous abordons l'aspect quantitatif avec l'élaboration de la droite d'étalonnage du signal conductimétrique puis nous validerons le tout en présentant l'évolution de la conductivité avec la quantité de cristaux en solution.

- Relevé conductimétrique type

Nous rappelons que l'échantillon d'irbesartan forme A utilisé se présente sous la forme d'une poudre, ce produit est peu soluble dans l'eau (11 mg/l). Nous décidons de dissoudre dans un premier temps des quantités faibles d'irbesartan forme A. Ainsi nous présentons le relevé de dissolution de 2,5 mg/l d'IA dans les conditions opératoires :

$$T = 40^\circ\text{C}$$

$$N = 300 \text{ rpm}$$

Le relevé conductimétrique type est donné sur la figure 4.4. Sur ce relevé, une mesure de conductivité a été faite toute les 5 secondes, nous obtenons ainsi un suivi de conductimétrie qui peut être défini comme étant continu. Nous pouvons remarquer que nous travaillons dans des gammes de mesures de l'ordre du microSiemens ce qui est très faible, ceci vient bien sûr du fait que le principe est peu soluble donc de faibles quantités d'irbesartan se solubilisent. Afin que le signal soit interprétable il faut remonter aux valeurs de concentration du principe actif dissout, pour cela il faut réaliser un étalonnage.

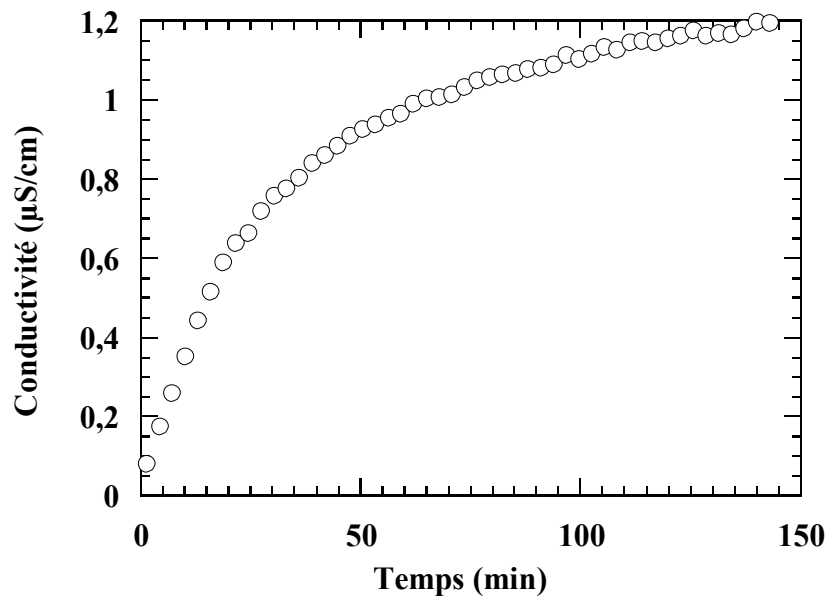


Figure 4.4. : Relevé conductimétrique de la dissolution de 2,5mg/l d'irbesartan forme A

- Droite d'étalonnage

La droite d'étalonnage a été obtenue en dissolvant différentes masses d'irbesartan forme A dans notre réacteur de dissolution thermostaté à 40°C et en notant à chaque fois la valeur maximale de conductivité. La courbe d'étalonnage présentée sur la figure 4.5 nous montre la linéarité du signal conductimétrique avec la concentration dissoute d'irbesartan forme A. Nous pouvons maintenant à partir d'un relevé conductimétrique représentant la dissolution d'irbesartan forme A, remonter au relevé de concentration d'irbesartan forme A dissout en solution.

Comme nous pouvons voir sur la figure 4.5, l'étalonnage n'a pas pu être réalisé que pour des concentrations inférieures à la solubilité de la forme B car au-delà de ces concentrations on nucléé la forme B puis les cristaux d'irbesartan vont croître et l'étalonnage du signal s'en retrouve perturbé.

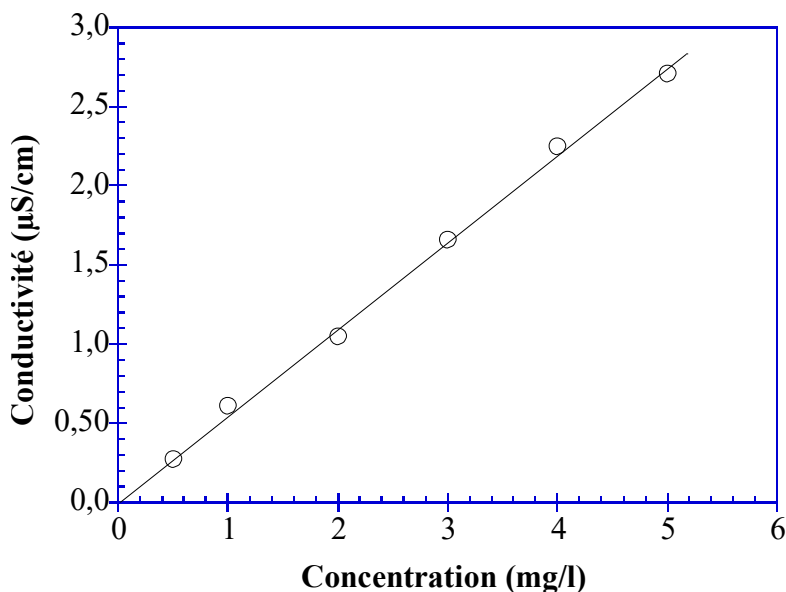


Figure 4.5. : Droite d'étalonnage du signal conductimétrique

- Effet des cristaux en suspension sur le signal conductimétrique

Il convient de rappeler que la technique qui nous permet de suivre la dissolution de l'irbesartan en solution est une technique de suivi in situ et en continu, il est important de vérifier que la présence de cristaux d'irbesartan en solution n'affecte pas le signal issu de la cellule elle-même plongée en permanence dans le volume de la solution. Pour cela nous dissolvons une quantité d'IA supérieure à la solubilité puis nous notons la valeur de conductivité obtenue en fin d'expérience avant de rajouter différentes quantités d'irbesartan forme A puis d'attendre la stabilisation du signal, la valeur obtenue en fin d'expérience est égale à 3,05 µS/cm, cette valeur correspond à la solubilité de l'irbesartan forme B. L'irbesartan forme A s'est dissout puis la forme stable de l'irbesartan, la forme B a nucléée puis croît jusqu'à atteindre sa valeur de solubilité. Lorsque nous rajoutons à la solution qui est à l'équilibre avec la forme B de plus en plus de cristaux nous obtenons les résultats présentés sur la figure 4.6. Le signal conductimétrique en fin d'expérience a peu évolué, dans une gamme de concentration étudiée de 120 mg le signal a évolué de 1,2%, ce qui montre que la présence de cristaux dans le volume de la solution ne perturbe pas notre signal conductimétrique, dans le domaine de notre étude.

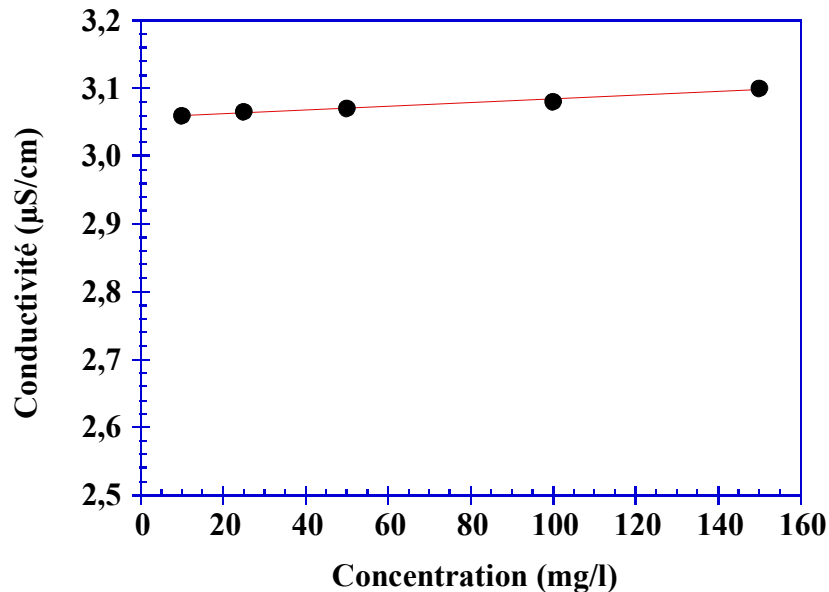


Figure 4.6. : Variation du signal conductimétrique avec la masse de cristaux mis en suspension

Il apparaît que le choix de la technique conductimétrique de suivi in situ et en continu de la dissolution de principe actif est bien adapté, cependant il nous faut valider ces résultats par l'utilisation d'une autre technique d'analyse.

4.3. Validation des mesures de conductivité par la technique de spectrophotométrie UV-visible

L'intérêt d'utiliser la technique de spectrophotométrie UV-visible vient du fait qu'elle est complémentaire à la technique de conductimétrie. En effet, la conductivité permet de mesurer des mobilités ioniques résultant du processus de dissolution tandis que la spectrophotométrie UV Visible permet d'avoir un signal provenant directement de la molécule de principe actif. On peut noter aussi que la conductivité présente l'avantage d'être une méthode de mesure in situ et en continu de la dissolution, la cellule de conductivité étant plongée directement dans le volume de dissolution, tandis que l'analyse UV se fait en ligne.

Il nous faut tout d'abord connaître le maximum d'absorption de notre principe actif, c'est-à-dire la longueur d'onde à laquelle l'irbesartan forme A en solution absorbe la lumière. Pour cela nous faisons un spectre d'absorption dans la gamme de longueur d'onde (λ) 190-400nm. Cette gamme correspond à la zone d'absorption de la plupart des principes actifs. Sur la figure 4.7 est

représenté le spectre d'irbesartan forme A. Nous pouvons noter que le spectre d'absorption d'irbesartan forme A présente un maximum à $\lambda = 203$ nm.

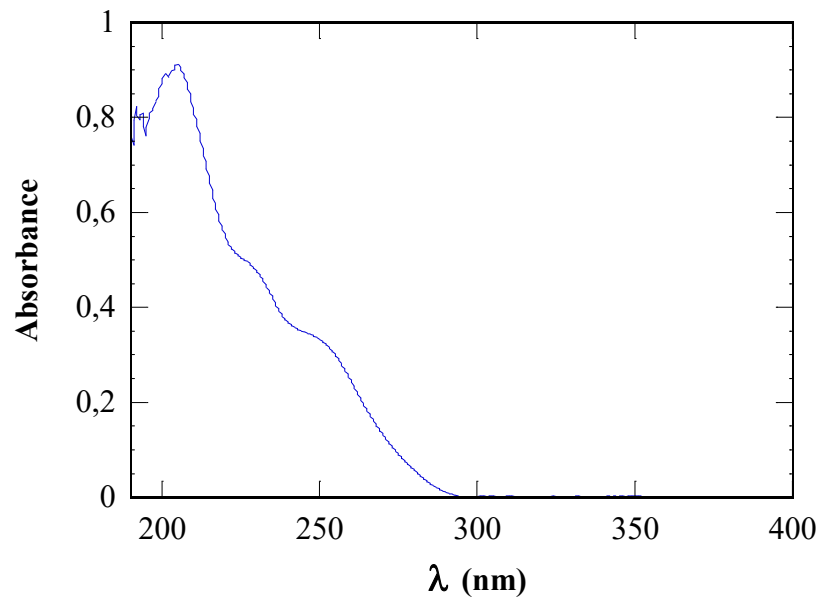


Figure 4.7. : Spectre d'absorbance de l'Irbesartan forme A

Pour l'étude cinétique, nous réglons la longueur d'onde du spectrophotomètre à 203nm, nous mesurons ensuite l'absorbance dans la cellule à circulation à cette longueur d'onde en fonction du temps d'avancement de la dissolution de 2mg/l d'irbesartan forme A, nous obtenons la courbe cinétique de la figure 4.8. L'augmentation d'absorbance correspond à l'augmentation de concentration d'irbesartan forme A solubilisé dans le solvant.

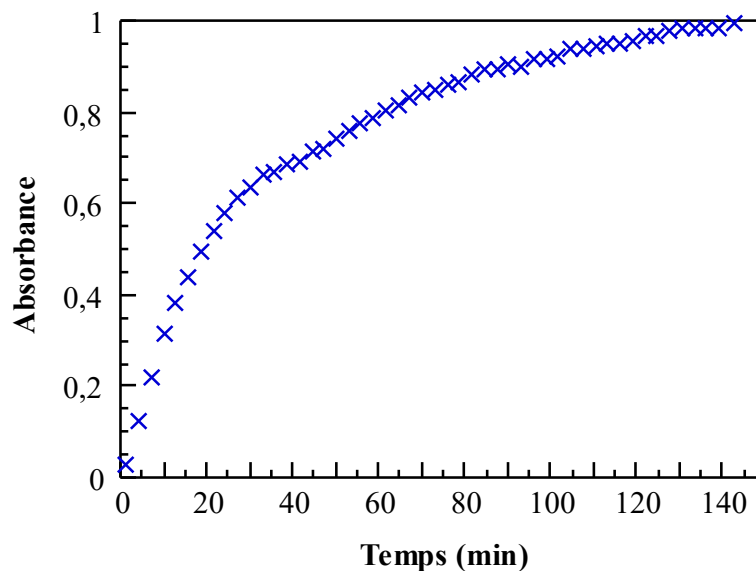


Figure 4.8. : Relevé spectrophotométrique représentant la cinétique de dissolution de 6mg/l d'irbesartan forme A

Maintenant que nous avons un signal qualitatif de l'évolution de la concentration, il nous faut obtenir la courbe d'étalonnage pour remonter au signal quantitatif (concentration).

- Courbe d'étalonnage

La courbe d'étalonnage obtenue en dissolvant différentes masses d'irbesartan forme A à $T = 40^{\circ}\text{C}$ est présentée sur la figure 4.9. Tout comme la technique de conductivité nous avons une correspondance linéaire entre l'absorbance et la concentration en principe actif dissout.

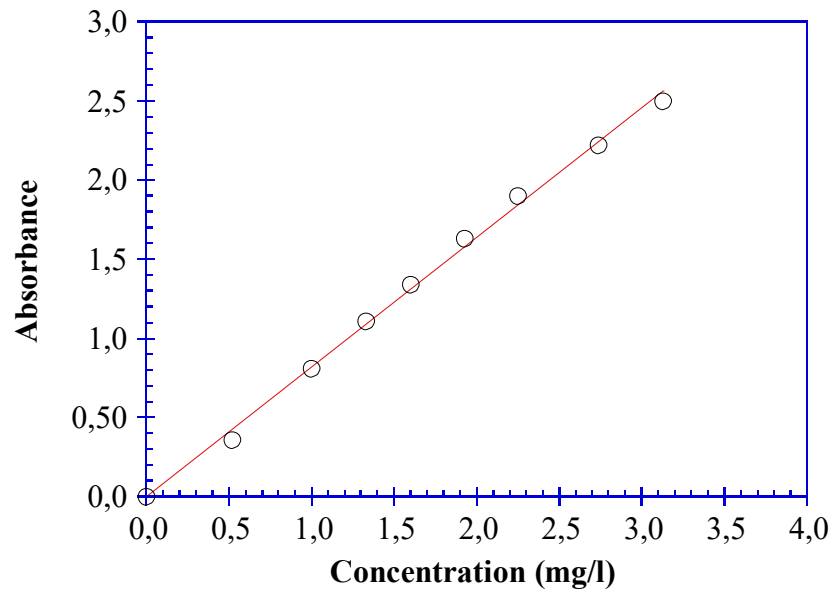


Figure 4.9. : Courbe d'étalonnage du signal spectrophotométrique

Nous pouvons maintenant comparer les résultats cinétiques des deux techniques d'analyse. Nous faisons tout d'abord des tests de dissolution avec de faibles concentrations en principe actif, de l'ordre de 1 à 5 mg/l (afin d'éviter la transition de phase). Les analyses conductimétriques et spectrophotométriques sont réalisées simultanément. Afin de comparer les réponses provenant des deux techniques d'analyse nous représentons des coordonnées réduites en fonction du temps, c'est-à-dire normalisées par rapport au maximum du signal en fin d'expérience. Sur la figure 4.10 nous représentons les résultats de la dissolution de 2 mg/l d'irbesartan forme A à $T = 40^{\circ}\text{C}$ et $N = 300$ rpm. Nous remarquons que les courbes cinétiques obtenues avec les deux techniques se superposent quasi parfaitement. Les résultats valident le choix de la technique de conductimétrie.

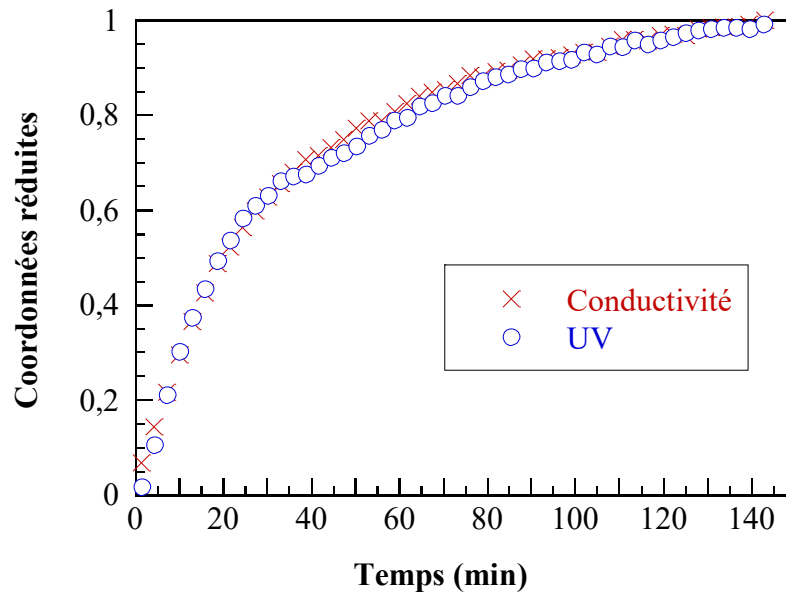


Figure 4.10. : Comparaison des résultats conductimétriques et spectrophotométriques de cinétiques de dissolution d'irbesartan forme A

4.4. Etude de la transition de phase de l'Irbesartan

Pour ce système, nous avons des phénomènes de transition de phase, la forme d'irbesartan initialement étudiée (forme A) est la forme métastable du système. Ceci veut dire que lorsque nous dissolvons l'irbesartan forme A nous pouvons nous placer dans des conditions de sursaturation par rapport à la forme stable moins soluble qu'est l'irbesartan forme B (fig.4.11), elle peut alors nucléer puis croître.

En ce qui concerne la forme A nous ne parlons pas de solubilité réelle mais de solubilité apparente notée $[\text{irbesartan forme A}]_{\text{app}}$ sur la figure 4.11. Cette solubilité apparente représente non pas un état d'équilibre mais un état quasistationnaire où la croissance de la forme B et la dissolution de la forme A sont en compétition, de cette compétition résulte le fait que la concentration en solution d'irbesartan reste constante. Cette valeur sera appelée solubilité apparente car elle dépend des conditions de l'expérience, par opposition à la solubilité réelle qui traduit un équilibre thermodynamique et est donc indépendante des paramètres cinétiques.

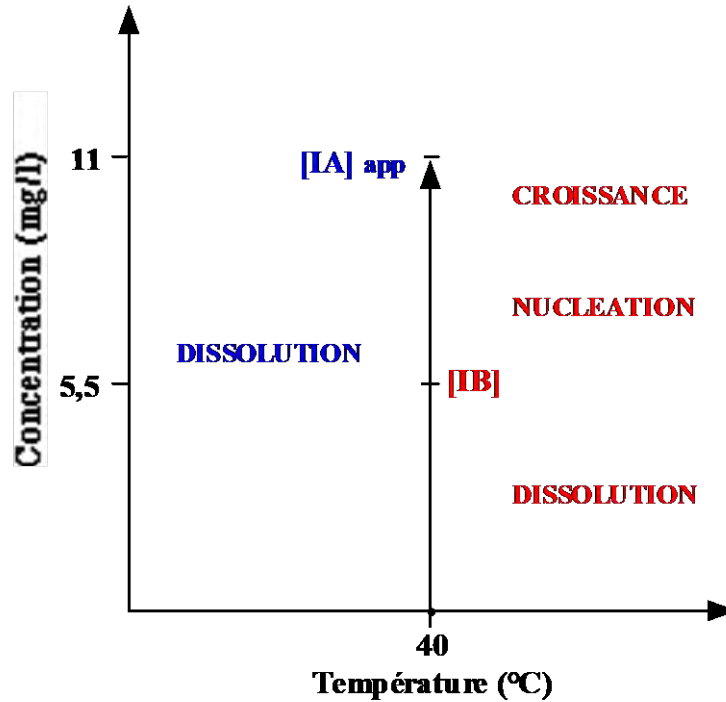


Figure 4.11. : Conditions de dissolution – recristallisation du système irbesartan.

$[IA]_{app}$ = solubilité apparente
de la forme A

$[IB]$ = solubilité réelle
de la forme B

- Relevé conductimétrique type

Dans un premier temps, nous allons présenter sur la figure 4.12 un résultat conductimétrique type représentant la dissolution de 500 mg/l d'irbesartan forme A dans de l'eau ultra pure.

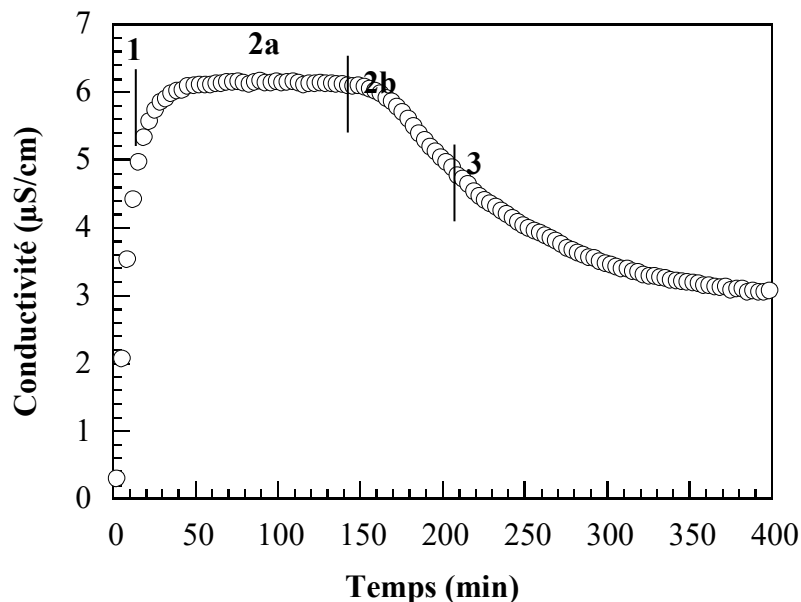


Figure 4.12. : Relevé conductimétrique type représentant la dissolution d'irbesartan forme A et recristallisation en irbesartan forme B

Sur le relevé, il apparaît trois phases distinctes, la première (1) correspondant à une augmentation de conductivité provenant du fait que l'irbesartan forme A se dissout dans l'eau, ensuite, le signal atteint un plateau de conductivité (2) qui correspond à la compétition entre dissolution d'irbesartan forme A et recristallisation en irbesartan forme B, la présence des deux formes a été confirmée par des mesures de diffraction de RX. En dissolvant l'irbesartan forme A, nous avons sursaturé la solution par rapport à la forme B, celle-ci a nucléée et croît dans la solution où l'irbesartan forme A se dissout.

Le fait de cristalliser l'irbesartan forme B appauvrit la solution en molécules d'Irbesartan et donc au fur et à mesure que l'irbesartan forme B cristallise nous dissolvons en même temps les cristaux d'irbesartan forme A restant en solution (la phase solide jouant le rôle de réservoir). Tant qu'il y a en suspension des cristaux d'irbesartan forme A la compétition entre dissolution et recristallisation a lieu. Lorsque tous les cristaux d'irbesartan forme A sont dissous, la recristallisation en irbesartan forme B uniquement est enregistrée et la conductivité chute (3). En fin d'expérience nous remarquons que nous atteignons un nouveau plateau de conductivité représentant cette fois la solubilité réelle de l'irbesartan forme B. 2b correspond au fait que la dissolution d'irbesartan forme A n'arrive pas à compenser la diminution de concentration due à la cristallisation de l'irbesartan forme B. Le point d'inflexion correspond à la disparition complète des cristaux de irbesartan forme A.

Maintenant que nous avons montré que la technique nous permet de suivre non seulement la dissolution d'irbesartan forme A mais aussi la transition de phase entre irbesartan forme A et irbesartan forme B, nous présentons les résultats d'une étude de l'influence de la masse et du faciès et de la taille des cristaux sur la transition de phase, l'objectif, ici, étant de caractériser les mécanisme de celle-ci.

- Influence de la masse de cristaux mis en solution

Nous dissolvons différentes quantités 50, 100 et 500 mg/l respectivement d'irbesartan forme A toutes supérieures à la solubilité apparente d'irbesartan forme A. L'objectif étant de caractériser l'influence de la masse sur les cinétiques de dissolution d'irbesartan forme A et transformation en forme B. Les expériences sont réalisées dans le dissolvant de 800ml à T=40°C et N=300rpm. Les dissolutions suivies par la technique conductimétrique sont données sur la figure 4.13:

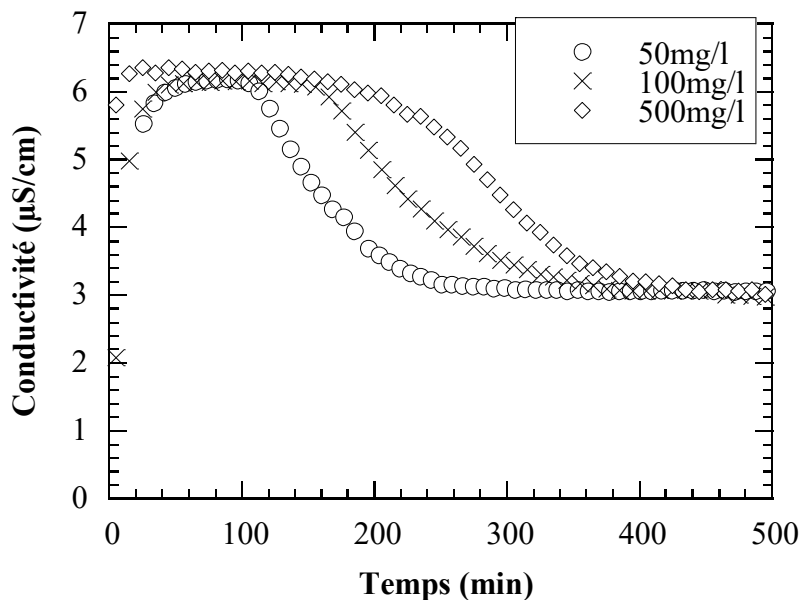


Figure 4.13. : Relevés conductimétriques représentant la dissolution d'irbesartan forme A et recristallisation en forme B pour différentes masses d'IA mises en solution

Sur la figure 4.13 les trois phases définies précédemment sont observées. En ce qui concerne la première phase représentant la dissolution des cristaux d'irbesartan forme A, nous pouvons remarquer que les cinétiques sont d'autant plus rapides que les masses mises en solution sont élevées. Ceci est normal car plus on met en solution des cristaux plus on augmente les surfaces de solide aptes à se dissoudre. Donc lorsque l'on dissout plus vite l'échantillon contenant le plus de cristaux d'irbesartan forme A on sursature par la même plus rapidement la solution par rapport à la forme B donc la nucléation des cristaux d'irbesartan forme B a lieu plus tôt et on atteint plus rapidement le plateau de conductivité représentant la compétition entre dissolution d'irbesartan forme A et croissance d'irbesartan forme B. Ensuite lorsque le plateau est atteint, plus on a de cristaux d'irbesartan forme A en solution plus la compétition entre dissolution et recristallisation va durer et plus le plateau va être long (voir tableau IV.1). Lorsque l'on a dissout complètement les cristaux d'irbesartan forme A on va tendre vers les valeurs de conductivité correspondant à la solubilité d'irbesartan forme B.

Tableau IV.1. : Caractéristiques des transitions de phase

Concentration massique (mg.l ⁻¹)	50	100	500
Durée du plateau (min)	50	130	190
Temps à dissolution complète *(min)	153	215	280
Fin de transition de phase (min)	280	405	460

* : à partir du point d'inflexion des courbes présentées (fig.4.13).

- Influence du faciès cristallin et de la distribution en taille des cristaux

Nous disposons de deux lots d'irbesartan forme A. Ces deux lots ont été obtenus dans des conditions de croissance différentes. Ils sont composés de cristaux à faciès et à distribution de taille différents. Les photographies au microscope électronique à balayage (MEB) montrent clairement les différences de faciès cristallin. Sur la figure 4.14a nous pouvons voir des cristaux à faciès aciculaire et sur la figure 4.14b nous obtenons des cristaux à faciès tabulaire.

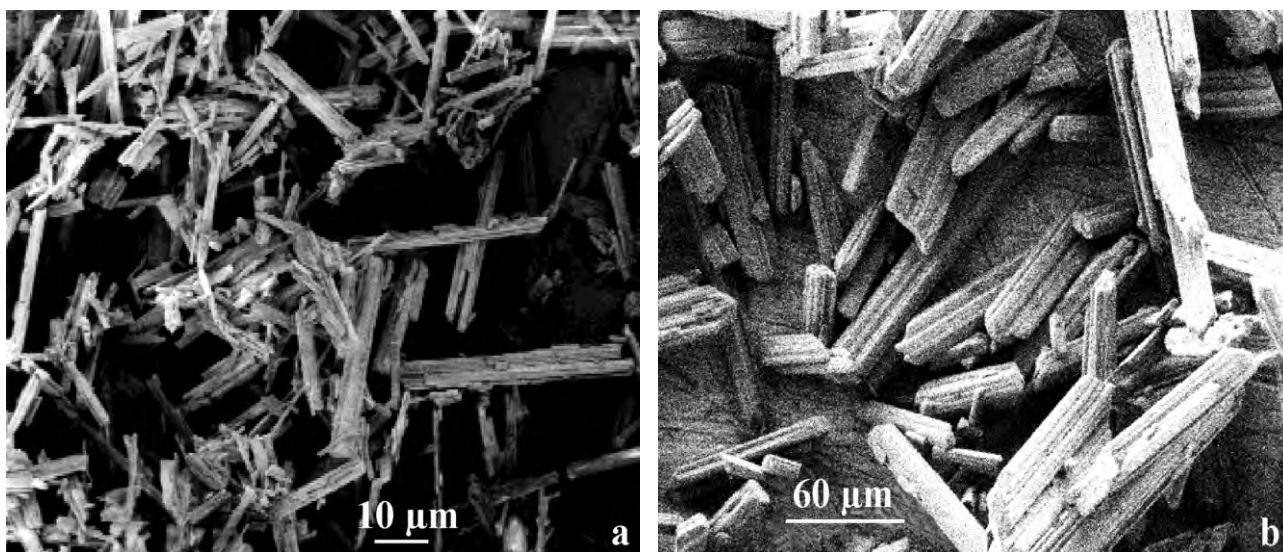


Figure 4.14. : Photos au MEB de la forme aciculaire (a) et tabulaire (b)

Afin de déterminer la distribution en taille de nos deux lots d'irbesartan forme A nous utilisons le compteur de particules Elzone qui fonctionne selon le principe du compteur Coulter. Cette technique nous permet de compter et détecter les volumes de nos cristaux, on en déduit ensuite des tailles de cristaux correspondant à des diamètres de sphère équivalente. Comme nous pouvons voir sur les photographies MEB les cristaux aux faciès aciculaires et tabulaires prononcés n'ont rien à voir avec des sphères, il en résulte que les résultats obtenus avec l'Elzone ne sont

interprétables que qualitativement, les tailles obtenues ne correspondent pas aux dimensions réelles de cristaux. Cependant de tels résultats peuvent nous permettre de différencier convenablement les distributions en taille de nos deux lots. Sur la figure IV.15, nous pouvons voir les distributions en tailles représentées en nombre de population pour différents diamètre de cristaux. La distribution en taille des cristaux tabulaires est plus étalée que celle des cristaux aciculaires. Nous remarquons aussi que le lot d'irbesartan forme A tabulaire contient de plus gros cristaux. Toutes ces différences vont induire des différences de comportement en dissolution et donc des différences au niveau de la transition de phase.

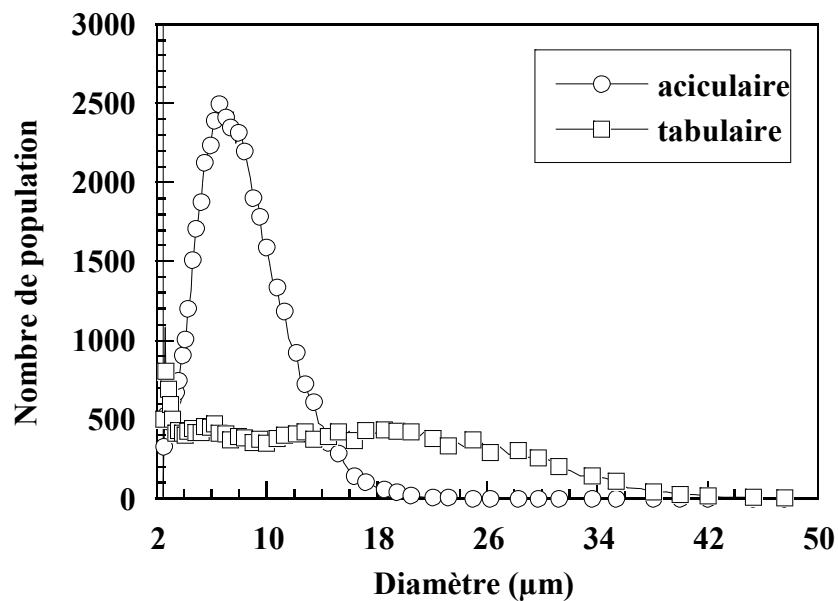


Figure 4.15. :Représentations granulométriques de l'irbesartan forme A

Nous présentons les relevés conductimétriques correspondant à la dissolution de 100 mg/l d'IA aciculaire et tabulaire dans l'eau ultra pure thermostatée à $T = 40^{\circ}\text{C}$ et à vitesse d'agitation égale à 300 rpm, les résultats sont donnés sur la figure 4.16.

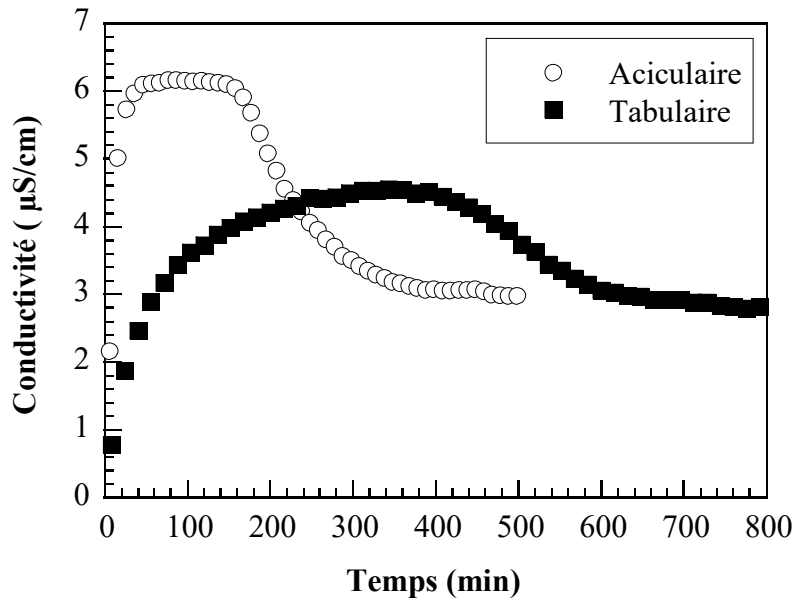


Figure 4.16. : Courbes conductimétriques représentant la dissolution de 100 mg/l d'irbesartan forme A aciculaire et tabulaire

Les trois étapes (dissolution, nucléation et croissance) sont observées pour les deux types de faciès. Cependant de grosses différences apparaissent. D'une part les cinétiques de dissolution des cristaux tabulaires sont beaucoup plus faibles que celles des cristaux aciculaires. Ce résultat n'est pas surprenant, en effet aux vues des résultats granulométriques de la figure 4.15 nous montrant des cristaux d'irbesartan forme A aciculaire plus petits nous pouvons dire que ce lot développe plus de surface apte à se dissoudre que le lot d'IA tabulaire. Ces différences au niveau de la dissolution d'irbesartan forme A ont pour conséquence d'induire des changements de comportement en ce qui concerne la cinétique de la transition de phase. Dans le cas du lot tabulaire la solution est moins concentrée en IA mais suffisamment pour que la nucléation et la croissance d'irbesartan forme B aient lieu. Le plateau de conductivité qui résulte de la compétition des phénomènes apparaît pour des valeurs de conductivité plus faibles. Les solubilités apparentes d'irbesartan forme A sont égales à 8,5 et 11 mg/l pour les cristaux tabulaires et aciculaires respectivement. Ces résultats mettent bien en évidence le fait que la solubilité apparente n'est pas une solubilité résultant d'un état d'équilibre thermodynamique, par contre en ce qui concerne la solubilité de l'irbesartan forme B, la même valeur est obtenue quelque soit la forme des cristaux utilisés, il s'agit bien de la solubilité. Enfin nous pouvons noter que la transition de phase aura duré 700 minutes pour les cristaux tabulaires et 405 minutes dans le cas des cristaux aciculaires.

Ces résultats montrent l'importance qu'ont le faciès cristallin et la granulométrie sur le comportement en dissolution recrystallisation d'une poudre cristalline, les comportements observés sont radicalement différents, on peut imaginer l'importance que cela puisse avoir de maîtriser de tels paramètres lorsque l'on travaille avec des principes actifs qui sont des molécules à effets thérapeutiques à dosage précis et qui peuvent devenir dangereux par les effets secondaires lorsque ces dosages ne sont pas respectés.

Pour aller plus loin dans la compréhension du phénomène, nous décidons de suivre l'évolution de la granulométrie des cristaux en présence dans notre réacteur, durant la transition de phase des cristaux d'irbesartan forme A à faciès aciculaire. Pour cela, nous réalisons une série d'expériences de dissolution de 100 mg/l d'irbesartan forme A aciculaire dans l'eau ultra pure thermostatée à $T = 40^{\circ}\text{C}$ et à vitesse d'agitation de 300 rpm. Ces expériences sont stoppées à différents temps de réaction. Pour chaque expérience nous filtrons la solution en présence d'un non solvant pour l'irbesartan, l'heptane, afin de séparer rapidement les cristaux de leur solution aqueuse. Une fois les cristaux récupérés nous déterminons leur distribution de tailles grâce à l'Elzone. Nous représentons sur la figure 4.17 le relevé de conductivité de la transition de phase pour la dissolution de 100 mg/l de cristaux d'irbesartan forme A aciculaire ainsi que le moment où nous avons stoppé et prélevé les cristaux pour en faire l'analyse granulométrique.

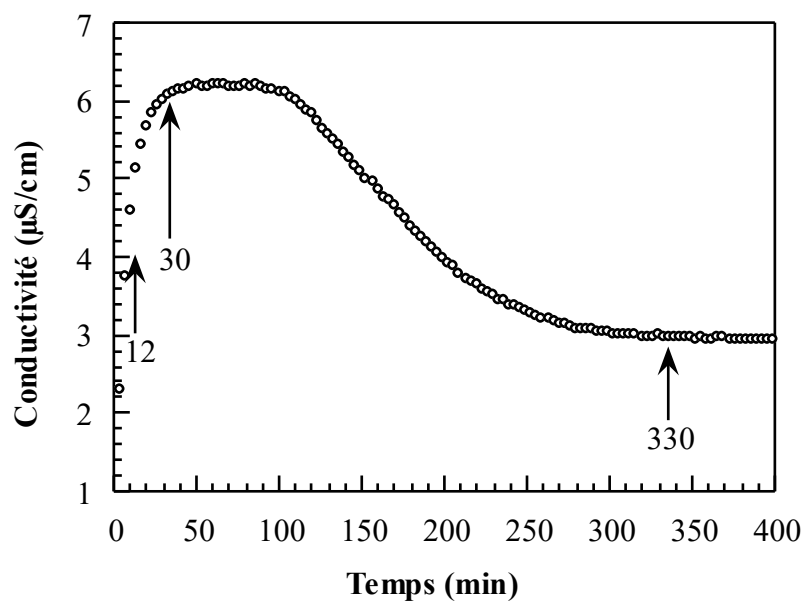


Figure 4.17. : Représentation de la dissolution de 100 mg/l d'irbesartan forme A aciculaire avec les différents prélèvements effectués

Nous représentons maintenant sur la figure 4.18 les différentes distributions de tailles des cristaux d'irbesartan forme A. Nous pouvons remarquer qu'entre 0 et 12 minutes la dissolution d'IA a provoqué un déplacement de la distribution vers les petites tailles. On ne voit pas apparaître une nouvelle classe de population pouvant représenter la forme B de l'irbesartan. Au bout de 30 minutes on voit apparaître une nouvelle population de cristaux qui correspond à l'irbesartan forme B qui a nucléé et qui croît. Enfin, après 330 minutes nous observons une distribution en taille correspondant aux cristaux d'irbesartan forme B obtenus et qui ont une taille plus importante que ceux d'irbesartan forme A mis en suspension. Ces résultats ont été confirmés par des mesures de diffraction des RX.

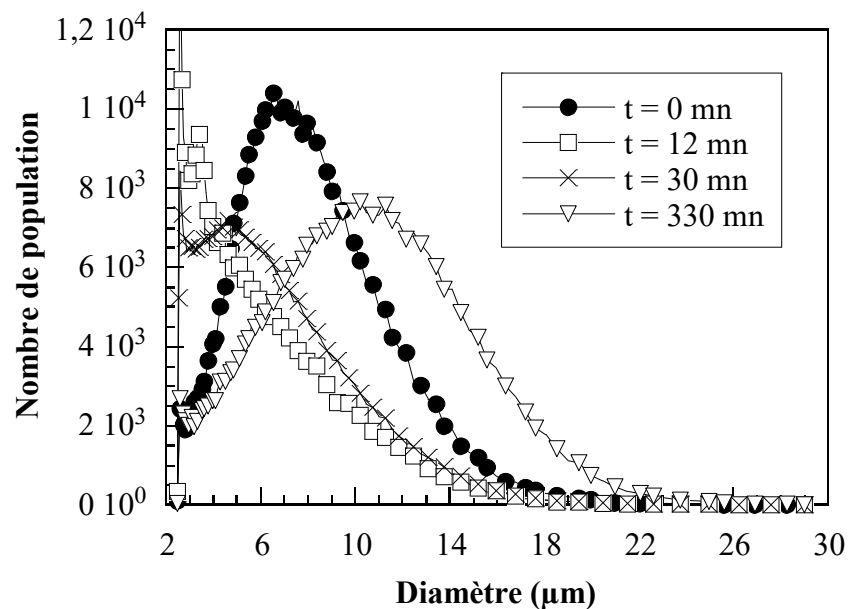


Figure 4.18. : Relevés granulométriques obtenus au cours de la dissolution d'irbesartan forme A

Les courbes présentées sur la figure 4.18 confirment l'interprétation de nos résultats conductimétriques en ce qui concerne les différentes étapes de la transition de l'irbesartan forme A en irbesartan forme B.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que nous pouvons étudier les phénomènes de transition de phase de l'irbesartan forme A en irbesartan forme B par suivi in situ du signal conductimétrique. De même nous mettons en évidence les différentes étapes qui caractérisent cette transition de phase, nous montrons que lors de cette transition de phase, la première étape correspond à la dissolution de

la forme A, cette dissolution a lieu, le cas échéant, jusqu'à atteindre la solubilité apparente, état quasi-stationnaire correspondant à une compétition entre dissolution de la forme A et croissance de la forme B qui se trouve sursaturée dans le milieu de dissolution, il s'en suit une deuxième étape qui correspond au plateau de concentration représentant cette compétition. Ensuite lorsque les cristaux de forme A sont dissous, on a mis en évidence une troisième étape qui correspond à la recristallisation d'irbesartan forme B jusqu'à atteindre la valeur de la solubilité réelle de la forme B.

Nous avons également mis en évidence l'influence du faciès et de la distribution de taille des cristaux d'irbesartan forme A sur la transition de phase d'irbesartan. Cette étude qualitative a mis en évidence l'importance de tels paramètres sur le comportement non seulement de la forme A, mais également sur le comportement en recristallisation de la forme B. Nous avons montré que la durée de la transition de phase pouvait varier du simple au double selon le faciès et la distribution de taille des cristaux utilisés.

Avant de faire une étude plus poussée de l'influence de tels paramètres physiques sur la transition de phase de principe actif, il nous incombait de nous attarder sur l'étude du comportement en dissolution de principe actif. Une telle étude est abordée dans le chapitre V.

V. ETUDE DES CINÉTIQUES DE DISSOLUTION D'IRBESARTAN FORME A

5.1. Etude de l'influence de la sousaturation et de la masse sur les vitesses de dissolution d'irbesartan forme A

Dans la partie précédente, nous avons caractérisé qualitativement les différents phénomènes intervenant dans la transition de phase forme A → forme B.

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats d'une étude quantitative complète sur la dissolution d'irbesartan forme A.

Cette étude consiste à déterminer l'influence de différents paramètres sur les cinétiques de dissolution d'irbesartan forme A. Nous avons choisi pour ce type d'appareil de représenter l'influence de paramètres physiques sur les vitesses initiales de dissolution. Dans une première partie l'influence du moteur du phénomène de dissolution s'imposait comme étant le premier paramètre à étudier, ensuite l'influence de la masse de cristaux est étudiée. Dans une seconde partie, nous étudions l'influence de l'agitation du milieu de dissolution, enfin dans la troisième partie nous présentons les résultats de l'influence du paramètre température.

- Influence de la sousaturation sur la dissolution de 100 mg/l d'irbesartan forme A

Le principe de l'étude est le suivant : dissolution d'une quantité constante d'irbesartan forme A dans des solutions à différentes sousaturations. C'est la vitesse initiale de dissolution qui est mesurée. La sousaturation initiale de la solution est obtenue en dissolvant des quantités différentes d'irbesartan forme A dans le réacteur contenant 800ml d'eau ultra pure à $T = 40^{\circ}\text{C}$ et $N = 300\text{rpm}$. Ensuite la solution est filtrée sur filtre millipore de $0,22\mu\text{m}$, puis 100mg/l d'irbesartan forme A sont ajoutés à la solution ainsi sousaturée et le signal conductimétrique est enregistré afin de mesurer les cinétiques de dissolution.

La sousaturation est notée $\beta = C/C_s$ avec C_s solubilité apparente d'irbesartan forme A, les différentes sousaturations réalisées sont : $\beta = 0 ; 0,10 ; 0,30 ; 0,45 ; 0,63 ; 0,68 ; 0,77 ; 0,84 ; 0,90$

Les résultats du suivi conductimétrique des dissolutions sont donnés sur la figure 5.1. Seules les premières minutes sont représentées, en effet c'est la vitesse initiale de dissolution qui est mesurée. Nous voyons que les vitesses de dissolution obtenues sont d'autant plus grandes que la sousaturation est forte, la vitesse maximale étant obtenue lorsque l'on réalise l'expérience à $\beta = 0$, c'est-à-dire dans la solution aqueuse pure.

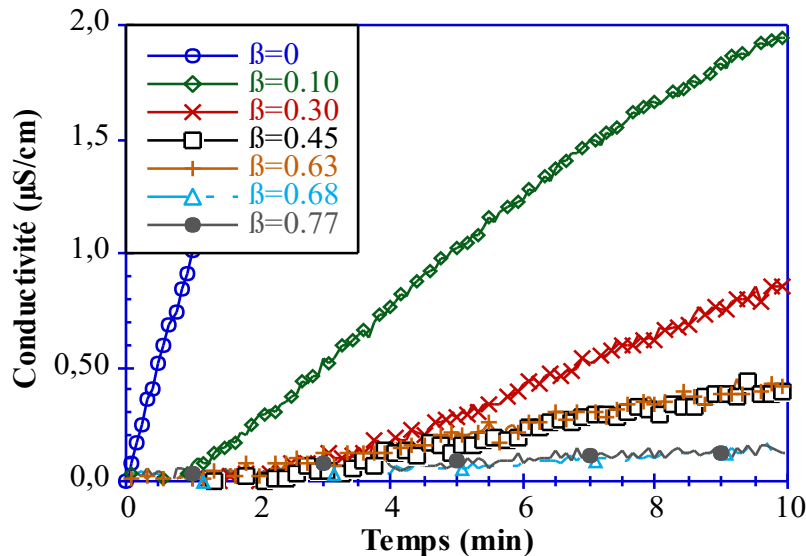


Figure 5.1. : Relevés conductimétriques des dissolutions de 100mg/l d'irbesartan forme A dans des solutions sousaturées

Nous calculons maintenant les vitesses de dissolution initiales pour chaque sousaturation, pour cela, grâce à l'étalonnage du signal conductimétrique (correspondance conductivité – concentration (fig. 4.5)) il est possible de représenter l'évolution de la concentration d'irbesartan forme A en solution en fonction du temps (fig.5.2). La valeur de la pente à l'origine de ces courbes correspond à la vitesse de dissolution initiale.

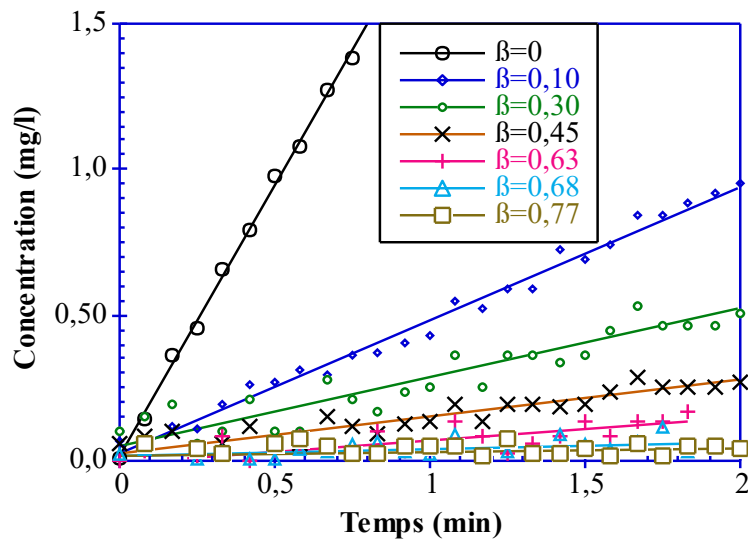


Figure 5.2. : Représentations des vitesses de dissolution de 100 mg/l dans des solutions sousaturées

Connaissant les vitesses de dissolution initiale pour chaque sousaturation, nous pouvons maintenant représenter, afin d'interpréter les résultats de dissolution, les vitesses de dissolution en fonction de la sousaturation. Nous avons opté pour une représentation classique en croissance cristalline, nous représentons les vitesses de dissolution en fonction de la sousaturation σ , avec $\sigma = \beta - 1$. Pour plus de clarté, nous décidons de représenter nos résultats de vitesse de dissolution en fonction de $-\sigma$ (fig.5.3).

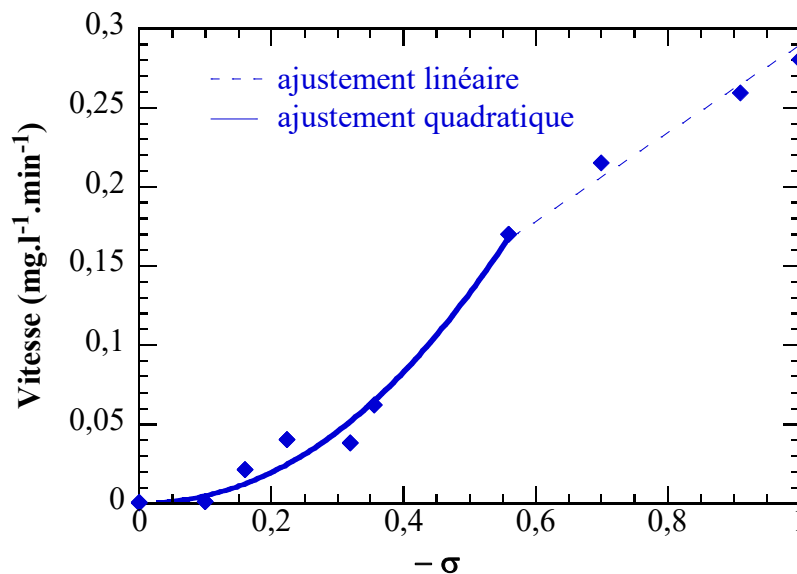


Figure 5.3. : Graphe représentant la vitesse de dissolution de 100 mg/l d'irbesartan forme A en fonction de $-\sigma$, $-\sigma = 0$ et 1 correspondent à la saturation et à l'eau ultra pure respectivement

On peut noter l'existence de 2 domaines, l'un correspondant aux fortes sous saturation, l'autre aux faibles sous saturation. Pour les faibles sous saturations ($-\sigma < 0,55$), la dissolution obéit à une loi du type :

$$V_d = k (-\sigma)^2 \quad (5.1)$$

avec V_d : vitesse de dissolution

σ : sousaturation ($\beta-1$)

Tandis que pour des fortes sous saturations ($0,55 < -\sigma < 1$), on se trouve dans un domaine linéaire $V_d = k' (-\sigma)$

- Influence de la sousaturation sur la dissolution de 5mg/l d'irbesartan forme A

Les expériences consistent tout comme celles de la partie précédente à dissoudre 5 mg/l d'irbesartan forme A dans les solutions à différentes sous saturations aux conditions opératoires suivantes :

$$T = 40^\circ\text{C}$$

$$V = 800 \text{ ml}$$

$$N = 300 \text{ rpm}$$

Les valeurs de sousaturation étudiées sont : $\beta = 0 ; 0,14 ; 0,28 ; 0,38 ; 0,47 ; 0,62 ; 0,77$, les solutions sousaturées sont obtenues comme précédemment.

Sur la figure 5.4. sont représentées, après conversion du signal conductimétrique ($\mu\text{S/cm}$) en concentration (mg/l), les variations de concentration d'irbesartan forme A dissout en fonction du temps.

Nous remarquons fort logiquement que l'irbesartan se dissout d'autant plus vite que la sousaturation est forte. A partir du calcul des pentes à l'origine (fig.5.4.), nous obtenons les vitesses de dissolution aux premiers temps de dissolution. Sur la figure 5.5, nous représentons les vitesses ainsi obtenues en fonction de $-\sigma$.

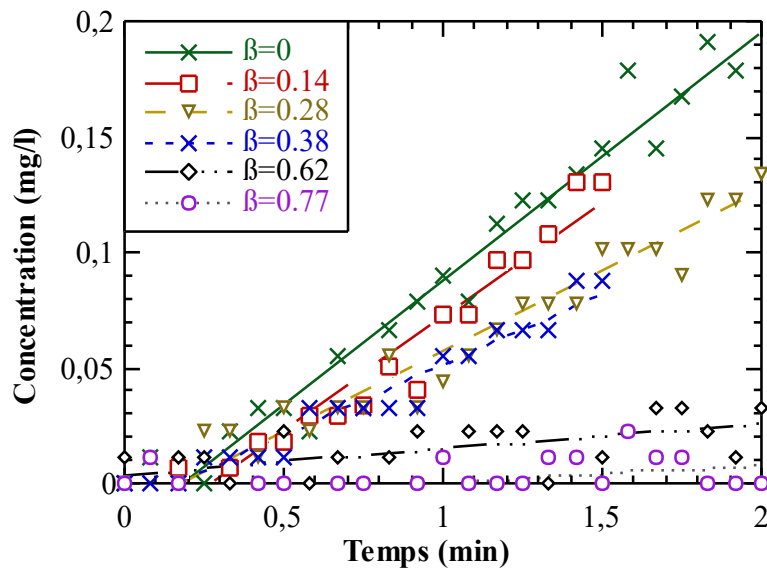


Figure 5.4. : Variation de la concentration d'irbesartan forme A dissout en fonction du temps.

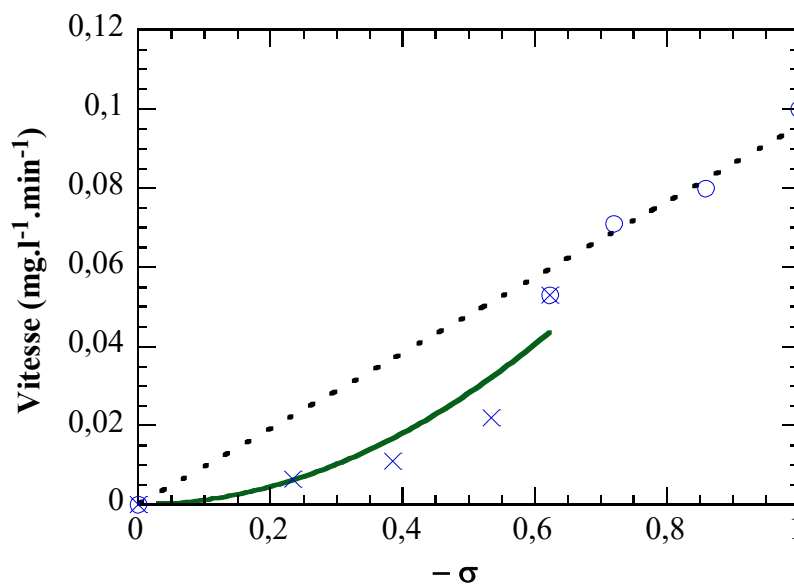


Figure 5.5 : Représentation de la vitesse de dissolution de 5 mg/l d'irbesartan forme A à T = 40°C en fonction de la sousaturation.

On retrouve les deux domaines distincts que nous avons mis en évidence dans l'étude à 100 mg/l. Le premier correspond à un domaine linéaire pour des valeurs de sousaturation ($-\sigma$) fortes comprises entre 0,65 et 1. La droite ainsi représentée passe par l'origine. Le deuxième domaine correspond aux sousaturations inférieures à $-\sigma = 0,65$. Les points expérimentaux obtenus peuvent être ajustés en utilisant une loi quadratique, on obtient ainsi une cinétique de dissolution du type :

$$V_d = k (-\sigma)^2$$

avec V_d : vitesse de dissolution
 k : constante cinétique
 σ : sousaturation ($\beta-1$)

Les résultats obtenus lorsque l'on dissout 5 mg/l d'irbesartan forme A dans des solutions à différentes sousaturations à $T = 40^\circ\text{C}$ sont en accord avec ceux obtenus lors des mêmes expériences en dissolvant 100 mg/l d'irbesartan forme A. Deux domaines de comportement en dissolution dans les deux cas sont observés.

- Influence de la masse sur le comportement en dissolution d'irbesartan forme A

La représentation de l'influence de la sousaturation sur la dissolution de 5 mg/l et 100 mg/l d'irbesartan forme A est donnée sur la figure 5.6.

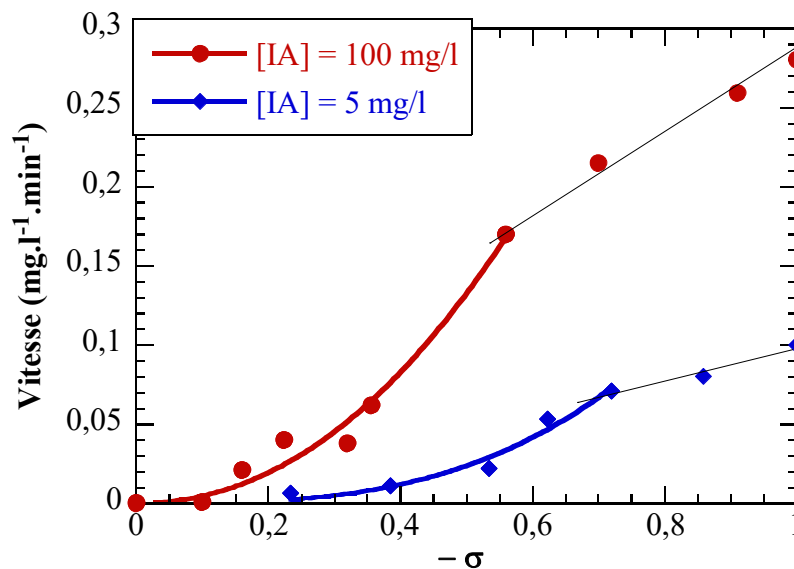


Figure 5.6 : Représentation des variations de vitesses de dissolution de 5 mg/l et 100 mg/l d'irbesartan forme A à $T = 40^\circ\text{C}$ en fonction de la sousaturation

Dans un premier temps, nous notons à propos de l'influence de la masse de cristaux sur le comportement en dissolution dans le domaine des fortes sousaturations que les vitesses de dissolution triplent quasiment à sousaturation $(-\sigma) = 1$, le domaine de variation linéaire semble aussi plus important lorsqu'on travaille avec des quantités plus importantes.

Une remarque importante est à faire, lorsque nous multiplions par vingt la quantité de cristaux mis en solution nous devrions également multiplier la vitesse de dissolution par vingt or ceci n'est pas le cas. La cause de ce résultat quelque peu inattendu vient probablement du comportement de la

poudre d'irbesartan forme A dans l'eau, cela sera discuté dans le chapitre 8 "modélisation". Une étude de l'influence du paramètre masse de cristaux s'impose afin de pouvoir comprendre et interpréter correctement l'influence de ce paramètre sur les cinétiques de dissolution d'irbesartan forme A.

-Influence de la masse de cristaux

Cette étude consiste à dissoudre différentes masses de poudre d'irbesartan forme A dans des conditions opératoires identiques. Le seul paramètre variant est la masse de cristaux. Nous mesurons pour chaque masse de cristaux dissout les vitesses de dissolution initiales. Les conditions opératoires sont :

$$T = 40^{\circ}\text{C}$$

$$N = 300 \text{ rpm}$$

$$\beta = 0 \text{ (Eau ultra pure)}$$

$$\text{masse variant de } 1 \text{ à } 10 \text{ mg L}^{-1}$$

Les résultats sont présentés sur la figure 5.7 :

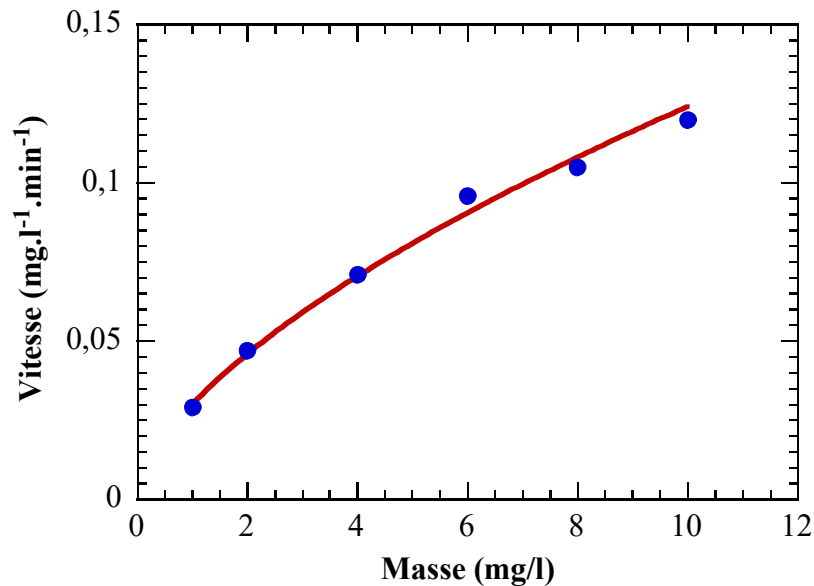


Figure 5.7. : Représentation de la vitesse de dissolution d'irbesartan forme A en fonction de la masse de cristaux mis en solution, pour $\beta = 0$ (ajustement $V_d = k.m^{0,66}$)

Nous remarquons dans un premier temps que la vitesse de dissolution d'irbesartan forme A augmente avec la masse de cristaux mise en solution. Ce résultat est cohérent car lorsque l'on augmente la masse de cristaux mise en solution on augmente la surface de solide au contact avec la solution et par là même les vitesses de dissolution. La vitesse de dissolution initiale devrait varier linéairement avec la masse de cristaux en solution, à granulométrie constante. Or $k_d \propto m^{0,67}$, ce qui indique que nous avons un effet non prévu de la concentration massique sur les vitesses de dissolution à $\beta = 0$. Ce problème a déjà été rencontré par [Verbeeck et al., 1990]. Ces auteurs n'ont pas expliqué pourquoi ils obtenaient de tels résultats, ils concluent seulement que les diminutions de vitesses sont liées probablement à l'hydrodynamique du milieu. Compte tenu de notre système nous pensons plutôt que des problèmes de mouillage sont à l'origine des résultats observés.

En résumé, quelle que soit la masse étudiée nous avons mis en évidence l'existence de deux domaines de comportement. Aux vues de la littérature, [Haneveld, 1971], [Garside, 1968], [Lasaga, 1985], [Mullin et Garside, 1967]..., le comportement observé dans le domaine de faible sousaturation ($V_d = k'(-\sigma)^2$) s'apparente à un comportement observé en croissance cristalline où le phénomène global est contrôlé par les phénomènes de surface. En d'autres termes en ce qui concerne la dissolution cela voudrait dire que les phénomènes de surface sont les phénomènes les plus lents, ce sont eux qui contrôlent la dissolution. En ce qui concerne le domaine de comportement où la vitesse de dissolution varie linéairement avec la sursaturation on est incapable de prédire si la dissolution est contrôlée par le transfert de matière ou les phénomènes de surface. Afin de déterminer quels phénomènes contrôlent la dissolution dans les différents domaines de sousaturation, il nous faut étudier l'influence de la vitesse d'agitation sur les vitesses initiales de dissolution d'irbesartan forme A.

5.2. Etude de l'influence de la vitesse d'agitation sur les vitesses de dissolution d'irbesartan forme A

L'étude de l'influence de la vitesse d'agitation du milieu sur les cinétiques de dissolution est importante à la fois dans l'optique d'une modélisation mais aussi pour l'identification de mécanismes de dissolution. En effet, les conditions hydrodynamiques affectent uniquement le transfert de matière à travers la couche limite entourant les cristaux en solution. La vitesse d'agitation est un paramètre qui influence fortement la diffusion volumique, on peut citer les

corrélations donnant le coefficient de transfert de particule de taille L en suspension d'[Herndl et Mersmann, 1981], [Levins et Glastonbury,1972] et [Armenante et Kirwan,1989]. Une augmentation de la vitesse d'agitation d'un milieu où la dissolution de cristaux est contrôlée par les phénomènes de diffusion volumique provoquerait une diminution de l'épaisseur de la couche limite qui entraînerait une forte augmentation des vitesses de dissolution. Donc si les vitesses de dissolution sont affectées par une variation de la vitesse d'agitation on pourra conclure à une cinétique contrôlée par le transfert de matière, dans le cas contraire ce sont les phénomènes de surfaces qui contrôlent les cinétiques de dissolution.

Nous allons donc étudier l'influence de la vitesse d'agitation sur la dissolution d'une même quantité d'irbesartan forme A dans des solutions à sousaturation différentes. Les sousaturations choisies sont présentées dans le tableau V.I. Elles correspondent aux deux domaines de comportement en dissolution observés dans la partie précédente.

Tableau V.I : Expériences de dissolution à différentes vitesses d'agitation, pour T = 40°C.

$-(\beta-1)$	Modèle cinétique
0,38	$k\sigma^2$
0,85	$k\sigma$

Sur la figure 5.8, nous représentons les résultats de l'influence de la vitesse d'agitation sur la dissolution de 5 mg/l d'irbesartan forme A à $-(\beta-1) = 0,38$. Nous remarquons la faible influence de l'augmentation de vitesse de rotation de 50 rpm sur la vitesse de dissolution dans ce domaine de sousaturation.

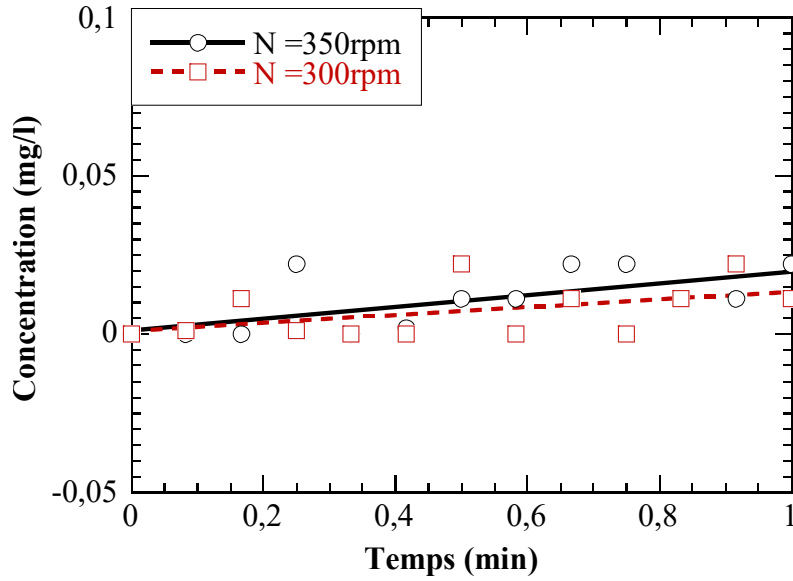


Figure 5.8. : Variation de la concentration d'irbesartan forme A dissout dans une solution Sousaturée $-(\beta-1) = 0,38$ en fonction du temps pour des vitesses d'agitation de 300 rpm et 350 rpm.

Nous présentons maintenant sur la figure 5.9 les résultats de l'influence de la vitesse de rotation sur la dissolution de 5 mg/l d'irbesartan forme A dans des solutions à sousaturation égale à $-(\beta-1) = 0,85$. Nous remarquons cette fois ci une augmentation significative de la vitesse de dissolution.

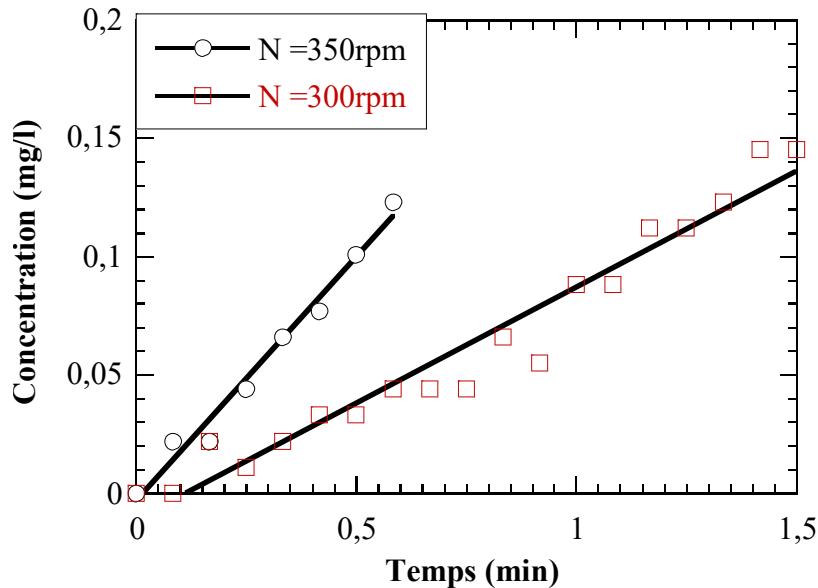


Figure 5.9. : Variation de la concentration d'irbesartan forme A dissout dans une solution Sousaturée $-(\beta-1) = 0,85$ en fonction du temps pour des vitesses d'agitation de 300 rpm et 350 rpm.

Sur le tableau V.2, nous donnons les valeurs des différentes vitesses obtenues au cours de ces expériences.

Tableau II.2. : Représentation des vitesses de dissolution obtenues à différentes sousaturations pour différentes vitesses d'agitation, pour $T = 40^{\circ}\text{C}$.

$-(\beta-1)$	N (rpm)	v_d (mg.l ⁻¹ .mn ⁻¹)
0,38	300	0.013
	350	0.019
0,85	300	0,10
	350	0,21

Le fait de travailler avec 5 mg/l d'irbesartan ne nous affranchit pas des problèmes qui nous semblent être liés au mouillage cependant on les minimise de telle manière à pouvoir interpréter les résultats ci-dessus. On peut expliquer la faible augmentation des vitesses de dissolution dans le domaine des faibles sousaturations par l'amélioration du mouillage des cristaux lorsque l'on augmente la puissance d'agitation de notre milieu, la faible influence de l'agitation sur la vitesse de dissolution dans ce domaine de faible sousaturation où $V_d = k(-\sigma)^2$ met en évidence que dans ce domaine la cinétique de dissolution est contrôlée par les phénomènes de surface. Quant au domaine de faible sousaturation, l'effet important de l'agitation conforte l'hypothèse que dans ce domaine la cinétique de dissolution est bien contrôlée par les phénomènes de diffusion volumique.

- Influence de l'agitation sur la dissolution de différentes masses d'irbesartan forme A

Dans cette partie, nous allons essayer de répondre à la question que nous nous étions posé concernant la variation non linéaire de la vitesse de dissolution initiale avec la concentration massique (résultats représentés sur la figure 5.7).

Pour cela nous allons étudier l'influence de la masse sur les vitesses initiales de dissolution à vitesse d'agitation égale à 325 rpm, connaissant les résultats de la même étude à vitesse d'agitation de 300 rpm nous allons pouvoir mettre en évidence les effets d'une telle augmentation d'agitation sur les cinétiques de dissolution. Les conditions opératoires sont les suivantes :

$$T = 40^{\circ}\text{C}$$

$$\beta = 0$$

$$V = 800\text{ml}$$

Concentration massique variant de 2 à 10 mg l^{-1}

Les résultats sont donnés sur la figure 5.10.

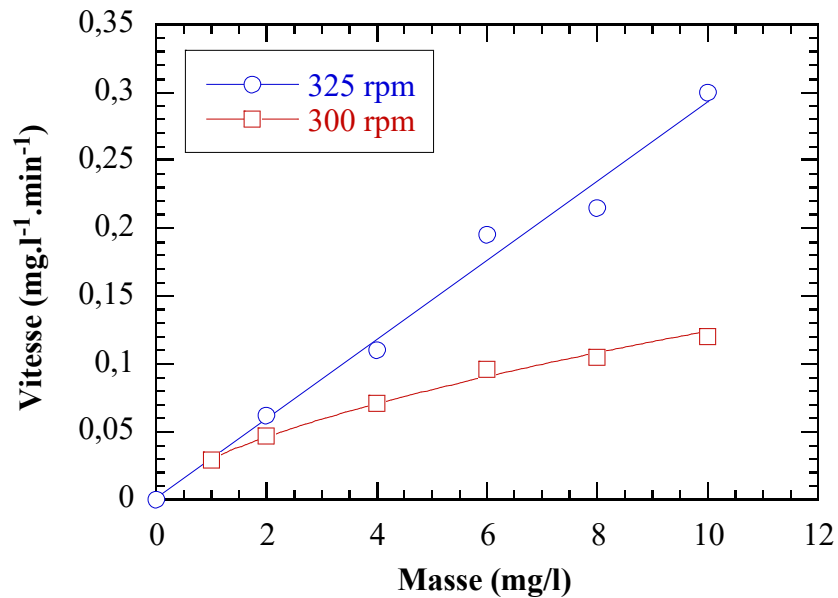


Figure 5.10. : Représentation des variations de concentration d'irbesartan forme A en fonction du temps

Nous remarquons qu'en travaillant à des concentrations comprises entre 2 et 10 mg/l d'irbesartan forme A les vitesses de dissolution varient linéairement avec la masse de cristaux mis en solution. En augmentant la vitesse d'agitation du milieu nous obtenons une dépendance linéaire de la vitesse de dissolution avec la masse de cristaux mis en solution. Ces résultats nous confortent dans l'hypothèse d'une cinétique de dissolution affectée par les problèmes de mouillage pour des vitesses d'agitation de 300 rpm (fig. 5.7.). Lorsque nous augmentons la puissance d'agitation nous améliorons la mise en suspension de la poudre et les vitesses de dissolution correspondent bien à la dissolution de la totalité des cristaux mis en suspension.

Cependant lorsque nous travaillons avec des concentrations supérieures à 10 mg/l la dépendance de la vitesse de dissolution avec la masse de cristaux mis en solution n'est pas linéaire quelque soit la valeur de vitesse d'agitation (300 ou 350 rpm).

5.3. Etude de l'influence de la température sur les vitesses de dissolution d'irbesartan forme A

La température est un paramètre qui influence les phénomènes de transfert de matière et les phénomènes de surface. Il est possible de décrire l'influence de T sur ces processus par des lois du type Arrhénius:

$$k_d = k_{d0} e^{(-E_d/RT)}$$

$$k_s = k_{s0} e^{(-E_s/RT)}$$

avec

- k_d = constante cinétique de transfert de matière ($m.s^{-1}$)
- k_s = constante cinétique des phénomènes de surface ($mol^{1-j}.m^{3j-2}.s^{-1}$)
- $E_{d,s}$ = énergies d'activation ($J.mol^{-1}$)
- R = constante des gaz parfait ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)
- T = Température (K)

Nous allons dans cette partie étudier l'influence de la température sur les cinétiques de dissolution, pour cela nous allons déterminer les énergies d'activation pour les deux régimes de dissolution.

5.3.1. Détermination d'énergies d'activation

- Variation de la conductivité en fonction de la température

Afin d'étudier l'influence du paramètre température sur la dissolution d'irbesartan forme A, il nous faut tout d'abord évaluer la variation de conductivité en fonction de la température. Pour cela nous dissolvons les quantités d'irbesartan forme A comprises entre 1 et 5 mg/l, donc inférieures à la solubilité d'irbesartan forme B, à différentes températures et nous enregistrons la valeur de conductivité au palier représentant le moment où la totalité des cristaux sont dissous. Sachant que la conductivité varie avec la température de la manière suivante ; $\Gamma = \Gamma_0 \exp\left(-\frac{E}{RT}\right)$ nous

représentons le logarithme du signal conductimétrique en fonction de $1/T$. Le résultat est donné sur la figure 5.11.

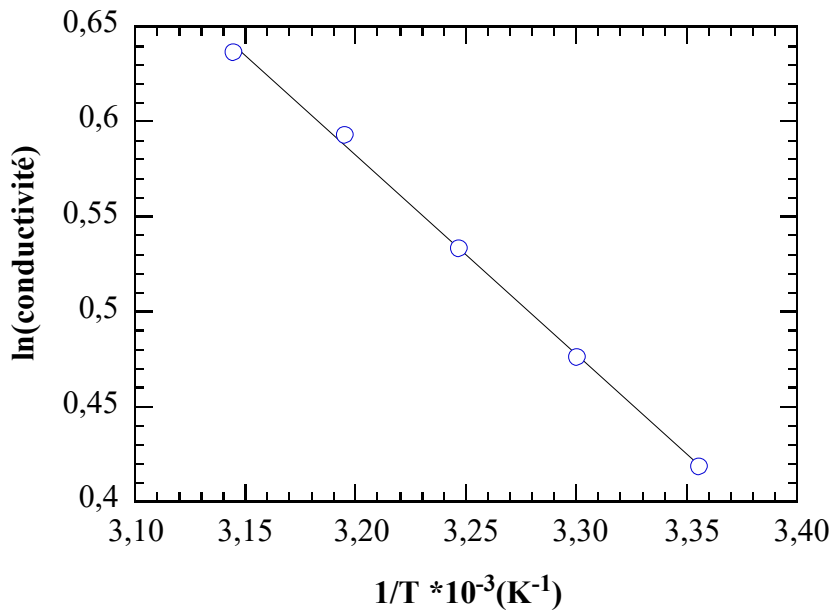


Figure 5.11. : Graphe représentant l'influence de la température sur la conductivité

On peut considérer que la conductivité varie avec la température dans le domaine étudié ($25^{\circ}\text{C} < T < 45^{\circ}\text{C}$) de la manière suivante :

$$\Gamma \propto \exp\left(-\frac{1048}{T}\right)$$

Au cours de cette étude, lorsque nous travaillerons à différentes températures, nous normaliserons les valeurs de conductivité obtenues à différentes températures aux valeurs de conductivité obtenues à 40°C . Ceci afin d'avoir pour référence la température à laquelle nous avons toujours travaillé.

- Détermination des énergies d'activation dans des solutions eau ultra pure

Les expériences consistent à dissoudre 50mg/l d'irbesartan forme A dans de l'eau ultra pure à différentes températures pour une vitesse d'agitation de 300 rpm. La conductivité est enregistrée et normalisée comme nous l'avons précédemment expliqué. Les résultats sont donnés sur la figure 5.12.

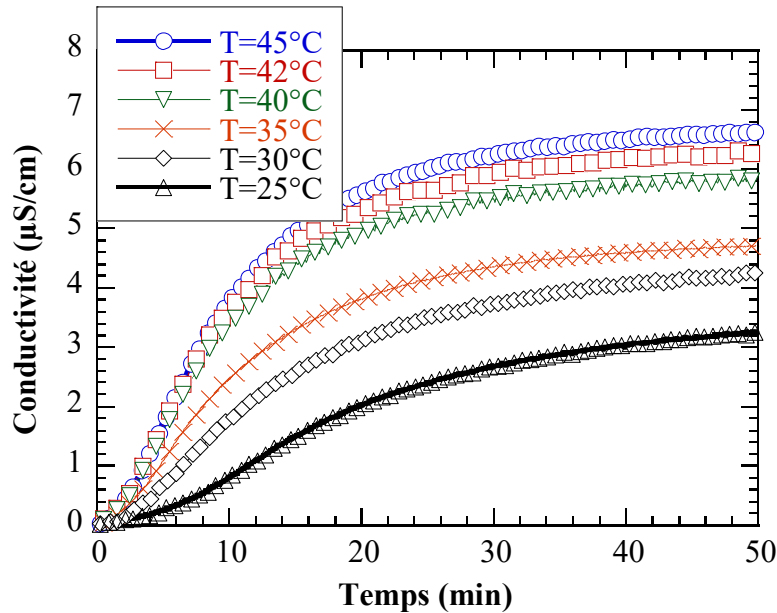


Figure 5.12. : Relevés conductimétriques de dissolution de 50 mg/l d'irbesartan forme A dans une solution d'eau ultra pure à différentes températures

Nous pouvons remarquer que la température a une influence importante sur les vitesses de dissolution ainsi que sur la solubilité apparente d'irbesartan forme A. Nous rappelons que ces courbes sont normalisées par rapport à 40°C, ce qui signifie que les variations de conductivité sont uniquement représentatives de différentes concentrations. Lorsque la température augmente les vitesses de dissolution augmentent et dans tous les cas la solubilité apparente augmente aussi. Cette augmentation de la vitesse de dissolution peut s'expliquer par le fait que la température accroît les phénomènes de diffusion des molécules d'irbesartan à la surface du cristal et dans la couche limite de diffusion de volume. L'augmentation de la solubilité apparente provient du fait que la quantité d'irbesartan dissoute augmente lorsque la température augmente et la compensation de cette dissolution par la cristallisation d'irbesartan forme B apparaît pour des valeurs d'irbesartan forme A dissoutes supérieures. Etant donné que nous travaillons toujours à sousaturation β nulle, nous pouvons espérer remonter à la valeur de l'énergie d'activation (E_a), qui représente l'énergie libre de dissolution. Nous avons :

$$V_d = k_o e^{(-E_a/RT)} \sigma^n \quad (5.2)$$

V_d : vitesse de dissolution

σ : sousaturation

k_o : constante cinétique

- E_a : énergie d'activation
 R : constante des gaz parfaits
 T : température
 n : ordre de la cinétique

Dans cette équation (5.2) le terme σ^n est constant pour ces expériences et vaut $(1)^n$. Nous mesurons les vitesses de dissolution initiales pour les différentes températures à partir de la valeur des pentes aux premiers temps de la quantité dissoute d'irbesartan forme A (mg/l) en fonction du temps. En représentant $\ln V_d$ en fonction de $1/T$ nous obtenons les résultats présentés sur la figure 5.13.

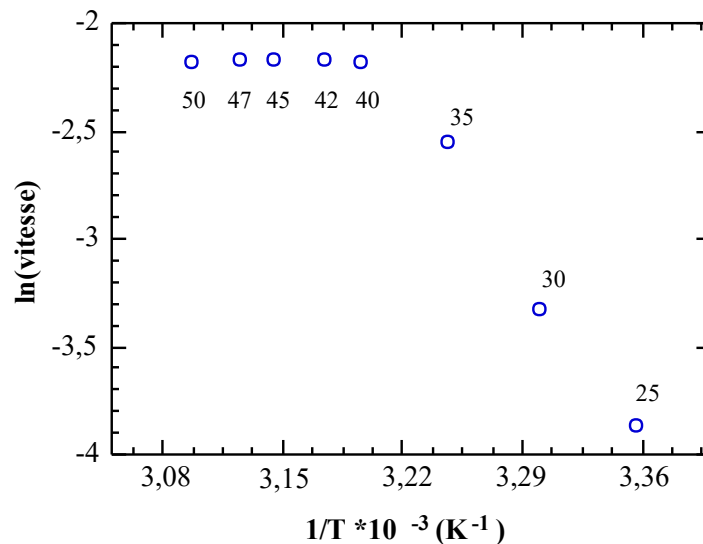


Figure 5.13. : représentation du logarithme de la vitesse de dissolution en fonction de $1/T$

Sur la figure 5.13. il apparaît deux droites distinctes, l'hypothèse que l'on peut émettre est que nous avons 2 domaines différents de comportement en dissolution, représentés par 2 énergies d'activation différentes. Sachant que l'on a deux domaines de comportement en dissolution, celui qui correspond à l'énergie d'activation la plus forte (domaine 50-40) correspond à une dissolution limitée par les phénomènes de surface tandis qu'au delà de 40°C l'énergie nécessaire à dissoudre l'irbesartan forme A est moindre et on peut penser que les phénomènes de surface ne limitent plus la dissolution et le contrôle de celle ci se fait par les phénomènes de diffusion volumique. Ces résultats sont en accord avec [Garside, 1991]. Dans le tableau V.III, nous présentons les valeurs d'énergie d'activation:

Tableau V.III : Présentation des énergies d'activation déterminées à $\sigma = -1$ correspondant aux 2 phénomènes contrôlant la cinétique de dissolution

Energie d'activation (k J/mol)	Phénomène correspondant
0,2	Transfert de matière
12	Phénomènes de surface

Ces résultats sont en accord avec [Garside, 1991] qui a montré que les énergies d'activation des phénomènes de transfert de matière étaient plus petites que celles des phénomènes de surface.

- Détermination des énergies d'activation dans des solutions sousaturées

Cette étude consiste à dissoudre 5 mg/l d'irbesartan forme A dans une solution sousaturée au préalable à $\beta = 0,42$ à différentes températures et $N = 300$ rpm. Les autres conditions opératoires restant identiques à l'étude précédente. Nous représentons sur la figure 5.14., les relevés conductimétriques de ces expériences réalisées à 5 températures différentes.

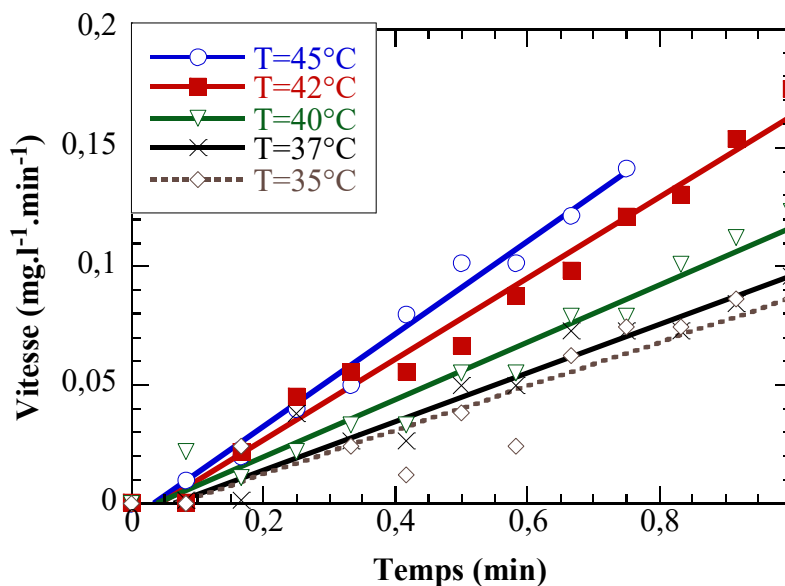


Figure 5.14. : Représentation des vitesses de dissolution de 5 mg/l à sousaturation $\beta = 0,42$ en fonction du temps

Nous remarquons que la température influence la dissolution d'irbesartan forme A en augmentant les cinétiques de dissolution. Sur la figure 5.15. nous représentons le logarithme des vitesses de dissolution obtenues en fonction de $1/T$. Nous remarquons que contrairement à l'étude

en solution aqueuse pure nous obtenons une seule droite dans tout le domaine de température, donc une seule énergie d'activation.

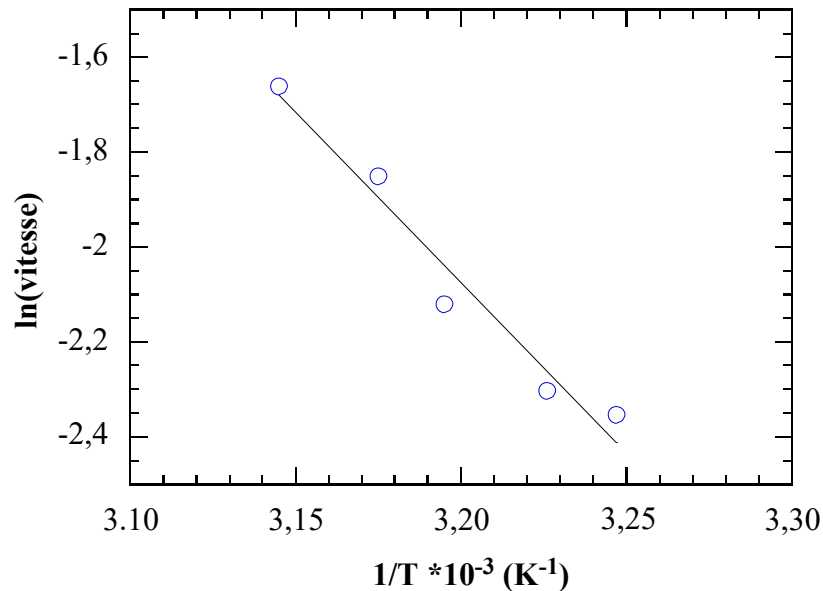


Figure 5.15. : Représentation du logarithme des vitesses de dissolution d'irbesartan forme A à $\beta = 0,42$ en fonction de $1/T$.

Le fait que l'on observe une seule pente nous permettant d'obtenir une valeur d'énergie d'activation de 20 kJ/mol, sur la figure 5.15, dans tout le domaine de température, indique que l'on est dans un régime de dissolution contrôlée par un seul type de phénomène. D'après les résultats de l'étude de l'influence de la sousaturation sur la dissolution d'irbesartan forme A, présentés dans la partie 5.1, les phénomènes contrôlant la dissolution dans ce domaine de sousaturation sont les phénomènes de surface, ce qui est en accord avec l'ordre de grandeur des valeurs d'énergie d'activation obtenues.

On en conclut qu'à toute sousaturation il est possible en variant la température entre 25 et 50°C de changer de régime de cinétique de dissolution. On passe d'un régime de contrôle par les phénomènes de surface (25-40°C) à un régime de contrôle par le transfert de matière (40-50°C). Par contre à faible sousaturation dans le domaine de température compris entre 35 et 45°C aucun changement n'est observé.

5.3.2. Influence de la température sur le comportement en dissolution d'irbesartan forme A

Dans cette partie, nous présentons l'influence de la sousaturation sur la dissolution d'une quantité constante d'irbesartan forme A dans de l'eau ultra pure à différentes sousaturations pour deux températures, 45°C et 40°C. La masse de cristaux dissous en solution est de 5 mg/l et les conditions opératoires sont les suivantes :

$$V = 800 \text{ ml}$$

$$N = 300 \text{ rpm}$$

Sur la figure 5.16. nous présentons les variations de concentration d'irbesartan forme A dissout à $T = 45^\circ\text{C}$ en fonction du temps.

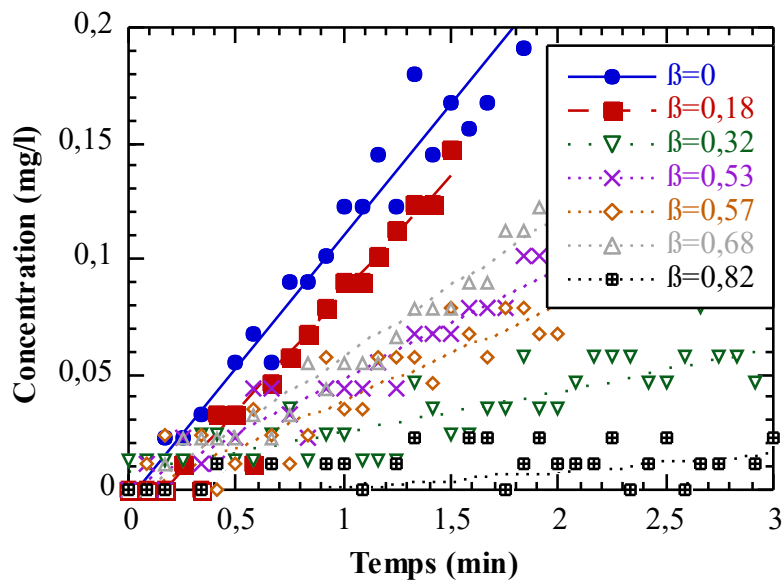


Figure 5.16 : Représentation de la variation de la concentration d'irbesartan forme A dissout en fonction du temps pour $T = 45^\circ\text{C}$

Nous remarquons que l'irbesartan forme A se dissout d'autant plus vite que la sousaturation est forte. A partir du calcul des pentes des différents relevés de la figure 5.16. nous obtenons les vitesses de dissolution initiales d'irbesartan forme A. Nous présentons sur la figure 5.17. les vitesses de dissolution en fonction de la sousaturation $-\sigma$

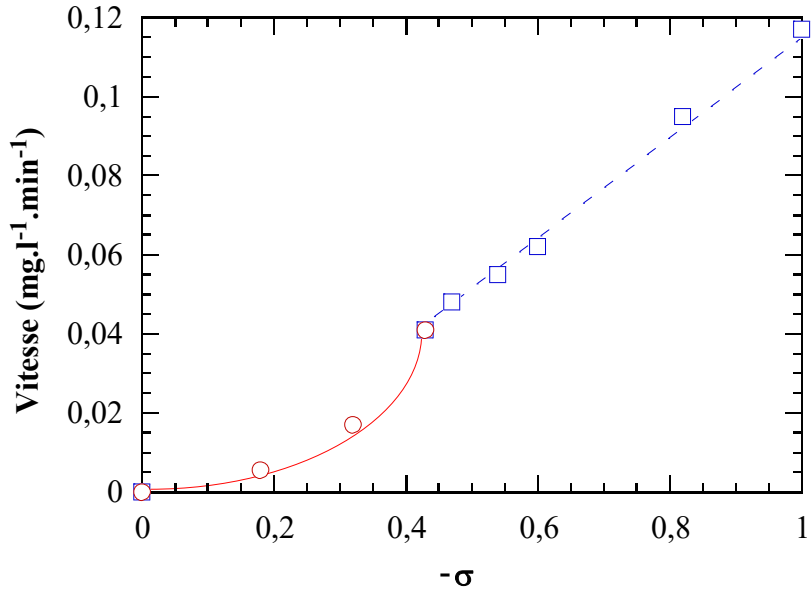


Figure 5.17. : Représentation de la vitesse de dissolution de 5 mg/l d'irbesartan forme A à $T = 45^{\circ}\text{C}$ en fonction de la sousaturation $-\sigma$

Nous remarquons la présence des deux domaines de comportement en dissolution déjà observés précédemment (chap. V.1):

- Un domaine linéaire pour des sousaturation $-\sigma > 0,4$ correspond à une cinétique de dissolution contrôlée par le transfert de matière
- Un domaine quadratique pour des sousaturations $-\sigma < 0,4$ correspond à une cinétique de dissolution contrôlée par les phénomènes de surface

Afin de mettre en évidence l'influence de la température sur ces deux comportements nous présentons sur la figure 5.18. les résultats de l'influence de la sousaturation sur les vitesses de dissolution d'irbesartan forme A à 40 et 45°C.

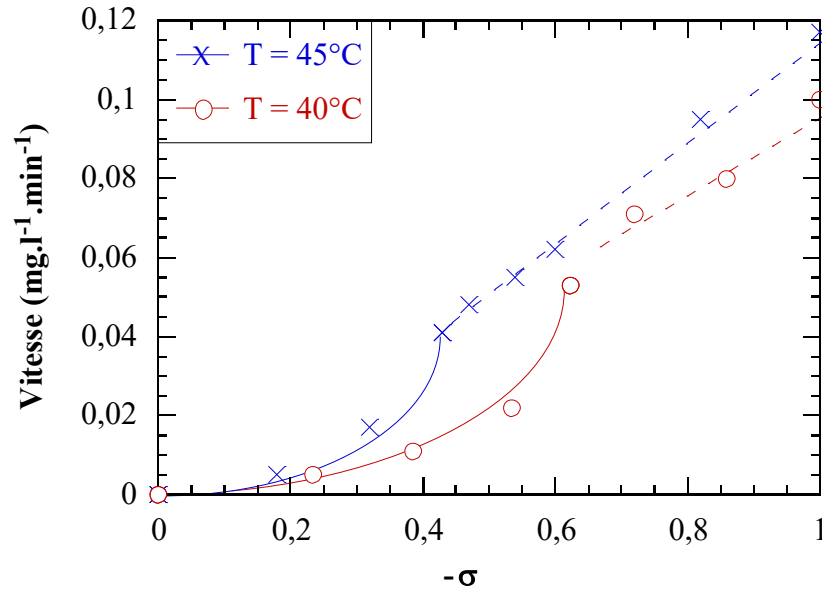


Figure 5.18 : Représentation de la vitesse de dissolution de 5 mg/l d'irbesartan forme A à T = 45°C et 40°C en fonction de la sousaturation

Nous remarquons que la sousaturation correspondant au changement de régime d'une cinétique de dissolution contrôlée par la diffusion volumique à une cinétique contrôlée par les phénomènes de surface varie selon la température. Ceci se traduit par une augmentation du domaine de cinétique de dissolution contrôlée par la diffusion volumique lorsqu'on travaille à T = 45°C. Il s'en suit une diminution du domaine de cinétique de dissolution contrôlée par les phénomènes de surface.

Nous expliquons ces résultats par le fait que l'énergie d'activation correspondant aux phénomènes de surface est plus importante que celle correspondant au phénomène de diffusion volumique. Ceci a pour conséquence que les phénomènes de surface vont être plus sensibles à une augmentation de la température que le transfert de matière. Donc lorsque la température augmente les phénomènes de surface augmentent rapidement et le phénomène de transfert de matière qui a subit moins d'influence va tendre à limiter la cinétique de dissolution sur un domaine de sousaturation plus étendu.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous présentons l'étude de la dissolution d'irbesartan forme A. La technique de suivi in situ et en continu de la conductivité s'est avérée suffisamment précise pour étudier les cinétiques de dissolution d'un principe actif très peu soluble. Nous avons montré que grâce à une telle technique, nous pouvons travailler sur les vitesses de dissolution initiales et mettre en évidence les différents comportements en dissolution d'une poudre d'irbesartan forme A. Nous mettons en évidence qu'à forte sousaturation la dissolution est contrôlée par les phénomènes de diffusion de volume, ceci voulant dire que le phénomène de transfert de matière à travers l'interface est le phénomène le plus lent donc celui qui va contrôler la dissolution tandis qu'à faible sousaturation la dissolution est contrôlée par les phénomènes de surface qui sont donc à leur tour plus lents que le transfert de matière de la surface au volume de la solution.

En étudiant l'influence de la masse sur les cinétiques de dissolution, nous mettons à jour des problèmes de mouillage de la poudre de principe actif, nous traiterons ce problème dans le chapitre "modélisation".

Enfin dans une troisième partie, nous étudions l'influence de la température sur les cinétiques de dissolution. Les énergies d'activation des deux domaines de comportement sont déterminées. On a montré que les énergies d'activation faibles correspondent aux phénomènes de transfert de matière tandis qu'aux énergies d'activation plus fortes correspondent les phénomènes de surface. Dans un deuxième temps on a pu mettre en évidence l'influence de la température sur ces deux comportements en dissolution. On montre que les domaines de contrôle de la dissolution par les phénomènes de surface qui apparaissent pour de faibles sousaturations sont plus sensibles à des changements de température que les domaines de contrôle par le transfert de matière (fortes sousaturations). Ces résultats sont en accord avec les valeurs des énergies d'activation trouvées.

Tous ces résultats nous permettent de mieux comprendre le système irbesartan. Les informations obtenues tout au long de ce chapitre sur la dissolution de l'irbesartan forme A vont nous permettre de nous orienter et d'aborder correctement le chapitre VIII sur la modélisation.

VI. ETUDE DE L'EFFET DES ADDITIFS SUR LA TRANSITION DE PHASE D'IRBESARTAN

6.1. Dissolution en présence d'additifs

Il est maintenant bien connu que les additifs peuvent avoir différents effets sur la dissolution de cristaux au même titre que pour la croissance et la nucléation de cristaux en solution comme cela a été largement montré.

On considère que les additifs peuvent modifier la dissolution en affectant la valeur de la solubilité du soluté, cependant d'une manière générale l'effet des additifs est attribué au fait qu'ils s'adsorbent à la surface des cristaux [Boistelle, 1982], [Cabrera et Vermilyea, 1958].

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser aux différents effets que peuvent avoir les additifs sur les cinétiques de dissolution d'irbesartan forme A en pensant aux intérêts pour l'industrie pharmaceutique d'une telle étude. On pourrait moduler à souhait les cinétiques de dissolution d'un principe actif, donc l'apport dans le volume de la solution du principe actif. Dans notre cas, nous sommes en présence d'un système présentant une transition de phase, en contrôlant la dissolution d'une forme métastable nous pouvons retarder voir empêcher cette transformation, donc contrôler le polymorphisme.

6.1.1. Adsorption de petites molécules dans les sites de dissolution

- *Effet inhibiteur de l'adsorption d'additifs*

Le phénomène observé par certains chercheurs [Kubota et al, 1999] [Boistelle, 1982] lorsque l'on utilise ce type d'additif est une diminution des vitesses de dissolution, ainsi [Hamza, 1990] a mis en évidence l'influence d'ions métalliques (Ca^{2+} , Si^{2+} , Mg^{2+}) sur les cinétiques de dissolution du BaF_2 dans une solution aqueuse. L'effet de l'adsorption des ions sur les sites de dissolution, appelé effet retard, est accru lorsque la sousaturation diminue. Les effets des différents additifs sont attribués aux phénomènes de blocage des sites actifs de dissolution sur la surface du cristal ceci étant dû au fait que les inhibiteurs présents dans ces zones sont attachés suffisamment longtemps pour gêner le départ des unités de croissance [Chernov 1962].

- Effet accélérateur de l'adsorption d'additifs

Les additifs ont des effets différents sur la croissance et la dissolution. Dans le cas d'additifs adsorbés au niveau des marches pour de faibles sousaturations, au lieu de ralentir la vitesse d'avancement des marches comme en croissance ils peuvent accélérer la dissolution au niveau des marches parce que la marche peut être plus facilement séparée de la particule d'impureté à cause du champ de contrainte associé [Sunagawa, 1995]. Pour de fortes saturations les effets des additifs diminuent et on observe plus les différences de comportement en croissance et en dissolution obtenues pour de faibles saturations.

6.1.2. Adsorption de tensioactifs

La dissolution de cristaux en solution peut être fortement affectée par la présence de tensioactifs, de même qu'ils peuvent jouer un rôle important au niveau des cinétiques de nucléation et de croissance cristalline en modifiant aussi bien en dissolution qu'en croissance le faciès et la distribution en taille des cristaux obtenus. Tous ces effets sont provoqués par l'adsorption de molécules de surfactant sur les faces des cristaux. Des travaux sur le contrôle du faciès cristallin et du polymorphisme ont été entrepris, on peut citer par exemple les travaux de l'institut Weisman sur les "Tailor-made" additives [Weissbuch et al, 1995].

Les surfactants sont considérés comme des additifs d'une classe particulière dont les propriétés citées ci-dessus proviennent du fait que ces substances sont douées de tendance antagoniste : l'une hydrophile, ionique ou non ionique et l'autre hydrophobe généralement constituée d'une chaîne alkyle. On peut définir deux domaines d'utilisation de tensioactifs, au premier correspond les solutions dont la concentration en additif est inférieure à la concentration micellaire critique (CMC) et au second correspond des concentrations supérieures à la CMC.

- Lorsque la concentration est inférieure à la CMC les additifs peuvent modifier les cinétiques de dissolution par adsorption de monomères sur les différents types de faces du cristal, à ce sujet une propriété intéressante des surfactants est leur richesse conformationnelle liée à la flexibilité des chaînes alkyle. Sur la figure 6.1 nous présentons les différents modes d'adsorption de surfactants sur les différents types de face des cristaux.

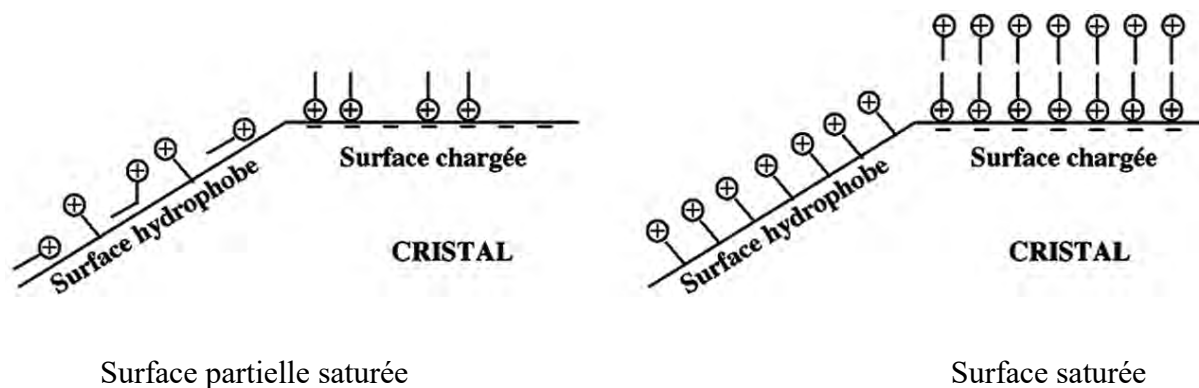


Figure 6.1 : Différents modes d'adsorption de surfactant sur des faces de cristaux

- Pour des concentrations supérieures à la CMC les monomères de surfactant vont s'associer afin de former des micelles, ces micelles ont la propriété de pouvoir solubiliser des produits qui ont peu d'affinité avec le solvant. Des revues ont paru à ce sujet, citons [Mc Bain, 1955], [Kleven, 1950], [Elworthy, 1968] parmi d'autres.

- Effets des surfactants sur la dissolution des cristaux

Lorsque l'on travaille avec des cristaux composés de faces hydrophobes, l'utilisation de tensioactifs permet d'augmenter les cinétiques de dissolution : on peut citer les travaux de [Zumtein, 1989] où l'adsorption de surfactants sur des faces hydrophobes d' α -isolencine ont permis de rendre hydrophile aux yeux du solvant les cristaux d'isolencine, la conséquence étant l'augmentation des cinétiques de dissolution. Ce comportement a été ensuite utilisé par [Mortada, 1989], [Ibrahim, 1983] et [McPherson, 1986]. Dans le cas d'adsorption sur des faces chargées, la dissolution de ces faces dans un solvant aqueux peut être fortement ralentie à cause des forces de répulsion entre chaîne hydrophobique du surfactant adsorbé et molécules d'eau [Kuschel, 1983].

6.2. Additifs étudiés

Deux séries d'additifs sont étudiées, la première série est choisie parce que ce sont des composés utilisés au cours du procédé de fabrication de l'irbesartan forme A. On veut étudier l'influence que peuvent avoir de tels additifs sur le comportement en dissolution d'irbesartan forme A et recristallisation en forme B. Ces additifs sont donnés dans le tableau VI.I. Ensuite nous étudions l'effet d'additifs cette fois choisis en connaissance de la structure et de la chimie des surfaces des cristaux d'irbesartan forme A. On rappelle que les faces latérales des cristaux d'irbesartan forme A sont hydrophobes tandis que les faces présentes aux extrémités ont à leur

surface des molécules d'oxygène et des molécules d'azote. Afin d'interagir avec ces deux types de faces, on choisit d'utiliser une deuxième série d'additifs comportant un tensioactif cationique et un acide dicarboxylique (tableau VI.II).

Tableau VI.I.: Présentation d'additifs rencontrés dans le procédé de fabrication d'irbesartan forme A

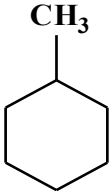
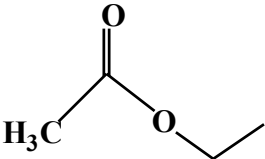
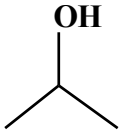
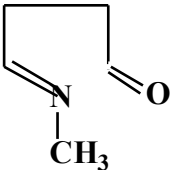
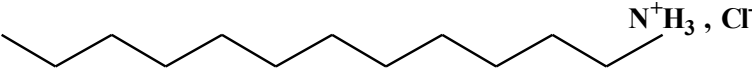
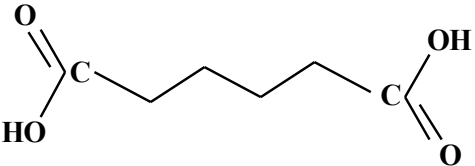
Nom	PM (g/mol)	Formule
Toluène $C_6H_5CH_3$	92,1	
Ethyl acétate $CH_3CO_2C_2H_5$	88,1	
Isopropanol $(CH_3)_2CHOH$	60,1	
N-Méthylpyrrolidone-2 C_5H_9NO	99,13	

Tableau VI.II. : Additifs choisis afin d'interagir avec les faces des cristaux d'irbesartan forme A

Nom	PM (g/mol)	Formule
Dodecyl amine chlorure $C_{12}H_{25}NH_3Cl$	221,8	
Acide adipique $COOH C_4 H_8 COOH$	146,1	

6.3. Influence des additifs sur la dissolution d'irbesartan forme A

Les expériences consistent à dissoudre une quantité d'additifs dans de l'eau ultra pure à l'intérieur d'un réacteur de volume $V = 800$ ml. Lorsque l'additif est totalement dissous dans l'eau nous mettons en solution le principe actif et nous suivons sa dissolution par la technique de conductivité. Toutes les expériences en présence d'additif sont réalisées dans les conditions opératoires suivantes : $V = 800$ ml, $T = 40^{\circ}\text{C}$ et $N = 300$ rpm.

Sur la figure 6.2 nous pouvons voir les résultats de suivi de la dissolution de 100 mg/l d'irbesartan forme A en présence de 100 ppm /H₂O d'additif. Comme nous pouvons remarquer sur les relevés présentés, les différents additifs n'ont pas d'influence sur la dissolution d'irbesartan forme A. Le toluène qui est dans notre système un non solvant n'influence pas la dissolution d'irbesartan forme A. Ces résultats montrent que ces différents additifs n'interagissent pas ou faiblement avec les faces de nos cristaux d'irbesartan forme A. Nous utilisons maintenant les additifs de la deuxième série.

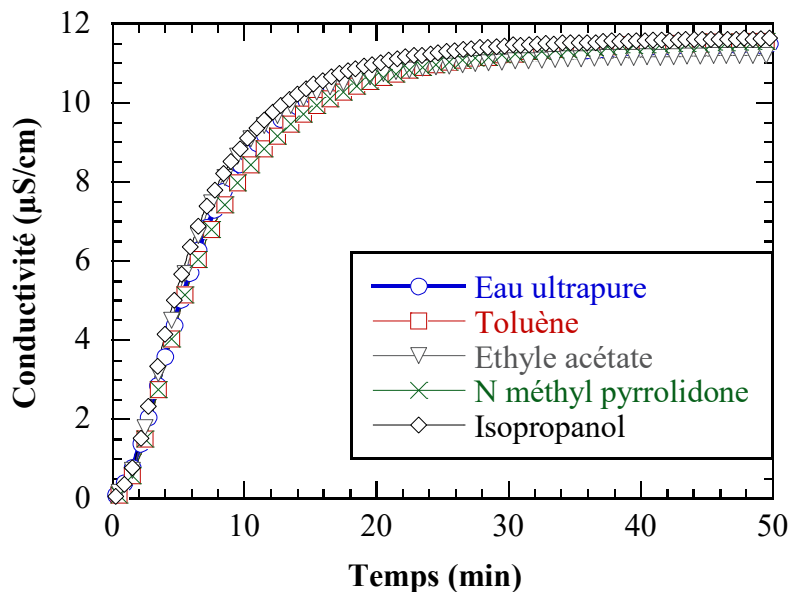


Figure 6.2. : Relevés de concentration représentant la dissolution de 100mg/l d'irbesartan forme A en présence de 100 ppm /H₂O d'additif

Sur la figure 6.3 nous pouvons voir les résultats de la dissolution de 5 mg/l d'irbesartan forme A en présence de 0,22 et 5 ppm /H₂O d'acide adipique. Plus l'acide adipique est concentré plus l'effet inhibiteur est important. Dès les premières minutes de dissolution, l'additif fait diminuer les cinétiques de dissolution. L'additif s'adsorbe sur les faces des cristaux, dans notre cas, on peut penser que l'adsorption se fait au niveau des faces des extrémités où l'acide adipique peut interagir

avec les azotes électropositifs. Cet effet est expliqué par le fait que les additifs se fixent au niveau de sites de dissolution et les bloquent, ceci étant dû au fait que les inhibiteurs sont plus fortement attachés à la surface du cristal. Nous pouvons remarquer sur la figure 6.3 que lorsque nous dissolvons irbesartan forme A en présence de 5 ppm d'additif nous dissolvons moins de la moitié des cristaux mis en solution, la dissolution est stoppée.

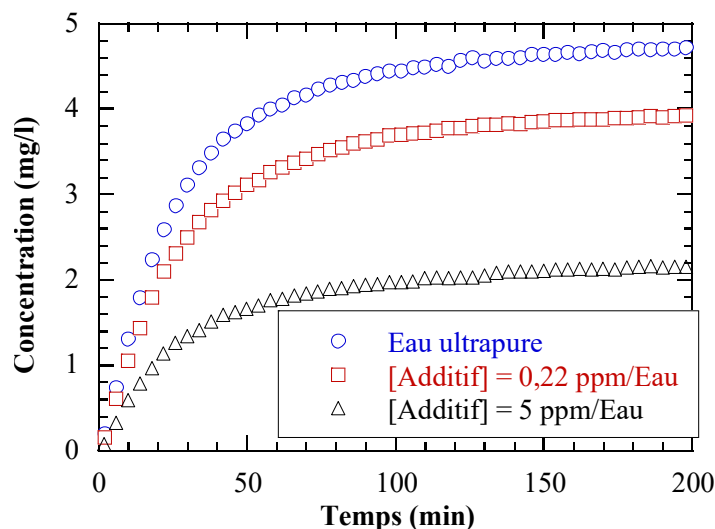


Figure 6.3. : Relevés de concentration représentant la dissolution de 5 mg/l d'irbesartan forme A en présence d'acide adipique

- Dissolution en présence de tensioactif cationique

Nous dissolvons 5 mg/l d'irbesartan forme A en présence de 0,22 et 5 ppm /H₂O de dodécyl amine chlorure. Les résultats sont donnés sur la figure 6.4.

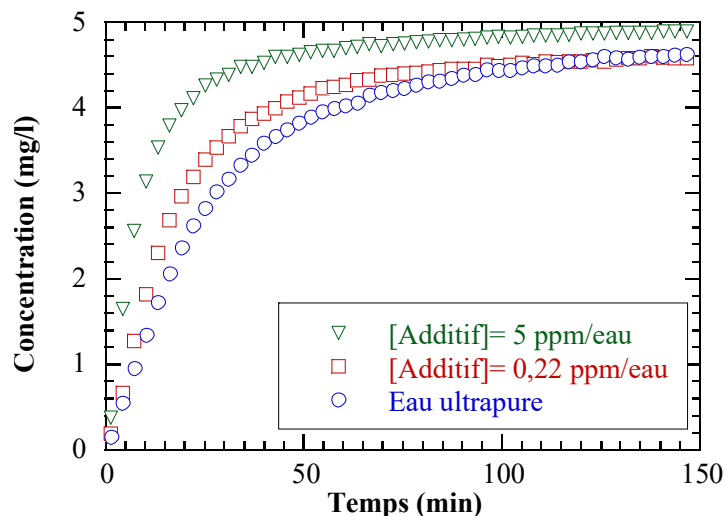


Figure 6.4. : Relevés de concentration représentant la dissolution de 5 mg/l d'irbesartan forme A en présence de dodécyl amine chlorure

Nous remarquons que le tensioactif a un effet accélérateur de dissolution, cet effet est d'autant plus important que la concentration en additif est plus grande. Cet additif accélère les vitesses de dissolution dans les deux domaines de comportement en dissolution. Dans le domaine où la cinétique de dissolution est contrôlée par les phénomènes de surface, des travaux cités dans la première partie de ce chapitre ont mis en évidence que des additifs peuvent accélérer les vitesses de dissolution en s'adsorbant au niveau de piqûres d'attaque. En ce qui concerne le domaine de dissolution contrôlé par le transfert de matière mis en évidence dans le chapitre précédent, il ne nous est pas possible de penser que les additifs puissent accélérer les cinétiques de dissolution par l'intermédiaire d'une augmentation du transfert de matière, le coefficient de transfert de matière est d'autant plus faible que l'entité est grosse (relation d'Einstein). Par contre des auteurs ont montré l'influence de tensioactifs sur la mise en suspension de cristaux à faces hydrophobes, on peut citer par exemple les travaux de Zumtein [Zumtein, 1989]. Ceci voudrait dire que le surfactant utilisé se fixerait non plus par sa partie hydrophile chargée positivement sur les sites de dissolution chargés négativement, mais par sa partie hydrophobe sur les faces latérales hydrophobes du cristal, afin de rendre ces faces hydrophiles. Ceci paraît envisageable car les travaux d'Israélachvili ont mis en évidence que les interactions hydrophobes concernent des énergies bien supérieures aux énergies de liaisons Van der Waals, coulombiennes et liaisons hydrogènes qui sont à l'origine de l'adsorption d'additifs à la surface de cristaux [Israélachvili, 1992].

6.4. Influence des additifs sur la transition de phase d'irbesartan

Nous décidons d'utiliser les additifs ayant le plus influencé la dissolution d'irbesartan forme A, nous pouvons nous attendre à ce que l'acide adipique et le tensioactif influencent le comportement en recristallisation de la forme B. Les résultats de la dissolution de 50 mg/l d'irbesartan forme A en présence de 0,22 ppm d'acide adipique sont donnés sur la figure 6.5. Sur les relevés de suivi de la transition de phase, nous pouvons voir l'effet retardateur sur la dissolution, la conséquence est qu'en milieu additivé la compétition entre dissolution et croissance apparaît pour des valeurs de concentration en irbesartan plus faibles (ce qui, au passage, confirme la notion de solubilité apparente). La courbe de diminution du signal en présence d'additif est parallèle à celle en milieu pur, ceci montre qu'une fois le nombre de cristaux d'irbesartan forme B suffisant leur vitesse de croissance globale est identique en milieu pur et milieu additivé. Visiblement l'acide adipique a des effets sur la dissolution mais pas ou peu sur la croissance, le résultat est que la transition de

phase s'effectue en 300 minutes dans l'eau ultra pure et dure 200 minutes de plus lorsque nous travaillons en présence d'une faible quantité d'acide adipique. En fin d'expérience on retrouve la valeur de la solubilité de l'irbesartan forme B.

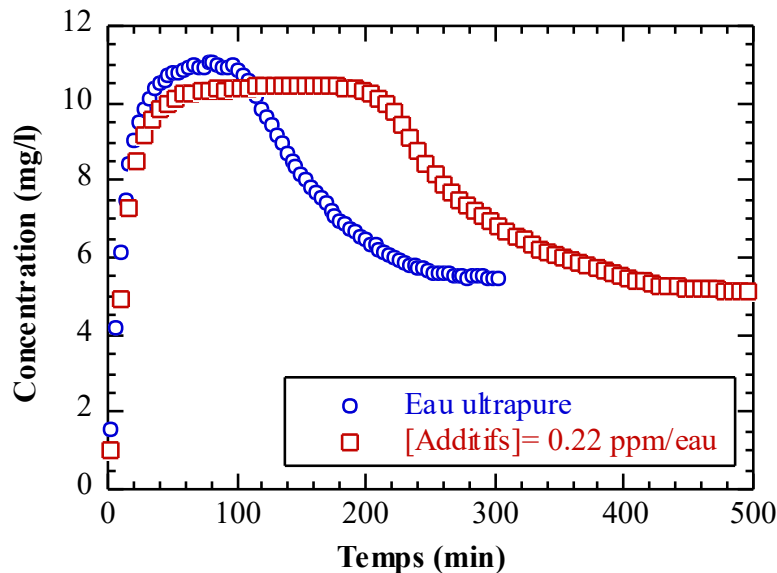


Figure 6.5. : Relevés de concentration représentant la transition de phase de 50 mg/l d'irbesartan forme A en présence d'acide adipique

Sur la figure 6.6 nous présentons maintenant les résultats de l'influence de 50 ppm/H₂O de tensioactif cationique sur la transition de phase d'irbesartan forme A en irbesartan forme B. La quantité d'irbesartan forme A mis en solution est 50 mg/l, on remarque que le dodécyl amine chlorure agit toujours en tant qu'accélérateur de dissolution d'irbesartan forme A, la conséquence est que le plateau est atteint pour des valeurs de concentration supérieures à celles en milieu pur. La courbe de chute du signal en présence d'additif est plus faible que celle en milieu pur, ceci indique que la croissance d'irbesartan forme B est affectée par la présence du tensioactif et la transition de phase s'en retrouve considérablement ralentie. En présence de 50 ppm de tensioactif la transition de phase dure 1300 minutes au lieu de 300 minutes en milieu pur. Le dodécyl amine chlorure a un très fort effet retardateur sur la croissance d'irbesartan forme B. Ce résultat est intéressant car l'additif a un double effet. Compte tenu de la chimie de surface des faces latérales des cristaux d'irbesartan forme A qui sont hydrophobes et de la surface importante de ces faces le surfactant tend à contrecarrer les effets hydrophobes ce qui conduit à une accélération de la dissolution d'irbesartan forme A. D'autre part l'additif ralentie fortement la croissance d'irbesartan forme B par adsorption car ces cristaux, comme on le montre dans le chapitre III.3., ne sont pas composés en majorité de

faces hydrophobes comme l'irbesartan forme A. Ce résultat est très intéressant car nous pouvons ainsi contrôler la transition de phase en favorisant un phénomène par rapport à un autre.

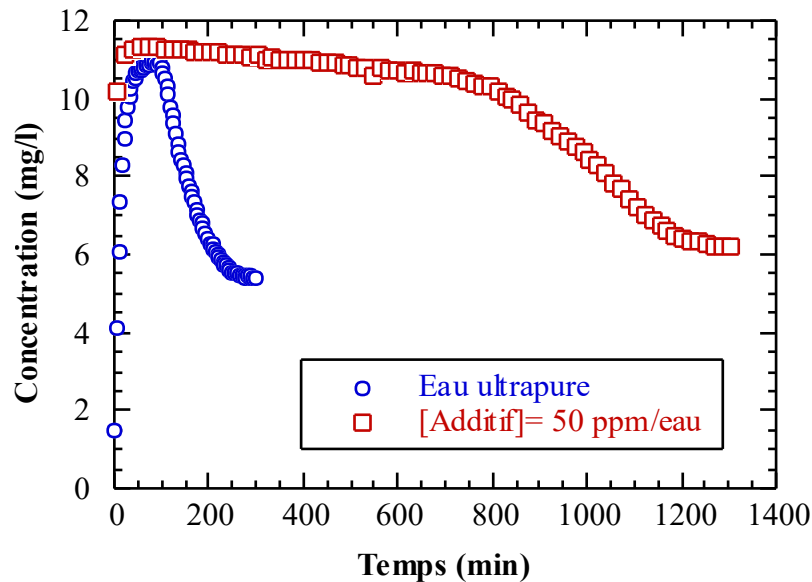


Figure 6.6. : Relevés de concentration représentant la transition de phase de 50 mg/l d'irbesartan forme A en présence de dodécyl amine chlorure

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié l'influence de différents types d'additifs sur les cinétiques de dissolution et de transition de phase du système irbesartan.

Dans un premier temps, nous avons montré que des additifs présents dans le procédé de fabrication de l'irbesartan forme A n'avaient pas ou très peu d'effet sur les cinétiques de dissolution de la forme A. Ensuite nous avons choisi d'étudier d'autres types d'additifs pouvant interagir avec les différentes faces des cristaux d'irbesartan forme A dont les chimies de surface ont été caractérisées. Nous avons montré que l'acide dicarboxylique (acide adipique) avait pour effet d'inhiber la dissolution de la forme A, cet effet est d'autant plus fort que la concentration en additif est plus importante. Nous avons également montré qu'un additif du type tensioactif cationique (dodécyl amine chlorure) avait un effet accélérateur de dissolution. Cet effet est lui aussi d'autant plus fort que la concentration en tensioactif est importante. Cet effet est expliqué par le fait que les molécules de tensioactif se fixent sur les faces latérales hydrophobes des cristaux d'irbesartan forme A et donc rendent ces faces hydrophiles, ce qui permet d'améliorer la mouillabilité des cristaux d'irbesartan et ainsi augmenter les cinétiques de dissolution.

Dans un deuxième temps, nous avons montré quels étaient les effets des différents additifs sur la transition de phase de l'irbesartan. Il s'est avéré que l'acide adipique n'avait que peu d'effet sur la croissance de la forme B, cependant le fait qu'il ait un effet inhibiteur sur la dissolution de l'irbesartan forme A, il va induire une transition de phase qui dure plus longtemps qu'en milieu pur, cette transition dure 500 minutes au lieu de 300 minutes en milieu pur. En ce qui concerne le tensioactif, en plus de l'effet accélérateur sur la forme A, le surfactant ralentit considérablement la croissance de la forme B il s'en suit une transition de phase très lente qui a lieu en 1300 minutes, on a plus que quadruplé le temps de transition par rapport à celui observé en milieu pur. Ce résultat est très intéressant car le tensioactif a un double effet, accélérateur de dissolution et inhibiteur de croissance, sur les différentes formes d'irbesartan.

Nous avons montré qu'en utilisant différents additifs, nous pouvons contrôler la transition de phase en favorisant un phénomène par rapport à un autre.

VII. ETUDE CINÉTIQUE DU SYSTÈME AMIODARONE CHLORHYDRATE - EAU

Nous avons décidé d'étudier ce principe actif dont la solubilité, les caractéristiques structurales, l'absence de transition de phase font que ce système est très différent de celui étudié précédemment. Il nous semble intéressant d'étudier la dissolution d'un tel principe actif à la fois par suivi in situ et en continu du signal conductimétrique en solution aqueuse pour des mesures globales de dissolution mais aussi sur un montage à cellule à flux pour mesurer des vitesses de dissolution linéaires sur monocristaux. Nous allons présenter les résultats de l'étude de la dissolution d'amiodarone chlorhydrate en fonction de différents paramètres, la sousaturation, la vitesse d'agitation du milieu de dissolution et la masse de cristaux mis en suspension.

7.1. Dispositifs expérimentaux

Le dispositif utilisé afin de suivre la dissolution de notre poudre de principe actif est le même que celui de l'étude d'irbesartan à l'exception que nous avons utilisé un réacteur de volume $v = 200$ ml dimensionné comme son précédent afin d'obtenir une suspension homogène.

Nous utilisons un deuxième dispositif afin de mesurer non plus des vitesses de dissolution globales (mg/l) mais des vitesses linéaires (m/s), ce dispositif est appelé "cellule à flux". Il est décrit en détail dans la thèse de [Pfefer, 1996], le schéma de principe est présenté en annexe V.

- Mesure de vitesse de dissolution sur une cellule à flux.

La solution thermorégulée est mise en circulation à une certaine vitesse afin de traverser une cellule à flux où est disposé un monocristal, au travers de hublots en verre optique on peut suivre la dissolution du monocristal, la manipulation consiste à mesurer un recul de l'interface cristal-solution. Nous obtenons ainsi une mesure de vitesse de dissolution linéaire d'une face d'un cristal en $\mu\text{m}/\text{min}$.

7.2. La conductivité dans le système amiodarone chlorhydrate - eau

- Relevé conductimétrique type

Nous allons dans un premier temps présenter un relevé conductimétrique type de la dissolution du principe actif chlorhydrate. Nous dissolvons le principe actif dans le dissolvant

de volume $V=200$ ml; le solvant utilisé est une solution aqueuse ultra pure. Les conditions opératoires de température et de vitesse d'agitation sont:

- $T = 40^{\circ}\text{C}$
- $N = 300\text{rpm}$

Nous avons dissous une masse de $0,5\text{g/l}$ de principe actif. Cette masse est inférieure à celle correspondant à la concentration à saturation ($C_s = 0,8\text{g/l}$) du produit en solution, nous devons donc dissoudre la totalité des cristaux en solution. En mesurant la conductivité en fonction du temps nous obtenons le relevé présenté sur la figure 7.1.

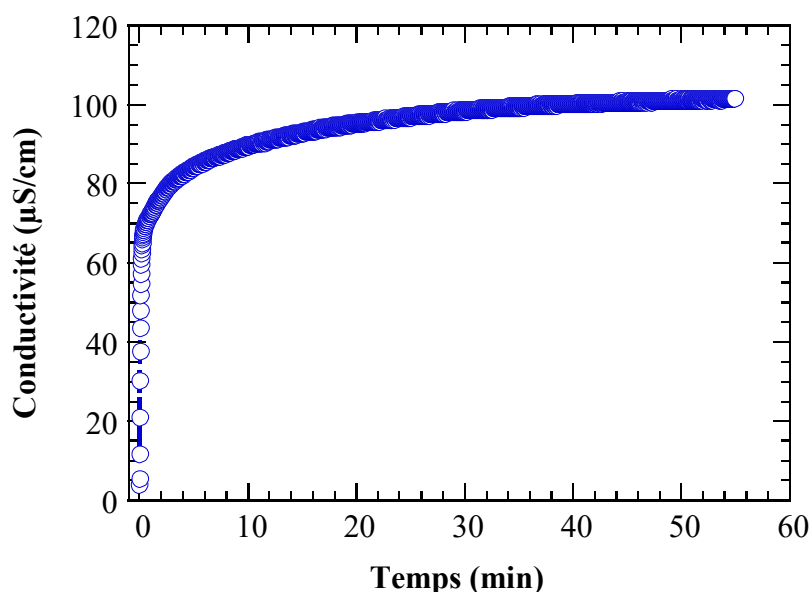


Figure 7.1. : Relevé conductimétrique de la dissolution de $0,5\text{g/l}$ de principe actif dans une solution aqueuse.

Nous pouvons remarquer que la conductivité augmente lorsque la masse de principe actif se dissout en solution. Puis elle atteint un palier correspondant à la dissolution complète de la masse initialement introduite dans le milieu.

- Courbe d'étalonnage

Nous avons ensuite dissous successivement plusieurs masses comprises entre 0 et $0,8$ g/l, dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment. Nous avons suivi le signal conductimétrique, et représenté sur la figure 7.2 les valeurs de la conductivité en fin de dissolution, en fonction de la concentration dissoute correspondante.

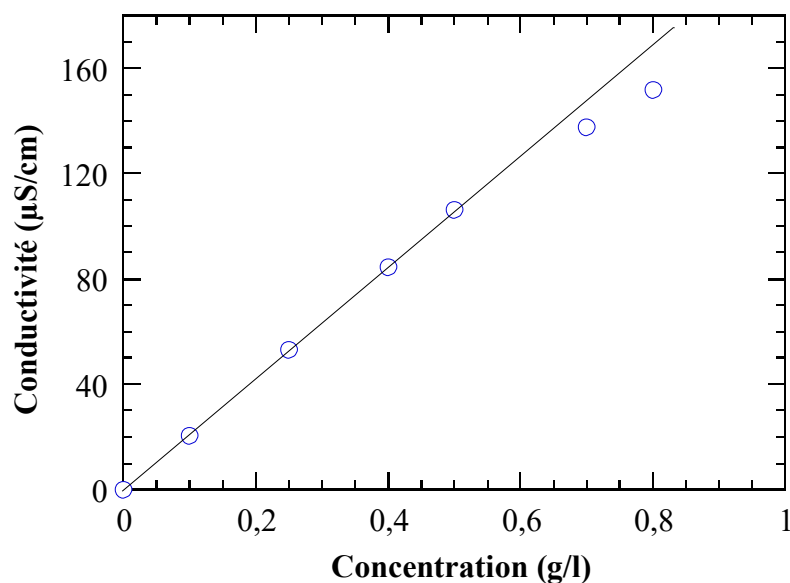


Figure 7.2. : Courbe d'étalonnage de l'amiodarone chlorhydrate (de pente égale à $212,71 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{l}$).

Nous pouvons observer que la conductivité augmente en fonction de la masse de chlorhydrate mise en solution. Elle augmente linéairement jusqu'à une masse de 0,7 g/l, puis s'infléchit. Ainsi une seule partie de la courbe est assimilable à une droite. A partir de 0,7 g/l de principe actif en solution, il apparaît une huile qui piège les cristaux, ne permettant pas leur dissolution complète et ainsi fausse le signal conductimétrique. La valeur de conductimétrie obtenue correspond ainsi à la dissolution d'une quantité de cristaux légèrement inférieure à celle mise en solution.

Par la suite nous tiendrons compte de ce problème et nous éviterons de travailler dans cette gamme de concentration.

Grâce à cette droite d'étalonnage, à partir d'un relevé conductimétrique, nous pouvons maintenant remonter au relevé de concentration massique.

- Relevé massique

Du relevé conductimétrique obtenu précédemment, pour la dissolution de 0,5 g/l de poudre dans 200 ml de solution, nous pouvons remonter au relevé de concentration présenté sur la figure 7.3.

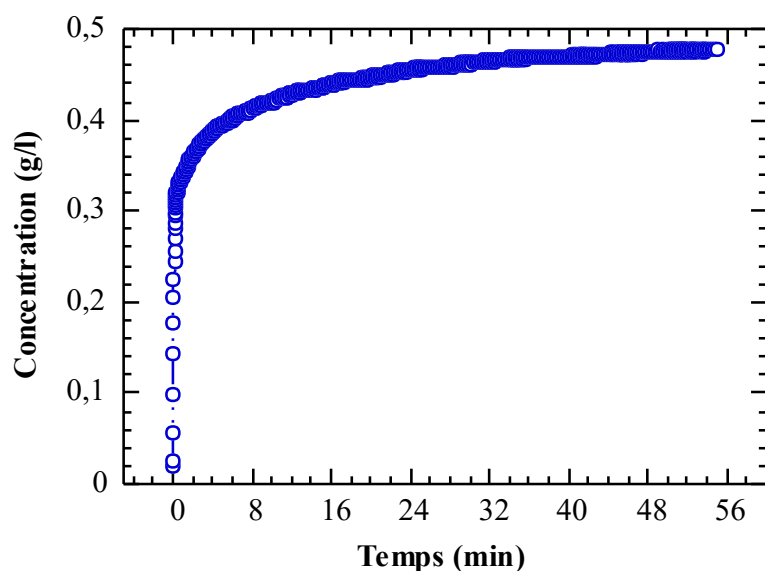


Figure 7.3. : Relevé de concentration de la dissolution de 0,5g/l de principe actif dans une solution aqueuse.

- Effet des cristaux en solution sur le signal conductimétrique

Nous voulons étudier l'influence de la charge en cristaux sur le signal conductimétrique. Pour cela, nous mettons en solution différentes quantités de cristaux, toutes supérieures à la solubilité (0,8 g/l), et nous avons suivi le signal conductimétrique, nous présentons sur la figure 7.4 les valeurs de la conductivité en fin de dissolution en fonction de la concentration dissoute correspondante.

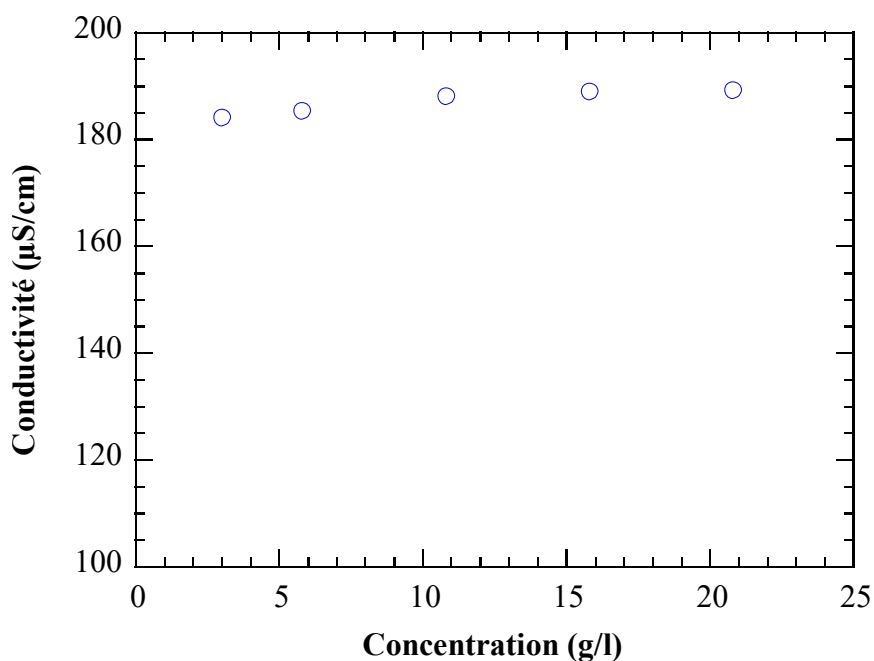


Figure 7.4. : Influence de la charge en solide sur le signal conductimétrique

Lorsque nous mettons en solution jusqu'à 20g/l de cristaux d'amiodarone chlorhydrate, une fois atteint la solubilité, nous observons une augmentation du signal de 3%. Ceci nous fait dire que le signal conductimétrique n'est que très peu influencé par la présence de cristaux, cette variation est considérée comme étant négligeable.

7.3. Etude de la dissolution d'amiodarone chlorhydrate

7.3.1. Etude de l'influence de la sousaturation

Pour étudier l'influence de la sousaturation sur la dissolution de notre principe actif, nous préparons par dissolution 9 solutions à différentes sousaturation dans le dissolvant contenant 200ml d'eau ultra pure à $T = 40^{\circ}\text{C}$ et $N = 300$ rpm. Ensuite nous filtrons la solution sur filtre millipore de $0,22\mu\text{m}$, puis nous dissolvons $0,2$ g/l de principe actif dans la solution sousaturée au préalable, les conditions opératoires sont les mêmes.

La sousaturation est notée $\beta = C/C_s$ avec:

C_s : la solubilité de principe actif

C : la concentration dissoute

Les différentes sousaturations réalisées sont : $\beta = 0; 0,11; 0,22; 0,33; 0,44; 0,55; 0,66; 0,77; 0,88$

Grâce à la courbe d'étalonnage, nous pouvons remonter du signal conductimétrique ($\mu\text{S/cm}$) à la concentration massique (g/l) du principe actif dissout en solution. Sur la figure 7.5 nous représentons le résultat de l'évolution de la concentration en fonction du temps.

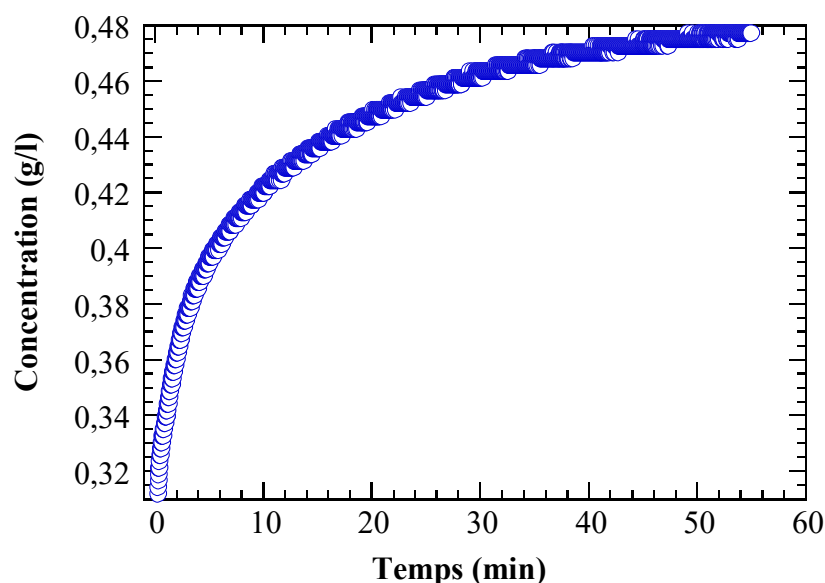


Figure 7.5. : Représentation type de l'évolution de la concentration en fonction du temps

pour une masse de $0,2$ g/l d'amiodarone chlorhydrate dans une solution à $\beta = 0$.

Nous calculons ensuite la pente aux temps initiaux du relevé. La valeur de cette pente correspond à la vitesse de dissolution initiale. Les figures 7.6 et 7.7 présentent les variations de concentration de principe actif dissout aux temps initiaux pour différentes sousaturations.

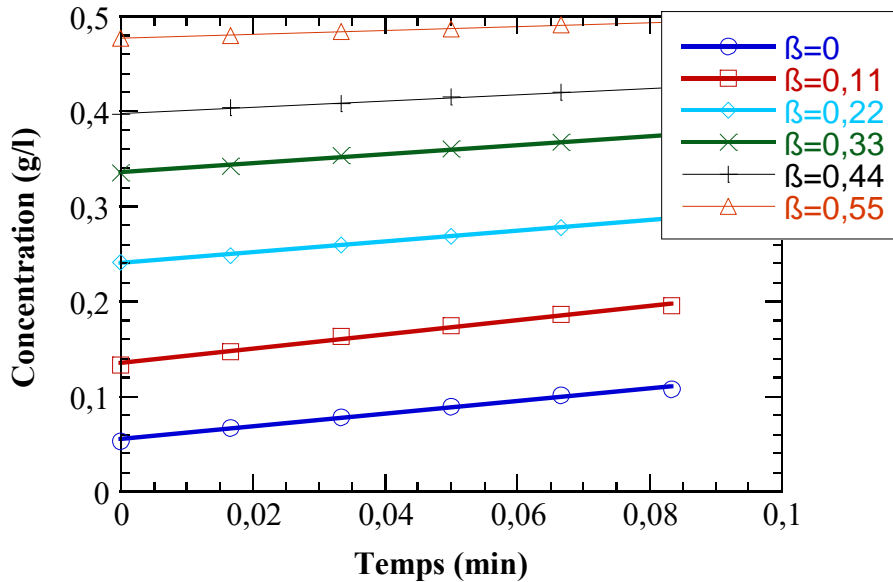


Figure 7.6. : Relevé de concentrations de principe actif dissout aux temps initiaux

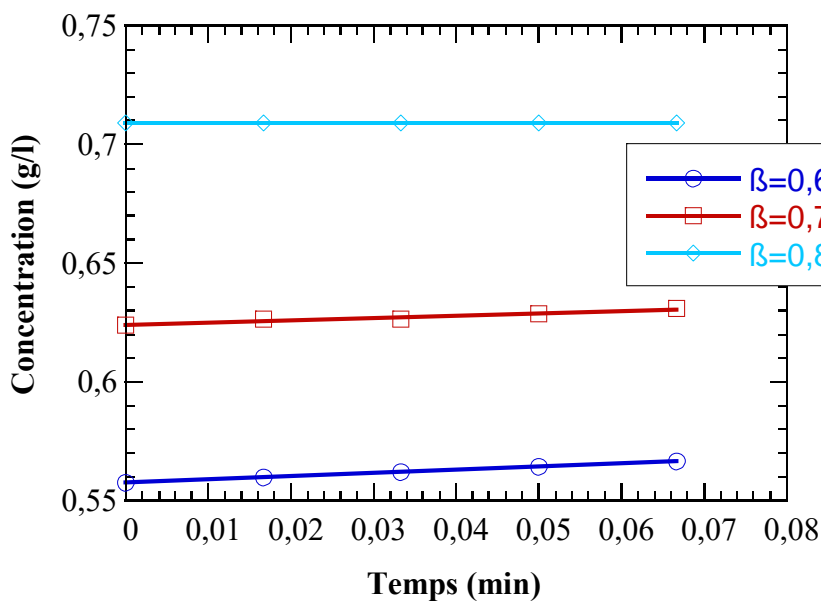


Figure 7.7 : Relevé de concentrations de principe actif dissout aux temps initiaux

La figure 7.8 présente l'évolution des vitesses initiales de dissolution ainsi obtenues en fonction des différentes sousaturations choisies, plus précisément en fonction de $-(\beta-1)$ avec $\beta-1 = \sigma$, soit les vitesses en fonction de $(-\sigma)$.

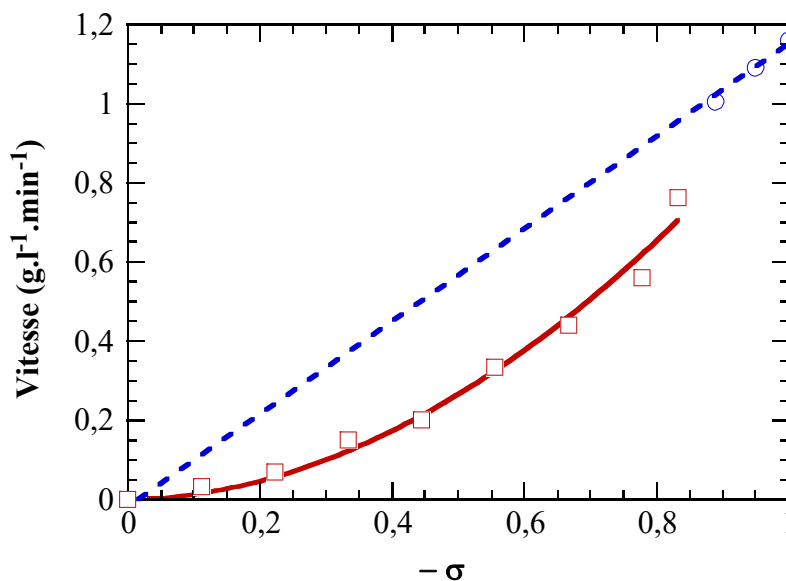


Figure 7.8. : Vitesses de dissolution de principe actif en fonction de $-(\beta-1)$.

Il apparaît sur cette représentation deux domaines distincts de comportement en dissolution, les résultats sont identiques à ceux obtenus précédemment pour l'irbesartan forme A. On peut remarquer que le premier correspond à celui des faibles sousaturations ($0 < -\sigma < 0,85$); le second correspond à des sousaturations plus élevées ($-\sigma > 0,85$).

En ce qui concerne le domaine des faibles sousaturations, les points expérimentaux sont ajustés en utilisant une loi quadratique, on obtient ainsi une cinétique de dissolution du type:

$$V_d = k (-\sigma)^2$$

avec V_d : vitesse de dissolution
 k : constante cinétique
 σ : sousaturation

Par analogie avec l'interprétation des résultats sur l'irbesartan forme A nous pouvons supposer que dans ce domaine de faibles sousaturations, la cinétique de dissolution est contrôlée par des phénomènes de surface.

Dans le second domaine, les vitesses initiales de dissolution varient linéairement avec la sousaturation. La droite ainsi représentée passe par l'origine. Ce domaine peut correspondre d'une part au contrôle de la dissolution par des phénomènes de surface. D'autre part, il est possible qu'il corresponde à un domaine de dissolution contrôlé par des phénomènes de diffusion volumique.

Afin de confirmer ou d'infirmer les différentes hypothèses émises sur les domaines nous étudions l'influence de la vitesse d'agitation.

7.3.2. Identification des phénomènes contrôlant la dissolution

Nous allons étudier l'influence de la vitesse d'agitation de la solution sur la dissolution d'une masse constante de cristaux (0,5g/l) dans des solutions fortement et faiblement sousaturées. Pour chaque domaine de comportement, deux sousaturations sont choisies (tableau VII.1).

Tableau VII.1. : Choix des différentes sousaturations pour chaque domaine.

Comportement	β	$-(\beta - 1)$
Linéaire	0	1
	0,055	0,945
Quadratique	0,33	0,77
	0,77	0,33

- Domaine des faibles sousaturations

Pour chacune des deux sousaturations choisies (0,33 et 0,77), nous étudions l'influence de trois vitesses de rotation différentes (300, 325, 350), sur les vitesses initiales de dissolution de principe actif chlorhydrate. Pour cela, nous allons dans un premier temps sousaturer les solutions d'eau. Puis nous filtrons et étudions la dissolution d'une masse constante de 0,5g/l de poudre pour les différentes vitesses de rotation choisies. Nous présentons maintenant ces résultats sur la figure 7.9.

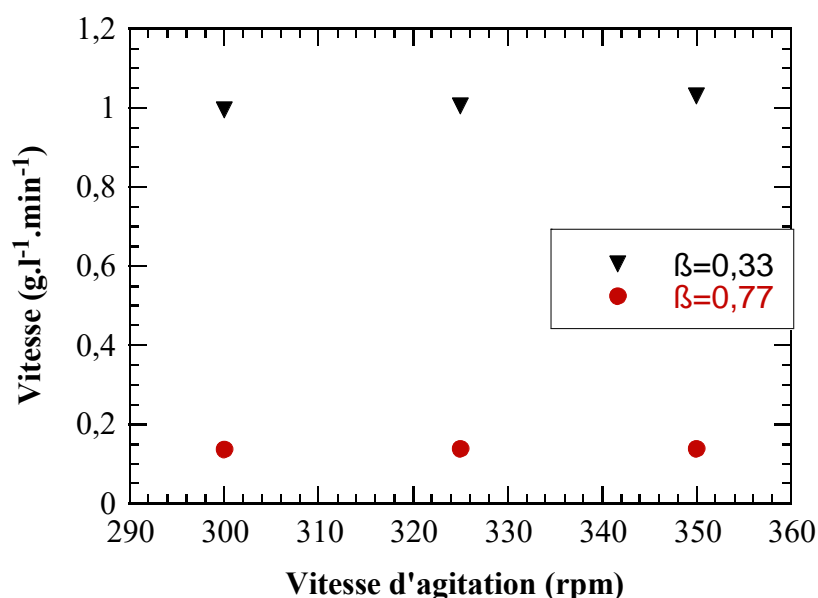


Figure 7.9. : Représentation des vitesses initiales de dissolution en fonction des vitesses d'agitation

Nous remarquons sur cette figure, que la vitesse d'agitation n'a que très peu d'influence sur les vitesses de dissolution de principe actif dans le domaine des faibles sousaturations.

- Domaine des fortes sousaturations

Pour chacune des deux sousaturations choisies (0; 0,055), vont être étudiées l'influence de quatre vitesses de rotation différentes : 300 ; 310 ; 325 ; 338, sur les vitesses initiales de dissolution de principe actif. Le mode opératoire est le même que précédemment.

Nous présentons maintenant ces résultats sur la figure 7.10.

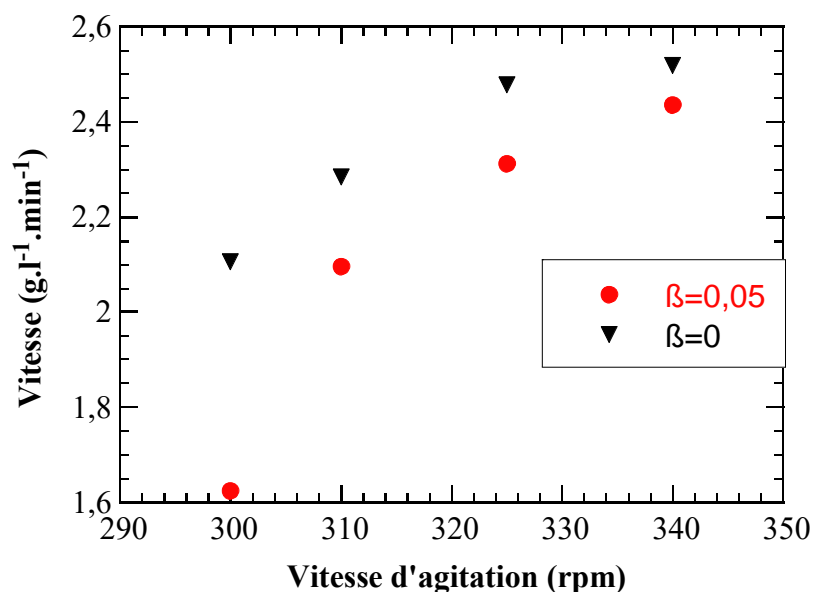


Figure 7.10. : Représentation des vitesses initiales de dissolution en fonction des vitesses d'agitation.

Nous constatons une nette influence de la vitesse d'agitation sur les vitesses de dissolution de principe actif dans le domaine des fortes sousaturations. Par analogie avec la même étude réalisée sur l'irbesartan, nous pouvons dire que dans le domaine de forte sousaturation, la dissolution est bien contrôlée par les phénomènes de diffusion volumique.

En résumé, pour des faibles sousaturations ($-(\beta-1) \leq 0,85$), la dissolution de principe actif est contrôlée par des phénomènes de surface, et pour les fortes sousaturations ($-(\beta-1) > 0,85$), nous avons une dissolution contrôlée par les phénomènes de diffusion volumique.

7.3.3. Etude de l'influence de la masse

Dans ce chapitre nous étudions l'influence de la masse des cristaux mis en solution sur la dissolution de principe actif chlorhydrate pour différentes sousaturations.

Deux sousaturations sont retenues:

- $\beta = 0$ pour le domaine dont les cinétiques de dissolutions sont contrôlées par les phénomènes de diffusion volumique.
- $\beta = 0,77$ pour le domaine dont les cinétiques de dissolutions sont contrôlées par les phénomènes de surface.

Ces expériences consistent à sousaturer dans un premier temps les solutions aqueuses ultra pures de 200 ml, en principe actif. Puis pour chaque sousaturation étudiée, nous avons dissous successivement 0,1; 0,2; 0,35; 0,5 g/l de principe actif.

Sur la figure 7.11, sont représentées les vitesses initiales de dissolution en fonction de la quantité de cristaux mis en solution pour les deux sousaturations choisies.

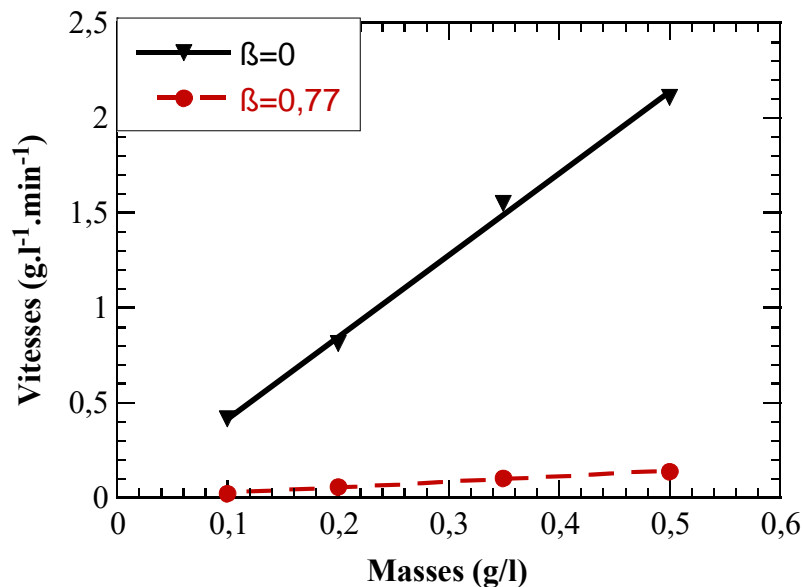


Figure 7.11. : Représentation des vitesses de dissolution en fonction des masses de principe actif mises en solution.

Nous remarquons que plus nous mettons de cristaux en solution, plus la vitesse de dissolution augmente. Ces résultats sont cohérents car lorsqu'on met au contact de notre solution des quantités plus importantes de cristaux, on augmente la surface de matière solide au contact du solvant et les vitesses de dissolution s'en trouvent plus importantes. Nous constatons également que pour les deux sousaturations étudiées, la vitesse de dissolution varie linéairement dans le domaine étudié avec la masse des cristaux mis en solution. Le fait que la vitesse de dissolution varie linéairement avec la masse de cristaux mis en solution est important, cela montre que nous ne rencontrons pas les problèmes du système irbesartan, ici les cristaux d'amiodarone chlorhydrate sont bien mis en suspension et les vitesses obtenues sont représentatives de la totalité des cristaux mis en solution.

7.4. Etude cinétique de la dissolution de monocristaux d'amiodarone chlorhydrate

Après avoir mis en évidence différents comportements en dissolution à partir des mesures de vitesses de dissolution globales il nous paraît intéressant de travailler sur des monocristaux d'amiodarone chlorhydrate. L'objectif est de mesurer les vitesses de dissolution des différentes faces de cristaux d'amiodarone chlorhydrate.

7.4.1. Méthodologie

Avant de commencer cette étude nous déterminons à quel débit de circulation nous allons travailler, pour cela nous effectuons différentes expériences qui nous montrent que jusqu'à des valeurs de 250 ml/min les vitesses de dissolution des cristaux sont influencées par le débit de pompage lorsque l'on travaille dans de l'eau ultra pure. Les cinétiques sont donc contrôlées par le transfert de matière. Au-delà de cette valeur, il est difficile de mesurer des vitesses de dissolution, le milieu subit trop de perturbations, nous décidons donc de travailler à un débit de 250 ml/min. Une fois ce paramètre fixé il nous faut introduire un monocristal d'amiodarone chlorhydrate dans la cellule et le placer perpendiculairement au flux de la solution dans la cellule à flux la face que l'on désire étudier. L'intérêt d'utiliser une telle méthode est que l'on travaille à sous-saturation constante tout au long de la mesure de dissolution, on néglige la quantité d'amiodarone chlorhydrate qui passe en solution.

7.4.2. Résultats

Les vitesses de dissolution linéaires des faces (010) et $(10\bar{1})$ sont mesurées dans de l'eau ultra pure à différentes températures. Les résultats obtenus sont donnés sur la figure 7.12 et sur la figure 7.13 nous présentons un cristal d'amiodarone chlorhydrate indexé.

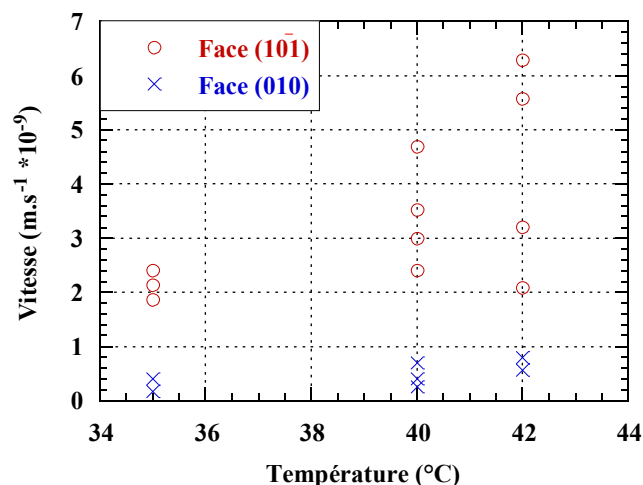


Figure 7.12. : Représentation des vitesses de dissolution des faces $(10\bar{1})$ et (010) dans l'eau ultra pure

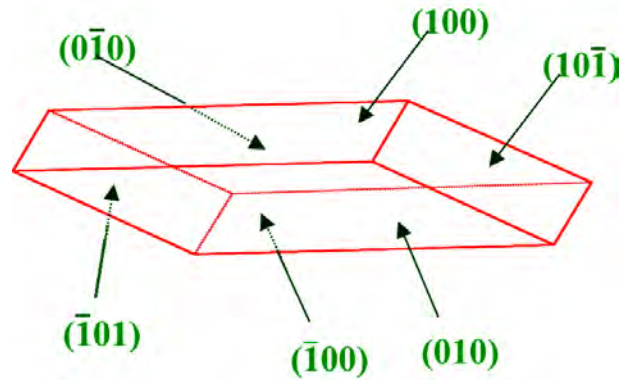


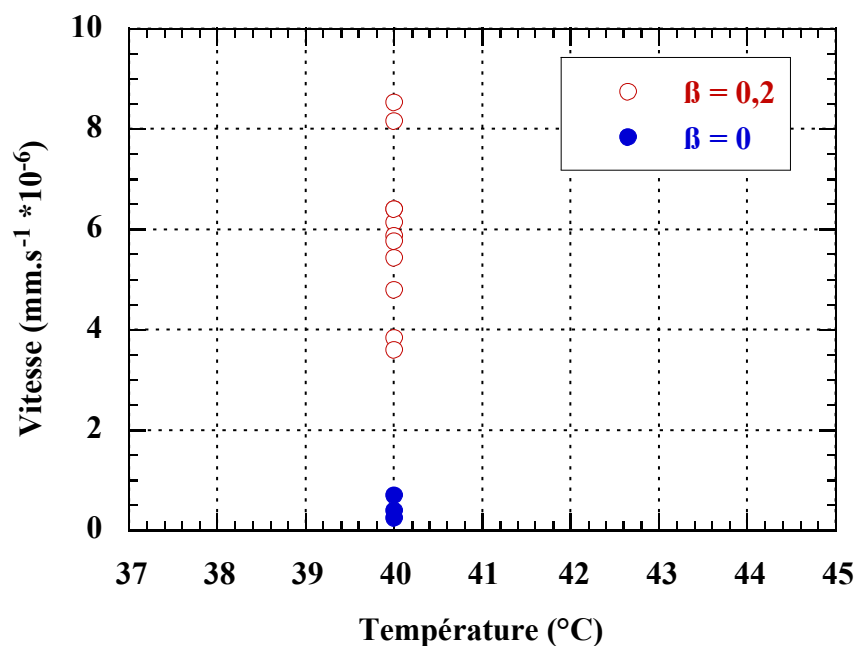
Figure 7.13. : Cristal d'amiodarone chlorhydrate indexé

Toutes les mesures de vitesse indiquent que quelle que soit la température la face $(10\bar{1})$ se dissout plus vite que la face (010) . Ces résultats sont en accord avec la forme de croissance. En effet, la face $(10\bar{1})$ est la plus petite face du cristal, c'est la face de croissance la plus rapide qui présente la surface la plus favorable non seulement à la croissance mais comme on le voit à la dissolution.

- Influence de la sousaturation sur la dissolution d'amiodarone chlorhydrate

Nous décidons de mesurer des vitesses de dissolution des faces (010) et $(10\bar{1})$ à 40°C dans des solutions sousaturées à $\beta=0,2$.

La figure 7.14 présente les résultats de l'influence de la sousaturation sur la dissolution des faces (010) .

Figure 7.14. : Représentation des vitesses de dissolution des faces (010) à différentes sousaturations

Les résultats sont surprenants, les vitesses de dissolution augmentent lorsque la sousaturation diminue. Sur la figure 7.15 nous pouvons aussi remarquer que les vitesses de dissolution des faces $(10\bar{1})$ augmentent aussi lorsque la sousaturation diminue.

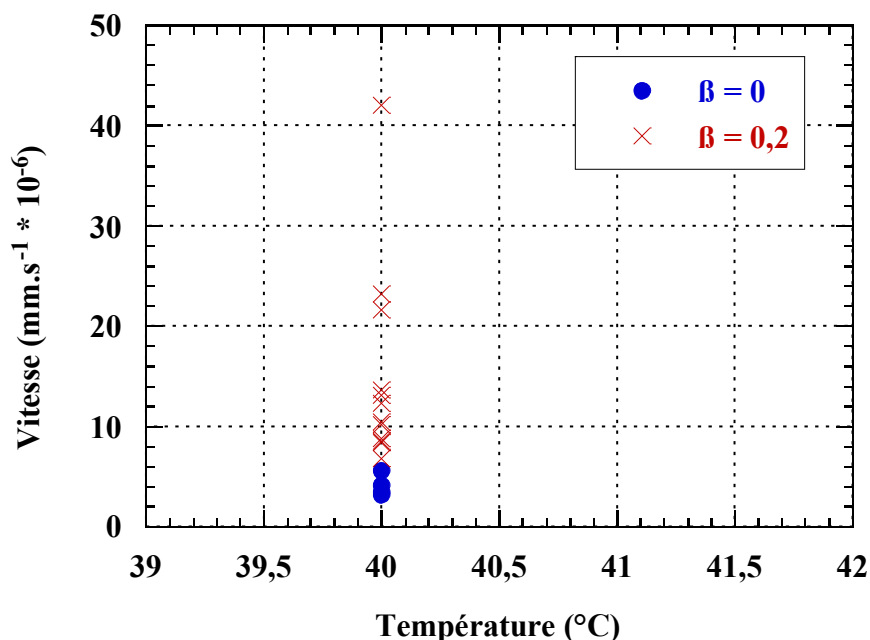


Figure 7.15. : Représentation des vitesses de dissolution des faces $(10\bar{1})$ à différentes Sousaturations

Afin de comprendre pourquoi nous avons de tels résultats nous visualisons l'état des cristaux d'amiodarone chlorhydrate en cours de dissolution. Il est important de noter que pour les faibles sousaturations ($\beta = 0,2$) on obtient une dispersion des mesures très importante pour les deux faces étudiées. Nous pensons que cela est dû au fait que nous travaillons non pas sur la croissance mais sur la dissolution.

Sur les figures 7.16 et 7.17 nous représentons un cristal d'amiodarone chlorhydrate se dissolvant dans de l'eau ultra pure puis dans une solution sousaturée à $\beta = 0,2$. Dans le premier cas nous remarquons la présence de gouttes à la surface du cristal et dans le deuxième cas nous n'observons pas ces gouttes. Les gouttes sont composées de molécules d'amiodarone base séparées de leur sel, [Hoff, communication personnelle].

Il semblerait que lorsque l'on dissout le cristal d'amiodarone chlorhydrate dans de l'eau ultra pure ($\beta = 0$) la surface du cristal se pollue et la cinétique de dissolution chute par là même. Maintenant on peut se demander pourquoi ce phénomène n'est pas observé lorsque l'on travaille à $\beta = 0,2$.

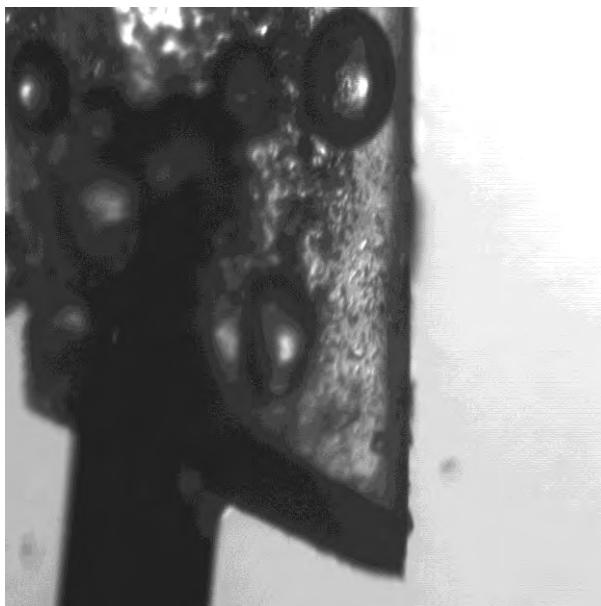


Figure 7.16. : Photo d'un cristal d'amiodarone chlorhydrate en cours de dissolution à $\beta=0$

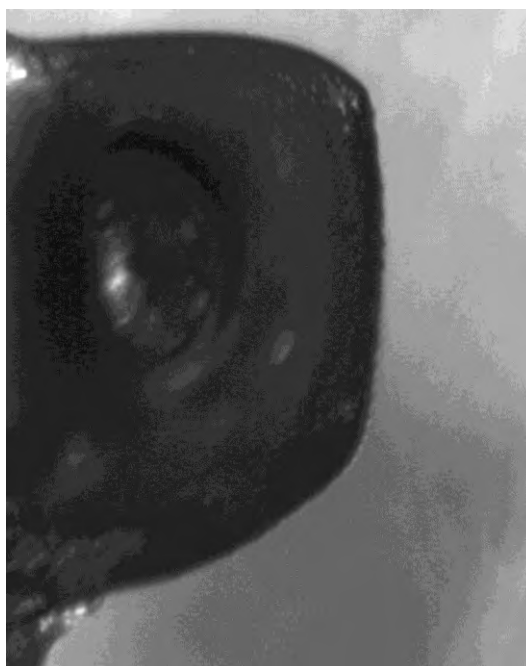


Figure 7.17. : Photo d'un cristal d'amiodarone chlorhydrate en cours de dissolution à $\beta=0,2$

Afin d'expliquer les résultats obtenus sur la cellule à flux on peut utiliser les informations obtenues au cours des études précédentes sur l'amiodarone chlorhydrate. En effet on a mis en évidence que dans le réacteur agité, la cinétique de dissolution était contrôlée par le phénomène de diffusion volumique dans un domaine de sousaturation β compris entre 0 et 0,1, ensuite la cinétique de dissolution était contrôlée par les phénomènes de surface. Sans extrapoler directement les résultats de dissolution globale et linéaire on peut toutefois penser que les mécanismes contrôlant la dissolution dans la cellule à flux changent lorsque l'on réalise les

mesures à $\beta = 0$ et 0,2. Dans l'eau ultra pure, la dissolution est contrôlée par le transfert de matière, ce qui revient à dire que ce phénomène est le plus lent. Lorsque l'amiodarone chlorhydrate se dissout, les phénomènes de surface très rapides libèrent l'amiodarone et son sel à la surface du cristal, seulement le transfert de la surface au volume de la solution est plus lent et l'amiodarone base s'accumule sous forme de gouttes qui polluent la surface du cristal.

Lorsque nous travaillons à $\beta = 0,2$, si les phénomènes de surface contrôlent la dissolution c'est que ceux-ci sont plus lents que la diffusion volumique, ceci veut dire que les molécules dissoutes sont transférées aussitôt dans le volume de la solution et les gouttes n'ont pas le temps de se former à la surface du cristal.

Conclusion

Nous avons montré dans ce chapitre que la technique de suivi in situ de la conductivité était adaptée à l'étude de la dissolution du principe actif amiodarone chlorhydrate qui est un système dont la solubilité est plus importante que celle de l'irbesartan et où les cinétiques sont elles aussi bien plus importantes.

Nous avons mis en évidence l'existence de deux domaines de comportement en dissolution en étudiant les vitesses de dissolution initiales d'amiodarone chlorhydrate en fonction de la sousaturation du milieu de dissolution. Le premier domaine correspond au domaine de dissolution contrôlée par la diffusion volumique, il apparaît pour des sousaturations $-\sigma$ fortes. Le deuxième domaine mis en évidence correspond au domaine où les phénomènes de surface contrôlent la dissolution.

Ces résultats sont proches de ceux obtenus pour l'irbesartan forme A, les deux domaines de comportement sont observés pour les plus fortes sousaturations, dans les deux cas la dissolution est contrôlée par la diffusion volumique et pour les faibles sousaturations la dissolution est contrôlée par les phénomènes de surface. Cependant il était intéressant de remarquer que l'amiodarone chlorhydrate qui est un principe actif plus soluble que l'irbesartan forme A présentait un domaine contrôlé par la diffusion volumique moins étendu que celui de l'irbesartan.

Dans une deuxième partie nous avons montré que la technique de la cellule à flux pouvait être adaptée à l'étude de la dissolution de monocristaux de principe actif. Une telle étude nous a permis de mesurer des vitesses linéaires de dissolution de différentes faces des cristaux d'amiodarone chlorhydrate.

Nous avons montré que les résultats de cinétiques de dissolution étaient en accord avec la forme de croissance. En effet, les vitesses linéaires de dissolution des petites faces du cristal sont plus rapides que celles des faces plus grandes. Nous avons aussi mis en évidence qu'une pollution de la surface de dissolution avait lieu pour des sousaturations infinies (dans l'eau ultra pure), cette pollution n'est pas ou peu apparue à des sousaturations plus faibles. Nous avons expliqué ce phénomène observé par l'existence des deux domaines de comportement en dissolution qui sont différents selon la sousaturation à laquelle le phénomène a lieu.

Ces études ont montré tout l'intérêt d'utiliser des mesures de cinétique de dissolution linéaires et globales. Il faut toutefois savoir que l'extrapolation d'un type de mesure à un autre n'est pas permis, ceci serait d'ailleurs une voie de recherche à développer.

VIII. MODELISATION DE LA DISSOLUTION D'IRBESARTAN FORME A

Après les différentes études réalisées sur la dissolution d'irbesartan forme A, nous décidons de modéliser par la méthode des classes, le phénomène de dissolution.

Le modèle adopté dans cette étude est un modèle de connaissance macroscopique. En effet, l'équation maîtresse, le bilan de population, décrit précisément l'évolution de la distribution de taille des cristaux ; on peut y inclure tous les phénomènes physiques que l'on suppose exister ; il s'agit donc bien d'un modèle de connaissance. Par ailleurs, on ne raisonne pas sur des entités individualisées, mais sur des populations classées selon une propriété dont le sens physique n'est pas évident : la taille caractéristique L ; c'est pourquoi c'est un modèle macroscopique. Il est évident qu'un modèle de connaissance microscopique, intégrant toutes les propriétés physiques des cristaux, serait bien plus précis. Cependant, la complexité de ce modèle nous semble suffisante pour parvenir à nos objectifs.

Dans ce chapitre, nous présentons dans une première partie la théorie des bilans de population et la méthode des classes utilisée pour décrire l'évolution des particules au cours du temps, ensuite nous allons décrire succinctement, dans la deuxième partie, le logiciel de simulation afin de mieux comprendre la résolution numérique du bilan de population. Enfin dans la dernière partie nous allons présenter les résultats de la modélisation ainsi que les interprétations qui en découlent.

8.1. Modélisation

Tout d'abord, nous allons caractériser de manière uniforme la géométrie des particules, nous détaillerons ensuite le bilan de population appliqué à la dissolution et enfin, la loi cinétique de dissolution adoptée sera explicitée.

8.1.1. Caractérisation géométrique des particules

Lorsque la particule se présente sous une forme compacte régulière simple (sphère, cube, octaèdre,...), une dimension unique définit sa taille. Ainsi, la taille d'une particule sphérique homogène est définie par son diamètre, celle d'un cube par la longueur de son arête. Les vitesses de dissolution sont alors exprimées comme la diminution de cette taille caractéristique par unité de temps. On peut alors introduire des facteurs de forme pour décrire la géométrie des particules :

- facteur de forme volumique Φ_v tel que $V_p = \Phi_v L^3$
- facteur de forme surfacique Φ_s tel que $S_p = \Phi_s L^2$

Mais lorsque les particules présentent des dimensions qui ne sont pas du même ordre de grandeur dans toutes les directions, il est nécessaire de spécifier chacune d'elles. Ainsi pour nos cristaux (considérés comme parallélépipédiques à base carrée), deux dimensions sont nécessaires pour décrire complètement le cristal : la longueur L et la largeur l . On introduit alors un nouveau facteur de forme, le facteur d'allongement défini par :

$$F = L / l \quad (8.1)$$

Cette prise en compte du faciès des cristaux (à deux dimensions différentes) impliquerait un modèle intégrant un bilan de population relatif à deux tailles caractéristiques, avec des cinétiques de dissolution différentes selon ces deux tailles. Une telle approche est beaucoup plus complexe que la traditionnelle prise en compte d'une seule taille globale du cristal. Nous avons donc préféré nous limiter à une seule taille caractéristique qui est le diamètre de la sphère de même volume que le cristal. Le facteur de forme surfacique a alors comme expression (cf. Annexe VI) :

$$\Phi_s = \frac{4F + 2}{F^2} \left(\frac{\pi F^2}{6} \right)^{2/3} \quad (8.2)$$

et la surface réelle du cristal est $S_p = \Phi_s L^2$, avec L le diamètre de la sphère de même volume.

8.1.2. Bilan de population

Le bilan de population est un formalisme permettant de décrire l'évolution dans l'espace et dans le temps d'une population d'entités dénombrables douées chacune d'un ensemble de propriétés caractéristiques. Introduit initialement pour décrire les phénomènes d'écoulement et de mélange dans un réacteur quelconque, il s'est généralisé à tout système présentant une évolution spatiale et temporelle d'une propriété particulière des entités. Les entités dénombrables sont dans notre cas les cristaux en suspension et la propriété à étudier est leur taille caractéristique définie comme étant le diamètre de la sphère de même volume que le cristal, notée L .

8.1.2.1. Bilan de population en cristallisation, définitions

Le nombre de cristaux est supposé suffisamment grand pour pouvoir décrire la population en termes statistiques par une fonction de densité de population notée Ψ , fonction de L , des trois variables d'espace x, y, z et d'une variable temps t telle que $\Psi(x, y, z, L, t) dx dy dz$

dL représente le nombre de cristaux à l'instant t contenus dans le volume géométrique $dx dy dz$ dont la taille est comprise entre L et $L+dL$. Dans le cas d'une cuve parfaitement agitée pour le solide et pour le liquide, Ψ est fonction seulement de L et t , sa valeur étant uniforme sur tout le volume de la cuve. $\Psi(L, t) dL$ représente alors le nombre de cristaux par unité de volume de suspension dont la taille est comprise entre L et $L+dL$ à l'instant t dans l'ensemble du volume de la cuve.

8.1.2.2. Equation de bilan de population appliquée à la dissolution de cristaux

Nous considérons le réacteur fermé, parfaitement agité, isotherme, avec l'alimentation en cristaux qui s'effectue instantanément au temps $t=0$.

Le bilan de population effectué sur la classe élémentaire $[L, L+dL[$ consiste à écrire l'égalité suivante :

$$\left(\begin{array}{c} \text{flux de cristaux} \\ \text{entrant dans la classe} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{c} \text{flux de cristaux} \\ \text{sortant de la classe} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{flux de cristaux} \\ \text{dans la classe} \end{array} \right) \quad (8.3)$$

La tranche granulométrique élémentaire $[L, L+dL[$ peut se peupler grâce aux apports suivants :

- dissolution de cristaux initialement plus grands que la taille $[L, L+dL[$,
- désagglomération de cristaux dont l'un au moins appartient à la classe $[L, L+dL[$,
- brisure de cristaux de taille supérieure à $L+dL$.

Parallèlement, elle peut se dépeupler par :

- dissolution de cristaux qui sont maintenant plus petits que L ,
- désagglomération de cristaux dont l'agglomérat appartient à la classe $[L, L+dL[$,
- brisure de cristaux.

En considérant dans un premier temps que la brisure et la désagglomération sont des phénomènes négligeables, les termes contribuant au flux d'entrée et de sortie s'écrivent :

- flux de dissolution des particules entrant dans la classe : $\Psi(L,t) G(L,t) V_T$
- flux de dissolution des particules sortant de la classe :

$$\Psi(L,t) G(L,t) V_T + d[\Psi(L,t) G(L,t) V_T]$$

avec : Ψ : fonction densité de population des cristaux dans la cuve $([nb].m^{-3}.m^{-1})$

V_T : volume total de suspension (m^3)

G : vitesse linéaire de dissolution globale $(= \frac{dL}{dt})$ $(m.s^{-1})$

En remplaçant ces termes dans le bilan (8.3), on obtient après réarrangement :

$$\frac{\partial[\Psi(L, t) G(L, t)]}{\partial L} + \frac{\partial\Psi(L, t)}{\partial t} = 0 \quad (8.4)$$

Cette équation est la forme générale du bilan de population établi pour notre système.

8.1.3. Résolution du bilan de population

Le bilan de population étant une équation aux dérivées partielles, plusieurs méthodes peuvent être envisagées pour résoudre cette équation. On distingue essentiellement trois types de méthodes :

- la méthodes des moments,
- les méthodes de collocations,
- les méthodes basées sur une discrétisation de l'équation.

Ces dernières consistent à discrétiser l'équation de bilan de population selon la taille des particules afin de la transformer en un système d'équations différentielles par rapport au temps et intégrable par des algorithmes classiques. Le système différentiel comprend autant d'équations que de classes granulométriques sur lesquelles la fonction de distribution a été discrétisée.

C'est sur ce principe que repose la méthode des classes développée par [Marchal, 1989] lors de l'étude de la cristallisation de l'acide adipique. La population n'est plus décrite en terme de fonction de densité de population, mais en terme de répartition granulométrique en nombre. Cette méthode permet la comparaison immédiate des distributions de taille simulées et expérimentales, et est très bien adaptée au traitement de l'agglomération. Pour ces raisons, et malgré la puissance de calcul qu'elle nécessite, cette méthode à été retenue pour notre étude.

8.1.3.1. Méthode des classes granulométriques

Elle consiste à transformer le bilan de population par une intégration sur des petits domaines finis de tailles en un système de N équations différentielles ordinaires. La variable continue L est en effet discrétisée en N+1 valeurs croissantes de la taille L_0 à L_N ; cette suite de tailles définit N classes granulométriques, la $i^{\text{ème}}$ classe notée C_i étant l'intervalle de tailles $[L_{i-1}, L_i]$. La largeur de la classe C_i est notée ΔC_i :

$$\Delta C_i = L_i - L_{i-1} \quad (8.5)$$

La taille caractéristique des cristaux de la classe C_i , notée S_i , est définie par :

$$S_i = \frac{L_i + L_{i-1}}{2} \quad (8.6)$$

Le nombre de cristaux $N_i(t)$ contenus dans la classe C_i à l'instant t par unité de volume de suspension s'écrit :

$$N_i(t) = \int_{L_{i-1}}^{L_i} \Psi(L, t) dL \quad (8.7)$$

L'intégration du bilan de population entre L_i et L_{i-1} pour $i=N, \dots, 1$, conduit à un système de N équations différentielles où les inconnues sont les N fonctions $N_i(t)$. En effet :

$$\int_{L_i}^{L_{i-1}} \frac{\partial[\Psi(L, t) G(L, t)]}{\partial L} dL + \int_{L_i}^{L_{i-1}} \frac{\partial \Psi(L, t)}{\partial t} dL = 0 \quad (8.8)$$

devient :

$$\frac{dN_i(t)}{dt} + G(L_{i-1}, t) \Psi(L_{i-1}, t) - G(L_i, t) \Psi(L_i, t) = 0 \quad (8.9)$$

$$\frac{dN_i(t)}{dt} = G(L_i, t) \Psi(L_i, t) - G(L_{i-1}, t) \Psi(L_{i-1}, t) \quad (8.10)$$

cette équation représente le débit net de cristaux par unité de volume de suspension et de temps d'une classe granulométrique C_i par dissolution. Elle fait intervenir $\Psi(L_i)$ et $\Psi(L_{i-1})$ qui sont les valeurs de la fonction de distribution Ψ aux bornes de la classe C_i . Toute la difficulté de la méthode des classes réside dans l'estimation de ces valeurs en fonction des concentrations en nombre $N_i(t)$. Le calcul de la valeur de la fonction de distribution aux nœuds du maillage s'effectue à l'aide de développements limités de Taylor. L'ordre 1 pour ces développements limités est ici suffisant pour traiter le problème.

o Calcul de Ψ aux bornes des classes :

La valeur moyenne de la fonction $\Psi(L, t)$ sur la classe C_i s'écrit :

$$\Psi_i(t) = \frac{1}{\Delta C_i} \int_{L_{i-1}}^{L_i} \Psi(L, t) dL = \frac{N_i(t)}{\Delta C_i} \quad (8.11)$$

On peut montrer à l'aide d'un développement limité de Taylor à l'ordre 1 que :

$$\Psi_i(t) \approx \Psi(S_i, t)$$

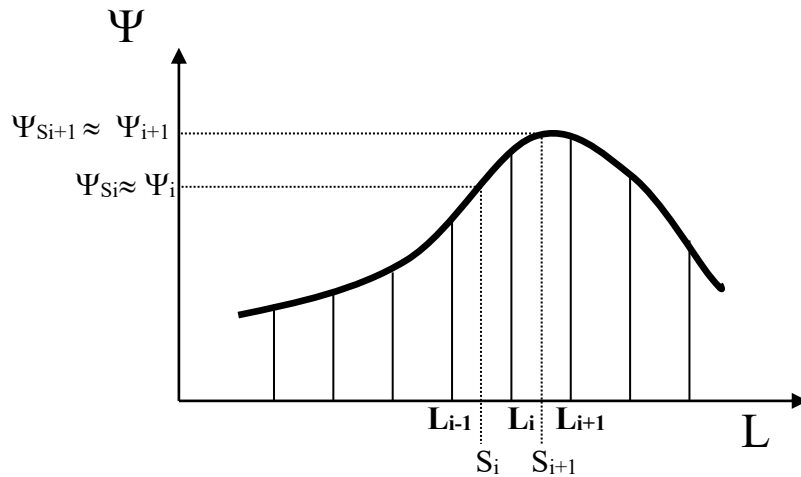


Figure 8.1 :Représentation d'une fonction de distribution granulométrique.

La valeur de la fonction de distribution aux nœuds du découpage est évaluée de nouveau grâce à un développement de Taylor à l'ordre 1 :

$$\Psi (S_i) = \Psi (L_i) + (S_i - L_i) \Psi '(L_i)$$

d'où :

$$\Psi (L_i) = \Psi (S_i) + (L_i - S_i) \Psi '(L_i) \tag{8.12}$$

Avec :

$$\Psi '(L_i) \# \frac{\Psi(S_{i+1}) - \Psi(S_i)}{S_{i+1} - S_i} = \frac{2 (\Psi_{i+1} - \Psi_i)}{\Delta C_i + \Delta C_{i+1}} \tag{8.13}$$

La relation (8.4) devient :

$$\begin{aligned} \Psi(L_i) &\# \Psi(S_i) + (L_i - S_i) \frac{2 (\Psi_{i+1} - \Psi_i)}{\Delta C_i + \Delta C_{i+1}} \\ \Rightarrow \Psi(L_i) &\# \Psi_i + \frac{\Delta C_i}{\Delta C_i + \Delta C_{i+1}} (\Psi_{i+1} - \Psi_i) \\ &= \frac{\Delta C_{i+1}}{\Delta C_i + \Delta C_{i+1}} \Psi_i + \frac{\Delta C_i}{\Delta C_i + \Delta C_{i+1}} \Psi_{i+1} \end{aligned} \tag{8.14}$$

En posant :

$$\left\{ \begin{aligned} A(i) &= \frac{\Delta C_{i+1}}{\Delta C_{i+1}(\Delta C_i + \Delta C_{i+1})} & (8.15) \\ B(i) &= \frac{\Delta C_i}{\Delta C_{i+1}(\Delta C_i + \Delta C_{i+1})} & (8.16) \end{aligned} \right.$$

Le débit net de cristaux entrant-sortant de la classe i s'écrit alors :

$$\frac{dN_i}{dt} = G(L_i) [A(i) N_i + B(i) N_{i+1}] - G(L_{i-1}) [A(i-1) N_{i-1} + B(i-1) N_i] \tag{8.17}$$

avec $i \in [2, N-1]$

La dernière classe (N) ne peut recevoir de cristaux par dissolution de la classe supérieure :

$$\frac{dN_N}{dt} = -G(L_N - 1) [A(N-1) N_{N-1} + B(N-1)N_N] \quad (8.18)$$

De même, les cristaux de la première classe (1) ne peuvent se dissoudre dans une classe inférieure :

$$\frac{dN_1}{dt} = G(L_1) [A(1) N_1 + B(1) N_2] \quad (8.19)$$

On peut considérer dans un premier temps que G, vitesse de dissolution linéaire, est indépendante de L :

$$\frac{dN_i}{dt} = G [A(i) N_i - A(i-1) N_{i-1} + B(i) N_{i+1} - B(i-1)N_i] \quad (8.20)$$

8.1.3.1. Méthode des moments

Cette méthode fut introduite par [Hulburt et Katz, 1964]. Elle consiste à calculer au cours du temps les moments d'ordre croissant de la distribution. Le moment d'ordre n est défini par $m_{n,\Psi} = \int_0^{\infty} L^n \Psi(L) dL$. Le bilan de population est transformé aisément en un système d'équations différentielles fonctions du temps et du premier ordre par rapport aux moments, et peut être résolu numériquement par des méthodes classiques d'intégration.

Randolph et Larson [Randolph et Larson, 1988] expliquent que les deux termes décrivant le mieux qualitativement l'information contenue dans la fonction de distribution de taille des particules sont la taille moyenne en nombre et le coefficient de variation (c.v.) (largeur de la distribution). Ces termes sont accessibles grâce aux moments de la distribution ; la taille moyenne est donnée par le moment d'ordre 1 :

$$\bar{L} = \frac{\int_0^{\infty} L \Psi(L) dL}{\int_0^{\infty} \Psi(L) dL} \quad (8.21)$$

Le coefficient de variation quant à lui, est donné par :

$$c.v. = \sigma / \bar{L}$$

avec la variance définie comme :

$$\sigma^2 = \int_0^{\infty} (L - \bar{L})^2 \Psi(L) dL \quad (8.22)$$

Ils précisent également que les propriétés exprimées par les moments à partir d'une distribution en nombre peuvent être déterminées à partir d'une distribution en masse simplement en incrémentant de 3 l'ordre du moment :

$$\bar{L}_{\text{nombre}} = m_1$$

et

$$\bar{L}_{\text{masse}} = m_4/m^3$$

Cette méthode est très rapide et demande peu de puissance de calcul. Par contre, elle suppose la vitesse de croissance, ou de dissolution, indépendante de la taille des particules et l'agglomération négligeable. Un autre désavantage réside dans le fait qu'il est impossible de calculer la fonction de distribution uniquement à partir de ses moments. Comme celle-ci est facilement accessible expérimentalement, le modèle fournit une information moins riche que l'expérience.

8.1.3.3. Méthodes de collocations

Ces méthodes supposent une forme mathématique de la fonction de distribution sur l'ensemble du domaine des tailles. Cette fonction est ensuite décomposée sur une base de fonctions polynomiales, le plus souvent orthogonales (collocations orthogonales). Lorsque l'étendue du domaine granulométrique est importante, celui-ci est divisé en segments et la fonction de distribution est approximée par une fonction mathématique sur chacun des segments, c'est la technique des éléments finis. L'équation aux dérivées partielles du bilan de population est alors transformée en un système d'équations différentielles résolu numériquement.

Comme le souligne [Marchal, 1989], il n'existe pas de méthodologie générale ; la transformation mathématique préliminaire du bilan de population est elle-même différente d'un problème à un autre. Le résultat est une fonction de distribution sous forme continue, le message théorique est alors trop riche par rapport à l'information expérimentale.

Une comparaison de ces différents types de méthodes est présentée en Annexe VII.

8.2. Programme de simulation

Le logiciel de simulation utilisé ici a été écrit pour l'étude de la cristallisation de l'acide adipique par [Marchal, 1989]. Quelques modifications ont été nécessaires pour l'appliquer à la dissolution, mais la démarche générale reste identique.

Le logiciel comprend trois parties principales à savoir l'initialisation et la lecture des paramètres intervenant au cours du calcul, l'algorithme d'intégration des dérivées de $N_i(t)$ à l'instant t , et enfin la procédure de calcul des dérivées des fonctions $N_i(t)$.

8.2.1. Initialisation et lecture des paramètres de calcul

▣ les paramètres opératoires

- ▶ le volume total de suspension (supposé constant),
- ▶ les temps initial et final de l'opération à simuler,
- ▶ les concentrations initiales de soluté en solution,
- ▶ la masse de semence introduite.

▣ les paramètres de calcul

- ▶ les constantes cinétiques,
- ▶ le maillage choisi (nombre et taille des classes granulométriques, finesse des classes de calcul),
- ▶ les données physico-chimiques du soluté (masse molaire, masse volumique),
- ▶ les facteurs de forme volumique et surfacique des cristaux,
- ▶ les constantes nécessaires à l'algorithme d'intégration (pas de temps,...).

8.2.2. Algorithme d'intégration

Cet algorithme donne, à partir des valeurs des concentrations en nombre $N_i(t)$ et des dérivées de ces fonctions à l'instant t , les valeurs $N_i(t+dt)$ à l'instant $t+dt$.

Pour intégrer le système différentiel, le programme utilise la méthode de Runge Kutta à l'ordre 4 à pas d'intégration constant. Cette méthode a l'avantage de posséder une bonne stabilité numérique. Mais il faut veiller à ce que le pas d'intégration soit convenable. Un pas trop important peut conduire à des erreurs d'approximation sur les valeurs des $N_i(t)$ et fausser petit à petit le calcul de la masse dissoute et donc de la sousaturation. Cependant, une diminution excessive du pas d'intégration n'améliore pas la précision du calcul. La précision n'est pas seulement liée au pas d'intégration mais aussi au maillage granulométrique sur lequel les calculs sont effectués. Il faut donc trouver un bon compromis maillage de calcul et pas d'intégration de façon à ne pas avoir des temps de simulation rédhibitoires tout en ayant une bonne précision de calcul.

Pour effectuer un pas d'intégration, la méthode fait appel quatre fois à la procédure de calcul des $d(N_i)/dt$.

8.2.3. Procédure de calcul des $d(N_i)/dt$

Cette procédure comprend quatre étapes successives :

- ▶ contrôle de la population (cf. annexe VIII) : si l'intégration au temps t de $d(N_i)/dt$ conduit à un débit net de cristaux de la classe i supérieur à sa population au temps t , sa nouvelle population au temps $(t + dt)$ sera négative. Le contrôle de la population a alors pour but de rétablir la population i à 0 (il ne peut pas partir plus de cristaux d'une classe qu'elle n'en contient), et la population $(i-1)$ à sa valeur maximale (il ne peut pas arriver plus de cristaux dans une classe que la précédente n'en contient),
 - ▶ calcul de la concentration en solide à partir des bilans de matière, la nouvelle concentration en solution et la sousaturation peuvent alors être calculées,
 - ▶ calcul des cinétiques de dissolution,
 - ▶ calcul des dérivées (dN_i/dt).

L'introduction du paramètre de calcul f , nommé finesse, permet d'améliorer la précision du calcul de la distribution en augmentant le nombre de classes de calcul. Ces classes ne sont jamais accessibles à l'utilisateur : il rentre la population initiale répartie sur les classes granulométriques expérimentales (les classes de résultats), et reçoit la population finale simulée sur ces mêmes classes. Les classes de calcul sont générées par le programme en fractionnant les classes de résultats (ce qui évite les chevauchements des deux jeux) : toute classe de résultat de largeur supérieure à la finesse est découpée en un nombre entier de classes de calcul de même largeur, cette largeur étant inférieure ou égale à la finesse. De même, le programme est capable d'exprimer sur les classes de résultat, un résultat obtenu sur les classes de calcul, et inversement de transformer sur les classes de calcul l'ensemencement exprimé sur les classes de résultats.

Notre simulation utilise 52 classes de résultats, allant de 0 à 40 μ m. La finesse choisie est de 0,15 μ m et un pas d'intégration de 0,1 s.

L'utilisation d'une finesse trop grande peut engendrer de graves erreurs et ce, particulièrement pour la modélisation de la dissolution. En effet, au cours de la dissolution les cristaux se déplacent vers les petites classes et une fois arrivés dans la plus petite, ils y sont stockés (le nombre total de cristaux est alors constant). Cette première classe est très petite, ses cristaux ne représentent donc qu'une masse négligeable : qu'ils soient en solution ou solides, la concentration est identique.

La modification du profil de la fonction de distribution causée par cette classe très peuplée va engendrer des erreurs de populations dans les classes suivantes. Ceci a pu être

minimisé en travaillant avec une finesse suffisamment petite ayant pour effet d'affiner la discrétisation de la fonction de distribution.

8.3. Résultats expérimentaux

8.3.1. Evolution de la granulométrie

Un des objectifs de la modélisation était de simuler l'évolution de la granulométrie. La mesure expérimentale de cette granulométrie a été faite par deux techniques différentes : l'Elzone et l'analyse d'image. Les résultats retenus sont ceux donnés par l'analyse d'image. Les cristaux sont directement observés au microscope et comptabilisés dans chacune des classes correspondant à leur taille. Un inconvénient de cette méthode, négligeable dans notre cas, est que la résolution optique de l'appareillage peut limiter l'observation des très fines particules. L'utilisation d'un dispersant empêche également l'observation des agglomérats.

La deuxième technique, très souvent utilisée pour la mesure de granulométrie, était la mesure par l'Elzone. Cette technique consiste à mesurer le volume des cristaux par la variation de signal électrique engendrée par leur passage entre deux électrodes. Le résultat donné est le diamètre de sphère équivalente. Cette méthode pose de nombreux problèmes dans notre cas car la population des fines particules se situe dans une zone de taille à la limite de détection de l'appareillage ; leur mesure n'est donc pas reproductible ce qui est assez préjudiciable puisqu'elles représentent environ 20% de la masse de l'échantillon et une grande surface spécifique. Divers autres problèmes comme la possible brisure des aiguilles au passage de l'électrode ou encore une mauvaise mise en suspension des cristaux dans la solution de mesure (eau + NaCl) nous ont conduit à opter pour la technique de l'analyse d'image.

8.3.1.1. *Granulométrie expérimentale*

Les granulométries initiales et après 2 minutes de dissolution sont représentées sur la figure 8.2. La granulométrie initiale montre que l'échantillon est constitué d'une grande quantité de fines particules ($0,5 < \text{diamètre} < 1,75$) et de moins en moins de particules lorsque la taille augmente.

Après 2 minutes de dissolution, la population des fines a diminué d'environ moitié. Malgré le fait que nos résultats sont représentés en % de la population, nous pouvons dire également que la population comprise entre 2,75 et 5,75 μm semble avoir sensiblement augmenté.

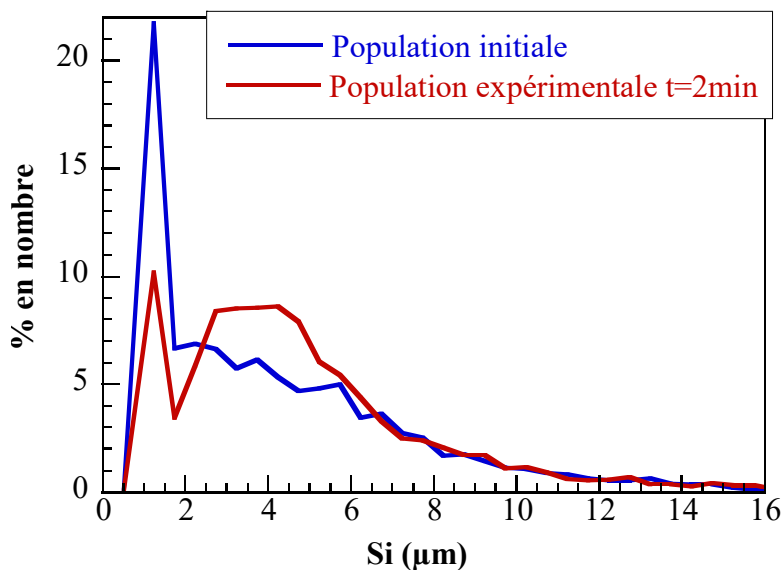


Figure 8.2 : Granulométries, en % nombre, initiale et après 2min. de dissolution.

8.3.1.2. Granulométrie simulée

Cette première simulation est faite en considérant la vitesse linéaire de dissolution G (2.19) indépendante de L , un facteur d'allongement moyen F égal à 2,77, et un K_d (coefficient de transfert de matière) tel que la concentration simulée à 2 minutes soit égale à la concentration expérimentale à ce même temps : la cinétique de dissolution simulée est alors identique à celle de l'expérience. La masse de semence est 5 mg/l.

Si l'hypothèse d'une vitesse indépendante de L est exacte, les profils granulométriques simulés et expérimentaux après 2 minutes de dissolution devraient être proches. Les résultats sont présentés sur la figure 8.3.

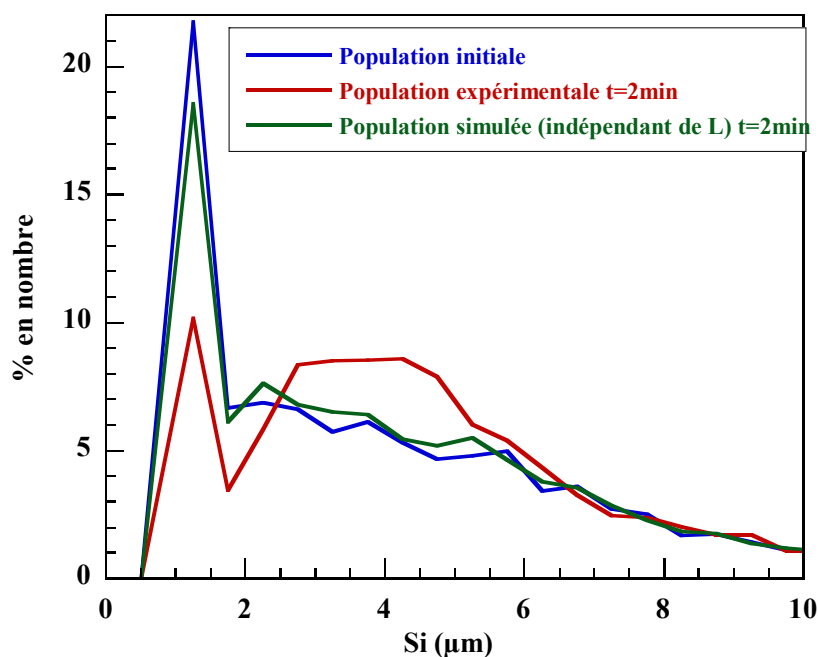


Figure 8.3 : Granulométries expérimentales et simulée après 2 min. de dissolution.

On s'aperçoit que la baisse significative du nombre de fines particules observées expérimentalement n'est pas prise en compte par la simulation. On décide alors de simuler avec une cinétique proportionnelle à $1/L^{(1/9)}$ puis $1/L^{(3/9)}$ afin de dissoudre plus vite les petites particules. L'idée d'un modèle ayant une cinétique de dissolution proportionnelle à L^x a été motivée par les travaux de Mersmann sur des monocristaux cubiques [Herndl et Mersmann, 1981]; la corrélation qu'il a établie montre une dépendance de la cinétique en $L^{(-1/9)}$.

Les résultats présentés sur la figure 8.4 ne sont pas entièrement satisfaisants. En effet, la population simulée des premières classes ($0,5 < d < 1,75 \mu\text{m}$) atteint bien la population expérimentale (pour la cinétique en $1/L^{(3/9)}$), mais le profil général ne correspond pas à l'expérience.

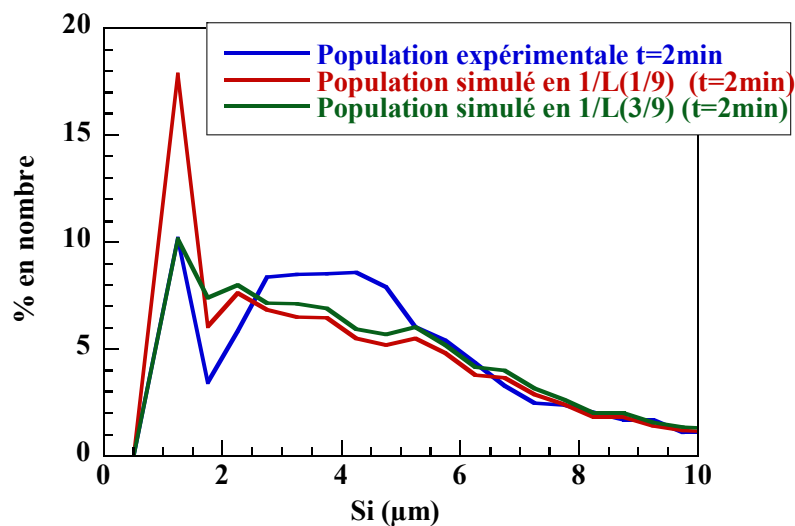


Figure 8.4 : Granulométries expérimentale et simulées après 2min. de dissolution

Suite à ces simulations, il apparaît difficile d'établir un modèle adapté simplement à partir de considérations granulométriques. En effet, la dissolution peut être dépendante de nombreux paramètres qu'il nous est impossible de qualifier et de quantifier à partir d'un simple relevé granulométrique. Pour en savoir plus, nous avons décidé d'étudier le profil de la concentration en solution au cours de la dissolution et d'essayer de le modéliser au mieux.

8.3.2. Profil de la concentration au cours du temps

Dans cette partie nous utilisons les résultats expérimentaux de la dissolution d'irbesartan par suivi en continu et in situ en utilisant la technique de conductimétrie.

8.3.2.1. Profil expérimental

La figure 8.5 montre un exemple de l'évolution de la concentration en solution au cours du temps pour une masse de 8mg de cristaux dans 800ml de solution.

La solubilité du polymorphe B est d'environ $12,8 \cdot 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, quant à la solubilité apparente de la forme A, elle est d'environ $25,7 \cdot 10^{-3} \text{ mol/m}^3$.

Le domaine de concentration de $0 \text{ à } 9 \cdot 10^{-3} \text{ mol/m}^3$ correspondant à un domaine où la cinétique est contrôlée par le transfert de matière (phénomène le plus lent) est présenté sur la figure 8.5. Ce domaine de concentration, $0-9 \cdot 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, correspond à une série d'expériences à masse et surface de cristaux en dissolution constantes (étude des vitesses de dissolution initiales du chapitre V). Dans le cas de l'expérience représentée figure 8.5, la masse et la surface évoluant au cours du temps, les mécanismes de dissolution peuvent être modifiés.

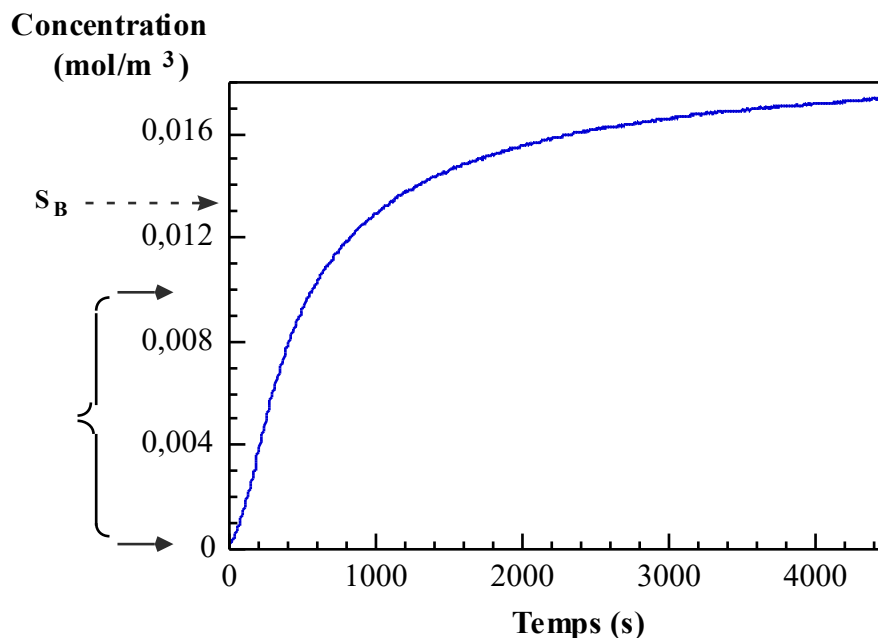


Figure 8.5 : Evolution expérimentale de la concentration lors de la dissolution de 8mg du polymorphe A.

Nous avons donc testé différents modèles pour simuler l'expérience et ainsi, essayer de comprendre les mécanismes gouvernant la dissolution.

8.3.2.2. Cinétiques variables avec la taille des cristaux

Nous avons tout d'abord essayé de modéliser la dissolution de 5mg/l de cristaux en utilisant le modèle le plus simple : une cinétique linéaire de dissolution indépendante de la taille des cristaux. La valeur de cette cinétique est fixée (par le coefficient de transfert de matière K_d) de façon à avoir la même concentration expérimentale et simulée pour un temps donné (ici, $t=1000s$). Ainsi, à ce temps, la quantité de matière passée en solution pour l'expérience et la

simulation est identique. Si le modèle est adapté, le transfert de matière simulé doit être identique au transfert expérimental au cours du temps.

Sur la figure 8.6, on observe les résultats de cette simulation. Il apparaît que le modèle ayant une cinétique indépendante de L ne suit pas parfaitement l'expérience. Nous avons donc voulu voir si une dépendance de la cinétique avec la taille des cristaux pouvait avoir une importance, et manifestement cette dépendance ne semble pas modifier les résultats. Ce paramètre n'est donc pas prépondérant.

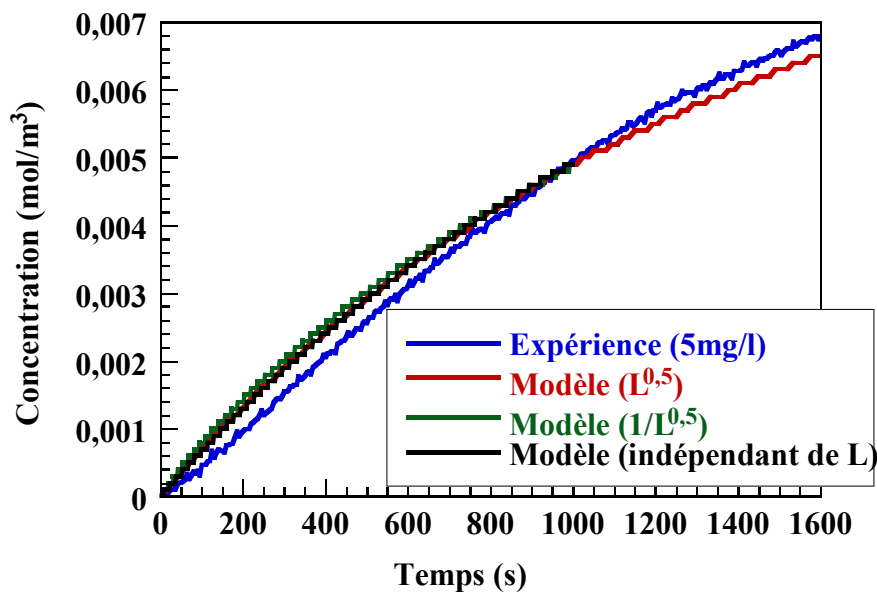


Figure 8.6 : Simulations pour des cinétiques indépendantes et dépendantes de L

A la vue de ces premiers résultats, il apparaît que le modèle établi permet de modéliser l'expérience sans toutefois la suivre parfaitement. Il convient donc de modifier ce modèle pour lui apporter plus de précision. La première modification qui nous est apparue importante concerne l'hypothèse faite selon laquelle les cristaux étaient homothétiques (un facteur d'allongement constant). Cette hypothèse grossière ne prend pas en compte l'anisotropie des cristaux qui, pour différentes raisons peut influencer sur la vitesse globale de dissolution.

8.3.2.3. Facteur d'allongement caractéristique de la classe granulométrique

Une représentation grossière de deux cristaux d'irbesartan forme A de taille différente est faite sur la figure 8.7. Elle permet de mieux comprendre l'évolution du faciès cristallin en fonction du volume de la particule. On peut voir qu'une petite particule a une forme proche de celle d'un cube ($F \approx 1$), tandis qu'une grosse particule a un faciès aciculaire (en aiguille) plus prononcé ($F \gg 1$).

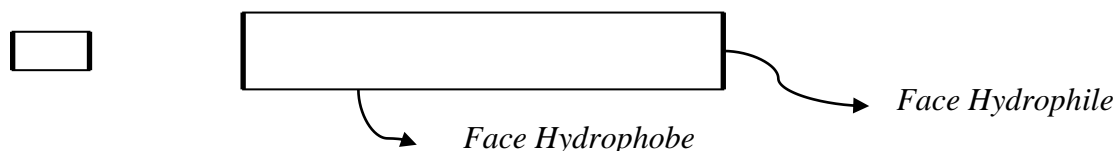


Figure 8.7 : Mise en évidence de la différence de faciès pour deux particules de volume différent.

Comme il a été mis en évidence dans le chapitre 3, les faces latérales des cristaux d'irbesartan forme A apparaissent comme étant des faces hydrophobes et les faces présentes aux extrémités sont qualifiées d'hydrophiles. Les faces sont représentées dans la figure 8.7, nous remarquons que les faces hydrophiles sont moins développées que les faces hydrophobes, ce sont des faces de croissance rapide et aussi des faces de dissolution rapide.

Il apparaît grâce à la figure 8.7 que l'évolution des faces hydrophiles ne suit pas linéairement l'évolution du volume des cristaux. Ainsi, le rapport des surfaces faces hydrophiles / faces hydrophobes diminue lorsque le volume augmente. Proportionnellement au volume, les petits cristaux auront donc une surface disponible à la dissolution plus grande que pour les gros cristaux.

On comprend donc mieux pourquoi l'hypothèse d'un facteur d'allongement moyen peut être préjudiciable à la modélisation du suivi de la concentration. Nous avons alors déterminé un facteur d'allongement caractéristique de la classe granulométrique considérée, et donc un facteur de forme surfacique tel que :

$$\text{SURFACE}_{\text{hydrophile}} = \Phi_S \cdot d^2 \quad (8.23)$$

Cette détermination a pu être possible grâce aux mesures granulométriques faites par l'Analyse d'Image. Ces mesures ont permis de caractériser la longueur et la largeur d'un très grand nombre de cristaux, le calcul du volume est ensuite fait en considérant la profondeur égale à la largeur (base carrée). On a donc eu accès à la surface des faces hydrophiles (base du cristal) pour chaque volume de cristal. La représentation des surfaces hydrophiles en fonction du diamètre de la sphère de même volume que le cristal permet d'établir une corrélation entre ces deux paramètres (fig. 8.8).

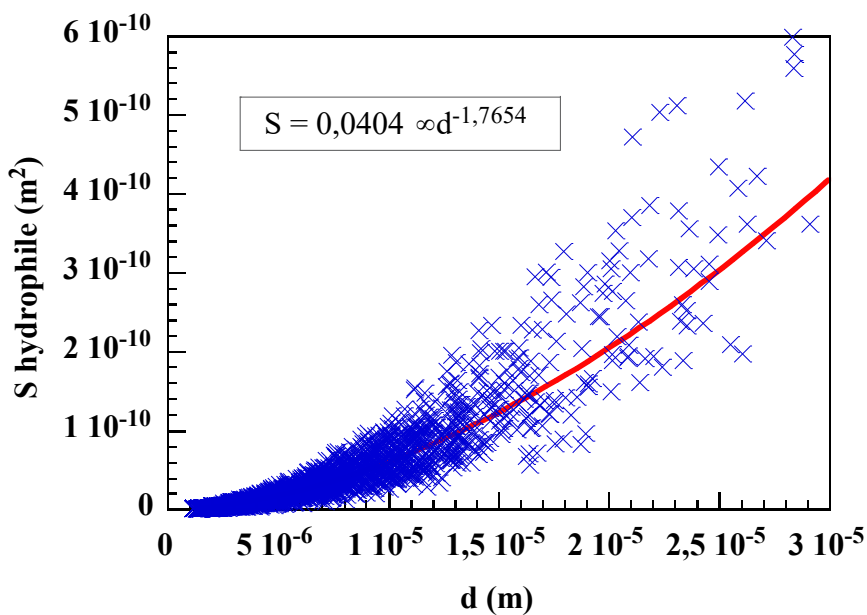


Figure 8.8 : Corrélation entre la surface hydrophile et le diamètre de la sphère de même volume que le cristal

D'après la relation liant la surface au facteur de forme surfacique, une seconde corrélation a pu être déduite entre le facteur de forme surfacique et le diamètre de la sphère de même volume (fig.8.9). Le modèle dissout alors des cristaux de volume réel mais de surface seulement égale à la surface des faces hydrophiles.

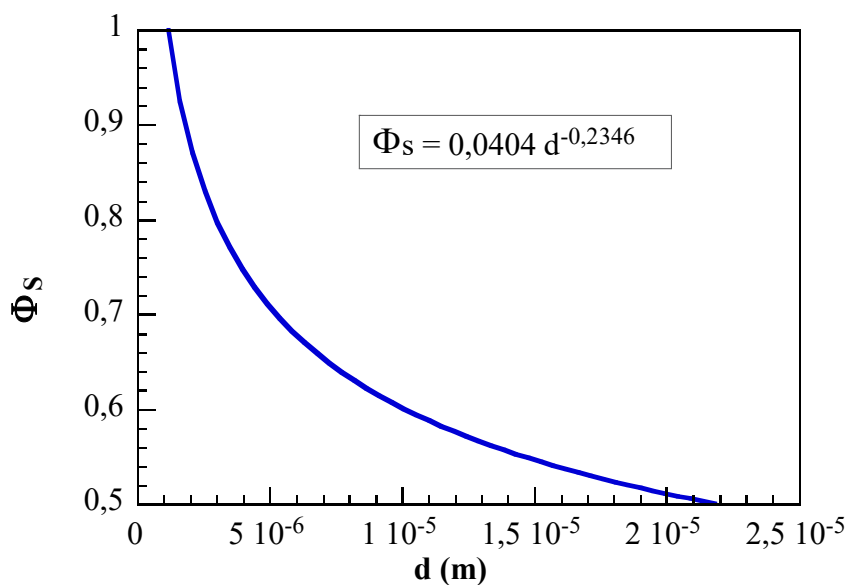


Figure 8.9 : Corrélation entre le facteur de forme surfacique et le diamètre de la sphère de même volume que le cristal (obtenue à partir du modèle présenté sur la figure 8.8)

Les résultats de la simulation à partir de ces nouvelles considérations géométriques sont présentés sur la figure 8.10. La masse de cristaux mise en solution est de 5mg/l , la cinétique suit

un régime de diffusion volumique (indépendante de L) et est fixée toujours par la concentration expérimentale à 1000s.

On s'aperçoit que le modèle, qu'il utilise un facteur de forme surfacique moyen ou dépendant de la classe granulométrique, donne les mêmes résultats. On peut donc conclure que l'anisotropie du cristal n'est pas un paramètre influent sur la vitesse globale de dissolution, et que l'hypothèse d'un facteur de forme moyen est tout à fait acceptable. Pour des raisons de simplicité, le modèle utilisera par la suite cette hypothèse.

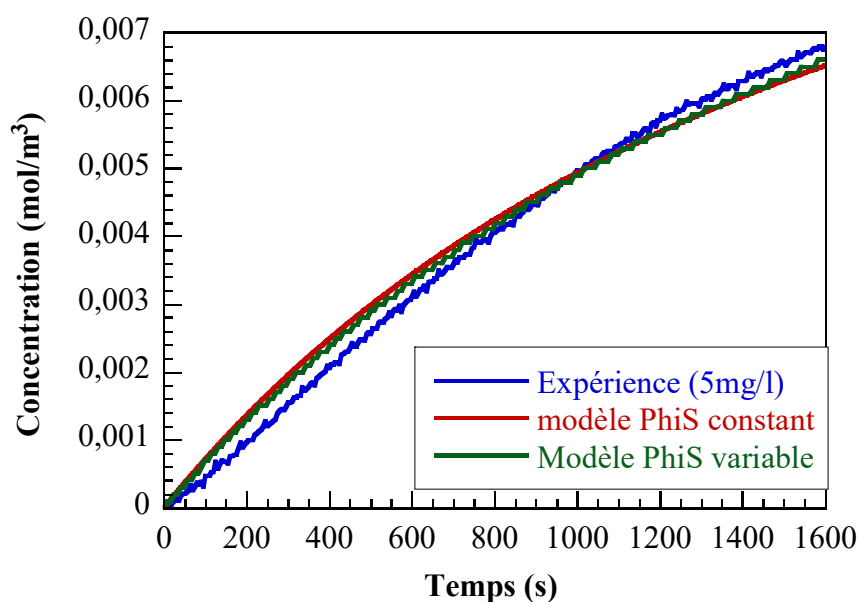


Figure 8.10: Simulations à partir d'un facteur de forme surfacique constant ou variable avec la classe granulométrique

Les premières conclusions que l'on peut tirer à ce stade de l'étude sont que la vitesse linéaire de dissolution ne dépend apparemment pas de la taille des cristaux, ou plutôt, si une dépendance existe, elle n'est pas influente sur le profil de la concentration en solution. La seconde conclusion est que l'anisotropie du cristal n'est pas non plus un paramètre influent, le modèle peut donc considérer une géométrie moyenne sans commettre d'erreur sur les résultats.

Il paraît maintenant intéressant de voir comment évolue le profil de concentration en solution pour différentes masses de semence mises en suspension. Un changement de comportement pourrait nous renseigner sur un nouveau phénomène éventuel à prendre en compte pour optimiser le modèle.

8.3.2.4. Modélisation de la dissolution de différentes masses

Sur la figure 8.11, on présente l'évolution expérimentale de la concentration en solution pour la dissolution de différentes masses de semences. On s'aperçoit que pour des masses intermédiaires (de 10 à 30mg/l), le profil de concentration présente un point d'inflexion marqué dans les premiers instants de la dissolution.

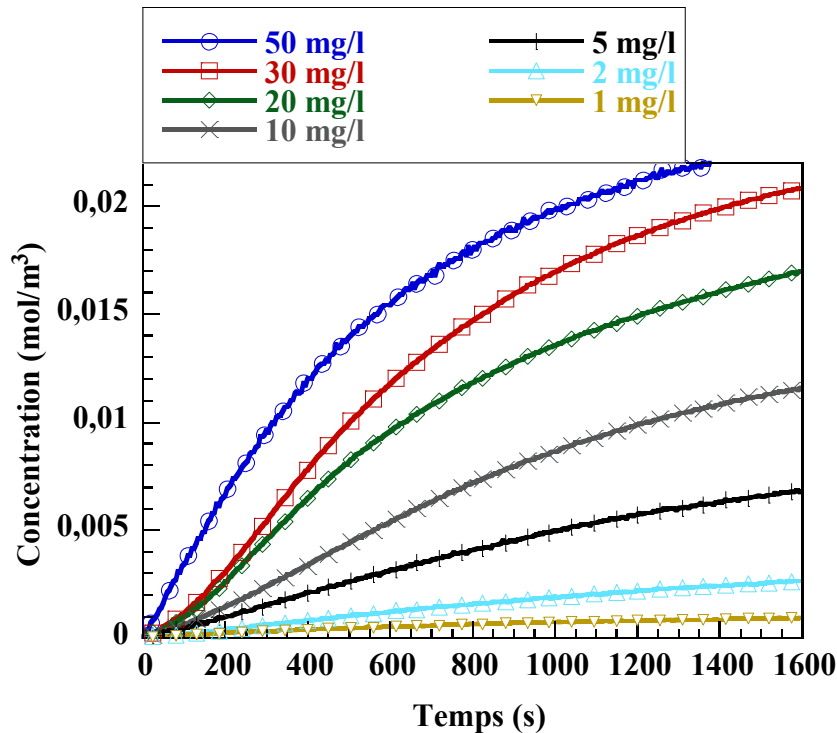


Figure 8.11 : Evolution de la concentration expérimentale pour différentes masses de semences

Nous avons modélisé la dissolution de 3 masses caractéristiques : 5, 20 et 50mg/l avec le modèle le plus simple (F moyen, cinétique indépendante de L). Les résultats sont présentés sur la figure 8.12.

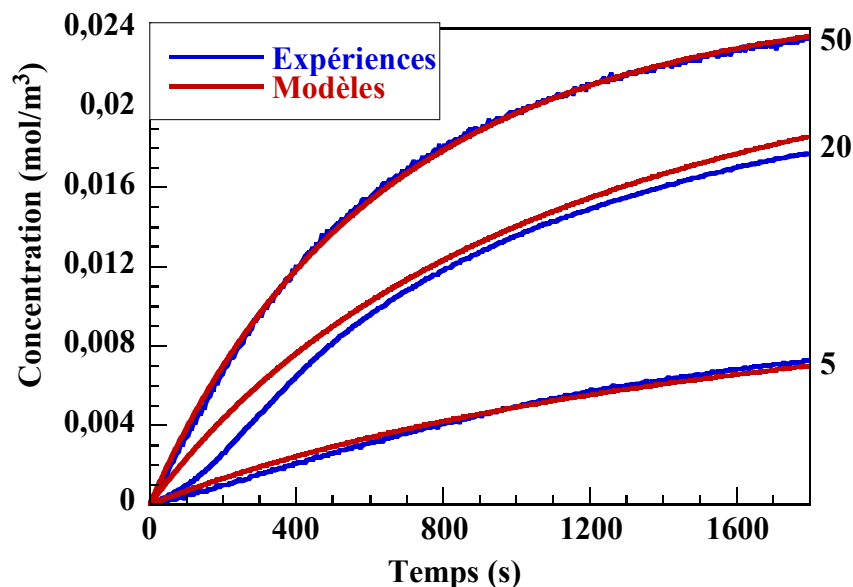


Figure 8.12 : Comparaison des profils expérimentaux de la concentration avec le modèle

Il apparaît que le modèle suit relativement bien l'expérience pour des masses faibles et fortes mais présente un écart significatif pour une masse intermédiaire comme 20mg/l. Il faut noter également que l'écart du modèle pour 5mg/l semble être minimisé par rapport aux figures précédentes : il ne s'agit que d'un effet d'échelle puisque le modèle est inchangé, il n'y a donc aucune raison pour qu'il se rapproche de l'expérience.

Pour les temps initiaux (jusqu'à 400s.), la vitesse de dissolution globale (dC/dt) évolue de manière originale. En effet, cette vitesse doit diminuer quand la sousaturation diminue. Nous avons alors représenté cette vitesse en fonction de la concentration sur la figure 8.13 afin de mieux comprendre son évolution au cours de la dissolution.

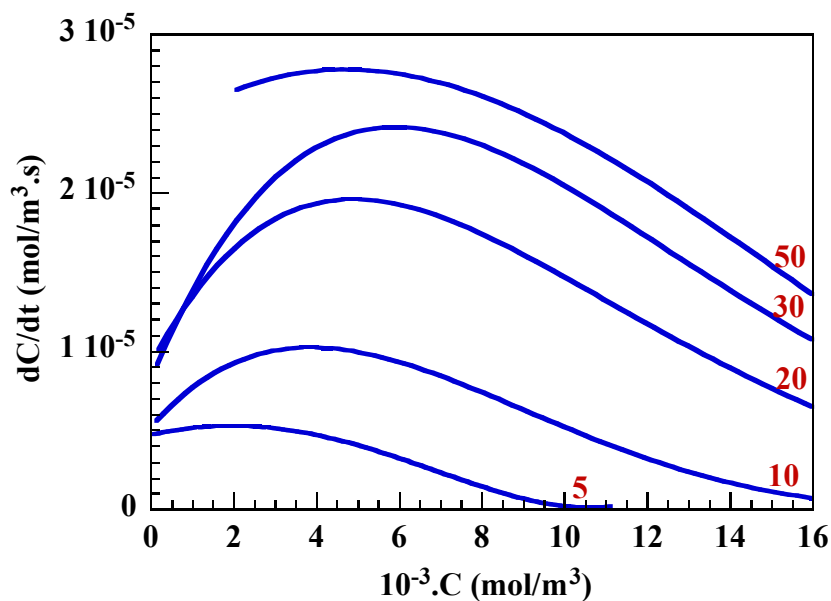


Figure 8.13 : Evolution de la vitesse globale de dissolution en fonction de la concentration pour différentes masses

On observe deux domaines de comportement différent. Une première zone de concentration où la vitesse de dissolution augmente alors que la sousaturation diminue et, une fois atteint une concentration critique, la vitesse décroît de façon monotone avec la sousaturation. L'allure de ces courbes peut s'expliquer par la compétition entre deux phénomènes : un premier qui ferait augmenter la vitesse, et un second, la baisse de la sousaturation, qui tend à faire diminuer cette vitesse. Jusqu'à la concentration critique, c'est le premier phénomène qui est prépondérant (la vitesse augmente), puis au delà, soit ce phénomène est devenu nul, soit la baisse de la sousaturation est devenue prépondérante (la vitesse diminue). Ce ne sont là que des suppositions qui demandent à être confirmées. On peut tout d'abord s'interroger sur la signification de cette concentration critique différente pour chaque masse, et ensuite sur la nature du ou des phénomènes qui feraient augmenter la vitesse.

On a alors voulu savoir comment évoluait la concentration critique pour une masse donnée dans des conditions opératoires différentes.

La figure 8.14 représente l'évolution de la vitesse de dissolution pour une masse de 5mg/l de cristaux dans l'eau pure en présence d'additif. L'additif employé ici est le dodécyl amine chlorure qui a la particularité d'augmenter les cinétiques de dissolution d'irbesartan forme A (chapitre VII). On remarque que quelque soit la cinétique de dissolution (d'autant plus forte que la concentration en additif est élevée), le point d'inflexion où la vitesse est maximale se situe à la même concentration critique.

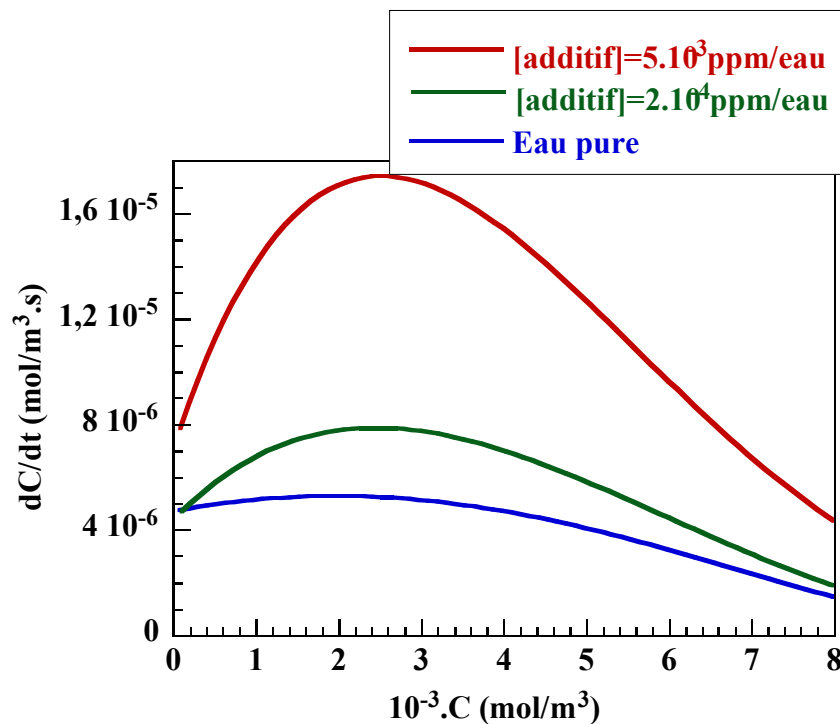


Figure 8.14 : Evolution de la vitesse globale de dissolution pour 5mg/l en milieu pur et additivé

Une autre modification des conditions opératoires a été d'augmenter la vitesse d'agitation du milieu. Pour une masse de 8mg de cristaux, deux expériences faites, l'une à 300 tours/min. et l'autre à 325 tours/min., montrent encore une constance dans la concentration critique (fig.8.15). L'augmentation de la vitesse d'agitation permet de diminuer l'épaisseur de la couche de diffusion (zone de régime laminaire) grâce à une plus grande turbulence du milieu ; le transfert de matière est ainsi amélioré, la cinétique de dissolution est donc plus rapide.

Il ressort de ces observations que la concentration critique est constante quelque soit la cinétique de dissolution et qu'elle ne serait dépendante que de la masse de cristaux considérée.

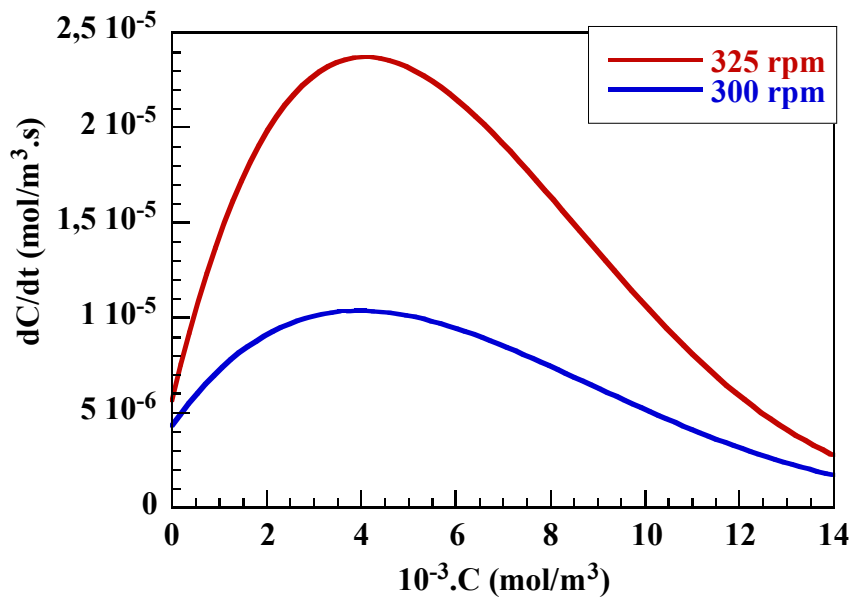


Figure 8.15 : Evolution de la vitesse globale de dissolution pour 10mg/l en fonction de la vitesse d'agitation

Ayant défini la concentration critique pour une masse donnée jusqu'à laquelle la vitesse augmente alors que la sousaturation diminue, il reste à s'interroger sur la nature du ou des phénomènes responsables de cette augmentation de vitesse.

Compte tenu du comportement hydrophobe des cristaux et de leur agglomération, l'augmentation de vitesse globale (dC/dt) pourrait être due à une augmentation de la surface des cristaux en contact avec la solution. En effet, au cours de la dissolution, les cristaux se désagglomèrent et libèrent de nouvelles surfaces disponibles à la dissolution. De plus, le caractère hydrophobe des cristaux empêche une bonne mise en suspension, ainsi, au début de la dissolution, toute la masse de cristaux n'est pas en contact avec la solution ; ce n'est que petit à petit que les cristaux sont mouillés.

Nous avons donc introduit cette nouvelle considération dans le modèle par le biais d'une fragmentation des particules.

8.3.2.5. Modélisation par la fragmentation

La notion de fragmentation a été introduite par [Seyssieq, 1997] dans son modèle d'agglomération de l'hydrargillite. En effet, pour rendre compte de l'arrêt de l'agglomération à une taille maximum, elle a fait intervenir un modèle de fragmentation des particules. Ainsi, pour une taille critique déterminée expérimentalement, le modèle prévoyait une fréquence d'agglomération égale à la fréquence de fragmentation, la taille des agglomérats n'augmentait donc plus. C'est cette notion de fragmentation que l'on a reprise en l'adaptant à notre étude.

Nous considérons une fragmentation binaire : une particule se scinde en deux particules de même volume chacune, donc égal à la moitié du volume de la particule mère. La probabilité de fragmentation est plus grande pour une grosse particule que pour une petite : en effet, plus la particule est grosse et plus il est probable qu'elle soit constituée d'agglomérats de petites particules. Le nombre de fragmentations dans une classe granulométrique est évidemment proportionnel à sa population. Et enfin, pour rendre compte de l'arrêt de l'augmentation de la vitesse observé expérimentalement, ce modèle de fragmentation n'est utilisé que jusqu'à la concentration critique de la masse considérée. L'expression du nombre de particules fragmentées dans une classe i par unité de temps est la suivante :

$$Fr_i = K_F \times N_i \times S_i^2 \quad (8.24)$$

avec :

- Fr_i : nombre de cristaux fragmentés de la classe i / unité de temps
- K_F : constante de fragmentation (indépendante de la masse de semence)
- N_i : nombre de cristaux dans la classe i
- S_i : diamètre moyen des particules de la classe i

Il est évident que ce modèle est simple et qu'il ne reflète peut-être pas les phénomènes réels. Cependant, il devrait nous permettre de mieux simuler cette augmentation de vitesse expérimentale grâce à l'augmentation de surface créée par la fragmentation. Il sera toujours possible par la suite d'améliorer ce modèle en considérant par exemple, non plus la fragmentation en deux particules mais trois, voire plus.

Cette simulation a été faite avec la même constante de fragmentation K_F pour toutes les masses. La fragmentation a été introduite jusqu'à une concentration optimum permettant le mieux possible de suivre l'expérience ; cette concentration restant par ailleurs proche de la concentration critique déterminée précédemment. Les coefficients de transfert de matière, fixés de manière à suivre au mieux la cinétique expérimentale sont identiques entre eux à 15% près. Cela est cohérent puisque la vitesse linéaire de dissolution (diminution de la taille caractéristique d'un cristal) ne dépend pas de la masse de cristaux mise en solution. Les paramètres de cette simulation sont réunis en annexe IX.

Les résultats pour des masses de cristaux allant de 2 à 50 mg/l sont présentés sur la figure 8.16.

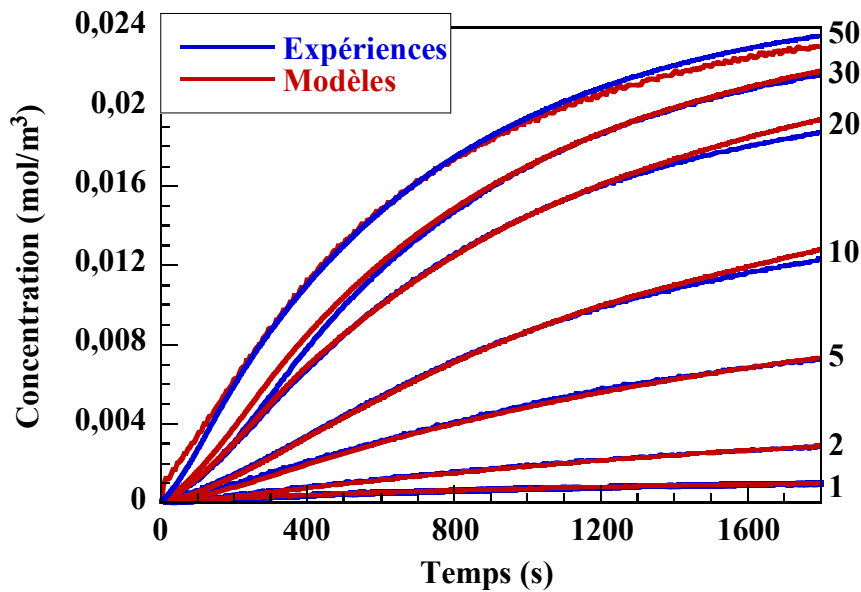


Figure 8.16 : Comparaison du modèle de fragmentation avec l'expérience

Il apparaît clairement à la vue de ces résultats que la fragmentation introduite dans le modèle permet de suivre l'expérience. Cependant, pour des masses supérieures à 20mg/l, le modèle présente un écart significatif par rapport à l'expérience dans les premiers instants de la dissolution. Ceci peut être expliqué par la mauvaise mise en suspension des cristaux, d'autant plus importante que la masse de semence est grande.

D'autre part, le modèle s'écarte de l'expérience après un temps plus long de dissolution, la concentration simulée est alors majorée par rapport à la concentration expérimentale. Ceci peut être expliqué par trois raisons.

Tout d'abord, il faut garder à l'esprit qu'au cours de la dissolution, la concentration en solution augmentant, la solubilité du polymorphe B peut être atteinte ; la consommation de matière en solution par la nucléation de cette forme entraîne alors le ralentissement de la vitesse globale de dissolution (dC/dt). La solubilité de la forme B étant de $12,7 \cdot 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, ce fait ne peut cependant pas expliquer le décrochement observé pour les masses inférieures à 10mg/l de cristaux.

Un deuxième élément à prendre en compte est le possible changement de régime cinétique. Nous avons vu que le domaine où les cinétiques initiales sont limitées par les phénomènes surfaciques avait été déterminé à partir de $9 \cdot 10^{-3} \text{ mol/m}^3$. Ce changement de régime peut très bien expliquer le ralentissement plus rapide de la concentration puisqu'une cinétique limitée par ces phénomènes surfaciques est proportionnelle au carré de la sousaturation.

Enfin, l'écart observé, même pour les faibles masses inférieures aux deux domaines de concentrations qui viennent d'être cités, pourrait s'expliquer par la nature des populations de cristaux présentes à la fin de la dissolution. Une cinétique dépendante de L pourrait ici avoir un effet significatif en fin de dissolution : le modèle, utilisant une cinétique indépendante de L , obtient une granulométrie finale essentiellement centrée sur les fines particules. Si en réalité les fines particules se dissolvent plus vite que les grosses, la population finale (lorsqu'il reste très peu de cristaux en suspension) sera décalée vers les plus gros cristaux. Ainsi, la vitesse globale de dissolution sera plus lente puisque, pour une même masse totale de cristaux, les grosses particules ont une surface spécifique plus faible que les petites.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons modélisé la dissolution d'irbesartan forme A par les bilans de population. L'utilisation des bilans de population nous a permis de suivre l'évolution de la taille des cristaux au cours du temps. L'élaboration d'un modèle efficace consistait alors à établir la cinétique adaptée pour chaque population de taille différente. Il devait également considérer les phénomènes physiques impliqués dans la dissolution en les quantifiant de manière la plus réaliste possible.

Cette étude a montré la difficulté à modéliser la dissolution en utilisant le suivi de la granulométrie des cristaux au cours du temps car elle ne donne pas accès de façon évidente aux phénomènes physiques limitant. Le suivi de la concentration en solution au cours du temps nous a quant à lui, fourni beaucoup plus d'informations. Ainsi, on a pu mettre en évidence dans les premiers instants de la dissolution, l'augmentation anormale de la vitesse globale de dissolution alors que la sousaturation, force motrice de cette dissolution, diminue. Ce comportement a pu être modélisé de façon satisfaisante en considérant la fragmentation des particules jusqu'à une concentration critique ; au delà de cette concentration, une cinétique limitée par la diffusion volumique représente assez bien l'expérience. Une inconnue subsiste en ce qui concerne la concentration critique qui représente la concentration pour laquelle la vitesse de dissolution est maximale, cette concentration critique semble être dépendante uniquement de la masse de cristaux considérée. De manière surprenante, nous avons mis en évidence la non influence de certains paramètres, comme la taille des cristaux ou leur anisotropie, sur la cinétique de dissolution.

IX. CONCLUSIONS

Dans ce manuscrit, nous avons étudié la dissolution ainsi que la croissance de cristaux de principes actifs purs présents sous forme de poudre. Nous avons donné tout d'abord au lecteur tous les éléments théoriques nécessaires à la compréhension de notre étude et de la méthodologie choisie dans le chapitre II. Ensuite nous avons présenté le travail de caractérisation des différents systèmes étudiés dans le chapitre III., nous nous sommes attachés à caractériser également les cristaux des principes actifs étudiés sur le plan structural, nous avons montré par la suite l'intérêt de cette caractérisation qui a permis de mieux comprendre les systèmes. Dans le chapitre IV nous avons montré et validé le dispositif expérimental nous permettant d'étudier qualitativement la transition de phase du système irbesartan et dans les chapitres V, VI et VII les dissolutions de principes actifs tels l'irbesartan forme A et le chlorhydrate d'amiodarone. Enfin l'aboutissement du travail présenté dans ces différents chapitres réside dans la dernière partie du manuscrit où la modélisation du système irbesartan a été présentée, nous avons choisi de modéliser ce système, car il comporte toutes les caractéristiques d'un principe actif régulièrement déposé dans l'industrie pharmaceutique, il est très peu soluble, se présente sous forme de poudre très fine de cristaux aciculaires et ne se mouille pas parfaitement dans un solvant aqueux, modéliser la dissolution voir la transition de phase d'un tel système nous a semblé judicieux et apportera sans doute de nombreuses informations sur le comportement de bon nombre de principes actifs de l'industrie pharmaceutique.

Grâce au développement de la technique de suivi in situ de la conductivité, nous sommes parvenu à faire une étude qualitative de la transition de phase de l'irbesartan. Nous avons mis en évidence les trois étapes de cette transition représentées par :

- 1- dissolution de l'irbesartan forme A
- 2- nucléation de la forme B, puis compétition en dissolution de la forme A et croissance de la forme B
- 3- croissance de l'irbesartan forme B

Nous avons aussi montré l'impact que peuvent avoir des paramètres physiques tels la distribution en taille, le faciès des cristaux et la présence d'additifs sur la transition de phase. Ce travail a montré toute l'importance de la maîtrise des procédés de fabrication de poudres de principes actifs.

Ensuite nous avons étudié la dissolution de deux systèmes radicalement différents qui représentent un bon nombre de principes actifs de l'industrie pharmaceutique. Nous avons montré que notre dispositif expérimental était adapté à de telles études, il nous a été possible de mettre en évidence les différents phénomènes qui contrôlent la dissolution dans tout le domaine de sousaturation en travaillant sur les vitesses de dissolution initiales. Nous avons montré également toute l'importance des paramètres tels la vitesse d'agitation, la masse de cristaux mis en solution et également la température sur le comportement en dissolution. En étudiant l'influence de la température, nous avons montré que tout comme en croissance, les phénomènes contrôlant la dissolution sont fortement influencés par des variations de températures. Cependant en étudiant l'influence des paramètres agitation et masse de cristaux, des problèmes se sont dressés devant nous. Pour espérer comprendre parfaitement les phénomènes physiques impliqués dans la dissolution de principe actif, nous avons montré toute l'importance de modéliser la dissolution par les bilans de population.

Au cours de la modélisation par les bilans de population du système irbesartan, nous avons montré qu'en tenant compte de la fragmentation des cristaux et, ou agglomérats de cristaux nous pouvons modéliser correctement la dissolution en tenant compte des éléments apportés par l'étude des chapitres précédents du manuscrit, à savoir que la dissolution est contrôlée par la diffusion volumique dans le domaine de sousaturation correspondant. Bien évidemment, nous avons soulevé un certain nombre de problèmes à résoudre ultérieurement. Nous montrons l'existence d'une concentration critique pour laquelle la vitesse de dissolution est maximale, nous n'arrivons pas à expliquer ce que représente une telle concentration et pourquoi cette concentration ne dépend que de la masse de cristaux mis en solution, des modélisations à différentes sousaturations devraient nous donner de nouvelles informations, nous permettant de comprendre ce qu'est la concentration critique. Il nous faudrait également utiliser les informations obtenues sur la transition de phase pour modéliser la totalité des phénomènes présents dans le système irbesartan, à savoir la nucléation-croissance de la forme B qui a probablement lieu quand la dissolution de la forme A est contrôlée par les phénomènes de surface puis lorsqu'il n'y a plus de cristaux d'irbesartan forme A en solution il nous faudrait également modéliser la croissance uniquement de la forme B.

BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDRU H.U., The kinetics of growth and dissolution of ammonium dihydrogen phosphate crystals in solution, *J. Crystal Growth*, 10 (1971) 151-157
- AMATHIEU L., "Influence d'adjuvants organiques sur la texture cristalline de plâtres pris", Thèse Université Aix-Marseille III, 1985
- ARMENANTE P.M. and KIRWAN D.J., "Mass transfert to microparticles in agitated systems.", *Chem. Engineering Science*, 44 n°12 (1989) 2781-2796
- ATKINS P.W., *Chimie physique, Technique et Documentation-Lavoisier*, Ed. 1982
- BENNEMA P. and VAN ENCKEVORT W. J. P., On the occurrence of a critical driving force dissolution : theory and experimental observation on KDP and other crystals, *Ann. Chim. Fr.*, (1979) 451-459
- BENOIT P. and DERANSART E., *Mesures physicochimiques dans l'industrie, Entreprise moderne d'Édition*, 1976
- BOISTELLE R., *Aspects fondamentaux de la croissance cristalline en solution.*
Dans *Les Surfaces des Solides Minéraux*, (GABIS V. et LAGACHE M.,Ed.) S.F.M.C. Paris (1982) 397-445
- BOISTELLE R., In "Interfacial Aspects of Phase Transformation, Erice, Sicily, (1982) 621-638
- BOISTELLE R., *concepts de la cristallisation en solution Actualites Nephrologiques, Flammarion Medecine-Science Paris*,(1985)159-202
- BRAVAIS A., *Etude cristallographiques*, Ed. Gautier-Villars, Paris (1966).
- BURTON W.K.,CABRERA N.,FRANK F.C., The growth of crystals and the equilibrium structure of their surfaces, *Phil.Trans.Roy.Soc.*, 243 (1951) 299-358
- CABRERA N. and LEVINE M.M., On the dislocation theory of evaporation of crystals, *Philos. Mag.* 1 (1956) 450-458

- CABRERA N., VERMILYEA D.A., The growth of crystals from solution (Growth and Perfection of Crystals, Doremus R.H, Roberts B.W, and Turnbull D. Ed) (Wiley, New-York (1958) 393-407
- CHERNOV A. A., The spiral growth of crystals, *soviet Physics Uspekhi*, 4 (1961) 116-148
- CHERNOV A.A. Growth of Crystal, Vol 3, Ed. Srubrikov A.V., Sheftal N.N., (1962) Consultants Bureau, New York, p.31
- CHERNOV A.A., *Modern Crystallography III* (1984) 104
- CHERNOV A.A., RASHKOVICH L.N. and MKRTCHAN A.A., Solution growth kinetics and mechanism : prismatic face of ADP, *J. Crystal Growth*, 74 (1986) 101-112
- CHERNOV A.A., MALKIN A.I., Regular and irregular growth and dissolution of (101) ADP faces under low supersaturations, *J. Crystal Growth*, 92 (1988) 432-444
- CHRISTOFFERSEN J., CHRISTOFFERSEN M.R., The kinetics of dissolution of calcium sulfate dihydrate in water, *J. Crystal Growth*, 35 (1976) 79-88
- CHRISTOFFERSEN J., CHRISTOFFERSEN M.R. and KJAERGAARD N., The affinity of crystal growth and dissolution in aqueous solution with special reference to calcium sulfate dihydrate, *J. Crystal Growth*, 43 (1978) 501-511
- CHRISTOFFERSEN J., CHRISTOFFERSEN M.R., VAN ROSMALEN G.M., MARCHEE W.G.J., The affinity of crystal growth and dissolution in aqueous solution with special reference to calcium sulfate dihydrate, *J. Crystal Growth*, 47 (1979) 607-612
- CHRISTOFFERSEN J., CHRISTOFFERSEN M.R., JOHANSEN T., Kinetics of growth and dissolution of fluorapatite, *J. Crystal Growth*, 163 (1996) 295-303
- CHRISTOFFERSEN J., CHRISTOFFERSEN M.R., JOHANSEN T., Some new aspects of surface nucleation applied to the growth and dissolution of fluorapatite and hydroxyapatite, *J. Crystal Growth*, 163 (1996) 304-310
- DEJMEK M., WARD C.A., A Statistical rate theory study of interface concentration during crystal growth or dissolution, *J. Chemical Physics*, 108 n°20 (1998) 8698-8704

DONNAY J.D.H. and HARKER D., *Am. Mineral.*, 22 (1937) 446

ELWORTHY P.H., FLORENCE A.T. and MAC FARLANE C.B. *Solubilization by surface active agents*, Chapman and Hall Ltd, London, (1968).

ERWIN C.L. and NANCOLLAS G.H., *The crystallization and dissolution of sodium urate*, *J. Crystal Growth*, 53 (1981) 215-223

FRANK F.C., *On the kinematic theory of crystal growth and dissolution processes (Growth and Perfection of Crystals*, (Doremus R.H, Roberts B.W, and Turnbull D.Ed) (Wiley, New-York (1958) 411-419

FRANKE W.,HEIMANN R.,LACMANN R., *The dissolution forms of single crystal spheres III.Dissolution forms of GE and SI*, *J. Crystal Growth*, 28 (1975) 145-150

GARSIDE J. and MULLIN J.W. *Trans. Inst. Chem. Engrs.*, 46 (1968) 11

GARSIDE J. "The concept of effectiveness factors in crystal growth", *Chem. Engineering Science*, 26 (1971) 1425-1431

GARSIDE J. "The role of transport processes in crystallization", in *Advances in Industrial Crystallization*, J. Garside , R.J. Davey and AG. Jones Ed., 1991, Butterworth-Heinemann, London, p. 92-104

GILMER G.H., GHEZ R.,CABRERA N., *An analysis of combined surface and volume diffusion processes in crystal growth*, *J. Crystal Growth*, 8 (1971) 79-93

HAMZA S.M., ABDUL-RAHMAN and NANCOLLAS G.H., *The influence of magnesium ion on the kinetics of crystal growth and dissolution of strontium fluoride*, *J. Crystal Growth*, 73 (1985) 245-250

HAMZA S.M., *The influence of some metal ions on the kinetics of dissolution of barium fluoride*, *J. Crystal Growth*, 102 (1990) 303-308

HANEVELD H.B.K., *Growth of crystals from solution rate of growth and dissolution of KCl*, *J. Crystal Growth*, 10 (1971) 111-112

HARTMAN P., Thèse Université de Gröningen – Pays Bas (1953)

HEIMANN R.,FRANKE W.,LACMANN R., The dissolution forms of single crystal spheres
IV. Dissolution of MGO, J. Crystal Growth , 28 (1975) 151-156

HERNDL G. and MERSMANN A., Fluid dynamics and mass-transfer in stirred suspensions,
Chem. Eng. Commun., 13 (1981) 23-37

HULBURT H.M. and KATZ S., Some problems in particle technology, Chem. Eng. Science.,
19 (1964) 555-574

IBRAHIM S.A. and SHAWHY S., On the dissolution of chlorthalidone, 1 dissolution behaviour
of chlorthalidone from its powder and commercial tablets, Chem Abstract. 5 (1983) 134-143

ISRAELACHVILI J., Intermolecular and Surface Forces in Academic Press, Harcourt Brace and
Company, Publishers, second edition (1991)

IVES M. B. and HIRTH J. P., Dissolution kinetics at dislocation etch pits in single crystals of
lithium fluoride, J. Chem. Phys. 33 (2) (1960) 517-525

JONES A.L., Tracer study of the kinetics of dissolution of silver chloride, Trans. Faraday Soc.,
59 (1963) 2355

KLEVEN H.B., Solubilization, Chem. Rev., 47 (1950) 1

KORTUM G., Treatise on electrochemistry, Elsevier Publishing Company,
Ed. Amsterdam, London, New york, 1965.

KUBOTA N., FUJISAWA Y., MASAOKI Y., MULLIN J.W., Pseudo solubilities of
potassium sulfate in water in the presence of crystal growth and dissolution suppressor
iron (III), J. Crystal Growth, 197 (1999) 388-392

KUSCHEL F., KONIG A. and HEROLD S., Crystallization of potassium sulfate from pure
aqueous solution and in presence of surfactants, Cryst. Res. Technol., 18 (1983) 427-433

LACMANN R., FRANKE W. and HEIMANN R., The dissolution forms of single crystal
spheres : I. Theory for the molecular-kinetics interpretation J. Cryst. Growth 26 (1974)
107-116

- LACMANN R., FRANKE W. and HEIMANN R., The dissolution forms of single crystal spheres : II. Theory for the molecular-kinetics interpretation *J. Cryst. Growth* 26 (1974) 117-121
- LARTIGUE J.E., (1994) thèse, Contribution à l'étude de l'altération des silicates
- LASAGA A.C., *Reviews in Mineralogy*, 31 (1985) 24-86
- LIU S.T., NANCOLLAS G.H., The kinetics of dissolution of calcium sulfate dihydrate *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 33 (1971) 2311-2316
- LIU S.T., NANCOLLAS G.H. and GASIECKI E.A., Scanning electron microscopic and kinetic studies of the crystallization and dissolution of barium sulfate crystals, *J. Crystal Growth*, 33 (1976) 11-20
- MARCHAL P., "Génie de la cristallisation : Application à l'acide adipique", Thèse présentée à l'Institut National Polytechnique de Lorraine, 1989
- MARKOV I. V., *Crystal Growth for beginners*, (1995)
- MC BAIN M.E.L. and HUTCKINSON E. *Solubilization and Related Phenomena*, Academic Press, New York, (1955).
- MC PHERSON A., KOSZELAK S., AXELROD H., DAY J., WILLIAMS R., ROBINSON L., MC GRATH M. and D-CASCIO D., An experiment regarding crystallization of soluble proteins in the presence of β -octyl glucoside, *J. Biol. Chem.*, 261 (4) (1986) 1969-1975
- MORTADA S.A.M. and BORAIE A., Enhancement of dissolution rate of allopurinol by crystallization in aqueous surfactant and hydrophilic polymer solutions, *Alex. J. Pharm. Sci.* 3 (1) (1989) 45-50
- MULLIN J.W., GARSIDE J., *Trans. Inst. Chem. Engrs.* 45 (1967) 291
- NIELSEN A.E. and ALTINTAS N.D., Growth and dissolution kinetics of aluminium fluoride trihydrate crystals, *J. Crystal Growth*, 69 (1984) 213-230

- ONUMA K, TSUKAMOTTO K. and SUNAGAWA I., Measurements of surface supersaturations around a growing K-alum crystal in aqueous solution, *J. Crystal Growth*, 98 (1989) 377-383
- ONUMA K, TSUKAMOTTO K. and SUNAGAWA I., Growth kinetics of K-alum crystals in relation to the surface supersaturations, *J. Crystal Growth*, 100 (1990) 125-132
- PÈPE G., Modeling of molecular structures and properties, Rivail J. L., Elsevier Science, Amsterdam, 93-101
- PFEFER G., "Méthodologie d'étude du changement de la morphologie et du faciès cristallin" Thèse de Docteur Ingénieur, Février 1996
- RANDOLPH A.D. and LARSON M.A., "Theory of particulate processes : analysis and techniques of continuous crystallization", 2nd edition, Academic Press, Londres, 1988
- SEYSSIECQ I., "Etude de l'agglomération de l'hydrargillite", Thèse Université Aix-Marseille III, Décembre 1997
- SUNAGAWA I., TSUKAMOTO K., MAIWA K. and ONUMA K., Growth and perfection of crystals from aqueous solution : case studies on barium nitrate and K-alum, *Prog. Crystal Growth and Charact.* 30 (1995) 153-190
- TOMAZIC B. and NANCOLLAS G.H., The kinetics of dissolution of calcium oxalate hydrates *J. Crystal Growth*, 46 (1979) 355-361
- VAN DER HOEK B., VAN DER EERDEN J.P. and BENNEMA P., Thermodynamical stability conditions for the occurrence of hollow cores caused by stress of line and planar defects, *J. Crystal Growth*, 56 (1982) 621-632
- VAN DER HOEK B., VAN ENCKEVORT W.J.P., VAN DER LINDEN W.H., Dissolution kinetics and etch pit studies of potassium aluminium sulfate, *J. Crystal Growth*, 61 (1983) 181-193
- VAN OOSTERHOUT G.W., VAN ROSMALEN G.M., Analysis of kinetic experiments on growth and dissolution of crystals in suspension, *J. Crystal Growth*, 48 (1980) 464-468

VAN ROSMALEN R.J., BENNEMA P., GARSIDE J., The influence of volume diffusion on crystal growth, *J. Crystal Growth*, 29 (1975) 342-352

VERBEECK R.M.H. and DEVENYNS J.A.H., The effect of the solution Ca/P ratio on the kinetics of dissolution of octacalcium phosphate at constant pH, *J. Crystal Growth*, 102 (1990) 647-657

WEISSBUCH I., POPOVITZ-BIRO R., LAHAV M. and LEISEROWITZ L., "Understanding and control of nucleation, growth habit dissolution and structure of 2 and 3 dimensional crystals using "tailor made" auxiliaries, *Acta Cryst.* B51 (1995) 115-148

WHITE D.J. and NANCOLLAS G.H., The kinetics of dissolution of calcium oxalate monohydrate; a constant composition study, *J. Crystal Growth*, 57 (1982) 267-272

ZUMSTEIN R.C., ROUSSEAU R.W., The influence of surfactants on the crystallization of L-isoleucine, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 28 (1989) 334-340

ANNEXE I

Coordonnées fractionnaires de l'irbesartan forme B

N N1	0.314650	0.852240	0.660030
N N2	0.245290	0.737920	0.565900
N N3	0.311490	0.643140	0.542510
N N4	0.432350	0.695440	0.622300
C C1	0.431590	0.822780	0.693750
C C2	0.546510	0.910050	0.797290
C C3	0.611690	0.841570	0.849020
C C4	0.717640	0.912470	0.949230
C C5	0.759470	1.051020	1.000340
C C6	0.698100	1.119950	0.949680
C C7	0.593120	1.052950	0.846960
C C8	0.539680	1.139040	0.797690
C C9	0.498730	1.250340	0.873260
C C10	0.457270	1.335630	0.831460
C C11	0.457390	1.313470	0.711420
C C12	0.498030	1.202450	0.634630
C C13	0.538880	1.117520	0.677890
C C14	0.415550	1.409130	0.664830
N N5	0.256300	1.401340	0.661730
C C15	0.143590	1.317990	0.567720
N N6	0.016400	1.338220	0.586230
C C16	0.034000	1.448610	0.705880
C C17	0.197740	1.485590	0.751270
O O1	0.266990	0.571470	0.846350
C C18	0.173250	1.212100	0.459390
C C19	0.036650	1.109190	0.375740
C C20	0.059160	0.981180	0.291340
C C21	-0.080200	0.886520	0.212000
C C22	-0.009110	0.571470	0.703130
C C23	-0.134910	0.587520	0.778360
C C24	-0.117460	0.524960	0.863790
C C25	-0.067400	1.405940	0.790760
H H1	0.141150	0.714610	0.512650
H H2	0.584980	0.743820	0.816320
H H3	0.753550	0.864870	0.986380
H H4	0.829620	1.098080	1.061430
H H5	0.723250	1.210320	0.979230
H H6	0.503890	1.266870	0.949160
H H7	0.429090	1.408530	0.882960
H H8	0.503550	1.190160	0.553710
H H9	0.573810	1.046140	0.626910
H H10	0.445820	1.394130	0.583500
H H11	0.460760	0.500610	0.721370
H H12	0.224180	1.168990	0.477930
H H13	0.246560	1.262220	0.424540
H H14	-0.005210	1.159620	0.349350

H	H15	0.006570	1.021240	0.376490
H	H16	0.101200	0.937780	0.345640
H	H17	0.109620	1.065220	0.263750
H	H18	-0.116760	0.925510	0.266910
H	H19	-0.126840	0.941140	0.180120
H	H20	-0.056250	0.812470	0.141030
H	H21	0.070220	0.652110	0.742530
H	H22	-0.032980	0.557450	0.624420
H	H23	-0.132100	0.679880	0.815310
H	H24	-0.232670	0.516790	0.725760
H	H25	-0.031390	0.587520	0.920280
H	H26	-0.208370	0.505360	0.894090
H	H27	-0.019210	1.386330	0.826280
H	H28	-0.145160	1.333340	0.741880

ANNEXE II

Coordonnées fractionnaires de l'irbesartan forme A

O32	4	0.420416	0.028768	0.972187
N2	3	0.434465	0.083735	1.116803
N3	3	0.482847	0.084788	1.258477
N25	3	0.250159	0.132367	1.186300
N24	3	0.243760	0.093407	1.180607
C17	1	0.240668	0.012544	1.311794
C16	1	0.352334	0.092290	1.231393
C14	1	0.282833	0.033549	1.249392
C5	1	0.439246	0.051514	1.067767
C11	1	0.362598	0.072307	1.130342
C12	1	0.332745	0.032311	1.091113
N27	3	0.230749	0.103742	1.390130
C13	1	0.293431	0.013346	1.149335
C22	1	0.222021	-0.029776	1.343924
C18	1	0.218485	0.032960	1.343293
C23	1	0.232035	0.076360	1.305892
N26	3	0.242303	0.138160	1.312100
C2	1	0.461014	0.101683	1.228868
C10	1	0.404413	0.094167	1.059397
C15	1	0.313326	0.073094	1.291586
C28	1	0.465395	0.139059	1.301299
C4	1	0.472598	0.051466	1.157539
C6	1	0.511147	0.059232	1.075869
C8	1	0.499237	0.009293	1.259132
C7	1	0.533703	0.044864	1.174643
C21	1	0.183400	-0.050817	1.406353
C19	1	0.179934	0.011478	1.408724
C9	1	0.459092	0.009665	1.227563
C29	1	0.495814	0.178828	1.227077
C20	1	0.162459	-0.030163	1.440255
C31	1	0.530728	0.257022	1.228441
C30	1	0.504515	0.217275	1.310136
H1	2	0.528239	0.088355	1.047974
H2	2	0.476479	0.139551	1.396069
H3	2	0.274494	-0.013354	1.118165
H4	2	0.401365	0.085843	0.962887
H5	2	0.338830	0.017672	1.021942
H6	2	0.372900	0.120763	1.259990
H7	2	0.439632	0.137502	1.310523
H8	2	0.501980	0.041204	0.995057
H9	2	0.136099	-0.044943	1.483422
H10	2	0.512084	0.214321	1.412794
H11	2	0.237193	-0.043350	1.327832
H12	2	0.551128	0.036598	1.125615
H13	2	0.165608	0.026574	1.429612
H14	2	0.171770	-0.079024	1.428506

H16	2	0.306736	0.085750	1.365104
H21	2	0.505375	0.012290	1.360944
H22	2	0.245542	0.082079	1.092824
H23	2	0.552123	0.067908	1.236942
H24	2	0.475966	0.215940	1.333390
H25	2	0.481775	0.178807	1.126714
H26	2	0.444405	0.008287	1.309273
H27	2	0.441849	-0.012588	1.157942
H28	2	0.416857	0.123966	1.064719
H29	2	0.524011	0.179733	1.209112
H30	2	0.496179	-0.018844	1.235626
H31	2	0.557797	0.258055	1.191467
H32	2	0.537036	0.283252	1.282906
H33	2	0.513870	0.251955	1.119820

ANNEXE III

Lois de Bravais-Friedel-Donnay-Harker (BFDH)

[Thèse Pfefer]

La première loi empirique de BRAVAIS a été enrichie au cours des décennies, par FRIEDEL, DONNAY et HARKER. Elle est connue aujourd'hui sous le terme générique de loi BFDH.

BRAVAIS (1866) écrivait "A mesure que l'on considérera des faces dont la densité réticulaire sera de plus en plus grande, la tendance au clivage suivant ces faces deviendra de plus en plus évidente". Pour la première fois, la loi est énoncée : l'importance morphologique d'une face est liée à sa densité réticulaire donc à sa distance interréticulaire.

FRIEDEL (1907), corréla à son tour l'importance d'une face à sa distance interréticulaire. DONNAY et HARKER (1937) permirent enfin à cette loi de trouver sa formulation définitive en y intégrant les éléments de symétrie du groupe spatial que sont les centres de symétrie, les plans de glissement et les axes hélicoïdaux.

A titre d'exemple, considérons un cristal orthorhombique de paramètres de maille (a,b,c) et ayant un plan de glissement noté "a", parallèle à (001), avec déplacement des atomes de $a/2$ selon la direction $\langle 100 \rangle$. Cet opérateur fait correspondre à tout point de coordonnées fractionnaires (x,y,z) un point équivalent en $(x+1/2,y,-z)$. La figure I.5 montre le réseau orthorhombique sans plan de glissement (I.5a) et avec plan de glissement (I.5b).

On note que le plan de glissement de la figure I.5b entraîne la division par deux de toutes les distances d_{hk0} lorsque que $h=2n+1$. En fait, l'exemple du plan de glissement peut être étendu à n'importe quel opérateur du groupe spatial et les sous-multiples des distances interréticulaires obtenus à l'aide des extinctions systématiques rencontrées en diffraction des rayons X et données dans les tables internationales de cristallographie.

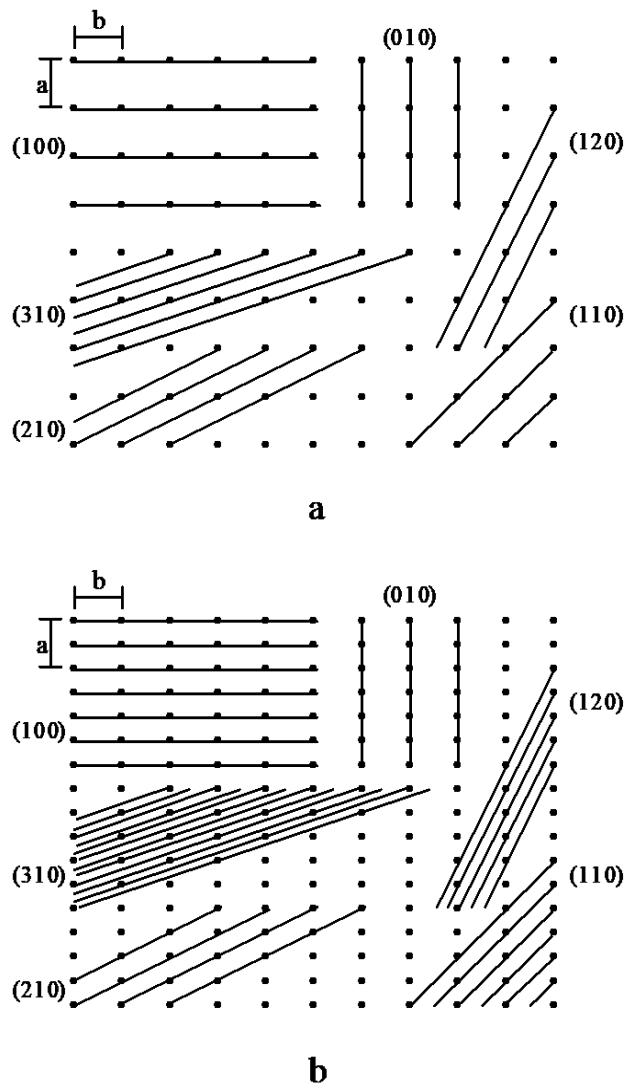


Figure I.5 : Extinctions systématiques et distances interréticulaires (a) sans plan de glissement et (b) avec plan de glissement.

La loi BFDH s'énonce finalement ainsi :

Une face (hkl) est d'autant plus développée que sa distance interréticulaire, ou s'il y a lieu un sous-multiple, est plus grande.

Afin d'illustrer cette loi, classons sur la figure I.5a les faces par ordre d'importance :

$$(100) = (010) > (110) > (210) > (120) > (310)$$

Alors que sur la figure I.5b, on a le classement :

$$(010) > (100) > (210) > (110) > (120) > (310)$$

Retenons simplement la relation :

$$IM \propto d \tag{2}$$

Avec IM: importance morphologique
d : distance interéticulaire

Sens physique

La loi empirique BFDH doit pouvoir se justifier physiquement puisqu'elle conduit souvent à une morphologie proche de la morphologie observée. Considérons une tranche d'épaisseur d_{hkl} (ou son sous multiple) reposant sur un cristal semi-infini limité par la face (hkl). Dans ce cas, l'énergie de surface est essentiellement donnée par l'énergie qui lie les atomes de la tranche à ceux du demi-cristal. Supposons enfin que cette énergie puisse être appréciée sur la seule donnée géométrique des distances séparant les atomes en interaction. Une grande distance interréticulaire d_{hkl} implique alors une faible énergie d'interaction entre la tranche et le demi-cristal puisque la distance entre atomes est grande. On peut donc en conclure, en première approximation, qu'une grande épaisseur d_{hkl} confère à la face correspondante une faible énergie spécifique de surface et par conséquent une grande importance morphologique.

A la lumière de ces quelques explications, on apprécie à la fois la force et la faiblesse du critère BFDH qui ne repose que sur des considérations géométriques.

ANNEXE IV

Coordonnées fractionnaires de l'amiodarone chlorhydrate

I23	5	0.33555	0.56690	0.85312
I22	5	0.76918	0.48705	0.62538
O32	4	1.17885	0.63087	0.99880
C18	1	0.56048	0.48362	0.66101
O24	4	0.64554	0.55172	0.77982
O15	4	0.05886	0.44863	0.56786
C20	1	0.39004	0.51813	0.75071
C19	1	0.53426	0.51737	0.73049
C25	1	0.72747	0.50062	0.83549
C17	1	0.44516	0.44965	0.60993
C21	1	0.27569	0.48342	0.69744
C14	1	0.17752	0.41289	0.57704
O7	4	0.22517	0.20866	0.52472
N27	3	0.85805	0.60857	0.91816
C5	1	0.03858	0.17917	0.40994
C9	1	0.18644	0.33760	0.54016
C8	1	0.26583	0.27425	0.56742
C1	1	0.08244	0.30687	0.47283
C31	1	0.79970	0.65252	1.04917
C10	1	0.37927	0.25774	0.63877
C6	1	0.11148	0.22957	0.46653
C2	1	-0.03031	0.34062	0.41738
C16	1	0.29792	0.44675	0.62974
C3	1	-0.10237	0.29178	0.35974
C26	1	0.86365	0.53594	0.87326
C28	1	0.81765	0.68185	0.87225
C13	1	0.49578	0.30741	0.81438
C11	1	0.30779	0.23870	0.71042
C4	1	-0.06706	0.21246	0.35712
C12	1	0.42013	0.22933	0.78496
C30	1	0.76588	0.59645	0.98425
C29	1	0.90865	0.70077	0.81314
H1	2	0.68550	0.49091	0.85543
H2	2	0.75026	0.45887	0.81050
H3	2	0.47084	0.42892	0.57622
H4	2	0.18441	0.49490	0.71207
H5	2	0.06661	0.12159	0.39878
H8	2	0.42728	0.19891	0.62566
H9	2	0.46412	0.28307	0.65094
H10	2	-0.04832	0.40435	0.41907
H11	2	-0.19310	0.31864	0.31253
H12	2	0.90120	0.53893	0.84629
H14	2	0.53473	0.28712	0.84463
H15	2	0.59623	0.33763	0.77994
H16	2	0.42474	0.34569	0.83424
H17	2	0.26465	0.26943	0.71491

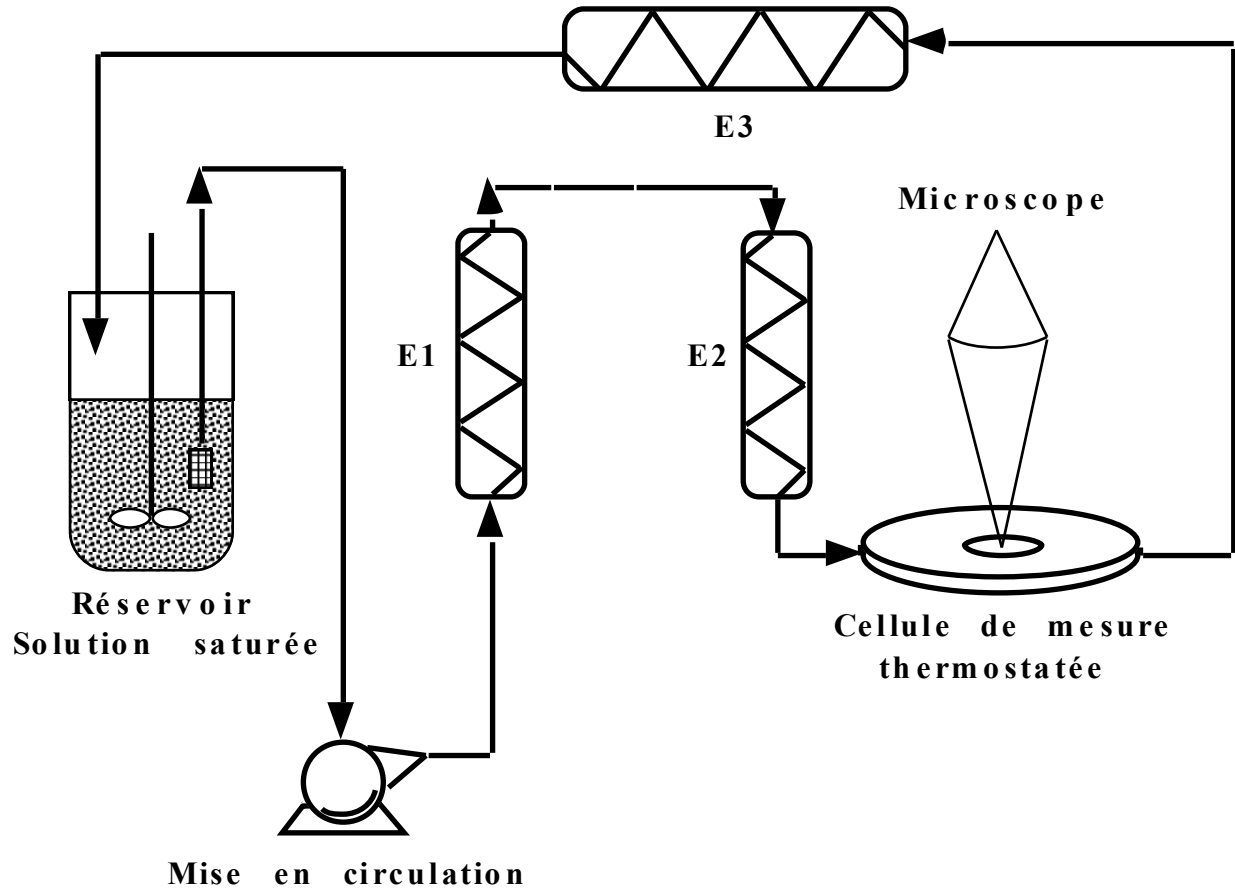
H18	2	0.28549	0.07900	0.63486
H19	2	-0.03400	0.13883	0.35673
H20	2	0.40178	0.16642	0.80154
H21	2	0.31642	0.15427	0.72139
H22	2	0.61822	0.53982	1.01414
H23	2	0.76896	0.56075	0.99247
H26	2	0.64391	0.62187	1.06863
H27	2	0.93104	0.62396	0.92607
H28	2	0.69955	0.71157	0.99289
H29	2	0.71635	0.66336	0.85410
H30	2	0.85551	0.73607	0.88792
H31	2	0.88124	0.79203	0.85313
H32	2	0.87370	0.75642	0.81484
H33	2	0.90956	0.67019	0.79285

ANNEXE V

Dispositif expérimental de la cellule à flux

[Thèse Pfefer]

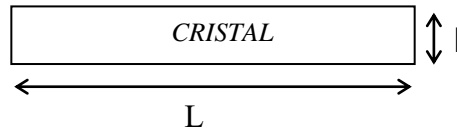
E1, E2, E3 : Echangeurs de chaleur



ANNEXE VI

Facteur de forme

Calcul du facteur de forme surfacique pour les cristaux parallélépipédiques :



$$S = 4lL + 2l^2$$

$$V = Ll^2 = \pi/6 d^3 \quad \text{avec } d = \text{diamètre de la sphère de même volume que le cristal}$$

Le facteur d'allongement est défini par :

$$F = L / l \quad \Rightarrow \quad l = L / F$$

Le volume devient alors :

$$V = L^3 / F^2 = \pi/6 d^3 \quad \Rightarrow \quad L^3 = \frac{\pi F^2}{6} d^3$$

$$\Rightarrow \quad L = \sqrt[3]{\frac{\pi F^2}{6}} d$$

La surface peut maintenant s'exprimer ainsi :

$$S = 4 \frac{L^2}{F} + 2 \frac{L^2}{F^2}$$

$$S = \left[\frac{4}{F} \left(\frac{\pi F^2}{6} \right)^{2/3} + \frac{2}{F^2} \left(\frac{\pi F^2}{6} \right)^{2/3} \right] d^2$$

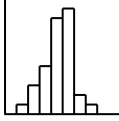

$$S = \frac{4F + 2}{F^2} \left(\frac{\pi F^2}{6} \right)^{2/3} d^2$$

D'où le facteur de forme surfacique :

$$\Phi_S = \frac{4F + 2}{F^2} \left(\frac{\pi F^2}{6} \right)^{2/3}$$

ANNEXE VII

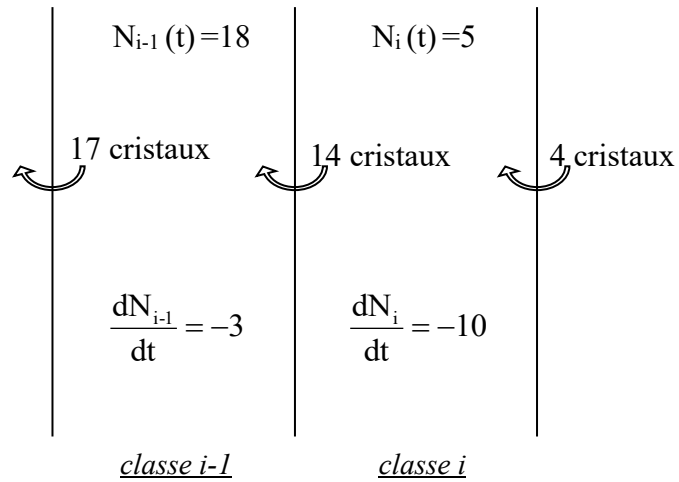
La méthode des classes et les autres méthodes :

<i>Méthode Proposée</i>	Méthode des moments	Méthode des classes	Collocations orthogonales
<i>Résultat obtenu</i>	Moments de la fonction de distribution $m_i = \int_0^{\infty} L^i \Psi(L) dL$	Fonction de distribution discrétisée 	Fonction de distribution continue 

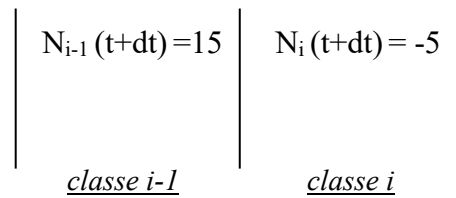
ANNEXE VIII

Contrôle de la population après intégration du système différentiel :

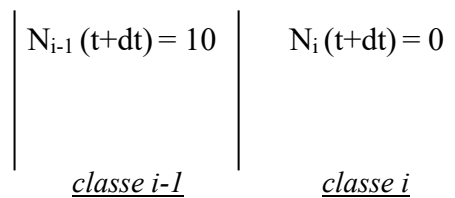
Au temps t ,



Au temps $t + dt$, les nouvelles populations sont :



La procédure de contrôle rétablit les populations :



ANNEXE IX

Paramètres de la Modélisation avec Fragmentation :

La concentration critique de ce tableau est la concentration jusqu'à laquelle la fragmentation intervient dans la simulation.

Masse de Semence (mg/l)	Concentration Critique (10^{-3} mol/m ³)	Constante Cinétique K_d	Constante de Fragmentation K_F
2	0,4	$1,75 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{+8}$
5	1,5	$1,78 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{+8}$
10	4,0	$1,54 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{+8}$
20	4,6	$1,82 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{+8}$
30	5,4	$1,55 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{+8}$
50	3,5	$1,60 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{+8}$

Résumé:

Dans l'industrie pharmaceutique, la dissolution est un phénomène important qui peut déterminer la vitesse d'adsorption du principe actif dans le corps humain. C'est la raison pour laquelle nous étudions la dissolution de deux principes actifs présents sous forme de poudre en fonction de différents paramètres avant de modéliser la dissolution d'un principe actif en solution par les bilans de population.

Dans un premier temps, nous avons mis au point une technique de suivi in situ et en continu de la dissolution de principes actifs en utilisant la technique de conductimétrie. Ceci nous a permis de présenter une étude qualitative de la transition de phase de l'irbesartan où nous mettons en évidence les différentes étapes qui caractérisent cette transition ainsi que l'influence du faciès et de la distribution de taille des cristaux utilisés.

Ensuite nous présentons l'étude de la dissolution d'irbesartan A. En travaillant sur les vitesses de dissolution initiales nous mettons en évidence deux comportements en dissolution. Pour de fortes sousaturations, la dissolution est contrôlée par le transfert de matière tandis que pour les faibles sousaturations la dissolution est contrôlée par les phénomènes de surface. On a pu aussi étudier l'influence de la masse, de l'agitation du milieu et de la température sur le comportement en dissolution afin d'orienter et d'aborder correctement la partie modélisation de la dissolution d'irbesartan A.

Enfin dans la dernière partie nous modélisons la dissolution de principe actif par les bilans de population. Par suivi de la concentration et en considérant la fragmentation des cristaux on a pu modéliser de façon satisfaisante la dissolution.

Mots-clefs:

Principe actif - Dissolution - Croissance cristalline - Polymorphisme - Modélisation - Bilan de population