

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Constantine 3



Faculté Génie des Procédés

Département Génie des Procédés Pharmaceutiques

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT
Option Génie des Procédés Pharmaceutiques

Présentée et soutenue publiquement le : 25/05/2017

Par

BENMESSAOUD Ibtissem

**Etude expérimentale et modélisation de la solubilité
du chlorhydrate de metformine et criblage de
solvants dans la cristallisation discontinue du produit**

Devant le Jury

Mr BELKHIRI Abdelmalek

Mr BOUHELASSA Mohamed

Mr BOUHIDEL Kamel

Mr HAMDAOUI Oualid

Mr MEROUANI Slimane

Mme KOUTCHOUKALI Ouahiba

Professeur, Université de Constantine 3

Professeur, Université de Constantine 3

Professeur, Université de Batna

Professeur, Université d'Annaba

MCA, Université de Constantine 3

MAA, Université de Constantine 3

Président

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Invitée

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de thèse Mr BOUHLASSA Mohamed qui a accepté de superviser ce travail.

J'exprime toute ma gratitude à Mme KOUTCHOUKALI Ouahiba de m'avoir encadrée, orientée, aidée et conseillée. Je la remercie pour sa disponibilité et sa large contribution à la réalisation de ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à Mr KOUTCHOUKALI Mohamed Salah pour ses précieux conseils scientifiques et son aide.

Je remercie Monsieur Stéphane VEESLER, Directeur de laboratoire au Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille (CINaM) de m'avoir accueillie dans son laboratoire et de m'avoir permis de réaliser le travail expérimental.

Je tiens aussi à remercier le Professeur BELKHIRI Abdelmalek, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

J'adresse également mes remerciements à Messieurs BOUHIDEL Kamel, HAMDAOUI Oualidet MEROUANI Slimane, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'examiner mon travail.

Que tous les membres du jury puissent trouver ici l'expression de ma gratitude et ma reconnaissance.

Je dédie ce travail .

A mon cher Père et ma chère Mère« Que Dieu me les garde »

A mes chers Sœurs et Frère.

A mon petit et mon mari

A mes chers grands Parents

A toute ma Famille.

A tous Ceux qui me sont chers.

Table des matières

Liste des figures.....	1
Liste des tableaux.....	5
Nomenclature.....	6
Abréviations.....	8
Introduction générale.....	10
Chapitre 1 Etat de l'art.....	14
1.1 Introduction.....	14
1.2 Notions sur la cristallisation en solution	15
1.2.1 Solubilité.....	15
1.2.2 Sursaturation.....	18
1.2.3 Nucléation et zone métastable.....	18
1.2.3.a Nucléation primaire.....	21
1.2.3.b Nucléation secondaire.....	21
1.2.4 Croissance.....	22
1.2.5 Faciès cristallin	24
1.2.6 Polymorphisme.....	26
1.2.7 Différents modes de cristallisation.....	27
1.3 La sélection de solvant.....	29
1.3.1 Classification des solvants.....	33
1.3.1.a Classification selon la solubilité.....	34
1.3.1.b Classification selon la polarité.....	34
1.3.1.c Classification selon la toxicité.....	36
1.3.2 Substitution des solvants toxiques par des solvants moins toxiques.....	37
1.4 Les modèles thermodynamiques.....	38
1.4.1 Les modèles semi-prédictifs.....	39
1.4.1.a Le modèle de Wilson.....	39
1.4.1.b Le modèle NRTL.....	40
1.4.1.c Le modèle UNIQUAC.....	41

1.4.1.d	Le modèle NRTL-SAC.....	44
1.4.2	Le modèle prédictif UNIFAC.....	47
1.5	Conclusion.....	48
Références chapitre 1.....		49
CHAPITRE 2	MATERIELS ET METHODES.....	54
2.1	Introduction.....	54
2.2	Produits utilisés.....	54
2.2.1	Principe actif.....	54
2.2.2	Solvants organiques.....	56
2.3	Matériels.....	58
2.3.1	Description du multi-puits.....	58
2.3.2	Techniques de caractérisation des solides.....	61
2.3.2.a	Calorimétrie Différentielle à Balayage.....	61
2.3.2.b	Diffraction des rayons X.....	63
2.3.2.c	Microscopie Electronique à Balayage.....	65
2.4	Méthodes.....	67
2.4.1	Détermination de la solubilité.....	67
2.4.2	Etude de la nucléation de MET.HCl.....	70
2.4.2.a	Procédure.....	70
2.4.2.b	Récupération des cristaux.....	72
2.5	Conclusion.....	73
Références chapitre 2.....		74
Chapitre 3	Résultats et discussions.....	77
3.1	Introduction.....	77
3.2	Propriétés physiques.....	77
3.3	Solubilité.....	78
3.4	Nucléation.....	84
3.5	Faciès cristallin et observations microscopiques.....	86
3.6	Caractérisation avec le microscope électronique à balayage.....	89
3.7	Caractérisation par diffraction des Rayons X.....	89

3.8	Minimisation des milieux de cristallisation.....	90
3.9	Conclusion.....	92
	Références chapitre 3.....	94
Chapitre 4	Modélisation de la solubilité.....	97
4.1	Introduction.....	97
4.2	Le modèle NRTL-SAC.....	97
4.2.1	Estimation des paramètres moléculaires X, Y-, Y+, Z du soluté.....	97
4.2.1.a	Méthodologie.....	97
4.2.1.b	Présentation du code de calcul.....	99
4.2.2	Estimation de la solubilité par le modèle NRTL-SAC.....	102
4.3	Le modèle NRTL.....	104
4.4	Résultats de la modélisation.....	105
4.4.1	Résultats de l'estimation des paramètres du modèle NRTL-SAC.....	105
4.4.2	Résultats de l'estimation des paramètres du modèle NRTL.....	107
4.4.3	Résultats de modélisation par NRTL et NRTL-SAC.....	107
4.4.3.a	Dans les mauvais solvants.....	107
4.4.3.b	Dans les bons solvants.....	108
4.5	Conclusion.....	113
	Références chapitre 4.....	114
	Conclusion générale et perspectives.....	116
	Annexes.....	119
	A Base de données de solvants.....	120
	B Synthèse du chlorhydrate de metformine	130
	C Dissolution du chlorhydrate de metformine.....	131
	Résumé.....	143
	Abstract.....	144
	ملخص.....	145

Liste des figures

Chapitre 1 :

Figure 1.1 :Le cycle de transformations d'un soluté solide à un état liquide surfondu.

Figure 1.2 :Diagramme concentration-température.

Figure 1.3 :Différents types de nucléation.

Figure 1.4 : Théorie de la croissance en deux étapes (diffusion-réaction).

Figure 1.5 :Etapes régissant la croissance.

Figure 1.6 : Sites d'intégration d'une unité de croissance.

Figure 1.7 :Cristaux (a)et (b) de morphologie identique et de faciès différents,(b) et (c)de même faciès et de morphologies différentes.

Figure 1.8 :Représentation des différents types de faciès.

Figure 1.9:Courbes de solubilité des systèmes a) monotrope b) énantiotrope.

Figure 1.10 : Profils de refroidissement naturel, linéaire et contrôlé.

Figure 1.11:Schéma représentant les risques liés aux principales propriétés des solvants.

Chapitre 2 :

Figure 2.1 :Structure chimique du chlorhydrate de metformine (a) formule développée (b) en 3D.

Figure 2.2 :Diagramme de diffraction des rayons X sur poudre des deux polymorphes A et B du MET.HCl.

Figure 2.3 : Photo du montage multi-puits.

Figure 2.4 :(a) Microscope optique inversé Nikon Eclipses TE 2000-S ; (b) Platine motorisée en (X, Y).

Figure 2.5 :(a) Blocs de 12cellules ; (b) schéma de numérotation du bloc à 2×12 vials.

Figure 2.6 :Schéma du principe de fonctionnement d'un microscope optique inversé

Figure 2.7 : Calorimètre différentiel à balayageSETARAM 131 Evo.

Figure 2.8 :Schéma de la cellule du DSC SETARAM.

Figure 2.9 :Schéma de principe du diffractomètre de rayons X.

Figure 2.10 :Schéma explicatif de la loi de Bragg.

Figure 2.11 :Diffractomètre de rayons X (X'Pert pro PANALYTICAL).

Figure 2.12 :Schéma de principe defonctionnement d'un MEB.

Figure 2.13 : Microscope électronique à balayage Jeol JSM-6320F.

Figure 2.14 :Préparation des solutions.

Figure 2.15 :Schéma représentatif de la méthode des ajouts successifs.

Figure 2.16 :Diagramme de phase montrant le point de nucléation.

Figure 2.17 :Schéma représentatif de la filtration sous vide.

Chapitre 3 :

Figure3.1 : Courbe DSC du MET.HCl.

Figure 3.2 :Evolution des cristaux de MET.HCl dans l'eau en fonction de la température.

Figure 3.3 :Evolution des cristaux de MET.HCl dans le pentanol-1 en fonction de la température.

Figure 3.4 :Solubilité expérimentale du MET.HCl en fonction de température dans les bons solvants.

Figure 3.5 : Courbes de solubilité et points de nucléation (carré rouge) de MET.HCl dans (a) eau, (b) DMSO, (c) éthanol, (d) formamide et (e) méthanol.

Figure 3.6 : Observation microscopique de (a) cristaux de MET.HCl pure, cristallisation de MET.HCl dans (b) eau, (c) éthanol, (d) méthanol, (e) formamide et la précipitation de MET.HCl dans (f) propanol-1.

Figure 3.7 : Images microscopiques lors de la précipitation du MET.HCl dans le propanol-1.

Figure 3.8 : Images MEB de (a) cristaux de MET.HCl pur (b) cristaux obtenus par cristallisation du MET.HCl dans l'eau.

Figure 3.9 : Pics de diffraction de rayons X des cristaux obtenus par cristallisation en solution de MET.HCl dans l'acétone, toluène, 1-pentanol, THF et 1-propanol, comparés avec ceux du produit de départ.

Chapitre 4 :

Figure 4.1 : Organigramme d'estimation des paramètres du modèle NRTL-SAC.

Figure 4.2 : Aperçu du code VBA pour l'estimation des segments.

Figure 4.3 : Interface du code, nomination du composé à étudier et introduction de ses propriétés.

Figure 4.4 : Initialisation des segments du soluté.

Figure 4.5 : Interface de sélection de solvants.

Figure 4.6 : Base de données incluant 143 solvants.

Figure 4.7 : Résultats typiques d'une régression avant optimisation.

Figure 4.8 : Organigramme d'estimation de la solubilité avec le modèle NRTL-SAC.

Figure 4.9 : Organigramme d'estimation des paramètres du modèle NRTL et de la solubilité.

Figure 4.10 : Solubilité du MET.HCl dans l'eau, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL.

Figure 4.11 : Solubilité du MET.HCl dans le DMSO, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL.

Figure 4.12 : Solubilité du MET.HCl dans l'éthylène glycol, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL.

Figure 4.13 : Solubilité du MET.HCl dans la formamide, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL.

Figure 4.14 : Solubilité du MET.HCl dans le méthanol, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL.

Figure 4.15 : Solubilité du MET.HCl dans l'éthanol, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL.

Figure 4.16 : Solubilités expérimentales et prédites par NRTL-SAC du MET.HCl dans les différents solvants.

Liste des tableaux

Chapitre 1 :

Tableau 1.1 : Propriétés des trois classes de solvants.

Tableau 1.2: Solvants de classe 3 qui devraient être limités par les BPF.

Tableau 1.3 : Exemples de substitution de solvants toxiques par des moins toxiques.

Tableau 1.4 : Paramètres d'interaction binaires entre segments conceptuels du modèle NRTL-SAC.

Chapitre 2 :

Tableau 2.1 : Liste des 13 solvants utilisés dans le criblage.

Chapitre 3 :

Tableau 3.1 : Solubilités expérimentales du MET.HCl dans tous les solvants utilisés dans le criblage.

Tableau 3.2 : Solvants, co-solvants et systèmes d'anti-solvants pour MET.HCl.

Tableau 3.3 : Tableau réduit des milieux de cristallisation du MET.HCl : solvants, co-solvant et anti-solvants.

Chapitre 4 :

Tableau 4.1 : Paramètres (Segments) NRTL-SAC des solvants.

Tableau 4.2 : Segments conceptuels du modèle NRTL-SAC du MET.HCl et écart relatif moyen absolu.

Tableau 4.3 : Paramètres du modèle NRTL du mélange MET.HCl-Solvant.

Tableau 4.4 : Solubilités expérimentales et prédites (en fraction molaire) du MET.HCl dans les mauvais solvants.

Nomenclature

Constantes

R	Constante des gaz parfaits =8,314	J.mol ⁻¹ K ⁻¹
k	Constante de Boltzmann=1, 38.10 ⁻²³	J.K ⁻¹

Lettres latines

a_A	Activité de composé A	
a_{mn}	Paramètre d'interaction binaire UNIFAC entre les groupements fonctionnels m et n	
A_k	Surface de van der Waals	
C_{pA}	Capacité calorifique molaire du composé A	J.mol ⁻¹ .K ⁻¹
C_A	Concentration initiale en soluté A dans la solution	mol.L ⁻¹
C_{As}	Concentration en soluté A à saturation	mol.L ⁻¹
$C_{T^{\circ}C}$	Concentration massique du soluté à la température T (°C)	g.L ⁻¹
d	Distance interatomique entre les plans cristallins	nm
g	Enthalpie libre molaire	J.mol ⁻¹
g^E	Enthalpie libre molaire d'excès	J.mol ⁻¹
G_{ij}	Paramètre caractéristique des interactions $i-j$	
l_i	Paramètre relatif à chaque molécule dans UNIQUAC	
n_i	Nombre de mole de constituant i	
n	Nombre entier représentant l'ordre de réflexion dans la loi de Bragg	
P	Pression	Pa
q_i	Paramètre de surface moléculaire	
Q_k	Paramètres de surface de chaque groupement fonctionnel dans une molécule	
R_k	Paramètres de volume de chaque groupement fonctionnel dans une molécule	
r_i	Paramètre de volume moléculaire du modèle UNIQUAC	
r_i	Somme des valeurs des segments dans le composé i du modèle NRTL-SAC	
$r_{m,i}$	Valeur du segment m contenues dans le composé i	
S	Solubilité	g/L
$S_{T^{\circ}C}$	Solubilité à la température T (°C)	g/L
T	Température	K
T_{sys}	Température du système	K
T_A^f	Température de fusion de constituant A	K
T_{tr}	Température de transition	K
T_{eb}	Température d'ébullition	K
V_k	Volumes de Van der Waals	
x_i	Fraction molaire de composé i	
x_j	Fraction molaire du segment j dans la solution	

$x_{j,l}$	Fraction molaire du segment j dans le composé l pur
x_i^{exp}	Fraction molaire expérimentale dans le solvant i
x_i^{pred}	Fraction molaire prédite dans le solvant
X	Segment hydrophobe
Y ⁻	Segment polaire attractif
Y ⁺	Segment polaire répulsif
Z	Segment hydrophile
z	Nombre de coordination d'UNIQUAC

Lettres Grecques

ΔC	Sursaturation absolue	mol.L ⁻¹
ΔC_p	Différence de capacité calorifique molaire	J.mol ⁻¹ .K ⁻¹
Δg	Différence d'enthalpie libre molaire	J.mol ⁻¹
Δh_A^f	Enthalpie molaire de fusion de constituant A	J.mol ⁻¹
ΔH_{fus}	Enthalpie de fusion	J
ΔS	Différence d'entropie molaire	J.K ⁻¹ .mol ⁻¹
Λ_{ij}	Paramètres ajustables du modèle Wilson	
α_{ij}	Paramètre de distribution non aléatoire dans NRTL	
β	Sursaturation	
Φ_i	Fraction volumique du modèle UNIQUAC	
Φ_i	Fraction molaire en segments de la molécule idu modèle NRTL-SAC	
Ψ_{mn}	Paramètre d'interaction entre le groupe m et n dans UNIFAC	
γ_A	Coefficient d'activité de composé A	
γ_{exp}	Coefficient d'activité expérimentale	
γ_{pred}	Coefficient d'activité prédit	
Γ_m^{lc}	Coefficient d'activité du segment m contenues dans la solution	
$\Gamma_m^{lc,i}$	Coefficient d'activité du segment m contenues dans le composé i pur	
Γ_k	Coefficient d'activité résiduelle du groupe k dans le mélange	
$\Gamma_k^{(i)}$	Coefficient d'activité résiduelle du groupe k dans une solution de référence contenant seulement les groupes de type i	
λ	Longueur d'onde	Å
μ_i	Potentiel chimique du constituant i	J.mol ⁻¹

Indices et exposants

<i>c</i>	Combinatoire
<i>f</i>	Fusion
<i>l</i>	Etat liquide
<i>R</i>	Résiduel
<i>s</i>	Etat solide
*	Solution saturé

Abréviations

BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CINaM	Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille
CCD	Caméra (chargedcoupledevice)
CF	Chambre froide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DRX	Diffraction des rayons X
ERMA	Ecart relatif moyenabsolu
eNRTL-SAC	Extension of Nonrandom Two-Liquid Segment Activity Coefficient
FO	Fonction objective
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HUPP	Société Pharmaceutique
LIPE	Laboratoire Ingénierie des Procédésde L'Environnement
MET.HCl	Chlorhydrate de metformine
MEB	Microscope électronique à balayage
NRTL	Non RandomTwoLiquids
NRTL-SAC	Non-RandomTwoLiquid Segment Activity Coefficient
P	Programme
PA	Principe actif
PDE	Exposition Quotidienne Permise
RX	Rayons X
THF	Tétrahydrofuranne
UNIQUAC	UNIversalQUasi-chemicalActivity Coefficient
UNIFAC	UNIversalFunctionalActivity Coefficient
VBA	Visual Basic pour Applications

Introduction générale

Introduction générale

La cristallisation en solution est un procédé de purification et de mise en forme très largement utilisé dans les industries chimique, alimentaire et en particulier pharmaceutique. Dans ce dernier secteur, la majorité des substances destinées à être utilisées comme principes actifs est obtenue sous forme solide par cristallisation en solution.

La cristallisation en solution est un processus de changement de phase dans lequel un produit cristallin est obtenu à partir d'une solution composée d'un solvant liquide et d'un soluté dissous. Lorsque la concentration en soluté dans la solution dépasse la concentration à l'équilibre, la solution est métastable et le soluté en sursaturation cristallise à la moindre perturbation. Cet écart entre la concentration de la solution et la concentration à saturation, appelé sursaturation, constitue la force motrice de la cristallisation. Elle peut être générée par refroidissement, évaporation ou addition d'un anti-solvant. Le choix de la technique appropriée dépend principalement de l'allure de la courbe de solubilité du composé à cristalliser.

Deux étapes essentielles gouvernent l'apparition du solide : la nucléation, au cours de laquelle les cristaux naissent (l'apparition des premiers cristaux) et la croissance au cours de laquelle ils se développent. La cristallisation dépend de nombreux facteurs tels que la température, la concentration en soluté, la nature du solvant, l'hydrodynamique, l'ajout d'additifs ou la présence d'impuretés.

La nature du solvant est un des paramètres qui influe le plus sur le procédé de cristallisation. Elle peut affecter outre la solubilité, la distribution de tailles des cristaux, la morphologie (faciès) et le polymorphisme d'un principe actif et, modifier ainsi radicalement ses propriétés de dissolution et donc sa biodisponibilité.

Aussi, pour choisir le solvant optimal pour la cristallisation d'un principe actif, on doit non seulement sélectionner celui qui donne la meilleure solubilité, génère le faciès le plus approprié pour les procédés en aval, mais aussi, celui qui donne la forme polymorphique

active la plus stable. Cette recherche du meilleur solvant (en testant le maximum de solvants) peut être très coûteuse et fastidieuse. Pour réaliser un grand nombre d'expériences avec le minimum de produit en un temps très court, des méthodes de criblage ont été développées.

Dans cette optique, nous avons entrepris d'utiliser une méthodologie expérimentale originale de criblage rapide des conditions de cristallisation d'un principe actif anti-diabète 2, le chlorhydrate de metformine (MET.HCl). Ce produit a été choisi en raison des faibles données disponibles dans la littérature le concernant, telles que la solubilité dans différents solvants et le manque d'études approfondies sur l'effet du solvant sur sa cristallisation. Le dispositif expérimental utilisé, développé au CINaM (Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille) en collaboration avec la société Anacrismat, est un montage original multi-puits muni d'une vidéo microscopie. Il permet, à partir de faibles quantités de principe actif, d'estimer la solubilité, la limite de la zone métastable ainsi que l'observation des différents faciès obtenus, en temps réel. Le montage est donc particulièrement adapté pour les molécules pharmaceutiques et biologiques en phase de développement.

Cependant, même si cette stratégie expérimentale est rapide et efficace, le criblage de solvants et l'étude expérimentale de la solubilité restent coûteux en termes de temps et de produits. Il est donc souhaitable de recourir aux modèles thermodynamiques de coefficient d'activité pour corrélérer et prédire la solubilité. Dans cette étude, les modèles semi-prédictifs NRTL et NRTL-SAC ont été utilisés et leurs résultats sont comparés aux résultats expérimentaux.

Cette thèse s'articule autour de quatre chapitres :

Le premier chapitre comporte une synthèse bibliographique nécessaire à la bonne compréhension de cette étude. Cette synthèse consacre une première partie aux rappels de quelques notions élémentaires liées à la cristallisation telles que solubilité, sursaturation, zone métastable, nucléation, croissance, faciès et polymorphisme. Une deuxième partie de ce chapitre aborde le problème de la sélection des solvants et met en évidence leurs caractéristiques ainsi que leur classification selon la polarité et la toxicité. Ce premier chapitre est terminé en présentant des modèles thermodynamiques de coefficient d'activité permettant de modéliser la solubilité et l'équilibre liquide-solide.

Le deuxième chapitre présente le matériel et les méthodes utilisés dans la partie expérimentale de cette thèse. Il commence par présenter les produits utilisés, notamment la molécule pharmaceutique modèle étudiée le chlorhydrate de metformine ainsi que les solvants dans lesquels est mesurée sa solubilité. Ensuite, une seconde partie est consacrée à la présentation du dispositif expérimental et des différentes techniques de caractérisation (Diffraction des rayons X, Calorimétrie Différentielle à Balayage, Microscope Electronique à Balayage, Vidéo microscopie). Enfin, les méthodes utilisées dans ce travail telles que la méthode des ajouts successifs pour la détermination de la solubilité et la méthode de détermination de la température de nucléation sont décrites.

Le chapitre trois rassemble les résultats expérimentaux. Il présente d'une part, les résultats expérimentaux relatifs à la température et l'enthalpie de fusion du MET.HCl, à la solubilité dans les différents solvants de criblage et d'autre part les différentes phases cristallines et faciès générés lors de la nucléation dans les solvants étudiés. Ensuite, sur la base des résultats de caractérisation des phases solides obtenues, il a été possible de choisir les solvants purs appropriés pour la cristallisation du MET.HCl et la prévision des milieux de cristallisation possibles (mélanges de solvants).

Le quatrième chapitre est consacré à l'estimation de la solubilité de MET.HCl par les deux modèles semi-empiriques NRTL et NRTL-SAC. Pour ce dernier, un code implémenté en Visual Basic sous la plateforme Excel a été utilisé. Les résultats donnés par les deux modèles sont comparés aux résultats expérimentaux et analysés.

Enfin, une conclusion générale clôturera ce travail et dégagera les principales perspectives ouvertes par ces résultats.

CHAPITRE 1 :

Etat de l'art

1.1 Introduction

1.2 Notions sur la cristallisation en solution

1.2.1 Solubilité

1.2.2 Sursaturation

1.2.3 Nucléation et zone métastable

1.2.3.a Nucléation primaire

1.2.3.b Nucléation secondaire

1.2.4 Croissance

1.2.5 Faciès cristallin

1.2.6 Polymorphisme

1.2.7 Différents modes de cristallisation

1.3 La sélection de solvant

1.3.1 Classification des solvants

1.3.1.a Classification selon la solubilité

1.3.1.b Classification selon la polarité

1.3.1.c Classification selon la toxicité

1.3.2 Substitution des solvants toxiques par des solvants moins toxiques

1.4 Les modèles thermodynamiques

1.4.1 Les modèles semi-prédictifs

1.4.1.a Le modèle de Wilson

1.4.1.b Le modèle NRTL

1.4.1.c Le modèle UNIQUAC

1.4.1.d Le modèle NRTL-SAC

1.4.2 Le modèle prédictif UNIFAC

1.5 Conclusion

Chapitre 1 Etat de l'art

1.1 Introduction

La cristallisation constitue l'une des opérations unitaires les plus importantes du Génie des Procédés en particulier dans l'industrie pharmaceutique. Bien que la problématique de la cristallisation soit la même que dans les autres industries, la complexité et la diversité chimique des entités à cristalliser, dans le domaine pharmaceutique, rendent ce procédé unique. En effet, l'optimisation et la maîtrise du procédé, dans ce domaine, sont nécessaires pour répondre aux exigences de distribution de taille, de forme et de polymorphisme désirés. Le choix du solvant constitue l'un des paramètres les plus importants dans l'opération de cristallisation. Il doit répondre à un certain nombre de critères parmi lesquels on peut citer, la classe toxicologique, la nature (polaire, apolaire..) et la solubilité. Cette dernière, jouant un rôle fondamental dans la sélection du milieu de cristallisation, peut être déterminée expérimentalement ou estimée à l'aide des modèles thermodynamiques.

Dans ce chapitre on donnera, dans un premier paragraphe, les notions de base et définitions relatives à la cristallisation. Ces notions porteront, dans un premier temps, sur la solubilité, la sursaturation et la limite de la zone métastable. On présentera ensuite, les étapes clés de la cristallisation à savoir la nucléation et la croissance pour lesquels on abordera les différents mécanismes existant. En dernière partie de ce paragraphe, on définira le faciès cristallin et le polymorphisme et on énumérera les différents modes utilisés pour réaliser une opération de cristallisation.

Le deuxième paragraphe se subdivise en deux parties. Une première partie comprenant une synthèse bibliographique sur la sélection de solvant et une deuxième qui portera sur les caractéristiques des solvants ainsi que leur classification selon la solubilité, la polarité et la toxicité.

La troisième et dernière partie de ce chapitre présentera les différents modèles thermodynamiques utilisés pour l'estimation de la solubilité.

1.2 Notions sur la cristallisation en solution

1.2.1 Solubilité

Une solution est définie comme un mélange homogène de deux ou plusieurs constituants. Le composé majoritaire est appelé « solvant » et les autres composés sont appelés « solutés ». Toutefois, d'autres solvants peuvent être également présents en solution (co-solvants). Il existe deux types de solutions liquides, les solutions idéales et les solutions réelles. Au sein des solutions idéales les interactions entre les molécules de soluté et de solvant sont identiques aux interactions entre les molécules de soluté d'une part et les molécules de solvant d'autre part, contrairement aux solutions réelles [1].

La solubilité d'une substance A (soluté), dans un volume donné de solvant, est définie généralement comme la quantité maximale qui peut être dissoute à température et pression fixées [2]. Elle dépend fortement des interactions soluté-solvant dans la solution.

D'un point de vue thermodynamique, à température et pression fixées, la solubilité correspond à un état d'équilibre entre un soluté en solution et sa forme solide.



Ceci se traduit par l'égalité des potentiels chimiques du soluté solide A pur et du soluté dissout.

$$\mu_A^{(l)}(T, x_A) = \mu_A^{(s,pur)}(T) \quad (1.2)$$

Soit

$$\mu_A^{(l,pur)}(T) + RT \ln a_A(l) = \mu_A^{(s,pur)}(T) \quad (1.3)$$

Pour exprimer la différence entre le potentiel chimique du corps pur A à l'état liquide et à l'état solide, on considère le cycle de transformations d'un solide en un liquide surfondu, décrit sur la figure 1.1.

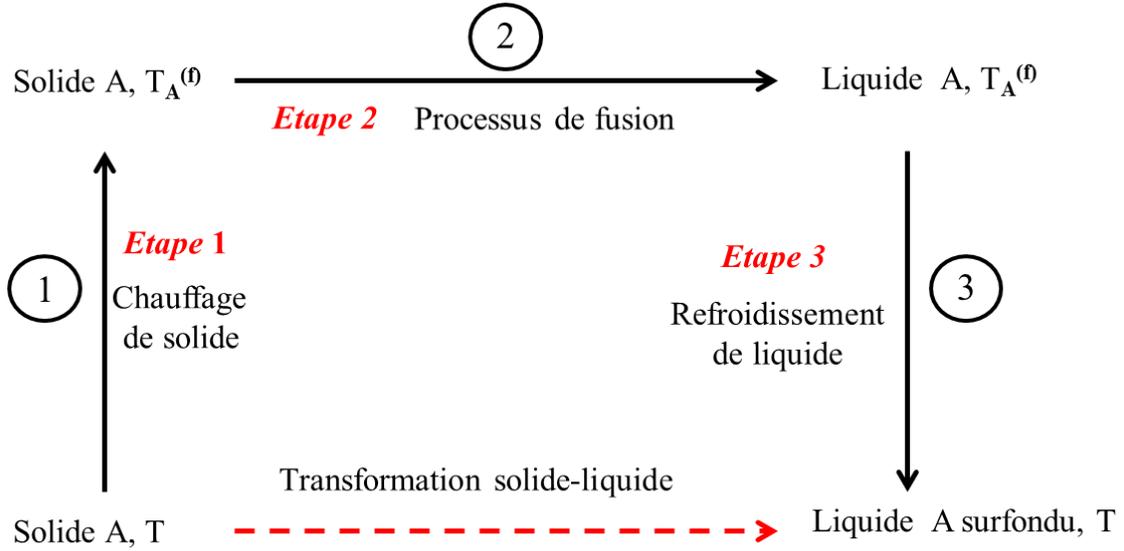


Figure 1.1: Le cycle de transformations d'un soluté solide à un état liquide surfondu

Etape 1 : chauffage du soluté solide de la température T à la température de fusion T_A^f .

$$\Delta h^{(1)} = C_{PA}^{(S,pur)} (T_A^f - T) \quad (1.4)$$

$$\Delta s^{(1)} = C_{PA}^{(S,pur)} \ln \frac{T_A^f}{T} \quad (1.5)$$

Etape 2 : processus de fusion du soluté à la température de fusion T_f .

$$\Delta h^{(2)} = \Delta h_A^f \quad (1.6)$$

$$\Delta g^{(2)} = \Delta h^{(2)} - T_A^f \Delta s^{(2)} = 0 \quad (1.7)$$

$$\Rightarrow \Delta s^{(2)} = \frac{\Delta h^f}{T_A^f} \quad (1.8)$$

Etape 3 : refroidissement du liquide jusqu'à la température T .

$$\Delta h^{(3)} = C_{PA}^{(L,pur)} (T - T_A^f) \quad (1.9)$$

$$\Delta s^{(3)} = C_{PA}^{(L,pur)} \ln \frac{T}{T_A^f} \quad (1.10)$$

Pour la transformation globale solide-liquide à la même température T , la variation globale d'enthalpie libre peut être calculée à partir de l'expression suivante:

$$\Delta\mu_A = \Delta h - T\Delta s = (\Delta h^{(1)} + \Delta h^{(2)} + \Delta h^{(3)}) - T(\Delta s^{(1)} + \Delta s^{(2)} + \Delta s^{(3)}) \quad (1.11)$$

Ce qui donne:

$$\mu_A^{(l,pur)}(T) - \mu_A^{(s,pur)}(T) = \Delta h_A^f \left(1 - \frac{T}{T_A^f}\right) + \Delta C_{pA} \left(T_A^f - T - \ln\left(\frac{T_A^f}{T}\right)\right) \quad (1.12)$$

Avec

$$\Delta C_{pA} = C_{pA}^{(s,pur)} - C_{pA}^{(l,pur)} \quad (1.13)$$

En égalisant la différence des potentiels chimiques obtenue à partir de l'équation (1.3) celle de l'équation (1.12) et en tenant compte que l'activité $a_A = \gamma_A x_A$ on obtient :

$$\ln(\gamma_A x_A) = \frac{\Delta h_A^f}{RT_A^f} \left(1 - \frac{T_A^f}{T}\right) + \frac{\Delta C_{pA}}{R} \left(1 - \frac{T_A^f}{T} + \ln\left(\frac{T_A^f}{T}\right)\right) \quad (1.14)$$

La différence de capacité calorifique molaire du soluté, ΔC_{pA} , entre l'état solide et l'état liquide sous-refroidi, à la température de fusion, est le paramètre le plus difficile à obtenir à cause de la forte dépendance en température des capacités calorifiques au-delà de ce point [3]. Cependant, les trois termes incluant ΔC_{pA} sont généralement très faibles devant le terme incluant Δh_A^f , ils sont donc fréquemment négligés [4].

L'équation d'équilibre simplifiée peut donc s'écrire :

$$\ln(\gamma_A x_A) = \frac{\Delta h_A^f}{RT_A^f} \left(1 - \frac{T_A^f}{T}\right) \quad (1.15)$$

Dans le cas d'une solution idéale le coefficient d'activité γ_A , caractérisant les écarts à l'idéalité, en termes d'interactions, est pris égal à 1 et l'équation précédente devient [1]:

$$\ln(x_A) = \frac{\Delta h_A^f}{RT_A^f} \left(1 - \frac{T_A^f}{T}\right) \quad (1.16)$$

x_A est la fraction molaire de soluté dans la solution, γ_A le coefficient d'activité du soluté, Δh_A^f l'enthalpie molaire de fusion du soluté A en (J/mole), R la constante des gaz parfaits, T et T_A^f sont, respectivement la température de la solution et la température de fusion du soluté en K.

1.2.2 Sursaturation

Une solution est dite sursaturée, lorsque la concentration en soluté dans la solution dépasse sa valeur maximale à l'équilibre (solubilité). Pour que la cristallisation ait lieu, une sursaturation doit donc être assurée de manière à créer un écart à l'équilibre. Cet écart représente la force motrice de la cristallisation et est exprimé par la différence des potentiels chimiques du même constituant A dans la solution sursaturée et la solution saturée [5].

$$\Delta\mu = \mu_A - \mu_A^* = kT \ln \beta \quad (1.17)$$

k est la constante de Boltzmann et T la température.

β est appelé rapport de sursaturation et peut être donné par le rapport [5]:

$$\beta = C_A / C_{As} \quad (1.18)$$

C_A et C_{As} sont respectivement, la concentration initiale en soluté dans la solution et la concentration en soluté A à saturation.

A partir de cette relation, on distingue trois cas :

- $\beta = 1$: la solution est saturée, les cristaux et la solution sont en équilibre.
- $\beta < 1$: la solution est sous-saturée, le solide va se dissoudre.
- $\beta > 1$: la solution est sursaturée, elle contient plus de molécules de soluté qu'à la saturation.

Une autre définition de la sursaturation, très souvent utilisée, est la sursaturation absolue définie par :

$$\Delta C = C_A - C_{As} \quad (1.19)$$

D'après les équations (1.18) et (1.19), on remarque que la sursaturation s'exprime par rapport à la concentration à saturation du soluté.

1.2.3 Nucléation et zone métastable

La nucléation constitue la première étape du processus de cristallisation, elle représente l'apparition de cristaux (germes ou nucléi) au sein d'une solution sursaturée. Cependant, la

nucléation spontanée n'est possible que lorsque la sursaturation est importante. La sursaturation à partir de laquelle se développe la nucléation est appelée limite de la zone métastable. Dans un diagramme concentration-température (figure 1.2), les deux courbes de sursaturation limite et de solubilité font ressortir alors trois zones:

- Une zone stable : la solution dans cette zone est sous-saturée et le soluté est complètement dissout dans le solvant. Le soluté peut encore se dissoudre dans une telle solution.
- Une zone métastable : la solution est sursaturée, des agrégats (embryons) se font et se défont car leur taille est inférieure à la taille critique. La précipitation du solide ne peut pas se produire spontanément mais un cristal ajouté dans cette zone peut grossir.
- Une zone instable ou labile : les agrégats formés dans la région métastable atteignent leur taille critique et la solution génère des cristaux spontanément.

La largeur de cette zone métastable est d'une importance majeure pour la cristallisation car c'est dans celle-ci que le contrôle de la taille finale des cristaux est possible en introduisant une semence qui grossit par croissance cristalline [6].

Cette zone peut être déterminée expérimentalement, elle est fonction de la température de nucléation, de la concentration de la solution et de la vitesse de refroidissement. En outre, elle dépend de nombreux facteurs tels que: les impuretés, la concentration, la vitesse d'agitation, le type d'agitateur [7], le volume de la solution et la vitesse de refroidissement [8,9]. Quand cette dernière augmente, la largeur de la zone métastable augmente.

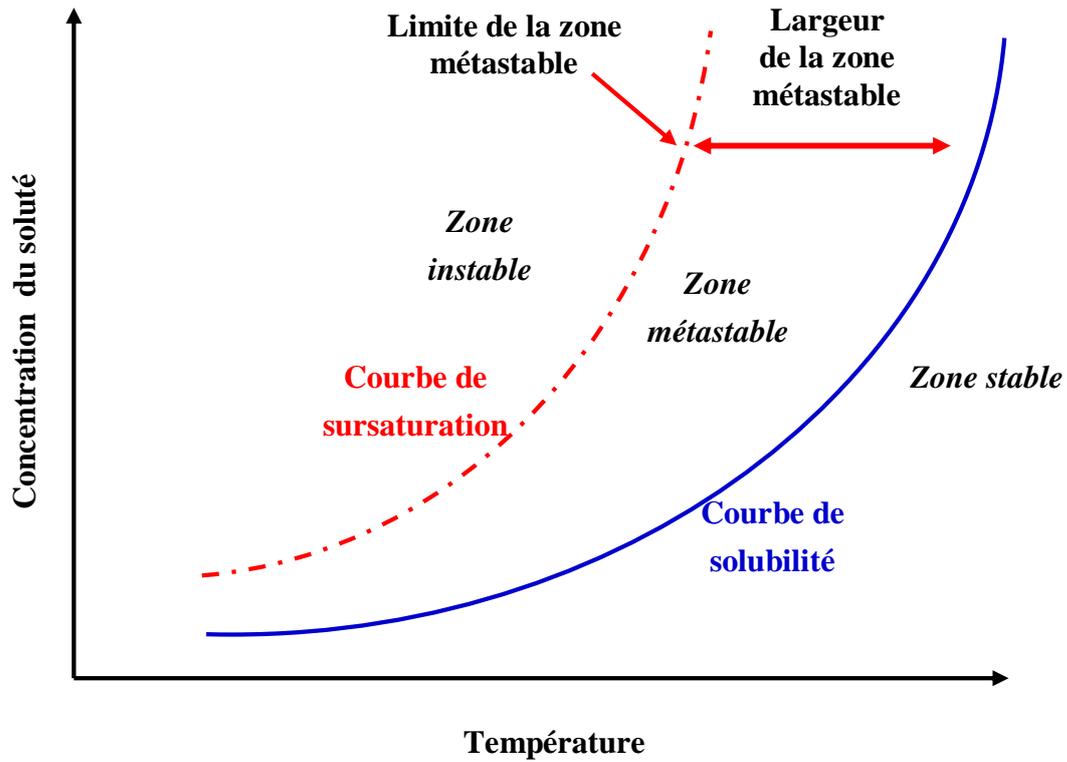


Figure 1.2: Diagramme concentration-température

La nucléation peut être classée en deux grandes catégories suivant le mécanisme, nucléation primaire et nucléation secondaire (figure 1.3).

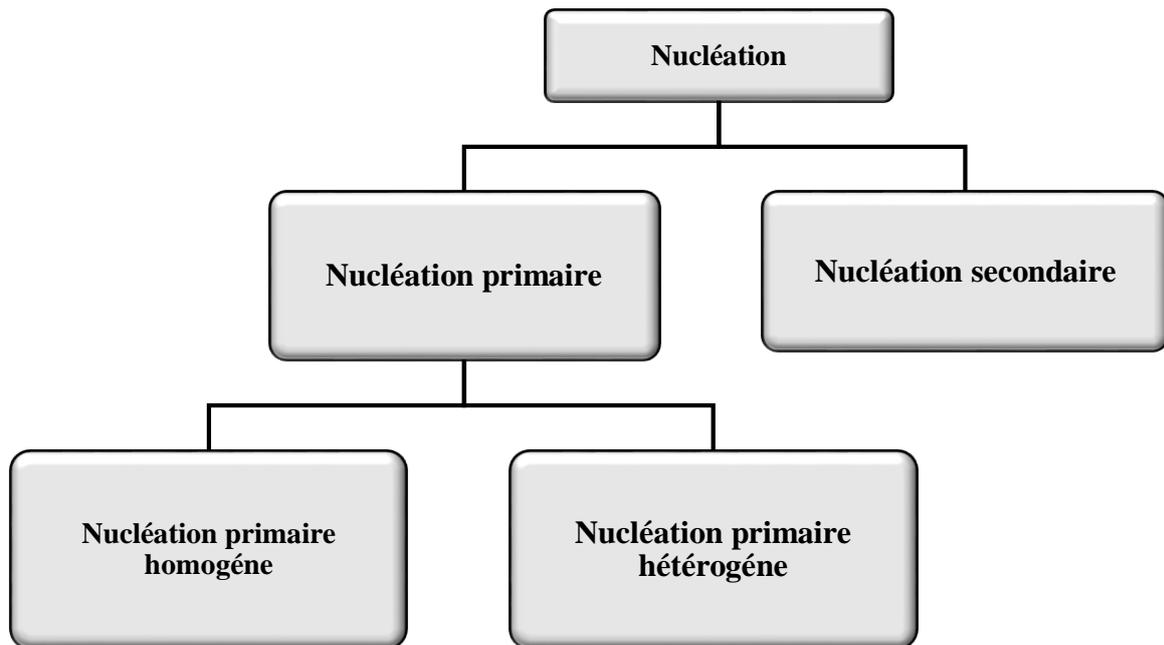


Figure 1.3: Différents types de nucléation

1.2.3.a Nucléation primaire

On rencontre deux types de nucléation primaire: la nucléation primaire homogène et la nucléation primaire hétérogène. La première se produit spontanément dans une solution limpide exempte de cristaux. La seconde est provoquée par des corps étrangers à la solution (poussières, impuretés...) [10]. Dans ce dernier type de nucléation, les corps étrangers ou impuretés, présents dans la solution initiale, jouent le rôle de substrats (supports) sur lesquels les nucléi vont se former [11]. La nucléation primaire hétérogène peut avoir lieu à une sursaturation plus faible que celle de la nucléation primaire homogène [12].

1.2.3.b Nucléation secondaire

La nucléation secondaire se produit lorsque des cristaux, de la même substance à cristalliser (soluté), sont présents ou introduits volontairement (ensemencement) dans la solution. Elle dépend des conditions telles que la sursaturation, la viscosité de la solution, les conditions hydrodynamiques et les caractéristiques des cristaux en solution (densité, dureté et rugosité) [13]. La nucléation secondaire, selon le mécanisme, est répertoriée en trois catégories:

- **Nucléation secondaire vraie** : lorsque la croissance des cristaux n'est pas assez rapide pour consommer la sursaturation, les molécules de soluté forment des agrégats qui se transforment en nucléi si leur taille dépasse la taille critique. Cependant, la taille critique dans ce cas est plus faible que pour la nucléation primaire [14,15].
- **Nucléation secondaire de contact** : elle résulte des chocs des cristaux entre eux ou avec d'autres surfaces du cristalliseur (cristal, agitateur, parois) [16,17].
- **Nucléation secondaire apparente** : elle a lieu lorsque des petits fragments de cristaux rattachés à la surface des cristaux d'ensemencement par des forces électrostatiques de type van der Waals se détachent en solution et peuvent donner naissance à des nuclei [18].

Contrairement à la nucléation primaire, la nucléation secondaire peut se produire à très faible sursaturation puisque les nuclei sont issus de cristaux déjà présents en solution [19,20]. Par conséquent, elle peut être facilement contrôlée [21].

1.2.4 Croissance

Dès que des nucléi stables (nucléation) de taille supérieure à une taille critique r_c sont formés dans une solution sursaturée, ils commencent à croître. La croissance, implique et nécessite l'addition de molécules de soluté (unités de croissance) de la solution sursaturée vers la surface des cristaux et ce jusqu'à retour à l'état d'équilibre [22].

La croissance consiste généralement en deux étapes en série tel que représenté dans la figure 1.4 [1,23–25]:

- *Etape de diffusion*: durant laquelle les unités de croissance (molécules de soluté) diffusent de la solution vers la couche limite de réaction à travers la couche limite de diffusion.
- *Etape de réaction*: durant laquelle les unités de croissance adsorbées à la surface du cristal sont intégrées aux sites de croissance.

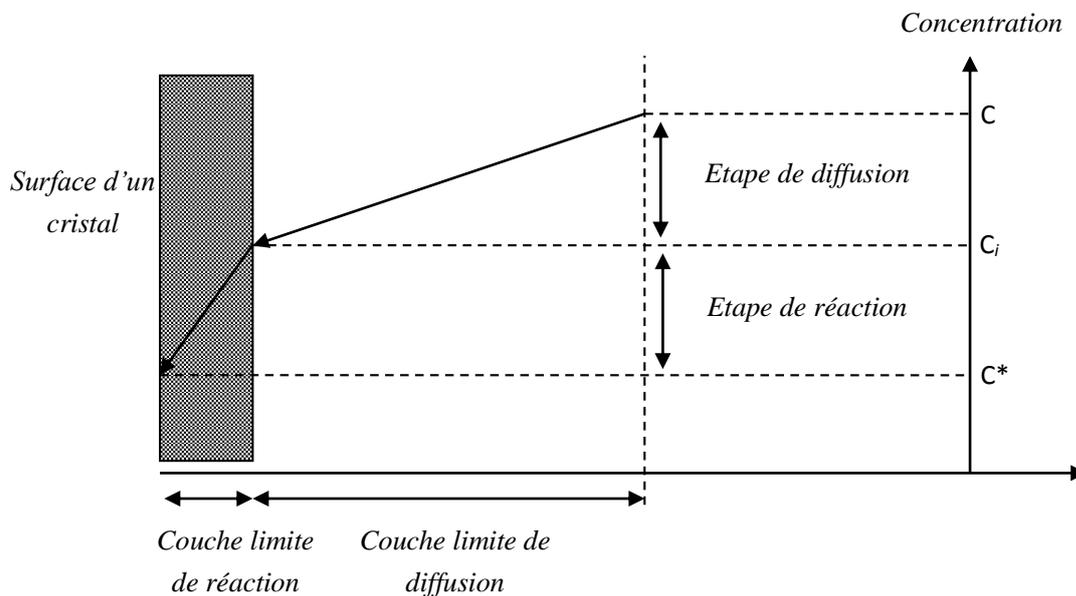


Figure 1.4: Théorie de la croissance en deux étapes (diffusion-réaction) [18]

Pour certains auteurs[1] le processus, représenté sur la figure 1.5, est plus complexe et fait intervenir plusieurs étapes.

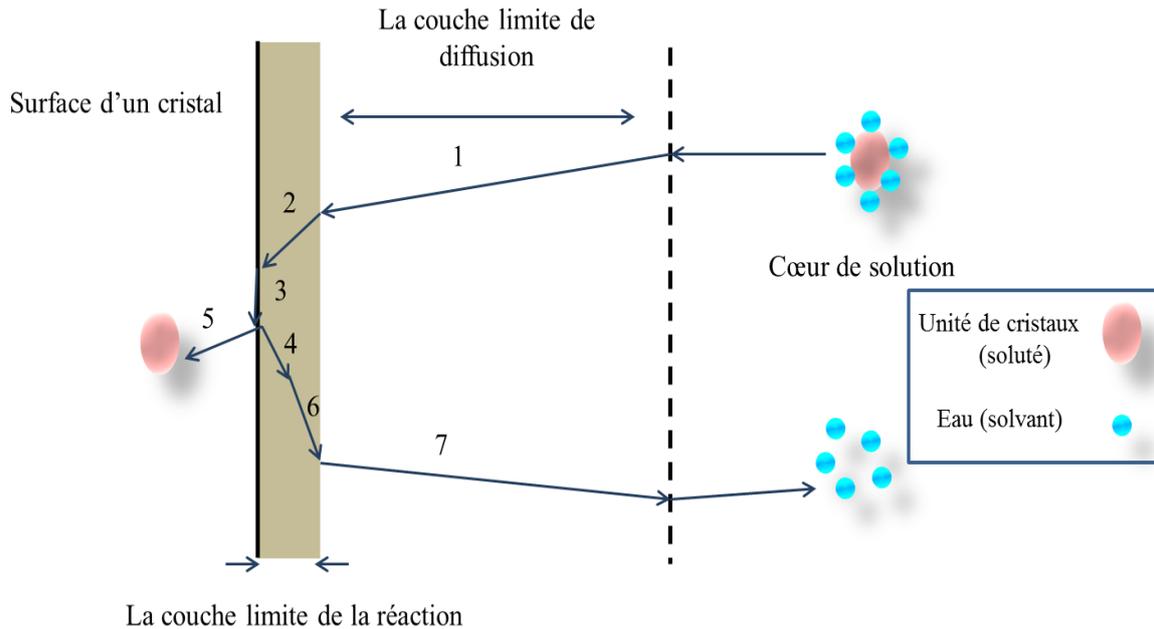


Figure 1.5: Etapes régissant la croissance [1]

- 1) Diffusion de la molécule entourée de solvant à travers la couche limite de diffusion.
- 2) Adsorption à la surface du cristal.
- 3) Diffusion à la surface du cristal.
- 4) Libération partielle ou totale du solvant.
- 5) Intégration au réseau cristallin.
- 6) Désorption des molécules de solvant à travers la couche d'adsorption.
- 7) Diffusion des molécules de solvant à travers la couche limite de diffusion.

Dans la première étape, les unités de croissance cherchent un site favorable dans lequel elles vont s'intégrer de façon permanente. Selon la structure de la surface moléculaire du cristal et comme illustré sur la figure 1.6, trois types de sites (ou faces) de croissance possibles peuvent être distingués: les faces planes F (flat), les faces constituées de marches S (step) et les faces constituées de crans K (kink) [21]. Les faces, possédant le plus grand nombre de surfaces disponibles, sont les plus favorables pour l'incorporation des unités de croissance [23]. Ainsi, les faces K, présentant trois surfaces de contact, sont les sites les plus favorables, et ont en conséquence une vitesse de croissance rapide par incorporation directe des unités de croissance, il n'y a pas de diffusion de surface [21]. Les faces F, quant à elles, avec une seule surface, sont les sites les moins favorables et leur croissance se fait par étalement latéral des nucléi bidimensionnels avec une vitesse très faible. Il est important de rappeler que le faciès d'un cristal est contrôlé par les faces de ce type.

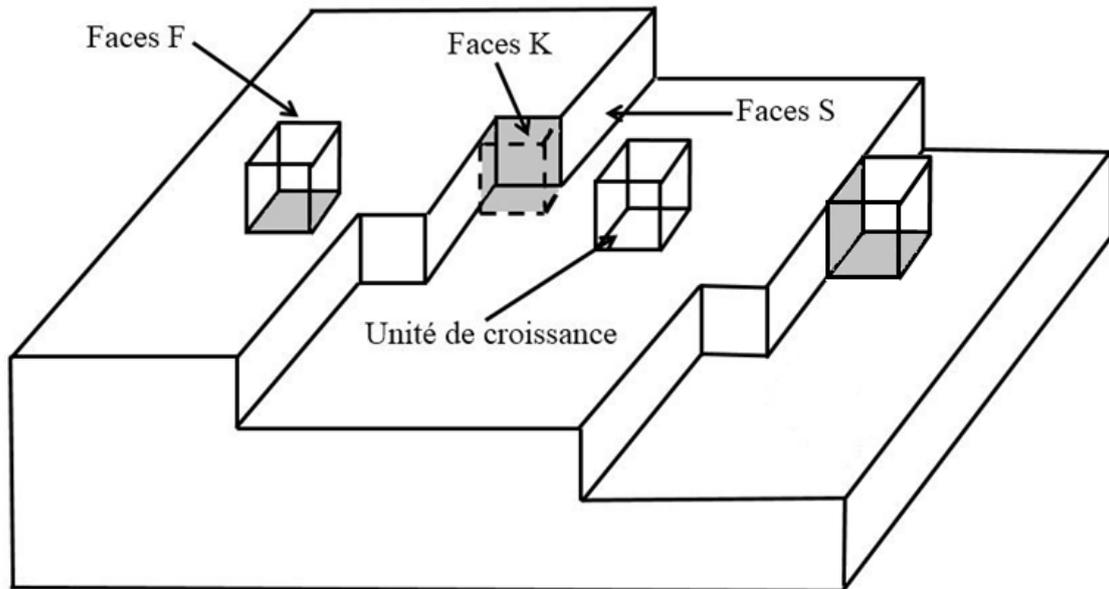


Figure 1.6: Sites d'intégration d'une unité de croissance

1.2.5 Faciès cristallin

Un cristal est un solide à structure régulière, formé par un processus de solidification (cristallisation), dont la forme est constante pour une substance donnée et dans des conditions de formation données. La morphologie d'un cristal est l'ensemble de formes possibles résultantes de l'ensemble des faces définies par le système cristallin auquel il appartient [25]. Elle représente la forme géométrique du cristal au sens cristallographique [24], tandis que le faciès est la forme externe générale du cristal. La figure 1.7 montre la différence entre la morphologie et le faciès d'un cristal. Ce dernier peut être influencé par plusieurs facteurs tels que le solvant choisi pour l'opération de cristallisation, la présence des impuretés durant l'étape de croissance et la vitesse de croissance. En outre, le changement de solvant entraîne souvent une modification de la structure interfaciale et par conséquent le changement du faciès cristallin [1].

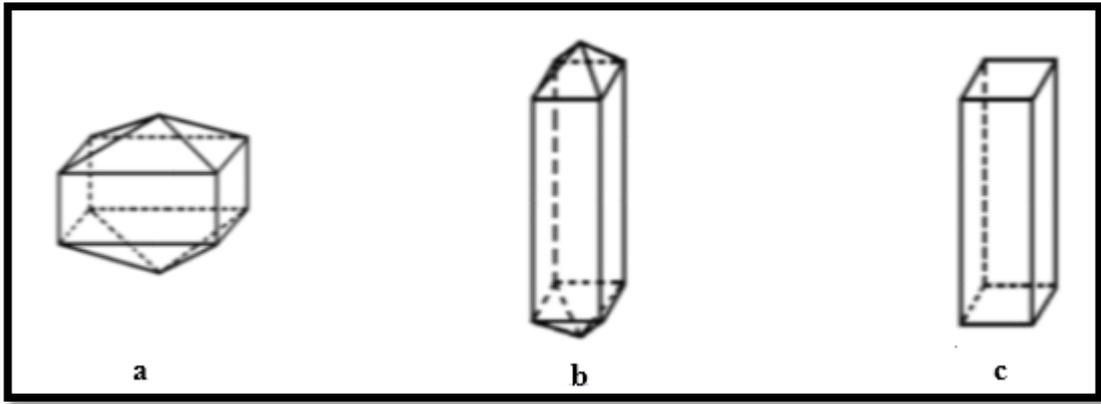


Figure 1.7 : Cristaux (a) et (b) de morphologie identique et de faciès différents, (b) et (c) de même faciès et de morphologies différentes [24]

Différents faciès cristallins prismatiques, tabulaires, baguettes, aiguilles, représentés sur la figure 1.8, peuvent être observés après la cristallisation d'une substance. Les dimensions des faces d'un cristal peuvent varier considérablement et cette variation est appelée modification de faciès. La croissance des cristaux peut être rapide ou lente. Dans le premier cas, les faciès prismatiques croissent avec un allongement dans une seule direction pour donner une forme en aiguille ou aciculaire. Dans le cas d'une croissance lente, on obtient des cristaux en forme de plaquettes et de forme tabulaire. Les faces qui croissent rapidement ont peu ou pas d'effet sur le faciès cristallin, ce dernier étant régi par les faces de croissance les plus lentes [26].

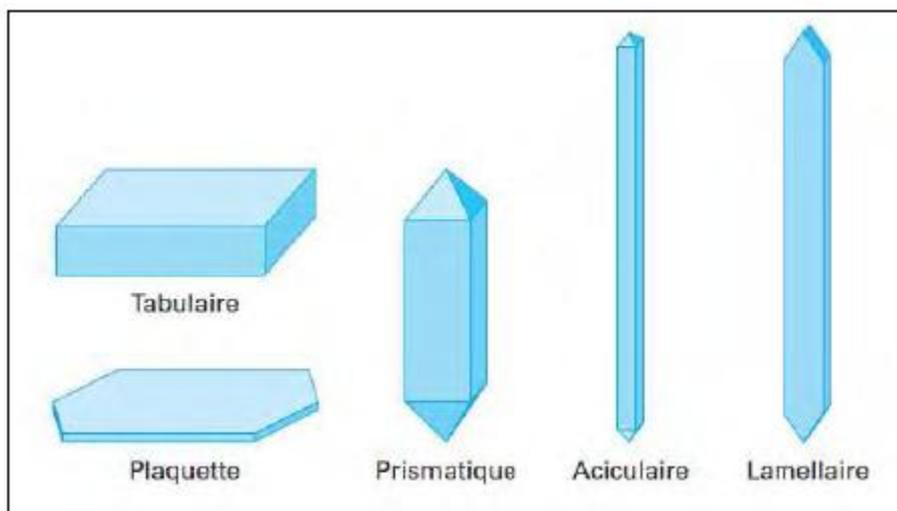


Figure 1.8: Représentation des différents types de faciès [27]

Dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, les faciès cristallins de forme granulaire ou prismatique sont hautement désirées [1], tandis que les formes en aiguilles ou aciculaires sont généralement non souhaitées. De manière générale, ces dernières formes sont à éviter car plus le rapport largeur/longueur augmente, plus le risque d'avoir des problèmes post-cristallisation (en amont) durant la fabrication et le conditionnement (filtration, séchage, stockage, transport..) augmente [28].

1.2.6 Polymorphisme

Lors de la cristallisation d'une substance à partir d'une solution, plusieurs phases cristallines peuvent apparaître: hydrates, solvates ou polymorphes [8]. Les hydrates ou solvates sont obtenus par incorporation de molécules d'eau ou de solvant dans la molécule et le phénomène correspondant est appelé pseudo-polymorphisme [12]. Les vrais polymorphes sont obtenus lorsqu'une même substance cristallise sous, au moins, deux formes cristallines distinctes [29]. Deux polymorphes ont donc les mêmes propriétés chimiques mais des propriétés physiques différentes (densité, température et enthalpie de fusion, faciès cristallin, solubilité, stabilité et vitesse de dissolution).

Ce phénomène, très courant en industrie pharmaceutique, concerne plus de 80% des principes actifs. Le développement d'un procédé de cristallisation d'une variété polymorphique donnée ne peut être réalisé que sur la connaissance des données thermodynamiques et cinétiques du système. De plus trois étapes préliminaires et essentielles doivent être examinées :

- le nombre de polymorphes
- la stabilité relative des polymorphes
- les cinétiques de transition d'une forme à une autre.

Le polymorphisme doit être pris en considération et maîtrisé durant la phase de développement et avant la mise sur le marché d'un principe actif. Ceci, pour éviter la transition polymorphique d'une phase active vers une phase non active comme cela a été le cas pour le produit Ritanovir des laboratoires Abott [5].

Il est admis que, le polymorphe le plus stable est celui qui a la solubilité, l'enthalpie libre, l'activité et la vitesse de décomposition les plus faibles.

Les données de solubilité peuvent donc être utilisées pour déterminer la stabilité relative de deux polymorphes. On distingue deux types de systèmes polymorphiques (figure 1.9) :

- *Système monotrope*: les courbes de solubilité (ou l'enthalpie de fusion) des deux polymorphes ne se croisent pas. Dans ce cas, un seul polymorphe (forme 2) est stable sur toute la gamme de température, le second polymorphe (forme 1) est métastable et la transformation d'une forme à l'autre est irréversible.
- *Système énantiotrope*: contrairement au premier, les courbes de solubilité (ou de l'enthalpie de fusion) se croisent à une température, dite de transition, inférieure à la température de fusion. Dans ce cas, la stabilité d'un polymorphe dépend de l'intervalle de température étudié et la transformation d'une forme à une autre est réversible à la température de transition.

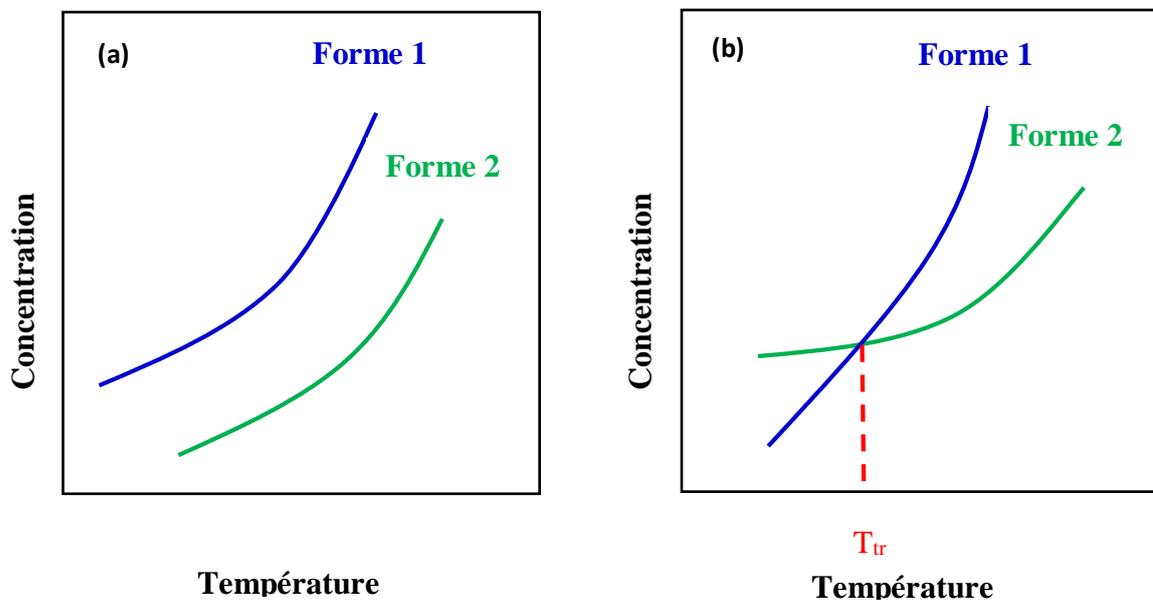


Figure 1.9: Courbes de solubilité des systèmes a) monotrope b) énantiotrope

1.2.7 Différents modes de cristallisation

L'opération de cristallisation peut être opérée soit en continu soit en discontinu (batch). Le mode discontinu est généralement choisi dans les industries pharmaceutiques en raison de son faible taux de production et sa facilité de mise en place [12]. La génération de la sursaturation lors d'une cristallisation batch peut être réalisée selon différentes méthodes. Le choix de la méthode dépend de l'allure de la courbe de solubilité [23]. Si la courbe de solubilité dépend fortement de la température entre la température ambiante et la température de vaporisation du

solvant à la pression atmosphérique, alors la cristallisation par refroidissement simple est appropriée. Pour des raisons économiques, les industriels recherchent généralement des solvants ayant cette propriété, ce qui explique pourquoi le refroidissement est très souvent utilisé. Lorsque la solubilité varie peu avec la température, on utilise l'évaporation sous pression réduite. Cependant, pour des solutés thermosensibles, la cristallisation par évaporation de solvant est déconseillée [30]. On préfère utiliser la cristallisation par l'addition d'un anti-solvant.

Dans ce travail, la cristallisation par refroidissement a été utilisée pour générer la sursaturation. Ce mode, comme décrit précédemment, est appliqué essentiellement pour les solutions où la solubilité du soluté augmente fortement avec la température. Il peut être réalisé selon trois modes spécifiques : naturel, linéaire ou contrôlé (figure 1.10). Les deux premiers, générant souvent une nucléation excessive et des cristaux de mauvaise qualité (large distribution de taille des cristaux), à cause des vitesses initiales rapides de refroidissement, sont déconseillés [31]. Par contre, avec un refroidissement contrôlé on obtient des cristaux de bonne qualité [23]. Celui-ci consiste à appliquer une vitesse très lente, au début du processus, lorsque la surface des cristaux (nuclei) est faible, pour éviter que la nucléation l'emporte sur la croissance. Lorsque la surface devient plus importante, la vitesse de refroidissement peut être augmentée favorisant ainsi la croissance.

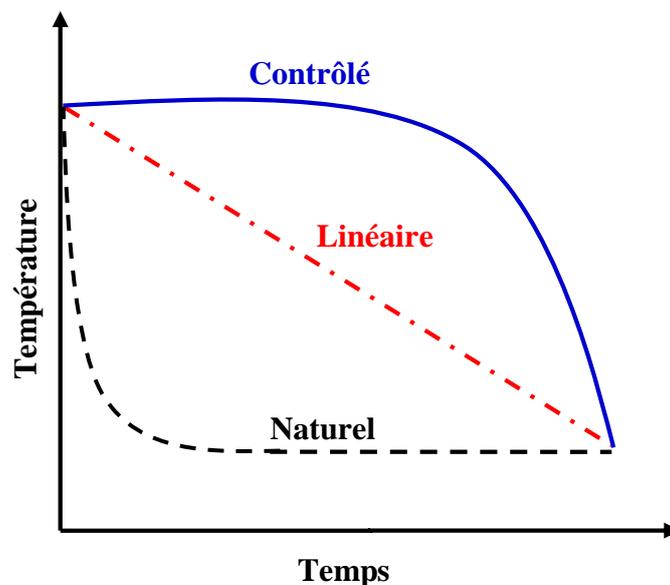


Figure 1.10: Profils de refroidissement naturel, linéaire et contrôlé

1.3 La sélection de solvant

Les solvants, utilisés dans tous les secteurs industriels et pour diverses applications (transformation, fabrication et formulation de produits), jouent un rôle important dans la fabrication des produits chimiques et pharmaceutiques [32]. Le choix des solvants, en particulier dans l'industrie pharmaceutique, s'est avérée être une activité ardue et difficile à mettre en œuvre. En effet, il n'y a pas une compréhension totale de l'effet d'un solvant sur un processus donné [33]. La sélection appropriée des solvants dépend dans une large mesure de l'application, plus particulièrement, du soluté à dissoudre et des conditions opératoires [32].

Le choix du solvant influe énormément sur le processus de fabrication ainsi que sur la qualité du produit. Ses effets doivent être envisagés dans une large perspective [34]. Pour cette raison, de nombreuses recherches ont été consacrées à la sélection et au choix du solvant.

Tanaka et *al.* [35], en 1990, ont proposé une approche expérimentale pour étudier l'influence des solvants organiques sur le faciès cristallin. Cette approche, basée sur deux propriétés physiques, la chaleur de cristallisation et le moment dipolaire, a été appliquée à deux intermédiaires pharmaceutiques, *m*-chloronitrobenzène et 2-méthyl-4-nitroaniline, dans six solvants de différente nature, donneur et accepteur d'électrons. Les auteurs ont montré à travers leur étude que le solvant sélectionné qui engendre de larges cristaux tridimensionnels, est celui possédant un moment dipolaire similaire à celui du soluté et dans lequel le soluté présente une solubilité idéale.

En 2002, Petr Kolář et *al.* [34] ont proposé d'étudier les interactions entre les substances pharmaceutiques et les solvants par la création de bases de données en suivant la procédure suivante :

- Classification des substances pharmaceutiques existantes dans des catégories pharmaceutiques.
- Identification des fragments centraux (noyaux) communs et des groupes fonctionnels pour chaque catégorie.
- Organisation de la variation des fragments centraux par l'inclusion de substituants mono et bi-fonctionnels.
- Etude de la solubilité de dérivés mono et bi-fonctionnels dans une série des solvants de différente polarité et leur capacité à former des liaisons hydrogène.

Ces bases de données ont été analysées par les modèles thermodynamiques UNIFAC modifié et COSMO-RS.

Petr Kolář et *al.* [34] ont considéré 13 principes actifs, dérivés monofonctionnels du benzène, dont le fragment central est le noyau benzénique. Ils ont déterminé les données de coefficient d'activité de ces substances dans 17 solvants. L'analyse des résultats obtenus montre que les substances étudiées présentent une bonne solubilité dans les solvants possédant une polarité similaire.

En 2005, Mirmehrabi et *al.* [36] ont proposé une approche pour prédire l'effet du solvant sur la production de polymorphes. Cette méthodologie, basée sur l'électronégativité atomique pour le calcul de la distribution des charges partielles du soluté et du solvant, est ensuite utilisée pour développer une corrélation qui prédit la capacité des molécules de soluté et /ou de solvant à former des liaisons hydrogène. Ces dernières peuvent en effet affecter la nucléation et la croissance vers la formation d'un polymorphe ou d'un solvate spécifique. Les auteurs montrent que lors de la sélection d'un solvant pour l'isolation d'une forme polymorphique donnée, la formation de liaison hydrogène est un des paramètres les plus importants à considérer.

En 2006, Gani et *al.* [32] ont mis en évidence le problème de la sélection de solvant ainsi que les différents problèmes liés à cette tâche. La sélection du solvant doit être au préalable déjà définie et adaptée au type d'application utilisée:

- *Procédé de séparation*: le solvant doit vérifier certains critères tels que : dissolution suffisante du soluté, recyclage avec un minimum de perte, stabilité, disponibilité, faible coût et faible impact sur l'environnement.
- *formulation de produits pharmaceutiques*: dans ce cas le solvant choisi doit non seulement dissoudre le soluté mais aussi donner à ce dernier un comportement bien spécifique lors de son application. Il doit en outre être conforme aux réglementations de la Conférence Internationale de l'Harmonisation des solvants (ICH) [37].
- *Purification*: l'objectif, ici, est de trouver un solvant capable d'éliminer les impuretés.

Ils ont alors proposé une approche générale, pour le choix d'un solvant, qui s'opère en quatre étapes:

- *Identification du problème:*

Il est important ici de savoir si, l'utilisation d'un solvant est nécessaire, ou si on peut effectuer la séparation par d'autres moyens, tels que la séparation physique ou sans solvant.

- *Recherche et définition des critères:*

Dans cette étape les solvants choisis doivent répondre à un certain nombre de critères en termes de propriétés physiques (solubilité, non miscibilité avec le soluté...), d'hygiène et sécurité (non toxicité...) et économique (moindre coût).

- *Performance des recherches:*

Au cours de cette étape, les solvants retenus sont classés selon les critères exigés en procédant de différentes façons:

- Benchmarking : consiste à trouver le solvant le plus performant pour un processus de séparation donné en se basant sur des processus similaires.
- Expertise et expérience : consiste à choisir le solvant en se basant sur l'intuition chimique et les techniques expérimentales.
- Recherche dans les bases de données: consiste à chercher des solvants qui possèdent les critères nécessaires.
- Approche numérique: consiste à quantifier les solvants en termes de propriétés quantitatives et d'utiliser ensuite la modélisation moléculaire pour trouver des structures de solvants qui possèdent les critères adéquats.

- *vérification des résultats:*

Dans cette dernière étape, il faut vérifier que les solvants sélectionnés donnent les résultats escomptés en effectuant d'abord, une simulation du procédé à l'aide d'un logiciel de simulation et ensuite, une vérification expérimentale.

Les quatre précédentes étapes peuvent en général être appliquées à la majorité des problèmes de sélection du solvant, mais ne sont pas toutes toujours nécessaires pour un problème de sélection de solvant donné.

Plusieurs bases de données telles que (DETERM, CHEMSAFE, DIPPR, SOLVDB, TAPP...) peuvent être utilisées pour la sélection d'un solvant. En outre, lors de cette procédure suggérée par Gani et *al.* [32], des logiciels de sélection de solvant, disponibles dans la littérature peuvent être utilisés, parmi lesquels :

- GSK-Solvent Selection

- ProCAMD, SMSwin (Syngenta) (CAPEC)
- NRTL-SAC (AspenTech)
- COSMO-SAC (AspenTech)

Perez et *al.* [38] ont proposé une autre approche de sélection de solvant dans les premiers stades de développement des procédés pharmaceutiques. Un modèle mathématique (AHP) (hiérarchie analytique) a été intégré dans un programme implémenté en Visual Basic.Net. Cet outil permet d'obtenir, dans un premier temps, un classement des solvants potentiels en se basant sur leurs implications sur l'environnement. Ensuite, les solvants retenus sont soumis à une série d'évaluations expérimentales. Ces dernières permettent de donner plus d'informations sur les bonnes ou mauvaises performances des solvants choisis sur le système étudié. L'outil développé peut, en outre, aider à la substitution d'un solvant par un autre moins toxique mais présentant des propriétés similaires, en termes de solubilité, par exemple. Le programme fonctionne avec une base de données de 60 solvants. Cependant, les auteurs notent qu'un éventail plus large du choix de solvants à un stade précoce du développement, devrait conduire à une meilleure conduite des procédés.

En 2010, Keraliya et *al.* [39] ont proposé une stratégie de criblage initial de solvant utilisant des outils miniaturisés (petits volumes) adaptée pour le processus de développement des principes actifs pharmaceutiques. Pour mettre en évidence cette stratégie, ils ont réalisé un criblage initial avec 18 solvants en vue de la cristallisation du tolbutamide. Parmi les 14 solvants sélectionnés, seuls 10 solvants ont généré des cristaux. Ces derniers ont été caractérisés par différents outils d'analyses. Les résultats observés indiquent que le choix du solvant est un paramètre très important et déterminant pour l'obtention d'un faciès cristallin approprié lors de la fabrication du tolbutamide.

En 2013, Paun et *al.* [40] ont étudié l'effet de la polarité des solvants et des conditions opératoires sur la cristallisation et les propriétés physico-chimiques de l'acéclofenac. Différents outils de caractérisation ont été utilisés pour vérifier l'existence de formes polymorphiques et la cinétique de dissolution a été étudiée pour comparer le profil de dissolution de l'acéclofenac pur et des cristaux obtenus dans les différents solvants. Les résultats montrent que la polarité du solvant et les conditions opératoires affectent les propriétés physico-chimiques des cristaux mais pas la structure chimique, d'où l'absence de toute forme polymorphique pour ce composé.

En 2014, Croker et *al.* [41] ont étudié l'impact du choix du solvant et des conditions opératoires sur le faciès cristallin et la distribution de taille finale des cristaux de la phénacétine. Dans ce but, deux types de cristallisation ont été réalisées dans une large variété de solvants organiques, une première par refroidissement rapide (contrôlée par la cinétique) et une deuxième par évaporation lente (contrôlée par la thermodynamique). Il ressort de ces expériences qu'en général, le refroidissement rapide favorise un faciès en forme d'aiguilles ou lamellaire tandis que le procédé par évaporation lente favorise la formation de cristaux de faciès hexagonal. Par ailleurs, la sursaturation et la température de nucléation ont été contrôlées de manière indépendante pour étudier l'impact de chacun sur le faciès cristallin et la taille des cristaux. Les auteurs notent qu'une augmentation de la sursaturation provoque la diminution de la taille des cristaux et donne naissance à des cristaux aciculaires en forme d'aiguilles. L'augmentation de la température de nucléation, en revanche, fait diminuer le ratio entre longueur et largeur des cristaux et favorise la formation de cristaux plus gros.

Toutes les propriétés d'un principe actif pharmaceutique décrites précédemment (solubilité, sursaturation, nucléation, croissance, faciès cristallin et polymorphisme) dépendent donc en grande partie du solvant choisi pour l'opération de cristallisation.

1.3.1 Classification des solvants

Plusieurs classifications de solvants ont été proposées selon leur nature chimique (hydrocarbonés, oxygénés, halogénés), origines (pétrochimiques, agro-sources), charges (ioniques, non ioniques), toxicité (classe 1, classe 2, classe 3) et propriétés physico-chimiques (volatilité, viscosité, miscibilité, solubilité, polarité).

Pour la prévention des risques qui peuvent être rencontrés lors de la manipulation des solvants, il faut prendre en considération toutes les propriétés chimiques, physicochimiques et toxiques. La figure 1.11 présente les propriétés principales et les différents risques qui en résultent. Dans ce travail, trois critères importants, sur lesquels va se baser notre étude, à savoir, la solubilité (décrite dans le paragraphe 1.2.1), la polarité et la toxicité, seront présentés.

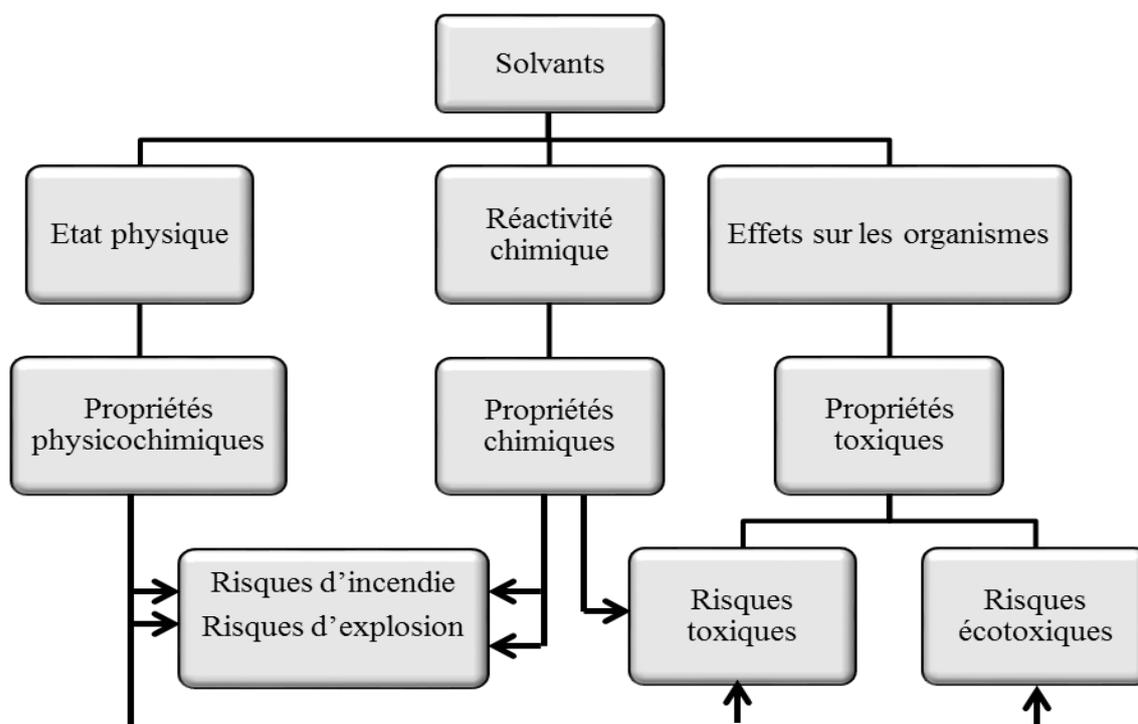


Figure 1.11: Schéma représentant les risques liés aux principales propriétés des solvants [42]

1.3.1.a Classification selon la solubilité

Le choix d'un bon solvant, pour l'opération de cristallisation d'un soluté donné, repose en premier lieu sur l'étude de sa solubilité. Un bon solvant est défini par une solubilité élevée ou modérée et conduit à un meilleur contrôle de la nucléation et à la croissance de cristaux présentant un faciès approprié [43].

A l'opposé, un mauvais solvant est défini par une faible solubilité (inférieure à 1 mg/ml) [39]. Lorsque la solubilité d'un soluté est faible dans un solvant donné, on peut ajouter un second solvant, appelé co-solvant, en petites quantités pour former un mélange capable d'augmenter le pouvoir solvant. Un bon système co-solvant sera constitué d'un mélange binaire de deux bons solvants. Un mauvais système co-solvant sera un mélange de deux mauvais solvants. Par ailleurs, un système anti-solvant sera défini comme étant un mélange binaire d'un mauvais et d'un bon solvant [39].

1.3.1.b Classification selon la polarité

Un solvant polaire est caractérisé par une constante diélectrique élevée (c'est le cas par exemple de l'eau, des acides et des alcools) tandis qu'un solvant apolaire est caractérisé par une faible constante diélectrique (exemple: les solvants hydrocarbonés aromatiques) [1]. Selon la

nature des interactions intermoléculaires, les solvants sont répertoriés en trois groupes principaux (tableau 1.1):

- *Solvants polaires protiques*

Ces solvants, possédant un ou plusieurs atomes d'hydrogène, sont susceptibles de former des liaisons hydrogènes fortes. Le soluté doit être capable de former des liaisons hydrogènes ou être suffisamment basique pour accepter des atomes d'hydrogène donnés.

- *Solvants polaires aprotiques*

Ces solvants caractérisés par une constante diélectrique élevée et un moment dipolaire non nul sont dépourvus d'atomes d'hydrogène susceptibles de former des liaisons hydrogène. Les interactions entre les molécules de solvant polaire aprotique sont de type dipôle-dipôle. Le même type d'interactions dipôle-dipôle se forme rapidement lorsque ces solvants interagissent avec des molécules de soluté de même nature (polaire aprotique).

- *Solvants apolaires aprotiques*

Ils se caractérisent par de faibles constantes diélectriques et interagissent entre eux par des forces faibles de type van der Waals. Les solutés apolaires se dissolvent rapidement dans de tels solvants [1]. En outre, un soluté est d'autant plus soluble dans un solvant que sa structure moléculaire lui est proche, ce qui est confirmé par l'affirmation « un semblable dissout son semblable » [44]. Cependant, même si cette règle, fréquemment citée dans la littérature, reste un guide utile pour la classification de toutes les molécules organiques, il existe de nombreuses exceptions [1].

Tableau 1. 1: Propriétés des trois classes de solvants.

Classes	Constante diélectrique	Moment dipolaire	Liaisons hydrogène	Pouvoir de solvation	Exemples
Polaires protiques	élevée	Elevé	Accepteur et donneur d'atomes H	élevé	Eau, méthanol, acide, acétone
Polaires aprotiques	élevée	Elevé	Accepteur d'atomes H	Solvatent très bien les cations et peu les anions	Nitrobenzene, acétonitrile, THF, DMSO, furfural
Apolaires aprotiques	faible	Faible	Pas de liaisons H	faible	Hexane, benzene, toluène

1.3.1.c Classification selon la toxicité

En dehors de l'eau, tous les autres solvants, quelle que soit leur structure chimique, ont des impacts potentiels sur la santé humaine et/ou sur l'environnement. C'est pourquoi les solvants ont été répertoriés, en trois classes toxicologiques, par le Comité des médicaments humains [37]. La connaissance de ces classes permet de choisir le solvant optimal, pour un procédé de cristallisation donné, le moins toxique possible.

Classe 1: les solvants à éviter

A cause de leur toxicité élevée et des effets néfastes sur l'environnement, les solvants de cette catégorie ne peuvent pas être utilisés dans le développement d'un nouveau principe actif et/ou dans la production des médicaments (excipients). En effet, la plupart de ces solvants sont cancérigènes comme le trichloroéthylène et le tétrachloroéthylène [42].

Classe 2: les solvants à usage limité

L'usage des solvants de cette classe doit être limité dans l'industrie pharmaceutique à cause de leur toxicité inhérente. Ils peuvent être employés avec grande précaution et une valeur de L'Exposition Quotidienne Permise « PDE » (un apport acceptable en pharmacie des solvants résiduels en mg/jour) ne doit pas être dépassée. Exemple : acétonitrile, chloroforme,

formamide, sulfolane, 1,4-dioxane [42].

Classe 3: les solvants à faible toxicité

Les solvants de cette classe sont généralement ciblés par l'industrie pharmaceutique, en raison d'une part, de leur faible toxicité et, d'autre part, de leur impact négligeable sur l'environnement. Selon la nouvelle classification, le tableau 1.2 montre quelques solvants appartenant à la classe 3 qui devraient être limités par les BPF ou d'autres exigences basées sur la qualité.

Tableau 1.2: Solvants de classe 3 qui devraient être limités par les BPF [37].

Acide acétique	Heptane
Acétate d'éthyle	Acétate d'isobutyle
Anisole	Acétate d'isopropyle
Acétate de propyle	Acétate de méthyle
Acétate de butyle	Acide formique
Butanol-1	Diméthyl sulfoxyde
Butanol-2	Ethyl méthyl cétone
Ether éthylique	2-Méthyl-propan-1-ol
Formiate d'éthyle	Méthyl-isobutyl-cétone
Méthyl tert-butyl éther	3-Méthylbutan-1-ol
pentane	Propanol-2

1.3.2 Substitution des solvants toxiques par des solvants moins toxiques

Les solvants appartenant à une même famille ont souvent des effets de solvation très proches. Pour cette raison, on a intérêt à remplacer les solvants les plus toxiques par des solvants moins toxiques et moins volatils. Par exemple dans la famille des alcools, le méthanol volatil très toxique doit être remplacé par l'éthanol [42].

Dans le tableau 1.3, sont présentés quelques solvants de substitution [42]

Tableau 1.3: Exemples de substitution de solvants toxiques par des moins toxiques

Famille chimique	Solvants toxiques	Solvants de substitution
Hydrocarbures saturés	hexane	Heptane Cyclohexane
	Perchloroéthylène	
Composés chlorés	Trichloroéthylène	Chlorure de méthylène (dichlorométhane)
	Tétrachlorure de carbone	
	Chloroforme	
Alcools	méthanol	Ethanol Isopropanol

1.4 Les modèles thermodynamiques

La connaissance de la solubilité est fondamentale pour l'étude des équilibres solide-liquide et constitue un facteur essentiel dans la conception, le développement et la simulation de certains procédés de séparation, tels que la cristallisation. Sa détermination expérimentale est possible, mais reste longue et coûteuse. De nombreux modèles thermodynamiques ont alors été mis au point pour permettre son évaluation sur la base de peu d'informations expérimentales dans le cas des modèles semi-prédictifs tels que WILSON, NRTL, UNIQUAC, NRTL-SAC, et en l'absence totale de données expérimentales dans le cas des modèles prédictifs tel que UNIFAC. Tous ces modèles, basés en majorité sur l'enthalpie libre d'excès et communément appelés modèles thermodynamiques de coefficient d'activité, proposent une représentation différente de l'enthalpie libre d'excès en fonction de la composition à température constante.

L'enthalpie libre molaire d'excès g^E , dont dérive ces modèles, représente l'écart entre l'enthalpie libre molaire de la solution réelle et celle de la même solution supposée idéale. Elle est donnée par la relation [3]:

$$g^E = g_{\text{solution réelle à } T, P \text{ et } x} - g_{\text{solution idéale aux mêmes } P, T \text{ et } x} \quad (1.20)$$

Le coefficient d'activité est relié à l'enthalpie libre d'excès par l'expression suivante :

$$\frac{g^E}{RT} = \sum_i x_i \ln \gamma_i \quad (1.21)$$

R est la constante des gaz parfaits, T la température du système, x_i et γ_i la fraction molaire et le coefficient d'activité du composé i , respectivement.

Deux types d'approches sont couramment utilisées pour la détermination de g^E . La première approche consiste à utiliser les modèles semi-empiriques tels que Wilson, NRTL, UNIQUAC... qui nécessitent des données expérimentales pour la détermination des paramètres d'interaction binaires. La deuxième approche consiste à utiliser les méthodes de contribution de groupe qui reposent sur l'idée que les propriétés d'une molécule se déduisent de façon additive de celles des groupes fonctionnels qui la composent. Les interactions entre groupes fonctionnels (relativement peu nombreux), permettent de prédire les interactions entre n'importe quelles molécules. Les contributions de ces groupes peuvent être évaluées par les modèles UNIFAC dans le cas des équilibres liquide-vapeur, liquide-liquide mais aussi liquide-solide [45].

1.4.1 Les modèles semi-prédictifs

Différents modèles thermodynamiques semi-prédictifs ont été proposés et sont pour la plupart basés sur le concept de composition locale. Ce dernier, repose sur l'hypothèse que la composition locale autour d'une molécule est différente de la composition globale de la solution, du fait des interactions à courte distance.

1.4.1.a Le modèle de Wilson

Le modèle, introduit par Wilson en 1964 [46], est à l'origine des modèles qui se sont révélés assez précis pour la corrélation et la prédiction des déviations à l'idéalité de la phase liquide et sont très utilisés dans l'industrie chimique [47].

L'enthalpie libre d'excès y est exprimée par la relation suivante:

$$\frac{g^E}{RT} = - \sum_{i=1}^n x_i \ln \left[\sum_{j=1}^n A_{ij} x_j \right] \quad (1.22)$$

Où A_{ij} sont les paramètres ajustables du modèle Wilson, ils dépendent des volumes molaires des composants purs avec $A_{ii} = 0$ et $A_{ij} \neq A_{ji} \neq 0$.

Ces paramètres donnent une information sur la non-idéalité de la solution [48]:

- Si $A_{ij} = A_{ji} = 1$, la solution est dite idéale.
- Si A_{ij} et A_{ji} supérieurs à 1, la solution présente un écart négatif par rapport à l'idéalité $g^E < 0$.
- Si A_{ij} et A_{ji} inférieurs à 1, la solution présente un écart positif par rapport à l'idéalité $g^E > 0$.

Pour un mélange binaire l'équation (1.22) devient :

$$\frac{g^E}{RT} = -x_2 \ln(1 - A_{12}x_1) - x_1 \ln(1 - A_{21}x_2) \quad (1.23)$$

La détermination des deux paramètres A_{12} et A_{21} nécessite une méthode de régression numérique et exige la connaissance, au minimum, de deux données de solubilité expérimentales à deux températures différentes.

Dans le cas d'un mélange binaire constitué par un soluté (2) dissout dans un solvant (1), le coefficient d'activité est relié à la composition du mélange par la relation:

$$\ln \gamma_2 = -\ln(x_2 + x_1 A_{21}) - x_1 \left(\frac{A_{12}}{x_1 + x_2 A_{12}} - \frac{A_{21}}{x_2 + x_1 A_{21}} \right) \quad (1.24)$$

Le modèle de Wilson, possédant seulement deux paramètres ajustables par mélange binaire, permet une bonne représentation de l'enthalpie libre d'excès des mélanges de liquides fortement non idéaux totalement miscibles. Il est particulièrement utile pour des solutions qui contiennent des composés polaires ou des composés associatifs tels que les alcools ou les acides carboxyliques dans des solvants non polaires. Cependant, ce modèle ne peut être utilisé, dans le cas de systèmes partiellement miscibles, que dans des régions limitées où une seule phase liquide existe [49]. Par ailleurs, il n'est pas valable dans la prédiction des systèmes où la variation du logarithme du coefficient d'activité $\ln \gamma_i$ en fonction de la solubilité x_i (fraction molaire) présente un minimum ou un maximum, comme c'est le cas, par exemple, pour le mélange chloroforme-alcool [48].

1.4.1.b Le modèle NRTL

Le modèle NRTL (Non-Random Two Liquid), introduit par Renon et Prausnitz en 1968 [50], est basé d'une part, sur le concept de composition locale, décrit précédemment et, d'autre part le concept de dispersion non aléatoire. Ce dernier considère que la répartition des

molécules n'est pas aléatoire mais liée aux énergies d'interaction entre les molécules. Suivant ce modèle, le terme $\frac{g^E}{RT}$ est donné par l'équation suivante :

$$\frac{g^E}{RT} = x_1 x_2 \left(\frac{\tau_{21} G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} + \frac{\tau_{12} G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right) \quad (1.25)$$

$$\tau_{12} = \frac{g_{12} - g_{22}}{RT} \quad \tau_{21} = \frac{g_{21} - g_{11}}{RT} \quad (1.26)$$

$$G_{12} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{12}) \quad G_{21} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{21}) \quad (1.27)$$

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 \left[\tau_{12} \left(\frac{G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right)^2 + \frac{\tau_{21} G_{21}}{(x_1 + x_2 G_{21})^2} \right] \quad (1.28)$$

Où g_{ij} est un paramètre caractéristique des interactions $i-j$, avec $g_{ij} = g_{ji}$ et $\tau_{ij} \neq \tau_{ji}$, ces paramètres peuvent être obtenus à partir des données binaires des équilibres liquide-vapeur. Le paramètre α_{ij} est une mesure du caractère non aléatoire du mélange et $\alpha_{ij} = \alpha_{ji}$.

- $\alpha_{ij} = 0$ si la solution est complètement aléatoire.
- $\alpha_{ij} = 0,2$ pour les systèmes peu polaires ou liquide-liquide (partiellement miscibles),
- $\alpha_{ij} = 0,3$ pour les systèmes polaires ou les équilibres liquide-vapeur.
- α_{ij} est compris entre 0,2 et 0,47 pour les mélanges complètement miscibles.

L'équation NRTL permet une bonne représentation des équilibres liquide-vapeur, liquide-liquide et solide-liquide et est donc utilisée pour l'estimation de la solubilité. Elle est très utile pour les systèmes fortement non idéaux ou pour les mélanges de solvants partiellement immiscibles [3].

1.4.1.c Le modèle UNIQUAC

Le modèle UNIQUAC (UNIversal QUasi-chemical Activity Coefficient) [51,52], est un modèle semi-empirique développé par Abrams et Prausnitz, en 1975. Il est largement utilisé pour les mélanges liquide-liquide et liquide-vapeur.

Ce modèle est le premier à proposer une division du terme de coefficient d'activité en deux parties :

- une partie combinatoire γ^c qui tient compte des contributions entropiques dues aux différences de taille, de composition et de forme des molécules dans le mélange. Ce

terme fait intervenir deux paramètres de corps purs r_i et q_i .

- une partie résiduelle γ^R qui prend en considération les interactions énergétiques moléculaires, responsables de l'enthalpie de mélange. Ce terme fait intervenir deux paramètres d'interaction par binaire τ_{ij} et τ_{ji} [49].

Le coefficient d'activité s'exprime alors par l'équation (1.29) suivante:

$$\ln\gamma_i = \ln\gamma_i^c + \ln\gamma_i^R \quad (1.29)$$

Avec

$$\ln\gamma_i^c = \ln\frac{\Phi_i}{x_i} + \frac{z}{2}q_i \ln\frac{\theta_i}{\Phi_i} + l_i - \frac{\Phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j \quad (1.30)$$

Et
$$\ln\gamma_i^R = q_i \left[1 - \ln(\sum_j \theta_j \tau_{ji}) - \sum_j (\theta_j \tau_{ij} / \sum_k \theta_k \tau_{kj}) \right] \quad (1.31)$$

z est le nombre de coordination, considéré constant et égal à 10 et l_i un paramètre relatif à chaque molécule exprimé par:

$$l_i = \frac{z}{2}(r_i - q_i) - (r_i - 1) \quad (1.32)$$

La taille et la forme des molécules sont prises en compte respectivement, dans les termes de fraction volumique Φ_i et surfacique θ_i définies par:

$$\theta_i = \frac{q_i x_i}{\sum_j q_j x_j} \quad (1.33)$$

$$\Phi_i = \frac{r_i x_i}{\sum_j r_j x_j} \quad (1.34)$$

x_i est la fraction molaire de l'espèce i

r_i et q_i sont, respectivement, les paramètres de volume moléculaire et de surface moléculaire. Ils sont déterminés par sommation des paramètres de volume R_k et de surface Q_k de chaque groupement fonctionnel dans une molécule :

$$r_i = \sum_k v_k^{(i)} R_k \quad (1.35)$$

$$q_i = \sum_k v_k^{(i)} Q_k \quad (1.36)$$

$v_k^{(i)}$ (nombre entier) est le nombre de groupes fonctionnels de type k dans la molécule i .

R_k et Q_k sont obtenus à partir des volumes V_k et des surfaces A_k de van der Waals [53]:

$$R_k = \frac{V_k}{15,17} \quad (1.37)$$

$$Q_k = \frac{A_k}{(2,5 \times 10^9)} \quad (1.38)$$

Les paramètres d'interaction binaires τ_{ij} et τ_{ji} (avec $\tau_{ij} \neq \tau_{ji}$) interviennent uniquement dans le terme résiduel et sont ajustables pour chaque binaire par régression de données d'équilibre de phase.

$$\tau_{ij} = \exp \left[-\frac{u_{ji} - u_{ii}}{RT} \right] \quad (1.39)$$

Dans le cas particulier d'un mélange binaire l'expression de $\frac{g^E}{RT}$ s'exprime par :

$$\frac{g^E}{RT} = x_1 \left[\ln \frac{\phi_1}{x_1} + \frac{zq_1}{2} \ln \frac{\theta_1}{\phi_1} - q_1 \ln(\theta_1 + \theta_2 \tau_{21}) \right] + x_2 \left[\ln \frac{\phi_2}{x_2} + \frac{zq_2}{2} \ln \frac{\theta_2}{\phi_2} - q_2 \ln(\theta_1 \tau_{12} + \theta_2) \right] \quad (1.40)$$

Le modèle UNIQUAC est non seulement applicable à une grande variété de mélanges liquides non-électrolytes contenant des composés polaires ou non polaires (hydrocarbures, cétones, esters, amines, alcools, nitriles, eau, ...) mais aussi à des mélanges partiellement miscibles. Cette méthode, relativement simple d'emploi ne nécessite que deux paramètres ajustables. Cependant, les paramètres nécessaires au calcul du terme combinatoire de certains ingrédients actifs complexes sont souvent indisponibles, ce qui rend le modèle inapplicable dans ces cas [49].

1.4.1.d Le modèle NRTL-SAC

- *Présentation du modèle*

Le modèle NRTL-SAC (Non-Random Two Liquid Segment Activity Coefficient) est un modèle thermodynamique, semi-prédictif, proposé par Chen et Song en 2004 [56]. Il dérive du modèle NRTL polymère [54] dont il garde les équations de base et le principe de calcul et emprunte à UNIQUAC [51,52] la division en termes combinatoire et résiduelle à la manière des modèles de contribution de groupe. La nouveauté, apportée par cette méthode, est la division des molécules en solution en quatre segments conceptuels: hydrophobe X, polaire attractif Y^- , polaire répulsif Y^+ et hydrophile Z. Ces segments ne représentent pas en réalité des propriétés physiques ou chimiques, mais seulement différents comportements des molécules. Le segment hydrophobe représente la surface moléculaire dans laquelle les liaisons hydrogènes ne peuvent pas se former (hydrocarbures, éthers). Le segment hydrophile représente les surfaces moléculaires polaires tendant à former des liaisons hydrogènes (alcools, amines, eau). Le segment polaire représente les interactions caractéristiques d'un donneur ou accepteur d'électrons. Le segment polaire attractif représente des interactions attractives avec une surface moléculaire hydrophile, tandis que le segment polaire répulsif représente des interactions répulsives avec une surface moléculaire hydrophile (diméthyl-sulfoxyde, carbonate de propylène). Les molécules peuvent présenter cinq natures différentes: hydrophobique, hydrophilique, polaire, hydrophobique/polaire et hydrophilique/hydrophobique [55].

Pour un mélange binaire constitué d'un soluté et d'un solvant, par exemple, chaque molécule est représentée par un quadruplet pondérant les quatre types de comportement, soit huit segments au total. Les segments conceptuels de la plupart des solvants liquides ou gazeux ont été déterminés par régression de données expérimentales d'équilibres liquide-liquide et liquide-vapeur à température ambiante. Les valeurs obtenues concernant 62 solvants ont été répertoriées par Chen et Song en 2004 [56]. Par exemple, l'eau présentant un comportement hydrophile est représentée par le quadruplet (0 0 0 1), tandis que l'hexane, solvant purement hydrophobe est représenté par les segments (1 0 0 0). Une liste de 139 solvants avec leurs caractéristiques moléculaires est donnée dans le tableau en annexe A.

En outre, la connaissance des segments de soluté nécessite au moins quatre données expérimentales.

- Calcul du coefficient d'activité

Le coefficient d'activité du modèle NRTL-SAC s'exprime par l'équation (1.29) sous la somme de deux termes, exactement comme le modèle UNIQUAC.

Le terme combinatoire du coefficient d'activité en fonction des valeurs des segments de différents constituants présents en solution s'écrit:

$$\ln \gamma_i^C = \ln \frac{\Phi_i}{x_i} + 1 - r_i \sum_j \frac{\Phi_j}{x_j} \quad (1.41)$$

r_i et Φ_i sont respectivement la somme des valeurs des segments et la fraction molaire en segments de la molécule i donnés par:

$$r_i = \sum_j r_{j,i} \quad (1.42)$$

$$\Phi_i = \frac{r_i x_i}{\sum_j r_j x_j} \quad (1.43)$$

Où $r_{j,i}$ est la pondération du segment j sur la molécule i .

Le terme résiduel du coefficient d'activité de la molécule i est donné par l'équation (1.44):

$$\ln \gamma_i^R = \ln \gamma_i^{lc} = \sum_m r_{m,i} [\ln \Gamma_m^{lc} - \ln \Gamma_m^{lc,i}] \quad (1.44)$$

$r_{m,i}$ représente la valeur du segment m contenues dans le composé i .

Γ_m^{lc} et $\Gamma_m^{lc,i}$ sont les coefficients d'activité du segment m contenues dans la solution et dans le composé i pur respectivement.

Ces coefficients d'activité partiels sont donnés par les équations (1.45) et (1.46):

$$\ln \Gamma_m^{lc} = \frac{\sum_i x_j G_{jm} \tau_{jm}}{\sum_k x_k G_{km}} + \sum_{m'} \frac{x_{m'} G_{mm'}}{\sum_k x_k G_{km'}} \left(\tau_{mm'} - \frac{\sum_j x_j G_{jm'} \tau_{jm'}}{\sum_k x_k G_{km'}} \right) \quad (1.45)$$

$$\ln \Gamma_m^{lc,l} = \frac{\sum_j x_{j,l} G_{jm} \tau_{jm}}{\sum_k x_{k,l} G_{km}} + \sum_{m'} \frac{x_{m',l} G_{mm'}}{\sum_k x_{k,l} G_{km'}} \left(\tau_{mm'} - \frac{\sum_j x_{j,l} G_{jm'} \tau_{jm'}}{\sum_k x_{k,l} G_{km'}} \right) \quad (1.46)$$

$$x_j = \frac{\sum_l x_l r_{j,l}}{\sum_z \sum_i x_z r_{j,z}} \quad (1.47)$$

$$x_{j,l} = \frac{r_{j,l}}{\sum_i r_{j,l}} \quad (1.48)$$

$$G_{ij} = \exp(-\alpha_{ij}\tau_{ij}) \quad G_{ji} = \exp(-\alpha_{ij}\tau_{ji}) \quad (1.49)$$

Où l est l'indice de composé. j, k, m et m' sont les indices des segments dans chaque composé. x_j et $x_{j,l}$ sont les fractions molaires du segment j dans la solution et dans le composé l pur respectivement[57].

G_{ij} et τ_{ij} sont les paramètres d'interactions binaires liées entre eux par le paramètre de distribution non aléatoire α du modèle NRTL. Ce dernier dépend des interactions entre les différents segments. Trois composés ont été choisis comme molécules de référence pour l'identification des paramètres α_{ij} et τ_{ij} , l'hexane pour le segment hydrophobe X, l'eau pour le segment hydrophile Z et l'acétonitrile pour le segment polaire Y. Le tableau 1.4 donne les valeurs de α_{ij} et τ_{ij} obtenues par régression de données expérimentales d'équilibres liquide-liquide et liquides-vapeur associés à ces composés de référence et disponibles dans la littérature.

Tableau 1.4: Paramètres d'interaction binaires entre segments conceptuels du modèle NRTL-SAC [56].

Segment 1	X	X	Y-	Y+	X
Segment 2	Y-	Z	Z	Z	Y+
τ_{12}	1,643	6,547	-2,000	2,000	1,643
τ_{21}	1,834	10,949	1,787	1,787	1,834
$\alpha_{12}=\alpha_{21}$	0,200	0,200	0,300	0,300	0,200

Chen et Song [56] ont corrélé la solubilité de produits pharmaceutiques avec le modèle NRTL-SAC dans quelques solvants représentatifs purs puis, prédit leur solubilité, sur la base des segments obtenus, dans d'autres solvants purs. Les résultats se sont avérés satisfaisants. Plus tard, Chen et *al.* (2006) [58] montrent que le modèle NRTL-SAC prédit également, de manière satisfaisante, la solubilité de substances actives dans des mélanges de solvants. En 2009, Mota et *al.* [59] ont mesuré la solubilité de quatre composés pharmaceutiques (paracétamol, budesonide, allopurinol, furosémide) dans quelques solvants organiques (éthanol, acétone, éthyle acétate, tétrachlorure de carbone et n-hexane) dans l'intervalle de température 298,2-

313,2 K. Les résultats de solubilité obtenus ont été utilisés pour obtenir par régression les segments des solutés. Ces derniers ont alors été utilisés pour prédire, à l'aide du modèle, la solubilité de ces principes actifs dans l'eau et dans des mélanges binaires de solvants. Les solubilités prédites sont en très bon accord avec les solubilités expérimentales.

NRTL-SAC donne une bonne représentation des équilibres liquide-vapeur, liquide-liquide et liquide-solide. Avec la connaissance de quatre données de solubilité expérimentale, les paramètres du modèle peuvent être identifiés. Pour cette méthode, les paramètres moléculaires restent valables pour la même molécule pour toute prédiction dans n'importe quelle solution (solvant pur ou mélange de solvants), ce qui constitue son principal avantage. En outre, les segments conceptuels de soluté ne changent pas avec le changement des conditions telles que la température et/ou le changement de mélange (solvants). L'inconvénient du modèle NRTL-SAC est la nécessité de connaître ou de calculer le quadruplet de soluté.

1.4.2 Le modèle prédictif UNIFAC

Les modèles de coefficient d'activité thermodynamiques prédictifs sont basés sur le concept de contribution de groupes, selon lequel les molécules se décomposent en groupements fonctionnels. Leur application ne nécessite pas la connaissance de données expérimentales. Parmi les modèles prédictifs on présente, ici, le plus populaire et le plus utilisé, le modèle UNIFAC.

Le modèle UNIFAC (UNIversal Functional Activity Coefficient) est une méthode de contribution de groupe, proposé pour la première fois par Fredenslund et *al.* en 1975 [60], pour la prédiction des coefficients d'activité de solutions liquides non électrolytiques. Il reprend les bases du modèle UNIQUAC, mais considère le mélange non comme un ensemble de molécules mais comme un ensemble de groupements fonctionnels à partir desquels il est possible de reconstituer les molécules mères. Le terme combinatoire a exactement la même forme que dans UNIQUAC. Dans ce cas, les paramètres moléculaires sont calculés par sommation à partir des paramètres de groupes fonctionnels.

La partie résiduelle du coefficient d'activité s'exprime par l'équation (1.50), comme suit:

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k v_k^{(i)} \left[\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)} \right] \quad (1.50)$$

Γ_k et $\Gamma_k^{(i)}$ sont respectivement, les coefficients d'activité résiduels du groupe k dans le mélange et dans une solution de référence contenant seulement les groupes de type i .

$$\ln\Gamma_k = Q_k[1 - \ln(\sum_m \Theta_m \Psi_{mk}) - \sum_m (\Theta_m \Psi_{mk} / \sum_n \Theta_n \Psi_{nm})] \quad (1.51)$$

$$\Theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_n Q_n X_n} \quad (1.52)$$

$$\Psi_{mn} = \exp\left(-\frac{a_{mn}}{T}\right) \quad (1.53)$$

Θ_m est la fraction de surface du groupe m , Ψ_{mn} le paramètre d'interaction de groupe entre m et n et a_{mn} le paramètre d'interaction binaire. Ce dernier est répertorié dans la table des paramètres d'interaction d'UNIFAC.

UNIFAC constitue un outil de prédiction adéquat des équilibres de phases liquide-vapeur, liquide-liquide et liquide-solide pour les mélanges constitués de molécules non électrolytes de faible poids moléculaire. La seule connaissance de la structure moléculaire de chaque constituant dans le mélange et des paramètres de groupes correspondants, s'ils sont disponibles dans la littérature, suffisent pour appliquer le modèle, ce qui constitue son principal avantage. Son principal inconvénient est, cependant, l'indisponibilité dans la matrice de groupes fonctionnels des molécules complexes et son inapplication aux espèces ioniques largement utilisés dans les industries pharmaceutiques.

1.5 Conclusion

Nous avons présenté à travers ce chapitre, une synthèse bibliographique sur les définitions, les grandeurs et les mécanismes qui régissent la cristallisation. Une attention particulière a été portée sur l'importance du solvant sur le procédé. Ce dernier, en effet, peut redéfinir complètement les grandeurs du système telles que le polymorphisme, la distribution de taille des cristaux ou encore le faciès. La maîtrise d'un tel procédé, nécessite donc la connaissance de la solubilité en fonction de la température d'une part et, de la courbe de sursaturation (nucléation), d'autre part. C'est à ce titre, et suite à cet état de l'art, que l'effet du solvant sur la solubilité et la nucléation du chlorhydrate de metformine seront étudiées.

Références chapitre 1

- [1] J.W. Mullin, *Crystallization*, 4th Editio, Butterworth-Heinemann, Oxford, 2001. doi:10.1002/0471238961.0318251918152119.a01.pub3.
- [2] S.N. Bhattachar, L.A. Deschenes, J.A. Wesley, *Solubility: it's not just for physical chemists*, *Drug Discov. Today*. 11 (2006) 1012–1018. doi:10.1016/j.drudis.2006.09.002.
- [3] B. Bouillot, *Approches thermodynamiques pour la prédiction de la solubilité de molécules d'intérêt pharmaceutique*, Université de Toulouse, 2011.
- [4] J.M. Prausnitz, R.N. Lichtenthaler, E.G. Azevedo, *Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria*, 3rd Ed., Prentice Hall, 1999.
- [5] S. Veessler, F. Puel, G. Fevotte, *Polymorphisme dans les procédés de cristallisation en solution*, *S.T.P. Pharma Prat.* 15 (2005) 53–84.
- [6] W. El Bazi, *Cristallisation discontinue et semi-continue de La glycine Etude de l'influence d'un anti-solvant*, Conservatoire National des Arts et Métiers, 2011.
- [7] G. Crawley, M. Cournil, D. Di Benedetto, *Size analysis of fine particle suspensions by spectral turbidimetry: Potential and limits*, *Powder Technol.* 91 (1997) 197–208. doi:10.1016/S0032-5910(96)03252-4.
- [8] A. Mersmann, *Crystallization Technology Handbook*, 2nd Editio, Marcel Dekker, Inc, 2001.
- [9] S. Titiz-Sargut, J. Ulrich, *Influence of Additives on the Width of the Metastable Zone*, *Cryst. Growth Des.* 2 (2002) 371–374. doi:10.1021/cg20011z.
- [10] M. Giulietti, M. Seckler, S.R. Derenzo, E. Cekinski, *Industrial Crystallisation and Precipitation from Solution: State of the Technique*, *Brazilian J. Chem. Eng.* 18 (2001) 423. doi:10.1590/S0104-66322001000400007.
- [11] J.B. Rawlings, S.M. Miller, W.R. Witkowski, *Model Identification and Control of Solution Crystallization Processes - a Review*, *Ind. Eng. Chem. Res.* 32 (1993) 1275–1296. doi:10.1021/ie00019a002.
- [12] A.S. Myerson, *Handbook of Industrial Crystallization*, Second Edi, Elsevier Science & Technology Books, 2001. doi:http://dx.doi.org/10.1016/B978-075067012-8/50004-5.
- [13] S. Teychené, *Maîtrise du polymorphisme dans les procédés de cristallisation de produits d'intérêts pharmaceutiques: application à la cristallisation de l'Eflucimibe*, École doctorale : Science des Procédés de Toulouse, 2004. <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00000077/>.
- [14] E.G. Denk, G.D. Botsaris, *Fundamental studies in secondary nucleation from solution*, *J. Cryst. Growth.* 13–14 (1972) 493–499. doi:10.1016/0022-0248(72)90287-4.
- [15] S.J. Jansic, P.A.M. Grootcholten, *Nucleation: mechanisms and sources of nuclei in industrial crystallizers*, 1984.
- [16] S.J. Jansic, P.A.M. Grootcholten, *Industrial crystallization*, Springer, 1984.

- [17] E.G. Denk, G.D. Botsaris, Mechanism of contact nucleation, *J. Cryst. Growth.* 15 (1972) 57–60. doi:10.1016/0022-0248(72)90320-X.
- [18] Y. Zhu, Etude expérimentale de la cristallisation du bicarbonate de sodium, Université Libre de Bruxelles (ULB), 2004.
- [19] J.P. Klein, R. Boistelle, J. Dugua, Cristallisation: aspects théoriques, *Tech. L'ingénieur. Génie Des Procédés.* J1J1500 (1989) J1500.1-J1500.21.
- [20] J.P. Klein, R. Boistelle, J. Dugua, Cristallisation industrielle: aspects pratiques, *Tech. L'ingénieur. Génie Des Procédés.* 3J2788 (1989) J2788.1-J2788.31.
- [21] N. Rodríguez-Hornedo, D. Murphy, Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems, *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) 651–660. doi:10.1021/js980490h.
- [22] F. Rosenberger, Inorganic and protein crystal growth-similarities and differences, *J. Cryst. Growth.* 76 (1986) 618–636. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0022-0248(86)90179-X.
- [23] M. Rushdi, Process Analytical Technology Based Approaches for the Monitoring and Control of Size and Polymorphic Form in Pharmaceutical Crystallisation Processes, in: *CEUR Workshop Proc.*, 2010. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
- [24] P. Taulelle, Étude de l'influence d'ajout d'additifs lors de la cristallisation de molécules pharmaceutiques, Université Paul Cezanne Aix-marseille, 2007.
- [25] C. Herman, Contribution à l'étude de la cristallisation, par refroidissement en cuve agitée, de substances d'intérêt pharmaceutique présentant un polymorphisme cristallin, Université Libre de Bruxelles, 2010.
- [26] A.G. Jones, *Crystallization process systems*, Butterworth-Heinemann, Oxford; Boston, 2002.
- [27] M. Ildefonso, Développement d'un outil microfluidique polyvalent pour l'étude de la cristallisation: application à la nucléation de principes actifs pharmaceutiques, Université Aix-Marseille, 2012.
- [28] F. Puel, E. Verdurand, P. Taulelle, C. Bebon, D. Colson, J.P. Klein, S. Veessler, Crystallization mechanisms of acicular crystals, *J. Cryst. Growth.* 310 (2008) 110–115. doi:10.1016/j.jcrysgro.2007.10.006.
- [29] M. Svärd, Structural, Kinetic and Thermodynamic Aspects of the Crystal Polymorphism of Substituted Monocyclic Aromatic Compounds, KTH, Royal Institute of Technology School, 2011.
- [30] M. Fujiwara, Z.K. Nagy, J.W. Chew, R.D. Braatz, First-principles and direct design approaches for the control of pharmaceutical crystallization, *J. Process Control.* 15 (2005) 493–504. doi:10.1016/j.jprocont.2004.08.003.
- [31] G. Yang, Control and simulation of batch crystallization, *Acta Universitatis Lappeenrantaensis*, 2005.
- [32] R. Gani, M. Jones, L. Powell, J.H. Atherton, J.L. Cordiner, A Modern Approach to Solvent Selection Product formulations, *Chem. Eng.* 113 (2006) 30–43.
- [33] S. Perez, P. Sharratt, Solvent selection evaluation tools for an early stage at

- pharmaceutical process, *Comput. Aided Chem. Eng.* 24 (2007) 389–394.
doi:10.1016/S1570-7946(07)80088-5.
- [34] P. Kolář, J.W. Shen, A. Tsuboi, T. Ishikawa, Solvent selection for pharmaceuticals, *Fluid Phase Equilib.* 194–197 (2002) 771–782. doi:10.1016/S0378-3812(01)00716-6.
- [35] Y. Tanaka, Selection of solvents for organic crystal growth from solution, *J. Cryst. Growth.* 99 (1990) 1130–1133.
- [36] M. Mirmehrabi, S. Rohani, An approach to solvent screening for crystallization of polymorphic pharmaceutical and fine chemicals, *J. Pharm. Sci.* 94 (2005) 1560–1576. doi:10.1002/jps.20371.
- [37] ICH guideline Q3C (R5) on impurities: Guideline for Residual Solvents, in: *Int. Conf. Harmon. Tech. Requir. Regist. Pharm. Hum. Use*, 2015: p. 24.
- [38] S. Perez-Vega, S. Peter, I. Salmeron-Ochoa, A. Nieva-De La Hidalga, P.N. Sharratt, Analytical hierarchy processes (AHP) for the selection of solvents in early stages of pharmaceutical process development, *Process Saf. Environ. Prot.* 89 (2011) 261–267. doi:10.1016/j.psep.2011.03.003.
- [39] R.A. Keraliya, T.G. Soni, V.T. Thakkar, T.R. Gandhi, Effect of solvent on crystal habit and dissolution behavior of tolbutamide by initial solvent screening, *Dissolution Technol.* 17 (2010) 16–21. doi:10.14227/DT170110P16.
- [40] J.S. Paun, M.K. Raval, H.M. Tank, N.R. Sheth, Optimization of Solvents and Processing Conditions for Crystallization of Aceclofenac, *Asian J. Res. Pharm. Sci.* 3 (2013) 122–132.
- [41] D.M. Croker, D.M. Kelly, D.E. Horgan, B.K. Hodnett, S.E. Lawrence, H.A. Moynihan, Å.C. Rasmuson, Demonstrating the Influence of Solvent Choice and Crystallization Conditions on Phenacetin Crystal Habit and Particle Size Distribution, *Org. Process Res. Dev.* 19 (2015) 1826–1836. doi:10.1021/op500308x.
- [42] A. Picot, *Toxicologie des solvants*, (2012).
- [43] R. Boistelle, The concepts of crystal growth from solution. *Advances in nephrology from the Necker Hospital*, 15 (1986) 173–217.
- [44] K. Williamson, K. Masters, *Macroscale and microscale organic experiments*, 6th Edition ed., Cengage Learning, 2011.
- [45] R.P. Danner, *Manual for predicting chemical process design data: data prediction manual*, Am. Inst. Chem. Eng. (1983).
- [46] J.D.S. E. J. Henley, *Equilibrium-stage separation operations in chemical Engineering*, Wiley. (1981).
- [47] R. Reid, J. Prausnitz, *The properties of Gases and Liquids*. Mac Graw Hill Book Company, New York, 1987.
- [48] F. Dergal, *Contribution à l'étude thermodynamique des systèmes binaires fortement polaires à l'aide des méthodes de contribution de groupes*, Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen, 2006.
- [49] J.Nti-Gyabaah, *Solubility and activity coefficient of pharmaceutical compounds in liquid organic solvents*, Rutgers, the state University of New Jersey, 2009.

- [50] H. Renon, J.M. Prausnitz, Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures, *AIChE J.* 14 (1968) 135–144. doi:10.1002/aic.690140124.
- [51] D.S. Abrams, J.M. Prausnitz, Statistical thermodynamics of liquid mixtures: A new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems, *AIChE J.* 21 (1975) 116–128. doi:10.1002/aic.690210115.
- [52] G. Maurer, J.M. Prausnitz, On the derivation and extension of the UNIQUAC equation, *Fluid Phase Equilib.* 2 (1978) 91–99.
- [53] A.A. Bondi, *Physical properties of molecular crystals liquids, and glasses.*, 1968.
- [54] C.-C. Chen, A segment-based local composition model for the Gibbs energy of polymer solutions, *Fluid Phase Equilib.* 83 (1993) 301–312.
- [55] S.A. Febra, Implementation and evaluation of two models for solubility of active pharmaceutical ingredients (APIs) Application on solvent selection in process design Thesis Master, 2013.
- [56] C.-C. Chen, Y. Song, Solubility modeling with a nonrandom two-liquid segment activity coefficient model, *Ind. Eng. Chem. Res.* 43 (2004) 8354–8362. doi:10.1021/ie049463u.
- [57] E. Sheikholeslamzadeh, *Pharmaceutical process modeling , optimization , and control*, University of Western Ontario London, Ontario, Canada, 2013.
- [58] C.C. Chen, P.A. Crafts, Correlation and prediction of drug molecule solubility in mixed solvent systems with the Nonrandom Two-Liquid Segment Activity coefficient (NRTL-SAC) model, *Ind. Eng. Chem. Res.* 45 (2006) 4816–4824. doi:10.1021/ie051326p.
- [59] F.L. Mota, A.P. Carneiro, A.J. Queimada, S.P. Pinho, E.A. Macedo, Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling, *Eur. J. Pharm. Sci.* 37 (2009) 499–507. doi:10.1016/j.ejps.2009.04.009.
- [60] A. Fredenslund, R.L. Jones, J.M. Prausnitz, Group-contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures, *AIChE J.* 21 (1975) 1086–1099. doi:10.1002/aic.690210607.

CHAPITRE 2 :

Matériels et méthodes

2.1 Introduction

2.2 Produits utilisés

2.2.1 Principe actif

2.2.2 Solvants organiques

2.3 Matériels

2.3.1 Description du multi-puits

2.3.2 Techniques de caractérisation des solides

2.3.2.a Calorimétrie Différentielle à Balayage : DSC

2.3.2.b Diffraction des rayons X

2.3.2.c Microscopie Electronique à Balayage

2.4 Méthodes

2.4.1 Détermination de la solubilité

2.4.2 Etude de la nucléation de MET.HCl

2.4.2.a Procédure

2.4.2.b Récupération des cristaux

2.5 Conclusion

Chapitre 2 Matériels et méthodes

2.1 Introduction

Ce chapitre a pour but de présenter les différents produits, méthodes et matériels utilisés tout au long de ce travail. On commencera par présenter le principe actif étudié en l'occurrence le chlorhydrate de metformine (MET.HCl) et les solvants utilisés pour déterminer sa solubilité. On présentera ensuite le protocole expérimental utilisé à la fois pour la détermination de la solubilité et la température de nucléation ainsi que les outils de caractérisation de la phase solide. En outre, on décrira en détail la méthode de mesure de la solubilité basée sur le principe des ajouts successifs.

2.2 Produits utilisés

2.2.1 Principe actif

Le chlorhydrate de metformine (MET.HCl) est une substance active, utilisée comme agent antidiabétique oral, de formule chimique brute $C_4H_{12}ClN_5$ (N° CAS : 1115-70-4) et de poids moléculaire égal à 165,63 g/mole. C'est un sel qui dérive du metformine, un agent de la classe des biguanides normoglycémiantes. Les structures chimiques développée et en 3D relatives au composé sont présentées dans la figure 2.1.

Ce principe actif, commercialisé sous le nom de glucophage (SANOFI) ou sous d'autres noms génériques, est utilisé dans le traitement du diabète de type 2 non insulino-dépendant. On le trouve dans la littérature sous d'autres appellations telles que : diamide N,N-diméthylimidodicarbonimidique chlorhydrate, 1,1 -diméthylbiguanide hydrochloride, N,N-diméthylidiguanide hydrochloride ou N'-diméthylguanylguanidine hydrochloride.

A température ambiante, le MET.HCl est une poudre cristalline blanche, inodore et de goût amer. Il est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'acétone, le chlorure de méthylène et le chloroforme [1,2].

Le mécanisme d'action du MET.HCl est complexe et différent de celui des autres classes anti-hyper-glycémiantes. À ce jour, il n'est pas encore complètement élucidé. Le MET.HCl

réduit la glycémie, chez les patients diabétiques de type 2, par l'inhibition de la production hépatique et l'absorption intestinale du glucose. Ce principe actif améliore, par ailleurs, la sensibilité à l'insuline par une absorption et une utilisation accrues du glucose dans les tissus périphériques. Le MET.HCl ne provoque pas d'hypoglycémie ou l'hyper insulinémie, ni chez les patients diabétiques type 2 ni chez les sujets normaux parce qu'avec la prise de MET.HCl la sécrétion d'insuline ne change pas [3].

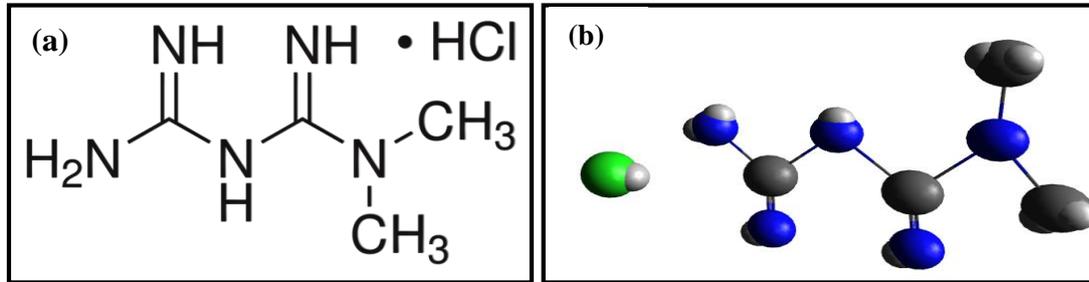


Figure 2.1 : Structure chimique du chlorhydrate de metformine (a) formule développée (b) en 3D

Dans cette étude, la poudre de MET.HCl pur, produite par le laboratoire SOHAN (Healthcare Private Limited laboratory), a été gracieusement fournie par la société Pharmaceutique HUPP (Constantine, Algérie). Elle a été utilisée sans purification supplémentaire.

La poudre pure de MET.HCl présente un faciès prismatique [4]. On note que c'est la même morphologie que celle observée lorsqu'elle cristallise dans l'eau [5].

A ce jour, seuls deux polymorphes (formes A et B) du MET.HCl ont été identifiés. La forme A est la plus stable thermodynamiquement tandis que la forme B est hautement métastable [6]. Le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre des deux formes polymorphiques de MET.HCl est représenté dans la figure 2.2.

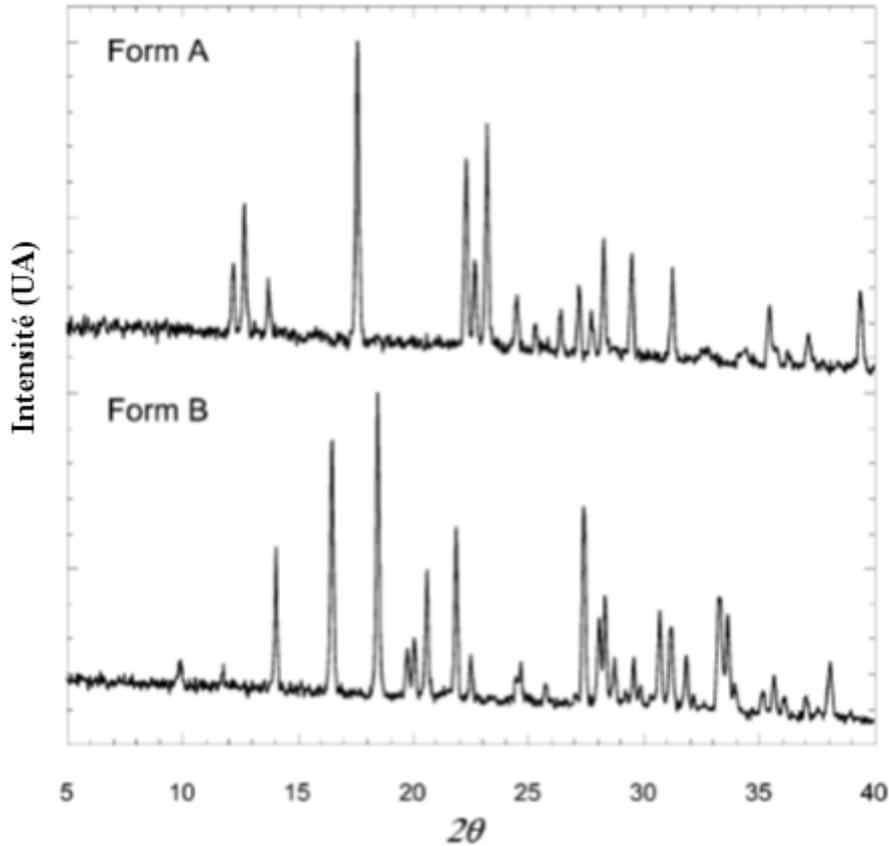


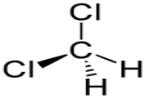
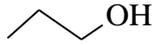
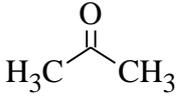
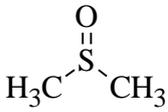
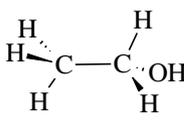
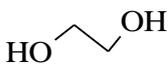
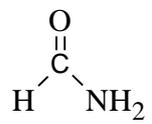
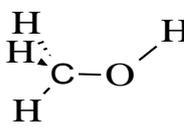
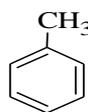
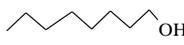
Figure 2.2 : Diagramme de diffraction des rayons X sur poudre des deux polymorphes A et B du MET.HCl [6].

La température de fusion du MET.HCl disponible dans la littérature est approximativement de 225 °C [1], tandis que celle mentionnée dans le certificat d'analyse du produit utilisé fourni par le laboratoire SOHAN (Healthcare Private Limited laboratory) est de 224,1°C. En outre, la valeur de l'enthalpie de fusion est de 52,825 kJ/mole [7].

2.2.2 Solvants organiques

Un ensemble de solvants, couvrant une grande variété de polarité et de proticité a été utilisé afin de déterminer leurs influences sur la solubilité, la nucléation et par conséquent la morphologie du MET.HCl. Ainsi, les solvants utilisés dans cette étude et fournis par le laboratoire CINaM, regroupent des alcools (méthanol, éthanol, propanol-1, pentanol-1 et octanol-1), une cétone (acétone), un glycol (éthylène glycol), un solvant chloré (dichlorométhane), un aromatique (toluène), un amide (formamide), un éther (tétrahydrofurane) et un organo-sulfuré (diméthyl-sulfoxyde). Les solvants sélectionnés sont répertoriés dans le tableau 2.1 avec leur polarité et leur classe toxicologique.

Tableau 2.1 : Liste des 13 solvants utilisés dans le criblage.

solvant	Structure chimique	Formule chimique	M (g.mol ⁻¹)	T _{eb} (°C)	Classe	Type de solvant
Eau		H ₂ O	18,01	99,98		Polaire, protique
Dichlorométhane		CH ₂ Cl ₂	84,93	39,60	Classe 2	légèrement polaire, aprotique
Pentanol-1		C ₅ H ₁₂ O	88,15	138,00	Classe 3	Apolar-protique
propanol-1		C ₃ H ₈ O	60,09	97,00	Classe 3	Polaire, protique
Acétone		C ₃ H ₆ O	58,08	56,00	Classe 3	Polaire, aprotique
DMSO		C ₂ H ₆ OS	78,13	189,00	Classe 3	Polaire, aprotique
Ethanol		C ₂ H ₆ O	46,07	78,37	Classe 3	Polaire, protique
Ethylene glycol		C ₂ H ₆ O ₂	62,07	197,30	Classe 2	Polaire, protique
Formamide		CH ₃ NO	45,04	210,00	Classe 2	Polaire, protique
Méthanol		CH ₄ O	32,04	64,70	Classe 2	Polaire, protique
THF		C ₄ H ₈ O	72,10	66,00	Classe 2	Polaire, aprotique
Toluène		C ₇ H ₈	92,14	110,60	Classe 2	Apolaire, aprotique
Octanol-1		C ₈ H ₁₈ O	130,23	194,00	Classe 2	Apolaire, protique

2.3 Matériels

2.3.1 Description du multi-puits

Le multi-puits (figure 2.3) est un dispositif expérimental développé au CINaM depuis plusieurs années en collaboration avec la société ANACRISMAT. Ce dispositif permet d'estimer les solubilités dans différents solvants (criblage), la limite de la zone métastable (nucléation) ou encore de suivre l'évolution du faciès des cristaux [8,9] simultanément pour 96 échantillons. Il est constitué d'une platine motorisée en (X, Y) (figure 2.4 b), montée sur un microscope optique inversé Nikon Eclipses TE 2000-S (figure 2.4 a) et équipée d'une caméra numérique CCD pilotée par ordinateur.

La platine, motorisée et régulée en température par effet Peltier (Annexe B), peut accueillir deux blocs de 12, 24 ou 48 cellules de tailles différentes (100 μ L, 1mL et 2mL) (figure 2.5.a) qui peuvent être programmés indépendamment.

Le microscope optique inversé Nikon Eclipse TE 2000-S est un instrument dont le principe de fonctionnement (figure 2.6) est l'inverse d'un microscope optique classique, c'est à dire que les objectifs sont placés en dessous de l'échantillon à analyser et la source de lumière au-dessus.

L'ordinateur, équipé d'un logiciel (LabVIEW) et connecté à la caméra CCD, permet d'une part, le contrôle de la température du montage (précision $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$) et, d'autre part, la prise et l'enregistrement séquentielle d'images en temps réel. Il permet en outre de choisir le nombre d'images, leur fréquence et le choix de prendre des photos sur un seul bloc de la platine ou sur les deux simultanément.

Les flacons utilisés sont des vials, type HPLC, fermés par des bouchons à vis pour éviter l'évaporation du solvant. Dans cette étude on a choisi de travailler avec les blocs 2 \times 12 et des flacons de 1,8 ml car, l'addition précise d'une quantité de soluté solide dans un flacon n'est vraiment possible que dans ce cas. L'utilisation de 24 et 48 cellules est réservée aux cas de l'addition de solution. Ce montage est donc particulièrement intéressant pour le choix des conditions d'un procédé de cristallisation dans le secteur pharmaceutique puisqu'il permet de multiplier les essais en travaillant simultanément avec plusieurs échantillons de faible volume, d'économiser les produits actifs coûteux et peu disponibles, particulièrement dans la phase de développement.

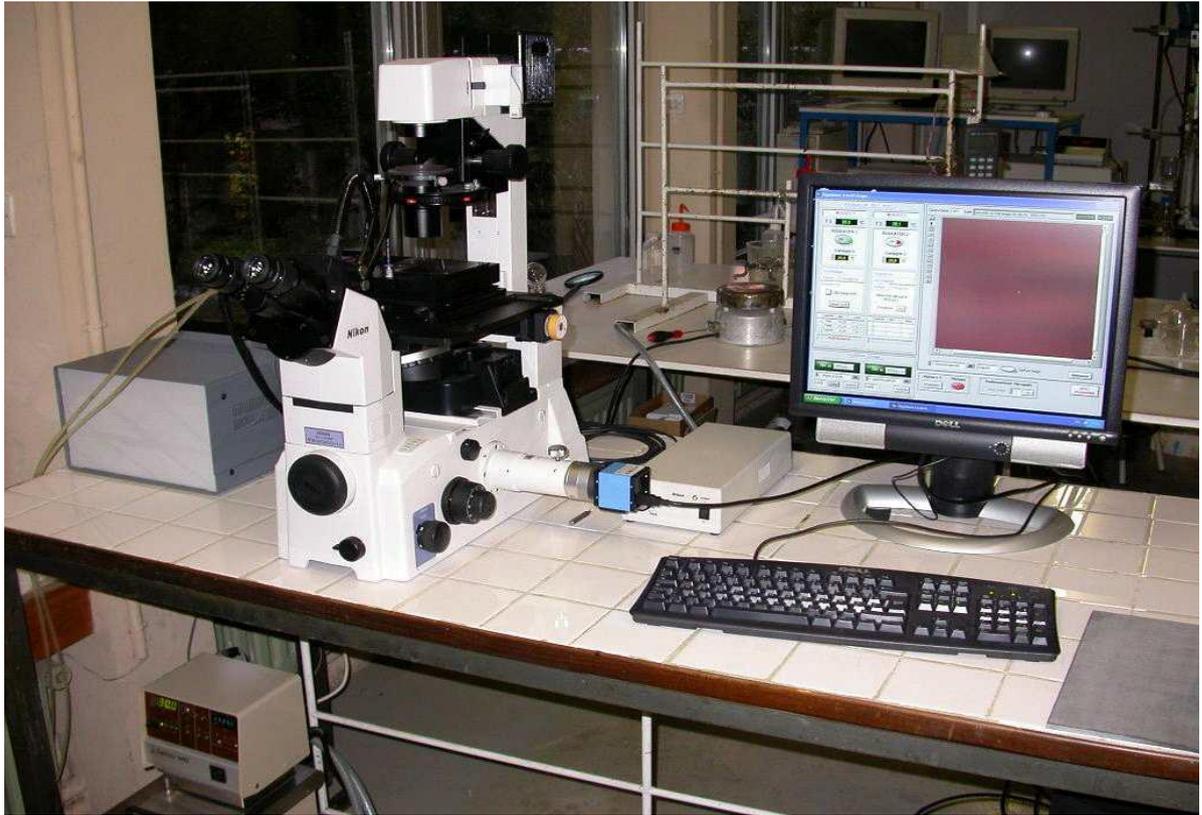


Figure 2.3 : Photo du montage multi-puits



Figure 2.4 : (a) Microscope optique inversé Nikon Eclipses TE 2000-S ; (b) Platine motorisée en (X, Y)

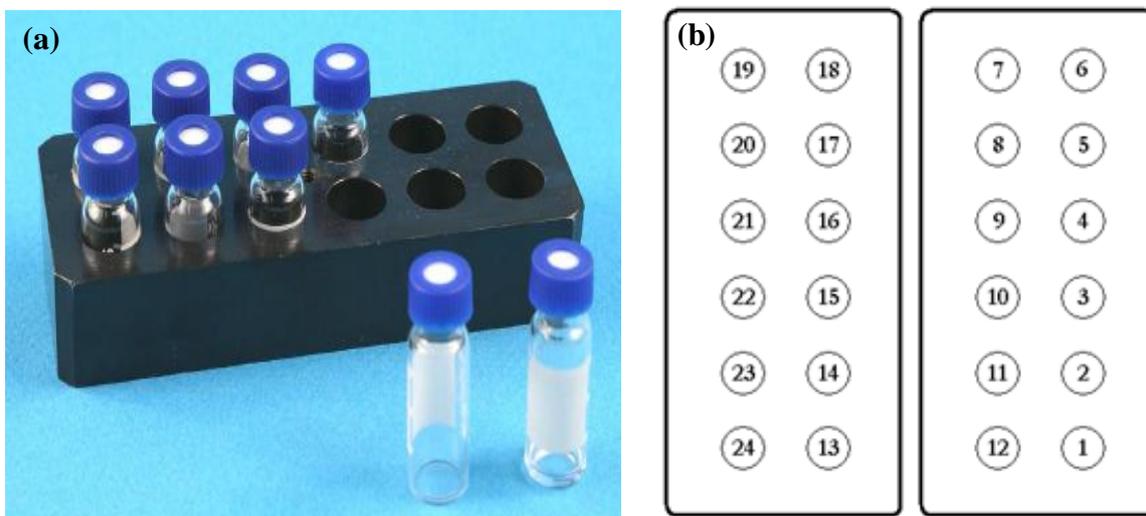


Figure 2.5 : (a) Blocs de 12 cellules ; (b) schéma de numérotation du bloc à 2×12 vials

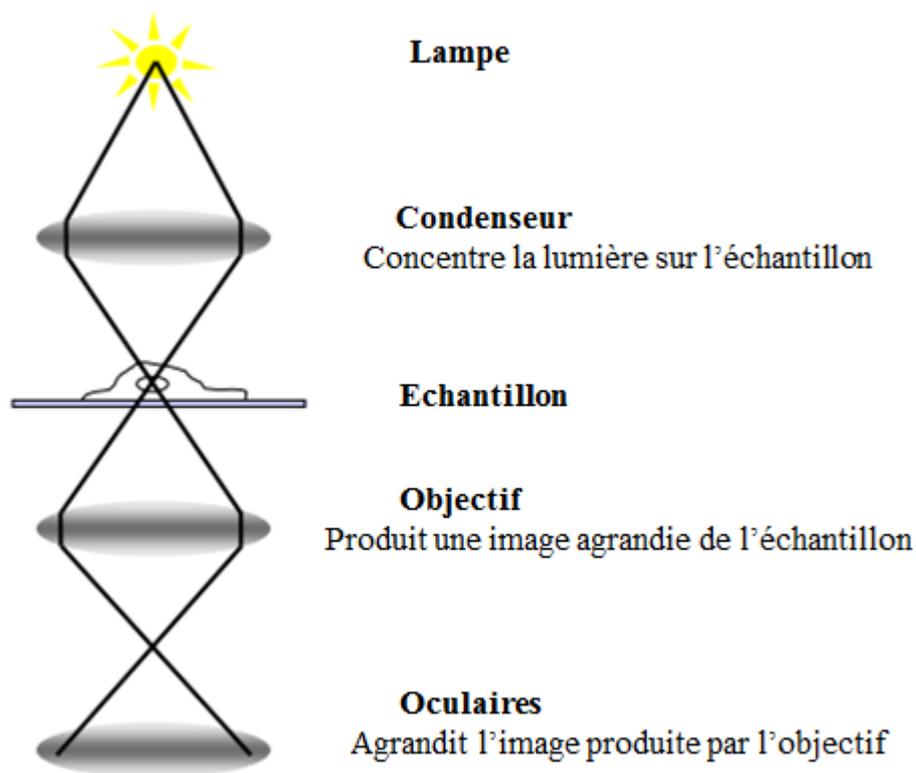


Figure 2.6 : Schéma du principe de fonctionnement d'un microscope optique inversé

2.3.2 Techniques de caractérisation des solides

Lorsqu'une molécule cristallise sous plusieurs formes solides, il est important de les différencier et identifier chacune d'elles. Dans cette étude, trois techniques de caractérisation des cristaux ont été utilisées, la calorimétrie différentielle à balayage, la diffraction des rayons X et la microscopie électronique à balayage.

2.3.2.a Calorimétrie Différentielle à Balayage : DSC

L'Analyse Calorimétrique Différentielle (Differential Scanning Calorimetry DSC) est une technique d'analyse thermique. Elle consiste à mesurer le flux de chaleur nécessaire pour chauffer un échantillon contenu dans une cellule (creuset) en fonction de la température par rapport à une cellule de référence vide. L'analyse se fait en présence d'un gaz inerte (azote ou argon) pour éviter toute réaction de l'échantillon avec l'air de la chambre. L'appareil ajuste la quantité d'énergie transmise à l'échantillon afin que sa température demeure semblable à celle de la référence [10]. Cet apport d'énergie pouvant être quantifié, on peut, grâce à cette technique déterminer avec précision l'enthalpie et la température de fusion, de cristallisation,

ainsi que les températures de transition polymorphique (solide-solide), de transition vitreuse (T_g) et les capacités calorifiques [11–13].

Dans cette étude, les analyses ont été réalisées au moyen du modèle DSC SETARAM 131 EVO (figure 2.7). La figure 2.8 montre le schéma de la cellule DSC SETARAM.



Figure 2.7 : Calorimètre différentiel à balayage SETARAM 131 Evo

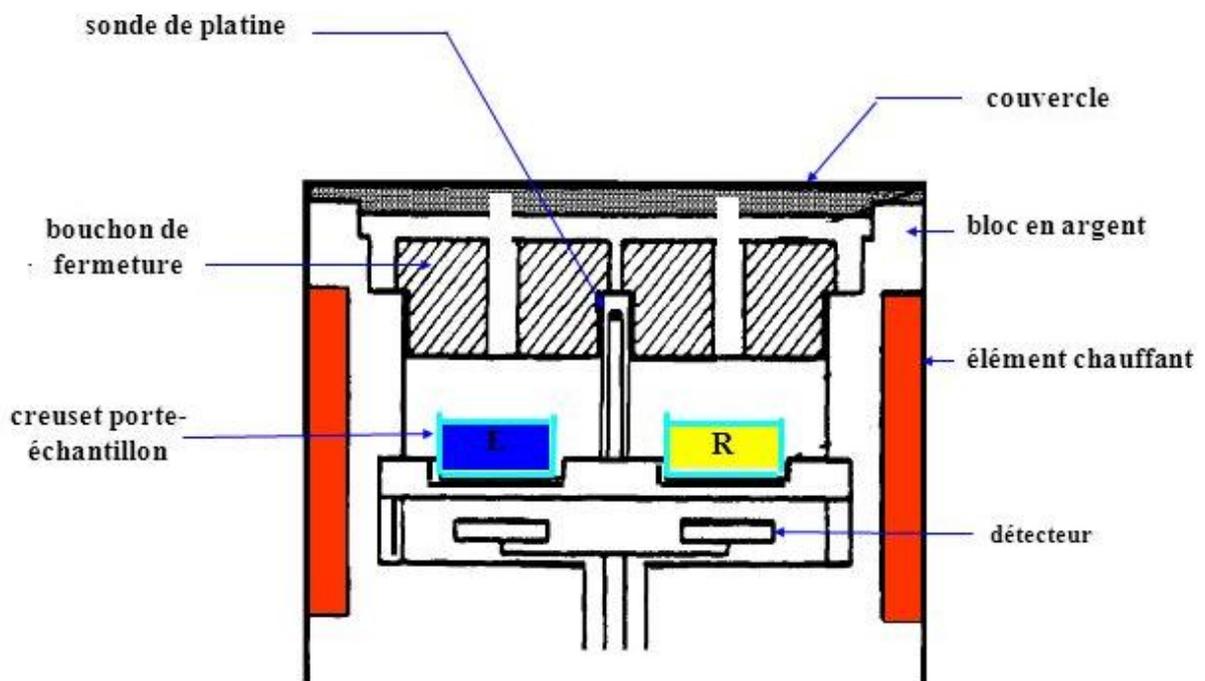


Figure 2.8 : Schéma de la cellule du DSC SETARAM [14].

2.3.2.b Diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X (DRX) est une technique d'analyse couramment utilisée pour la caractérisation des solides. Cette diffraction résulte de l'interaction des ondes électromagnétiques avec le nuage électronique des cristaux du produit à analyser. Elle a été découverte par Max Von Laue en 1912 [15] et peut être appliquée sur des poudres cristallines pour l'identification de la substance cristalline ainsi que sur des monocristaux pour la détermination de la structure cristalline (paramètres de maille, position, conformation moléculaire et réseau de liaisons H).

La méthode consiste à soumettre, au cours de l'expérimentation, le composé en poudre à un faisceau de rayons X monochromatique. Un faisceau de rayons X frappe les atomes qui constituent l'échantillon et qui sont positionnés dans plusieurs plans, les rayons sont ensuite réfractés du même angle d'incidence θ sur le plan cristallin (figure 2.9).

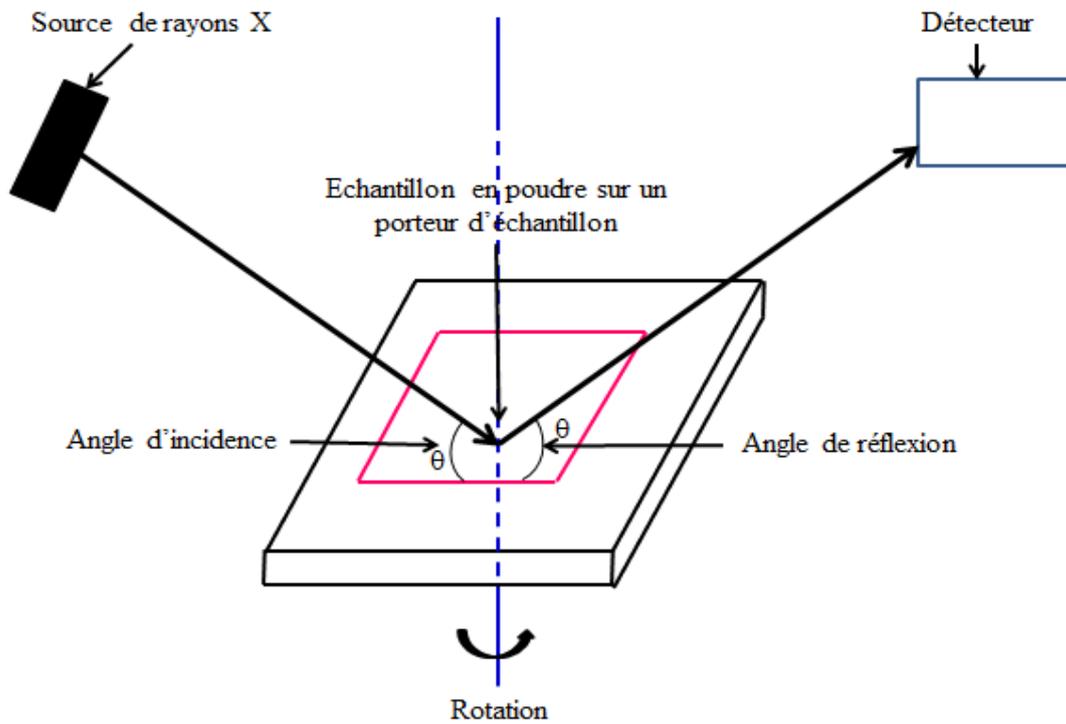


Figure 2.9 : Schéma de principe du diffractomètre de rayons X

Le rayon (B) a parcouru la distance en rouge δ de plus que le rayon (A) où $\delta=2d \sin \theta$ et par conséquent les deux ondes des rayons A et B arrivent au détecteur déphasées dans le temps (figure 2.10). Les distances interatomiques entre les plans cristallins d sont mesurées par la loi de Bragg :

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (2.1)$$

n est un entier représentant l'ordre de réflexion et λ la longueur d'onde. Cette loi régit la diffraction des RX dans un milieu cristallin. La mesure va consister à faire varier l'angle d'incidence θ du rayonnement X monochromatique et de récolter le signal diffracté. Un diffractogramme correspond donc à une représentation de la variation de l'intensité en fonction de l'angle 2θ .

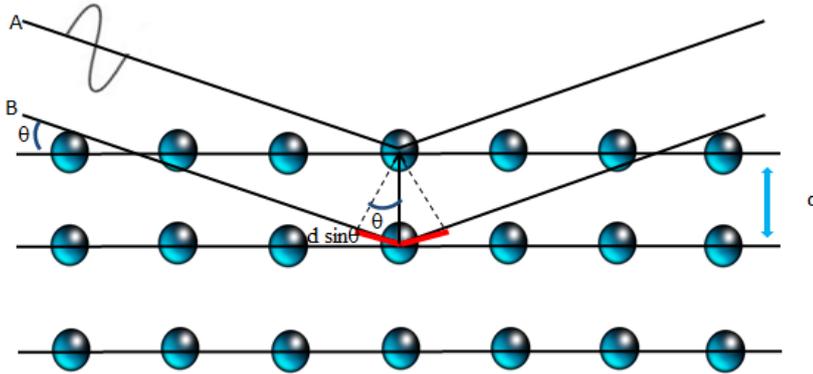


Figure 2.10 : Schéma explicatif de la loi de Bragg

Dans ce travail, le diffractomètre X'Pert pro PANALYTICAL (figure 2.11) utilisé est constitué de :

- un générateur de rayons X (source),
- deux goniomètres permettant de modifier l'angle de rayons X incident (θ) pour la source et l'angle des rayons X réfléchis (2θ) pour le détecteur,
- un porte échantillon,
- un détecteur
- un ordinateur à travers lequel les programmes sont exécutés.

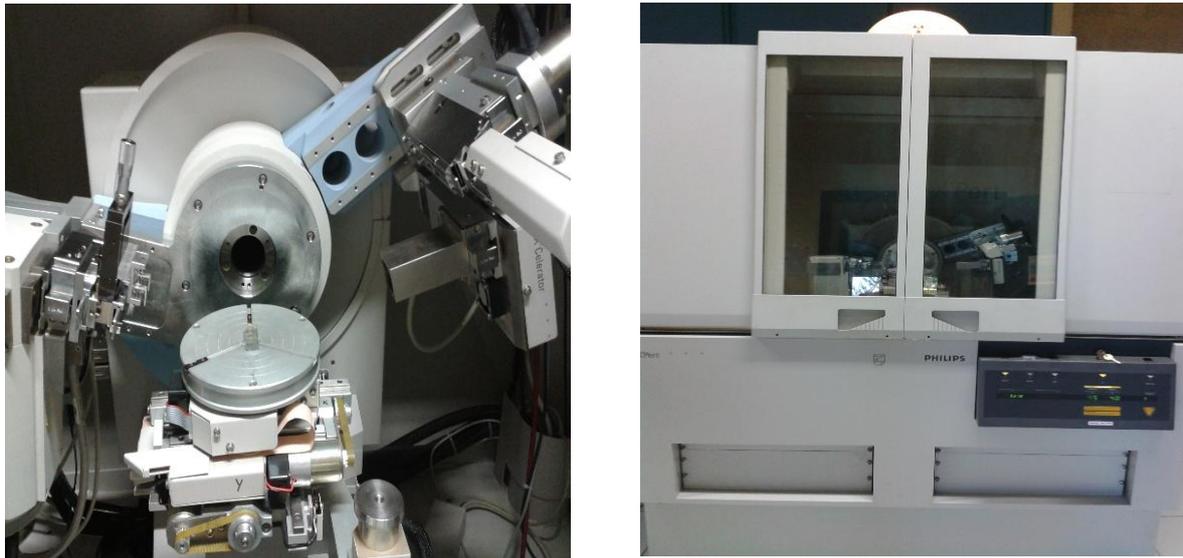


Figure 2.11 : Diffractomètre de rayons X (X'Pert pro PANALYTICAL)

2.3.2.c Microscopie Electronique à Balayage

Le microscope électronique à balayage (MEB) est un type de microscope électronique dont, le premier modèle en 3D a été construit par Richard Oatley et Ken Sander en 1952. Ce type de microscope est capable de fournir un grossissement des images, une haute résolution et une longue profondeur du champ optique de la surface de l'échantillon. Les images du MEB tridimensionnelles permettent d'observer l'aspect extérieur des cristaux, la morphologie et la composition du matériau étudié [16].

Le principe de fonctionnement d'un microscope à balayage est illustré sur la figure 2.12. L'échantillon à analyser est bombardé par des électrons produits en chauffant un filament de tungstène. Le choc entre ces électrons et l'échantillon génère des électrons excités secondaires qui vont être arrachés de la surface de l'échantillon, puis émis. Ces électrons sont alors collectés par un détecteur spécifique qui permet l'amplification du signal pour produire une image en niveau de gris.

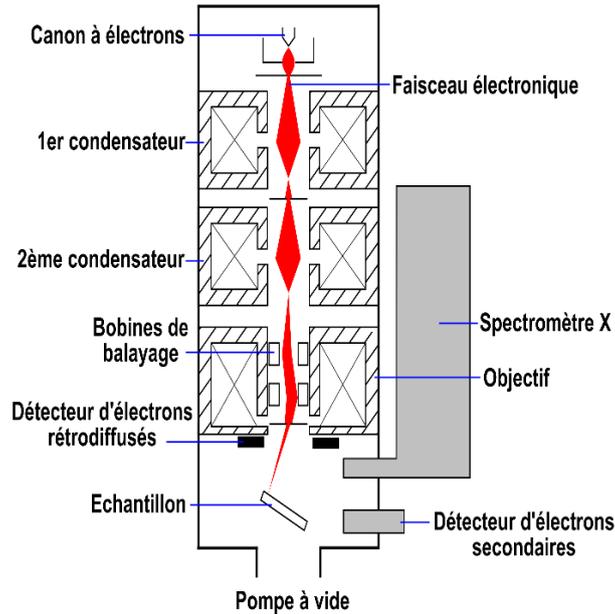


Figure 2.12 : Schéma de principe de fonctionnement d'un MEB [17]

Dans ce travail, un microscope électronique à balayage Jeol JSM-6320F (figure 2.13), disponible au CINaM, possédant une résolution de 1,2 nm sous 15 kV et de 2,5 nm sous 1 kV, a été utilisé. L'agrandissement varie de $\times 25$ à $\times 2000$ en mode résolution moyenne et de $\times 500$ à $\times 650000$ en mode haute résolution. Il se compose essentiellement de :

- un canon à électrons,
- une colonne électronique qui permet de produire une sonde électronique,
- une platine porte-objet permettant de déplacer l'échantillon dans les trois directions,
- une bobine de balayage,
- une pompe à vide,
- deux condenseurs,
- détecteurs permettant de détecter et d'analyser les rayonnements émis par l'échantillon (rayons X, rayons secondaires et rayons rétrodiffusés).



Figure 2.13 : Microscope électronique à balayage Jeol JSM-6320F

2.4 Méthodes

2.4.1 Détermination de la solubilité

Le dispositif multi-puits a été utilisé, pour déterminer la solubilité du MET.HCl à différentes températures pour un solvant donné, en procédant par la méthode des ajouts successifs. Cette méthode décrite par [18], consiste en l'addition progressive d'une quantité de soluté dans une quantité connue de solvant à température constante. Si le soluté ajouté est dissout à cette température, on est donc toujours en solution sous-saturée (en dessous de la courbe d'équilibre) et une autre quantité connue de soluté doit être ajoutée. Cette addition de quantité connue de soluté se poursuit jusqu'à ce que celui-ci ne se dissolvent plus, auquel cas l'équilibre est atteint. L'état d'équilibre est confirmé par la disparition des cristaux en augmentant la température d'un degré.

La solubilité S est calculée par la relation suivante :

$$S(g/L) = \frac{\text{masse totale de soluté dissout (mg)}}{\text{volume de solvant (mL)}} \quad (2.2)$$

Plus les quantités ajoutées à la fin de l'opération sont petites, plus l'encadrement est précis et la valeur de solubilité bien déterminée. La précision de la méthode dépend de la patience de l'utilisateur car, comme certains solutés prennent un temps important pour se dissoudre, il faut s'assurer que la solubilité est atteinte.

La procédure a été répétée pour l'ensemble des solvants.

La préparation des solutions ainsi que la procédure expérimentale pour déterminer la solubilité du MET.HCl à trois températures 20, 40 et 60 °C par la méthode des ajouts successifs sont représentées schématiquement par les figures 2.14 et 2.15. Par ailleurs les étapes détaillées de l'encadrement de la solubilité par cette méthode sont décrites pour les trois températures :

- **Solubilité à 20°C**

Etape 1

Les flacons doivent être numérotés selon le schéma de la figure 2.5. b. On introduit ensuite dans chaque flacon 1 ml de chacun des solvants criblés à l'aide d'une pipette mécanique de précision. Cette pipette, facile à manipuler et spécialement utilisée pour la mesure de faibles volumes, permet, avec une simple rotation d'une molette, de sélectionner le volume désiré qui s'affiche sur le côté. Une mini-éprouvette est insérée en dessous de la pipette pour éviter la perte de volume au cours de la manipulation. Après l'ajout de soluté, les flacons sont fermés soigneusement par des bouchons vissés (figure 2.14).

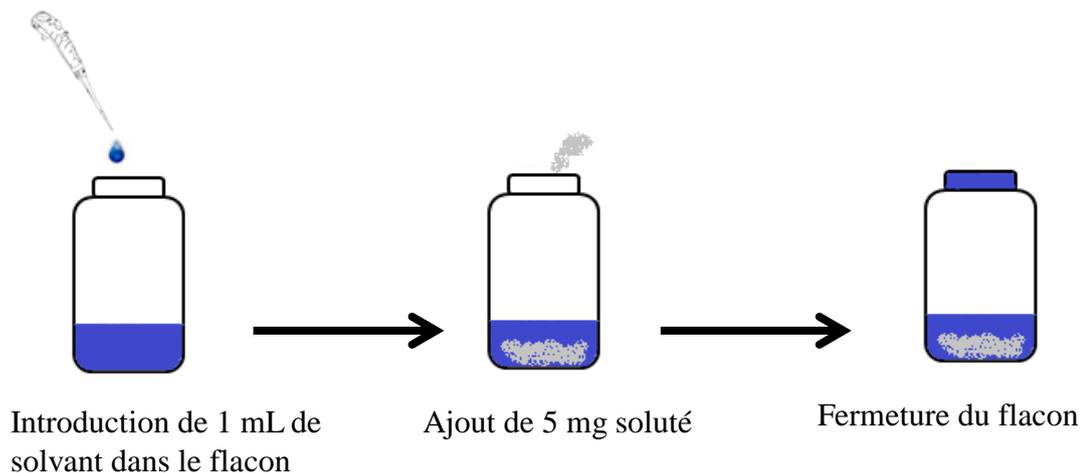


Figure 2.14 : Préparation des solutions

Etape 2

On fixe la température à 20 °C. On introduit dans chaque flacon 5 mg de MET.HCl. Les flacons sont alors placés dans les blocs du multi-puits selon leur numérotation. L'évolution de la dissolution du soluté est suivie à l'aide d'images prises à intervalles de temps réguliers.

Deux cas de figures sont possibles :

- **Cas 1** : la dissolution du MET.HCl est totale dans certains solvants
- **Cas 2** : la dissolution est partielle et dans ce cas la solubilité à 20°C ($S_{20^{\circ}C}$) est donnée par la formule d'encadrement suivante :

$$C_{20^{\circ}C} - 5 < S_{20^{\circ}C} < C_{20^{\circ}C} \quad (2.3)$$

Où $C_{20^{\circ}C}$ représente la concentration massique en MET.HCl à partir de laquelle la dissolution n'est plus totale (dissolution partielle).

$C_{20^{\circ}C} - 5$: représente la concentration massique en MET.HCl à partir de laquelle la dissolution est totale (avant dernier ajout).

Quant aux flacons pour lesquels la dissolution est totale (cas 1), il leur est rajouté, à tous, une masse de 5 mg, puis ils sont remis dans les blocs du multi-puits pour suivre l'évolution de la dissolution du MET.HCl. Deux cas de figures sont à nouveau possibles. L'opération de rajout est ainsi répétée jusqu'au dernier flacon pour lequel la dissolution serait partielle. Ainsi la solubilité du MET.HCl dans l'ensemble des solvants sera cernée.

- **Solubilité à 40°C**

Après la détermination de la solubilité dans tous les solvants à 20 °C, la température élevée rapidement à 40 °C. Une opération identique à celle opérée à 20 °C est répétée cette fois-ci à 40 °C, permettant ainsi la détermination de la solubilité du MET.HCl dans les différents solvants à cette température. Dans ce cas, la solubilité est donnée par :

$$C_{40^{\circ}C} - 5 < S_{40^{\circ}C} < C_{40^{\circ}C} \quad (2.4)$$

- **Solubilité à 60°C**

Après l'encadrement de la solubilité de MET.HCl dans tous les solvants à 40 °C, la température est rapidement augmentée à 60 °C. La solubilité dans les différents solvants est obtenue de manière identique à celle à 20 °C et à 40 °C. La solubilité à cette température est alors donnée par la relation suivante :

$$C_{60^{\circ}C} - 5 < S_{60^{\circ}C} < C_{60^{\circ}C} \quad (2.5)$$

Avant n'importe quel ajout de cristaux à la température 40 °C ou 60 °C, les flacons concernés doivent être retirés du multi-puits et on les laisse refroidir jusqu'à température ambiante et ce, pour éviter l'évaporation du solvant qui peut fausser les manipulations.

Dans le cas général, la solubilité à une température donnée est encadrée par la relation suivante :

$$C_{T^{\circ}C} - 5 < S_{T^{\circ}C} < C_{T^{\circ}C} \quad (2.6)$$

Notons qu'à la fin de chaque opération, l'addition des masses de soluté ajoutées permet d'avoir la masse totale et la solubilité est calculée par l'équation 2.2.

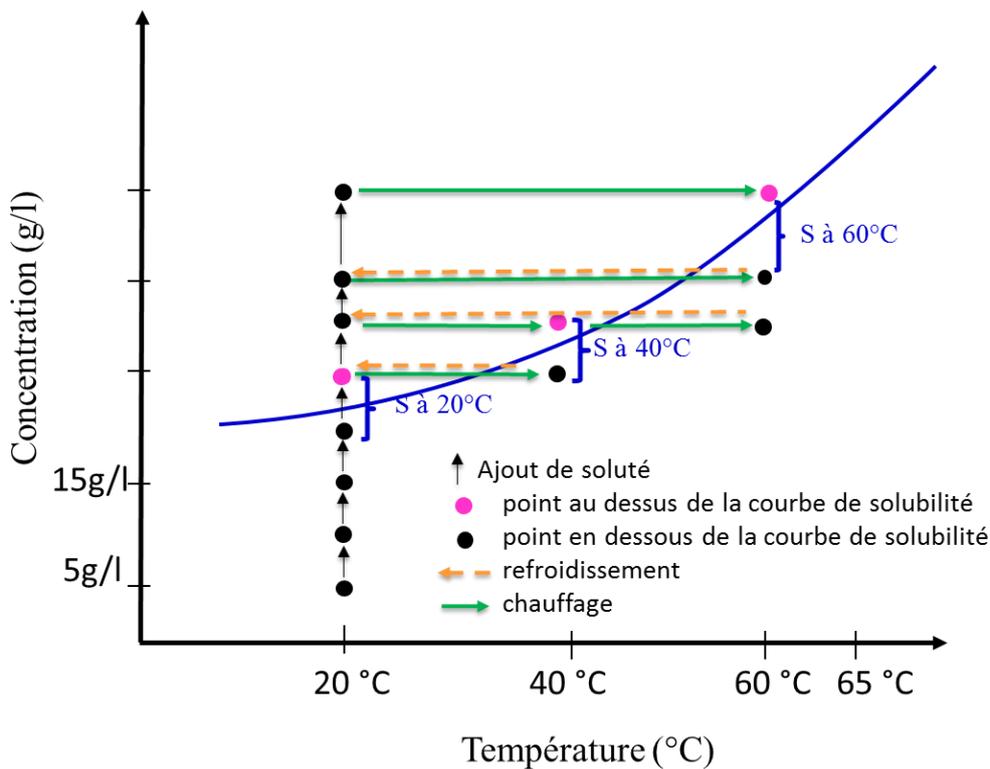


Figure 2.15 : Schéma représentatif de la méthode des ajouts successifs.

2.4.2 Étude de la nucléation de MET.HCl

2.4.2.a Procédure

Après l'établissement des courbes de solubilité (courbes de saturation), on présente le protocole expérimental utilisé pour l'étude de la nucléation (cristallisation) du MET.HCl. Trois programmes, avec différentes concentrations initiales, ont été testés :

➤ **Programme 1**

- un saut rapide de température de 60 à 65 °C.
- un palier à 65 °C pendant 15 minutes, pour assurer la dissolution complète des cristaux en solution.
- un refroidissement de température de 65 °C à 10 °C avec une vitesse de refroidissement de 1 °C/h pour créer la sursaturation et induire la nucléation.

➤ **Programme 2**

- un saut de température de 60 à 70 °C.
- un palier à 70 °C pendant 15 minutes.
- un refroidissement de 70 °C à 15,5 °C avec une vitesse de refroidissement de 0,5 °C/h.

Dans ce programme la température finale est fixée à 15,5 °C, avec une vitesse de refroidissement plus lente 0,5 °C/h, pour éviter la condensation de vapeur d'eau autour du bloc qui empêche l'observation de la nucléation.

Les flacons où la nucléation n'apparaît pas, sont placés dans une chambre froide à la température de 5 °C.

➤ **Programme 3**

- un saut de température de 60 à 70 °C.
- un palier à 70 °C pendant 15 minutes.
- un refroidissement de 70 °C à 10 °C avec une vitesse de refroidissement de 0,5°C/h.

Pour ce programme des petits ventilateurs ont été placés à côté du multi-puits pour éviter la condensation.

La figure 2.16 représente un diagramme de phase qui montre le point de nucléation.

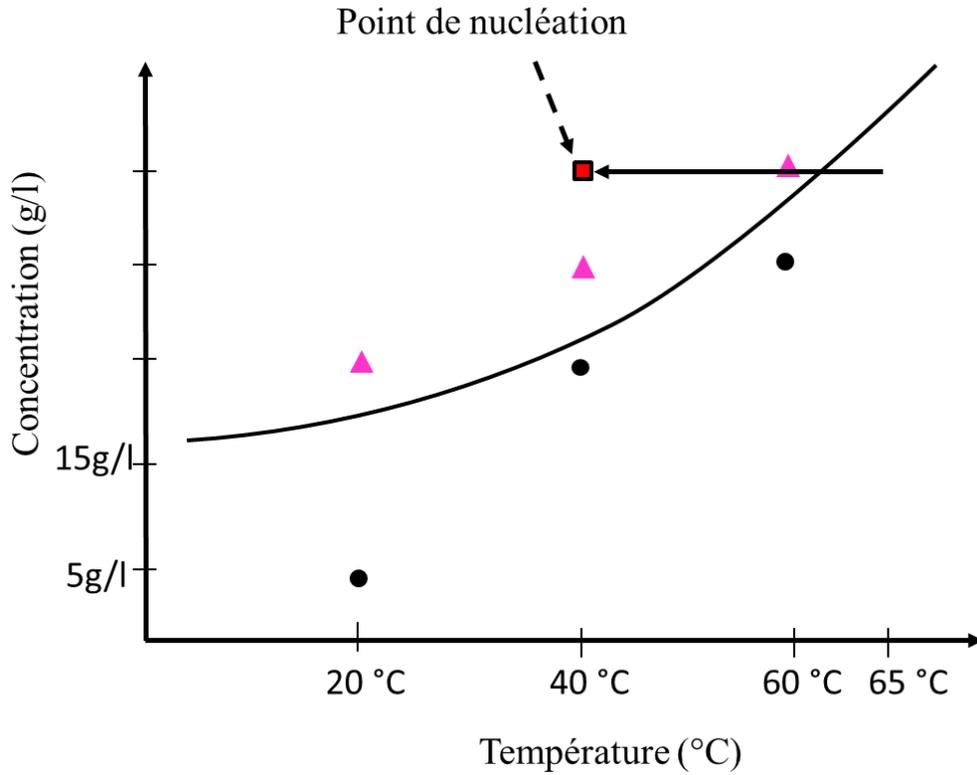


Figure 2.16 : Diagramme de phase montrant le point de nucléation

2.4.2.b Récupération des cristaux

Les cristaux obtenus, dans chaque flacon, sont récupérés par une filtration sous vide en utilisant un filtre en papier hydrophile. Ce type de filtration permet d'améliorer la vitesse (plus rapide) et la qualité de filtration (solide plus sec) (figure 2.17). Les cristaux ainsi récupérés sont séchés à l'air libre pour la caractérisation.

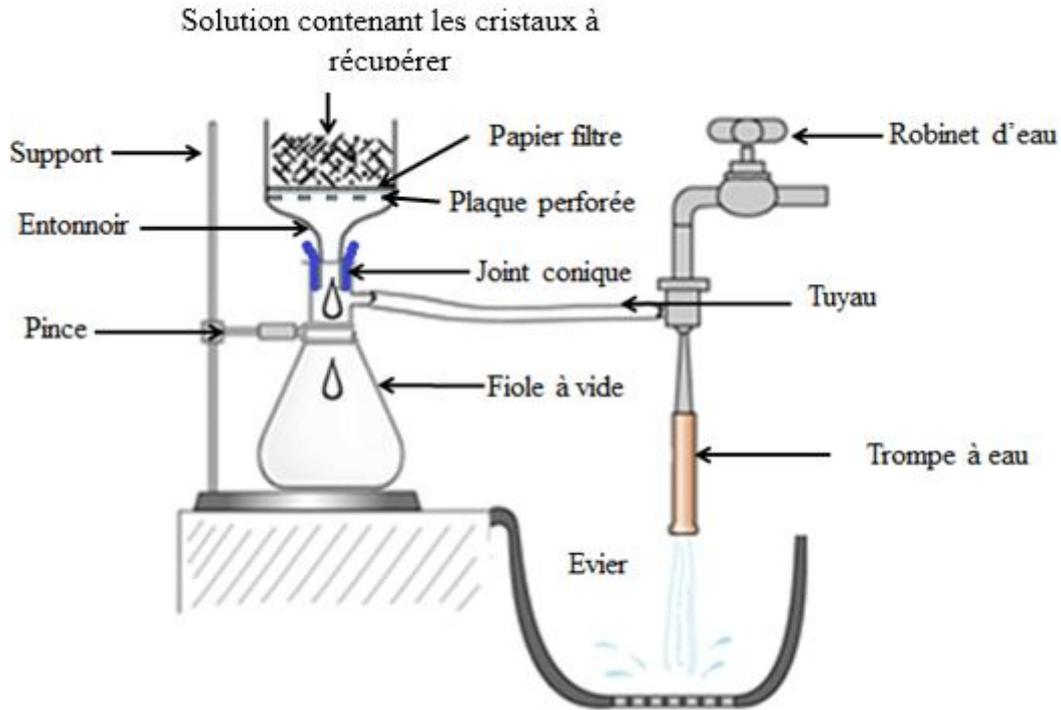


Figure 2.17 : Schéma représentatif de la filtration sous vide

2.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons exposé les principales techniques expérimentales utilisées tout au long de cette thèse.

En première partie, nous avons présenté le principe actif étudié, ses propriétés physiques, son mécanisme d'action et les formes polymorphes le concernant identifiées à ce jour. Nous avons ensuite présenté les solvants sélectionnés pour le criblage ainsi que leur classe toxicologique et leur polarité.

En deuxième partie, nous avons décrit le dispositif multi-puits qui permet d'effectuer, à l'aide d'outils miniaturisés, le criblage dans différents solvants d'une part, et de suivre, à l'aide d'un microscope intégré, le faciès des cristaux d'autre part.

En troisième partie, les méthodes de caractérisation (Diffraction des rayons X, DSC, Microscopie Electronique à Balayage), qui permettent d'identifier les différentes formes cristallines ainsi que les formes polymorphes si elles existent, ont été présentées.

Enfin, en dernière partie, les protocoles expérimentaux, pour la détermination de la solubilité et l'étude de la nucléation, ont été décrits.

Références chapitre 2

- [1] British Pharmacopeia, Volume I, (1993) 415.
- [2] European Pharmacopoeia. Metformini Hydrochloridum, (1994) 93 1-1 to 93 1-4.
- [3] A. Marić, Metformin – more than “ Gold Standard ” in the treatment of type 2 diabetes mellitus, *Diabetol. Croat.* 39 (2010) 95–104.
- [4] K. Moriyama, H. Onishi, H. Ota, Visualization of primary particles in a tablet based on raman crystal orientation mapping, *Pharm. Anal. Acta.* 6 (2015) 453. doi:10.4172/21532435.1000453.
- [5] E.A. Werner, J. Bell, The preparation of methylguanidine, and of BB-dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively, *J. Chem. Soc. Trans.* 121 (1922) 1790–1794. doi:10.1039/ct9222101790.
- [6] S.L. Childs, L.J. Chyall, J.T. Dunlap, D.A. Coates, B.C. Stahly, G.P. Stahly, A metastable polymorph of metformin hydrochloride: Isolation and characterization using capillary crystallization and thermal microscopy techniques, *Cryst. Growth Des.* 4 (2004) 441–449. doi:10.1021/cg034243p.
- [7] B.S. Barot, P.B. Parejiya, T.M. Patel, R.K. Parikh, M.C. Gohel, Development of directly compressible metformin hydrochloride by the spray-drying technique., *Acta Pharm.* 60 (2010) 165–175. doi:10.2478/v10007-010-0016-9.
- [8] E. Revalor, Nucléation en présence de champs externes : Application aux principes actifs pharmaceutiques, Université Paul Cézanne - Aix-Marseille III, 2009.
- [9] A. Khalil, Etude expérimentale d'un procédé de cristallisation en émulsion huile dans eau : Application au distéarate d'éthylène glycol, Université Claude Bernard - Lyon I, 2011.
- [10] www.gcmlab.ca/wp-content/uploads/2012/11/GCM_infolettre_no10.pdf, (n.d.).
- [11] D. Grooff, M.M. De Villiers, W. Liebenberg, Thermal methods for evaluating polymorphic transitions in nifedipine, *Thermochim. Acta.* 454 (2007) 33–42. doi:10.1016/j.tca.2006.12.009.
- [12] A.F. Oliveira-Campos, M.J. Oliveira, L.M. Rodrigues, M.M. Silva, M.J. Smith, Thermal analysis of a polymorphic azo dye derived from 2-amino-5-nitrothiazole, *Thermochim. Acta.* 453 (2007) 52–56. doi:10.1016/j.tca.2006.11.011.
- [13] F. Lara-Ochoa, G.E. Pérez, F. Mijangos-Santiago, Calorimetric determinations and

- theoretical calculations of polymorphs of thalidomide, *J. Mol. Struct.* 840 (2007) 97–106. doi:10.1016/j.molstruc.2006.11.039.
- [14] <https://fr.slideshare.net/chimie2014/cours-mthodes-thermiques-09-5>, (n.d.).
- [15] B.A. Hendriksen, D.W. Grant, The effect of structurally related substances on the nucleation kinetics of paracetamol (acetaminophen), *J. Cryst. Growth.* 156 (1995) 252–260. doi:10.1016/0022-0248(95)00301-0.
- [16] G. Chen, Sucrose conformational polymorphism and co-solvent screening of acetaminophen, Université nationale centrale, 2009.
- [17] https://fr.wikipedia.org/wiki/Microscopie_électronique_à_balayage, (n.d.).
- [18] T. Detoisien, M. Forite, P. Taulelle, D. Colson, J.P. Klein, J. Teston, S. Veessler, A rapid method for screening crystallization conditions and phases of an active pharmaceutical ingredient, *Org. Process Res. Dev.* 13 (2009) 1338–1342. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/op9001593>.

CHAPITRE 3 :

Résultats expérimentaux

- 3.1 [Introduction](#)
- 3.2 [Propriétés physiques](#)
- 3.3 [Solubilité](#)
- 3.4 [Nucléation](#)
- 3.5 [Faciès cristallin et observations microscopiques](#)
- 3.6 [Caractérisation avec le microscope électronique à balayage](#)
- 3.7 [Caractérisation par diffraction des Rayons X](#)
- 3.8 [Minimisation des milieux de cristallisation](#)
- 3.9 [Conclusion](#)

Chapitre 3 Résultats et discussions

3.1 Introduction

Ce chapitre présente les résultats expérimentaux de solubilité du MET.HCl dans différents solvants de criblage ainsi que la détermination expérimentale de ses propriétés physiques, données nécessaires pour la modélisation de la solubilité, abordée au prochain chapitre. Afin de mieux comprendre l'effet du solvant sur la cristallisation du MET.HCl et déterminer les solvants les plus adaptés pour une forme cristalline désirée, la nucléation dans différents solvants a été réalisée et les différentes phases cristallines obtenues ont été caractérisées. Par ailleurs, sur la base des informations recueillies concernant la solubilité et les faciès générés dans les solvants étudiés, le choix des solvants purs pour la cristallisation du MET.HCl, ainsi que la prévision des milieux de cristallisation possibles (mélanges de solvants) a été effectuée.

3.2 Propriétés physiques

Le calcul ou l'estimation de la solubilité d'un soluté par l'équation (1.15) nécessite la connaissance de la température de fusion et de l'enthalpie de fusion. Dans ce travail, ces deux grandeurs ont été déterminées, au sein du laboratoire LIPE, par calorimétrie différentielle à balayage SETARAM 131 Evo. Les valeurs obtenues sont alors comparées à celles disponibles dans la littérature et utilisées pour la modélisation de la solubilité du MET.HCl.

La figure 3.1 représente la courbe de variation du flux de chaleur en fonction du temps. Le pic sur le thermogramme représente la fusion endothermique du polymorphe A du MET.HCl. La température de fusion est déterminée au début de ce pic. En outre, l'enthalpie de fusion représente l'aire générée par le pic entre une température initiale légèrement inférieure au début du pic et une température finale légèrement supérieure à la fin du pic de fusion.

La température et l'enthalpie de fusion mesurées ainsi que les incertitudes de l'appareil sont respectivement ($224,10 \pm 0,05$ °C) et ($54,814 \pm 0,043$ kJ. mol⁻¹). Notons que la température de fusion est très proche de celle de la littérature qui est de 225 °C [1] et est strictement identique

à celle mentionnée dans le certificat d'analyse du MET.HCl fourni par le laboratoire SOHAN (Healthcare Private Limited Laboratory). L'enthalpie de fusion mesurée, est, quant à elle, légèrement différente de celle rapportée dans la littérature $52,825 \text{ kJ. mol}^{-1}$ [2].

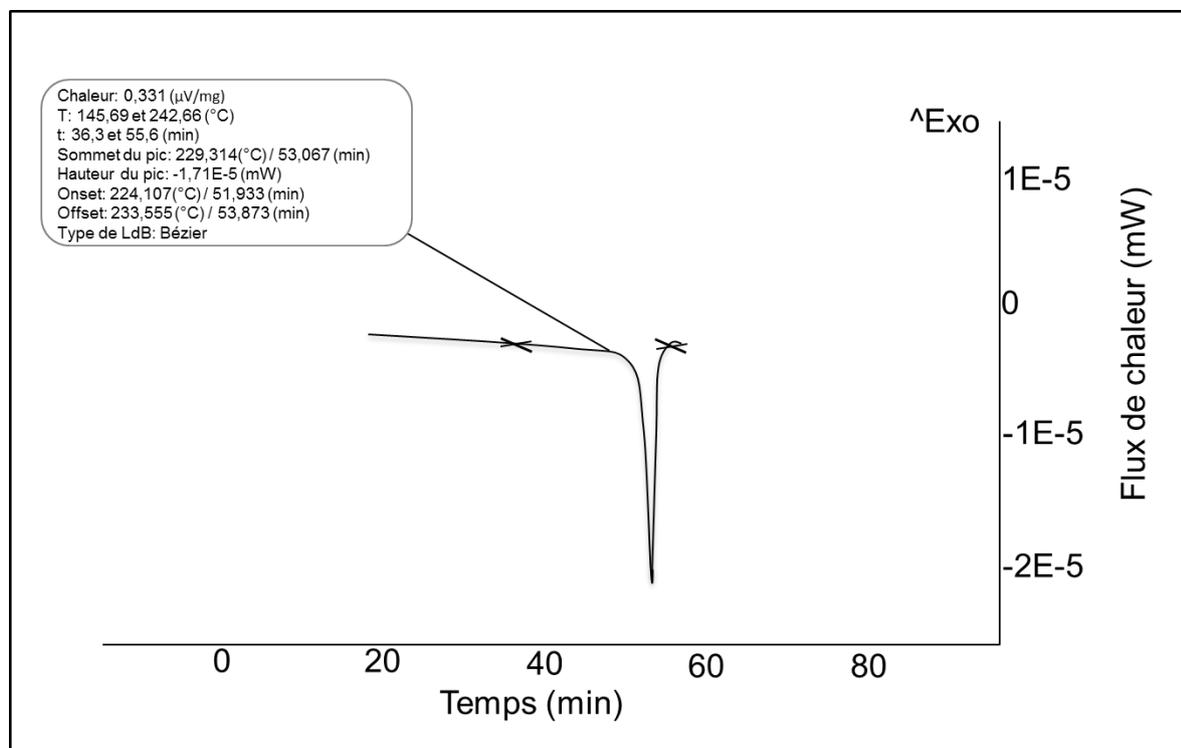


Figure 3.1 : Courbe DSC du MET.HCl

3.3 Solubilité

La détermination de la solubilité constitue la première étape lors de l'étude de la cristallisation d'un principe actif (PA). Cette grandeur thermodynamique dépend essentiellement des interactions soluté-solvant ainsi que de la tension interfaciale entre le liquide et le solide [3]. Par conséquent, le choix du solvant est d'une importance cruciale dans la mesure des équilibres liquide-solide. Les solvants sont généralement choisis parmi ceux autorisés par la pharmacopée [4], mais ce choix peut également être étendu. Des solvants couvrant une grande variété de polarité et de proticité doivent être utilisés [5]. Dans le but de déterminer l'influence des solvants sur la solubilité du chlorhydrate de metformine et de sélectionner les meilleurs solvants pour l'opération de cristallisation, un criblage de solvants, avec au départ 13 solvants de nature différente (tableau 2.1), est réalisé.

La température, seul paramètre dans cette étude, favorisant la dissolution ou la cristallisation des cristaux de MET.HCl, sera le paramètre clé. La méthode des ajouts successifs

décrite dans le deuxième chapitre (paragraphe 2.4.1) a été utilisée pour la détermination de solubilité.

La dissolution des cristaux de MET.HCl en solution est suivie à l'aide d'une caméra CCD par prises d'images en temps réel et à intervalles de temps réguliers. Les figures 3.2 et 3.3 montrent l'évolution la dissolution en fonction du temps à trois températures 20, 40 et 60 °C du MET.HCl respectivement dans l'eau (bon solvant) et dans le pentanol-1 (mauvais solvant), à titre d'exemples. Les autres figures qui permettent d'observer ou non la dissolution du MET.HCl dans les autres solvants sont présentées dans l'annexe C.

➤ **Dissolution de MET.HCl dans l'eau**

Dans la figure 3.2, les images (a), (c) et (e) représentent la dissolution de MET.HCl dans l'eau au moment du premier ajout de cristaux à 20 °C ainsi que les images de la même solution lorsqu'elle est portée à la température de 40 °C et à 60 °C respectivement ($t=0$). Tandis que les images (b), (d) et (f) montrent la dissolution des cristaux de la même solution avant le dernier ajout à 20 °C après 50 heures, à 40 °C après 77 heures et à 60 °C après 70 heures respectivement. Compte tenu de la dissolution rapide des cristaux de MET.HCl dans l'eau, les premiers ajouts de cristaux étaient de masses importantes supérieures à 5 mg. Cette figure montre qu'après chaque addition de cristaux, à n'importe quelle température, la solubilité est totale (cas 1 de la méthode des ajouts successifs) jusqu'à l'équilibre. Le suivi de ces images nous a permis de déterminer la solubilité par encadrement du MET.HCl dans l'eau, pour les trois températures étudiées (20, 40 et 60 °C) et de conclure que l'eau est un bon solvant pour ce principe actif.

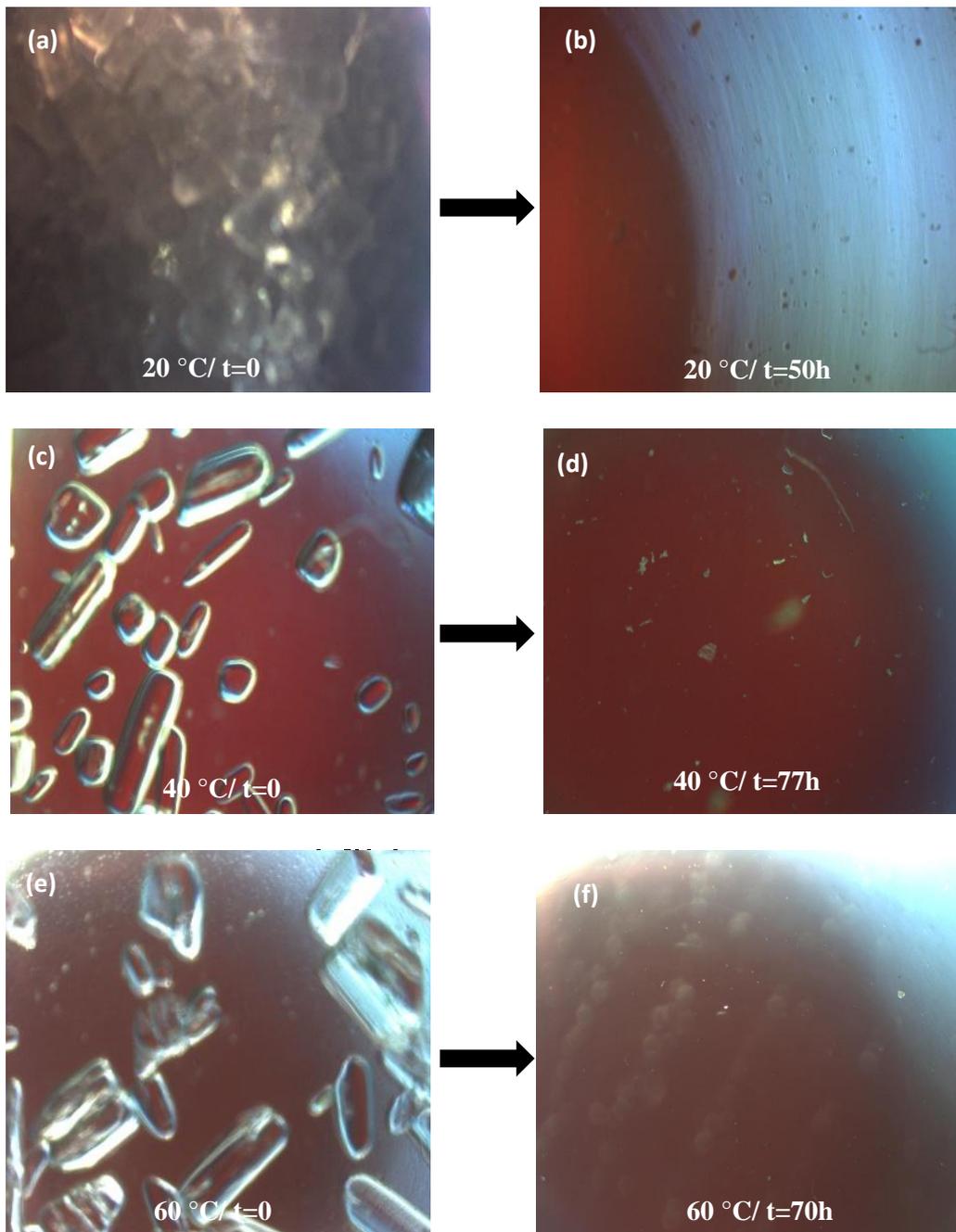


Figure 3.2 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans l'eau en fonction de la température

➤ **Dissolution du MET.HCl dans le pentanol-1**

Les images de la figure 3.3 montrent que les cristaux du MET.HCl ne se dissolvent ni à 20 °C (après 22 heures), ni à 40 °C (après 79 heures) ni à 60 °C (après 49 heures) dans le pentanol-1. La solubilité du MET.HCl, dans ce solvant, est donc très faible et inférieure à la masse initiale introduite $S < 5,2$ mg/mL. En conclusion à ces observations, le pentanol-1 constitue un mauvais solvant pour le produit étudié.

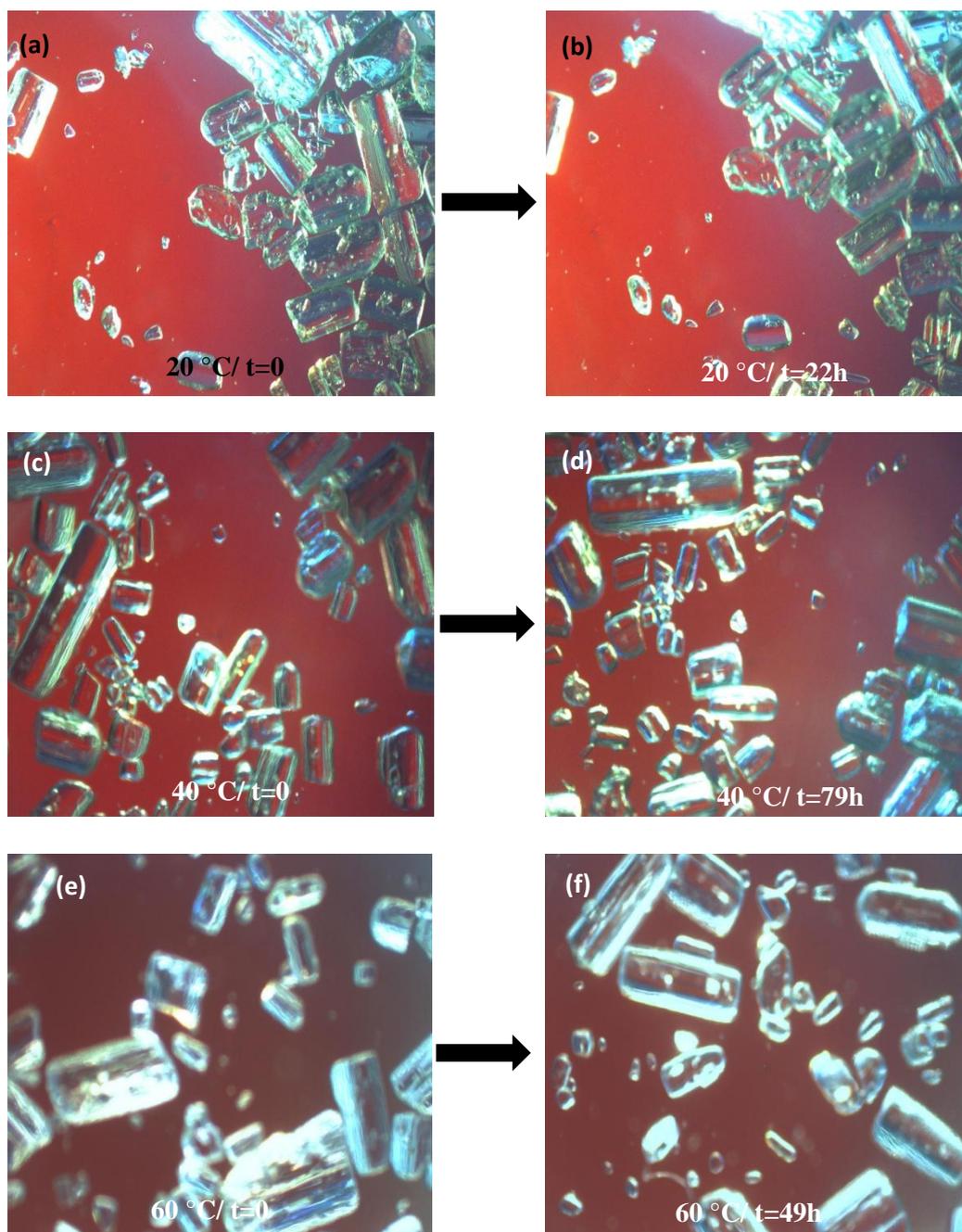


Figure 3.3 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans le pentanol-1 en fonction de la température

L'analyse de toutes les images ainsi obtenues par le criblage dans l'ensemble des solvants étudiés, nous permet de constater que le MET.HCl est bien soluble dans l'eau, DMSO, formamide, éthanol, éthylène glycol et méthanol tandis qu'il est particulièrement insoluble dans le dichlorométhane, pentanol-1, propanol-1, acétone, THF, toluène, et octanol-1. Dans ces derniers solvants, la solubilité étant très faible pour les trois températures étudiées, la masse du premier ajout de cristaux a dû être diminuée et est donc inférieure à 5 mg. Dans le cas particulier de l'éthanol, même si la solubilité du MET.HCl y est très faible, à la température de 20 °C, on remarque qu'elle augmente avec la température contrairement aux solvants précédents. Dans ce cas on a pu déterminer la solubilité à 30°C et à 54°C. Le tableau 3.1 montre les résultats expérimentaux de la solubilité S du MET.HCl en fonction de la température T qui nous permettent de tracer les courbes de solubilité dans les solvants purs considérés dans la figure 3.4. Ce graphe montre que la solubilité augmente généralement lorsque la température augmente.

Tableau 3.1 : Solubilités expérimentales du MET.HCl dans tous les solvants utilisés dans le criblage.

	T= 20 °C	T= 40 °C	T= 60 °C
Solvants	S (mg/mL)	S (mg/mL)	S (mg/mL)
Eau	484,12 < S < 495,54	651,64 < S < 680,86	720,14 < S < 998,98
Dichlorométhane	S < 1,15	□	□
Pentanol-1	S < 5,20	S < 5,20	S < 5,20
Propanol-1	S < 4,98	S < 4,98	S < 4,98
Acétone	S < 1,90	S < 1,90	□
DMSO	35,08 < S < 41,21	58,97 < S < 65,45	93,9 < S < 97,5
Ethanol	S < 1,90	1,9 < S < 4,32	4,32 < S < 7,44
Ethylène glycol	34,25 < S < 38,96	64,15 < S < 73,59	224,56 < S < 253,49
Formamide	90,98 < S < 96,33	145,56 < S < 158,68	356,04 < S < 439,50
Méthanol	40,73 < S < 46,86	64,36 < S < 70,79	105,92 < S < 118,80
THF	S < 5,86	S < 5,86	S < 5,86
Toluène	S < 1,91	S < 1,91	S < 1,91
Octanol-1	S < 2,60	S < 2,60	S < 2,60

□ : la température d'ébullition de solvants est inférieure à celle réglée pour le criblage.

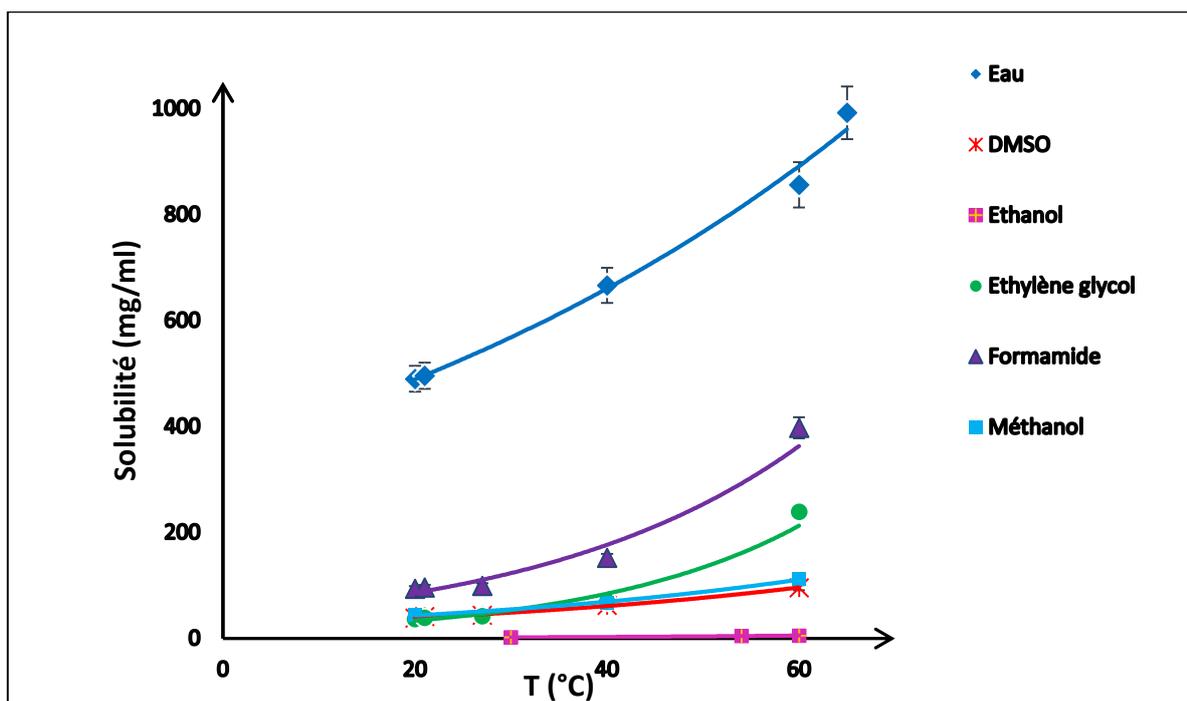


Figure 3.4 : Solubilité expérimentale du MET.HCl en fonction de la température dans les bons solvants.

Les flacons où les solvants utilisés ont des températures d'ébullition inférieures à celles du criblage, comme le dichlorométhane ($T_{eb} = 39,60 \text{ °C}$), acétone ($T_{eb} = 56,00 \text{ °C}$), méthanol ($T_{eb} = 64,70 \text{ °C}$) et THF ($T_{eb} = 66,00 \text{ °C}$), sont retirés du multi-puits juste avant d'arriver à leurs points d'ébullition respectifs. Ils sont ensuite replacés dans le multi-puits lorsque la température de ce dernier devient inférieure aux températures d'ébullition des solvants concernés.

On peut conclure à partir des tableaux 2.1, 3.1 et de la figure 3.4 que le MET.HCl est soluble dans les solvants polaires protiques, tandis qu'il est insoluble dans les solvants apolaires protiques ou apolaires aprotiques. Ceci s'explique par le fait que cette molécule est hautement polaire et qu'elle est par conséquent soluble dans les solvants polaires hormis le THF et l'acétone. "Un semblable dissout son semblable" [6]. On peut également constater que la solubilité du MET.HCl, dans les alcools, diminue lorsque la longueur de la chaîne carbonée de l'alcool augmente. Par exemple, la solubilité dans le méthanol est supérieure à la solubilité dans l'éthanol et dans le 1-propanol tandis que dans le pentanol-1, le MET.HCl devient quasiment insoluble. Cela est dû au fait que la polarité des alcools diminue quand la longueur de la chaîne alkyl augmente. Dans la pratique, la capacité des alcools à longue chaîne carbonée à former des liaisons hydrogène avec un ingrédient actif est réduite [7].

3.4 Nucléation

Après la détermination de la solubilité du MET.HCl dans les treize solvants de criblage, la nucléation du MET.HCl a été étudiée dans ces mêmes solvants.

Dans cette partie sont donc présentés les résultats concernant les températures de nucléation des différents systèmes MET.HCl-solvant. Parmi ces systèmes, il a été possible d'observer le phénomène de nucléation du MET.HCl dans l'eau, le DMSO, l'éthanol, le méthanol et le formamide. Pour l'eau, plusieurs concentrations initiales sont testées et les températures de nucléation sont déterminées après les programmes P1, P2 et P3 de la nucléation (figure 3.5.a). Ces trois programmes sont détaillés dans le chapitre 2, au paragraphe 2.4.2.

On a remarqué que la nucléation du MET.HCl dans le DMSO se produit à 23,8 °C (figure 3.5.b) et dans l'éthanol à 23 °C (figure 3.5.c) après le programme 2, tandis qu'à partir des deux solvants formamide et méthanol, la nucléation du MET.HCl se produit après un stockage de 12 heures dans la chambre froide (CF) à 5 °C (refroidissement rapide) figures 3.5.d et 3.5.e. Les autres solvants testés comme le dichlorométhane, pentanol-1, acétone, THF, toluène et octanol-1 n'ont pas généré de cristaux, et ce à cause de la très faible solubilité du MET.HCl dans ces milieux. Pour les systèmes à faible solubilité, les molécules de soluté sont séparées par des distances plus grandes et par un plus grand nombre de molécules de solvant. La probabilité pour que les molécules entrent en contact, pour former un nucléi, est alors plus faible, plus la solubilité est faible plus la nucléation devient difficile [8].

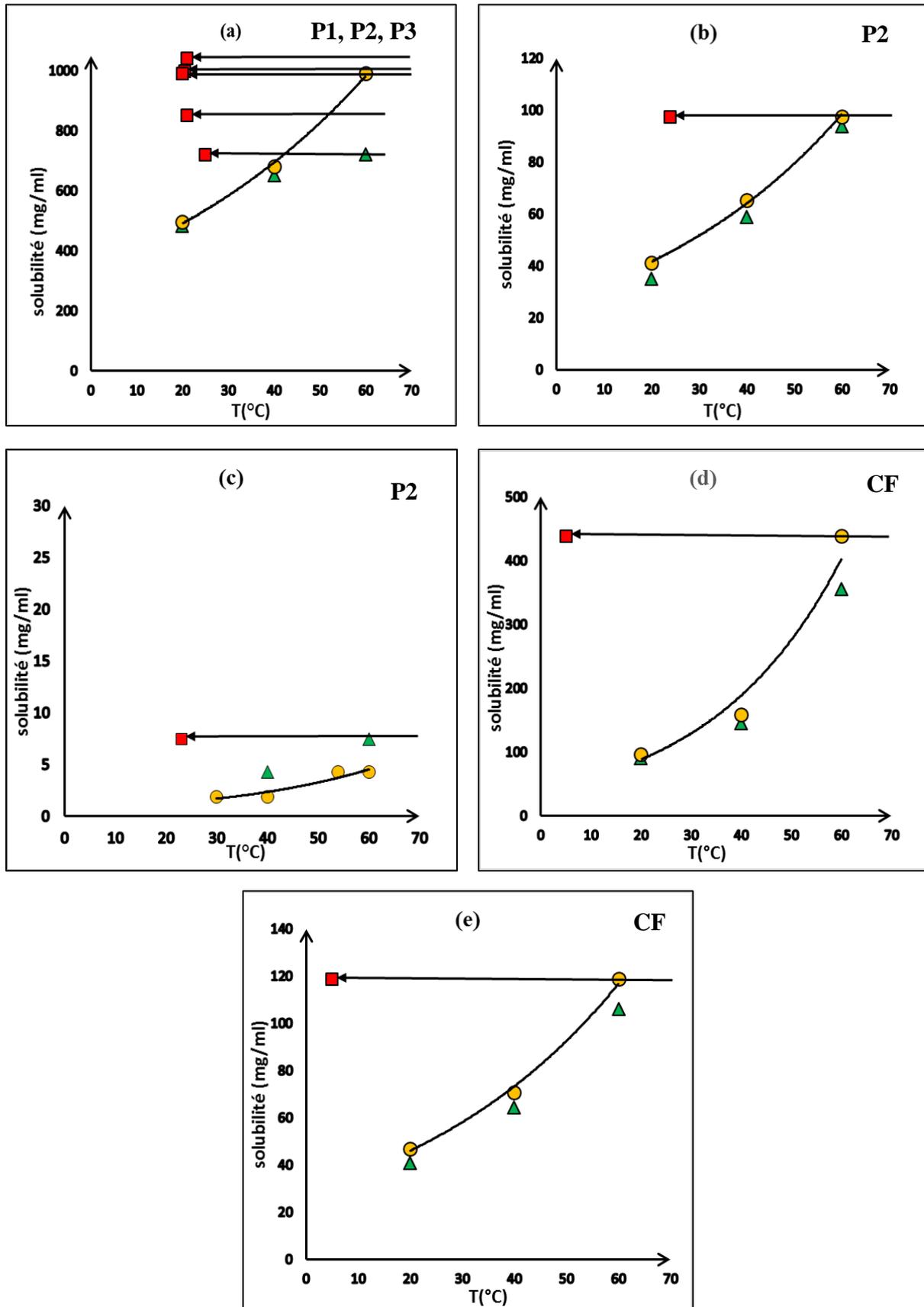


Figure 3.5 : Courbes de solubilité et points de nucléation (carré rouge) de MET.HCl dans (a) eau, (b) DMSO, (c) éthanol, (d) formamide et (e) méthanol.

3.5 Faciès cristallin et observations microscopiques

L'effet du solvant sur le faciès cristallin du MET.HCl est montré dans la figure 3.6. Les cristaux obtenus par cristallisation opérée par refroidissement simple dans les solvants : eau, formamide, éthanol et méthanol sont présentés dans la figure 3.6. On peut voir que les cristaux de MET.HCl obtenus à partir de l'eau (figure. 3.6.b) ont un faciès tabulaire similaire à celui des cristaux de MET.HCl pure (figure. 3.6.a) et le même que celui observé par Werner et al.[9]. Un mélange d'aiguilles et de baguettes est obtenu à partir de la cristallisation dans le formamide (figure. 3.6.e). Des cristaux sous forme de baguettes sont observés lors de la précipitation du MET.HCl dans le propanol-1 (figure 3.6.f), ce qui est en accord avec les observations de Shapiro et al.[10]. L'évolution de la précipitation de MET.HCl dans le propanol-1 est montrée en détails dans la figure 3.7.

Les cristaux produits lors de la cristallisation du MET.HCl dans les solvants comme l'éthanol (figure. 3.6.c) et le méthanol (figure. 3.6.d), ont un faciès en forme d'aiguilles, comme cela a déjà été observé par Hariharan et al.[11].

Plusieurs molécules organiques complexes possèdent des propriétés structurales anisotropiques, autrement dit, leur structure cristalline dépend de la direction. Ce qui conduit à la formation des cristaux aciculaires en forme d'aiguilles. Dans l'industrie chimique et pharmaceutique, ce faciès cristallin est généralement indésirable et pose problème dans les procédés en aval tels que la filtration et le séchage, en particulier lorsque le rapport entre la longueur interne du cristal et sa largeur devient élevé [12].

Les cristaux aciculaires, provenant le plus souvent de la formation de liaisons ioniques le long d'un seul axe du cristal, sont souvent observés dans le cas des sels de principes actifs pharmaceutiques. On peut donner une explication similaire aux molécules non ioniques formant des liaisons hydrogène le long d'un seul axe [13].

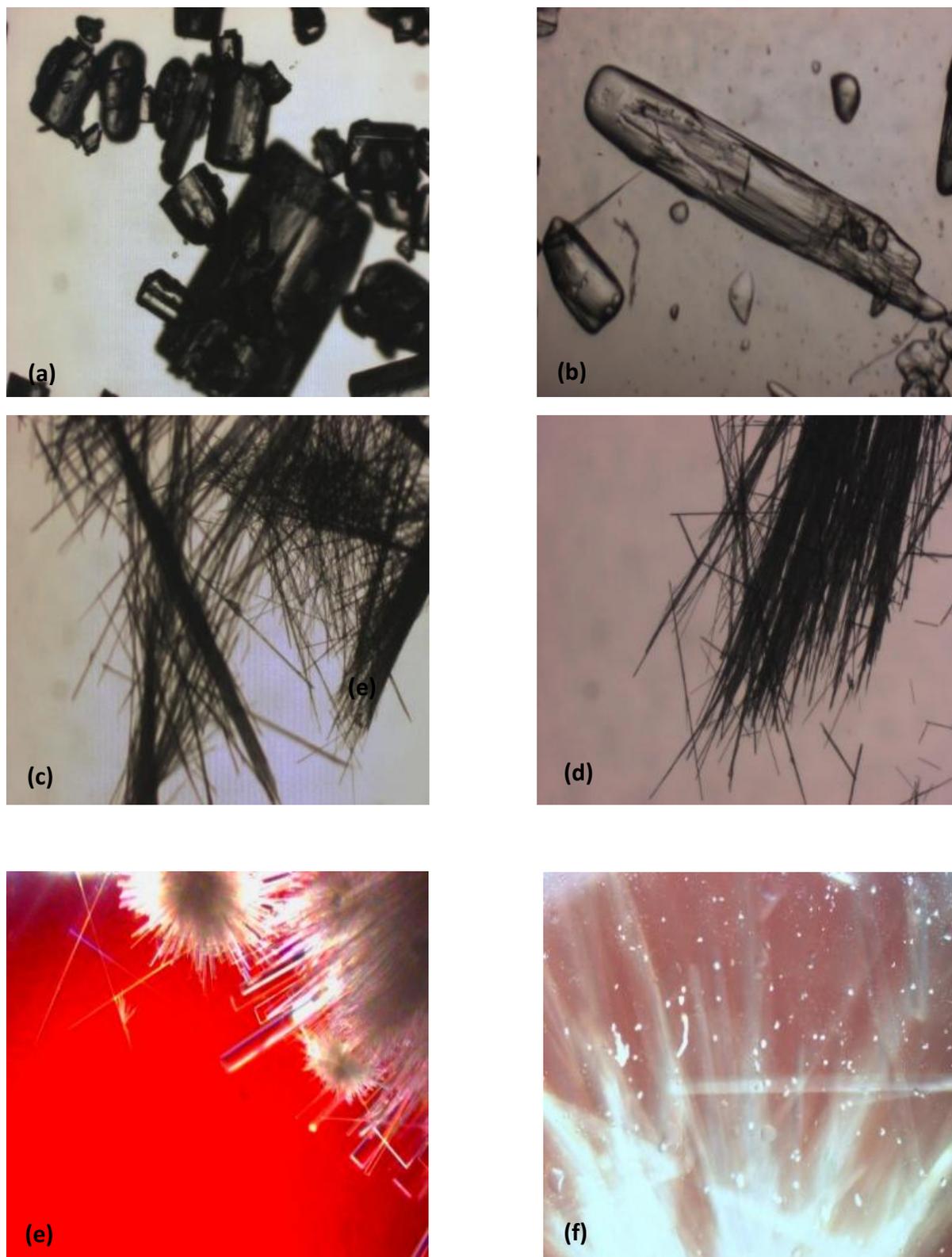


Figure 3.6 : Observation microscopique de (a) cristaux de MET.HCl pure, cristallisation de MET.HCl dans (b) eau, (c) éthanol, (d) méthanol, (e) formamide et la précipitation de MET.HCl dans (f) propanol-1

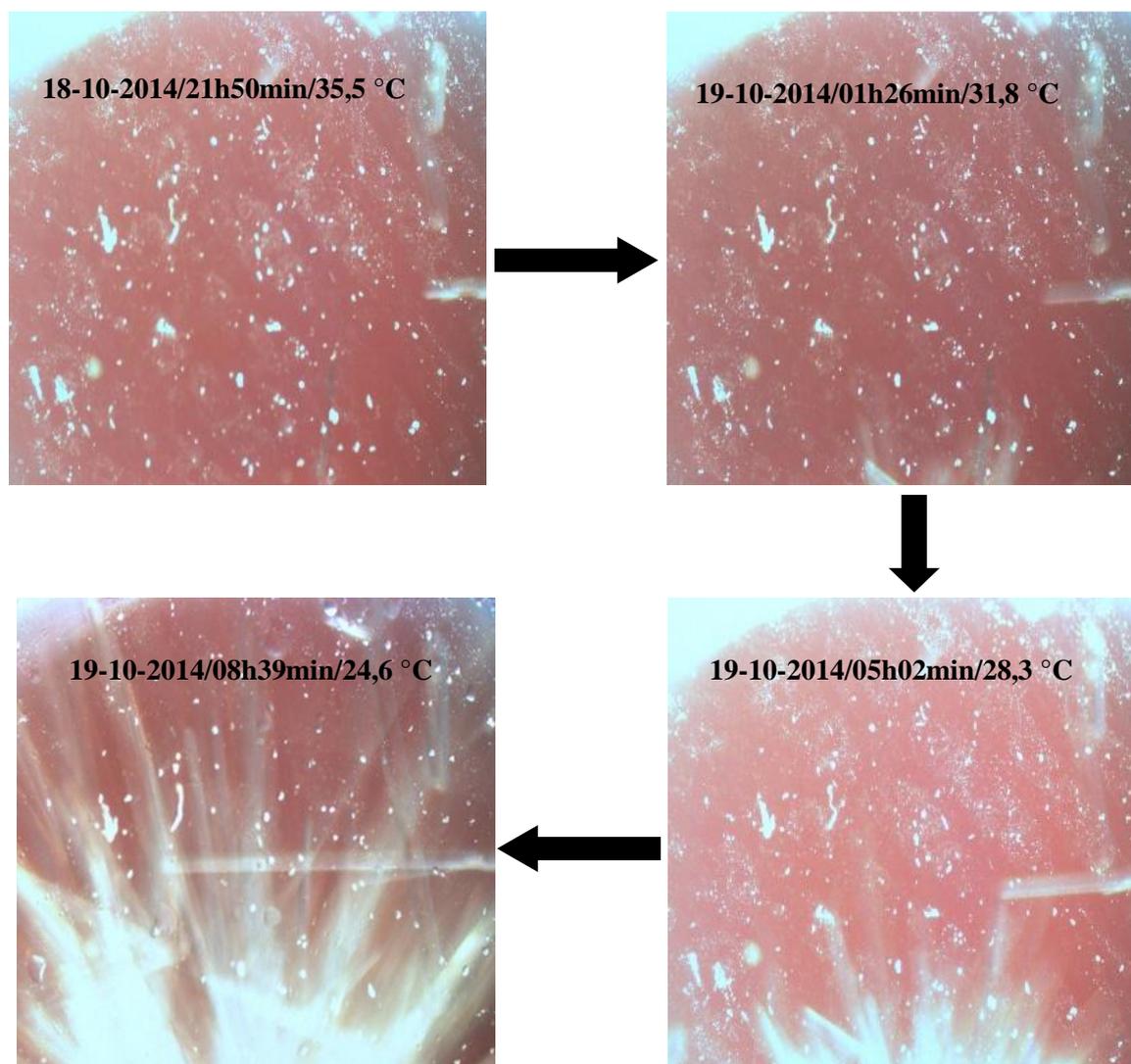


Figure 3.7 : Images microscopiques lors de la précipitation du MET.HCl dans le propanol-1

En outre, les interactions surface-solvant peuvent affecter différemment le taux de croissance des faces polaires en fonction des propriétés du solvant telles que la polarité, à l'origine de cette modification du faciès cristallin [14]. Toutefois, le rôle joué par les interactions de solvant dans l'amélioration ou l'inhibition de la croissance des cristaux n'est toujours pas complètement compris [15].

Les faciès cristallins obtenus dans cette étude dépendent à la fois de la nature du soluté et du solvant. Une croissance rapide dans une seule direction, observée dans le méthanol, l'éthanol et la formamide (croissance durant le processus de cristallisation par refroidissement), donne des cristaux en forme d'aiguilles et de baguettes. Par contre, une croissance lente, observée dans l'eau (nucléation durant le processus de cristallisation par refroidissement et croissance après 48 heures à température ambiante) génère des cristaux avec un faciès tabulaire. Dans le premier

cas, la croissance dans une seule direction peut être expliquée par la forte polarité et proticité des solvants comme le méthanol, l'éthanol et la formamide sur les faces de la cétimine présentant des liaisons hydrogène. Dans le deuxième cas, l'effet fortement hydrophile de l'eau sur la face de la molécule de metformine hydrochloride contenant le groupement HCl, en plus de son effet polaire, peut expliquer la croissance des cristaux dans différentes directions cristallographiques.

3.6 Caractérisation avec le microscope électronique à balayage

Les micrographes du MEB des cristaux de MET.HCl pur montrent un faciès cristallin prismatique (figure. 3.8.a), ce qui confirme l'observation de Moriyama et al.[16]. Les cristaux obtenus à partir de la cristallisation de MET.HCl dans l'eau (figure. 3.8.b), ont le même faciès cristallin que les cristaux de MET.HCl pur.

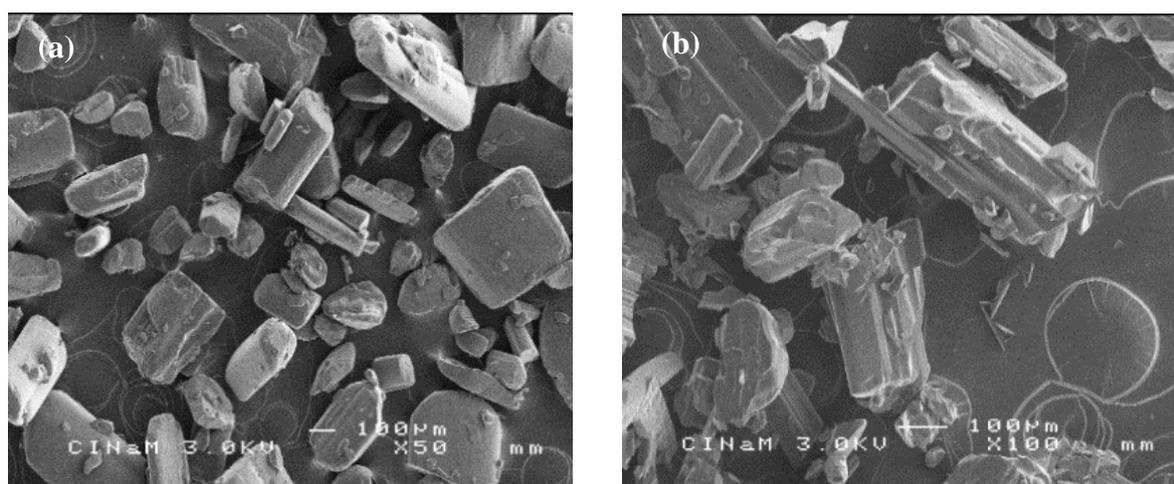


Figure 3.8 : Images MEB de (a) cristaux de MET.HCl pur (b) cristaux obtenus par cristallisation du MET.HCl dans l'eau.

3.7 Caractérisation par diffraction des Rayons X

Les pics de diffraction de rayons X sur poudre des cristaux de MET.HCl pur et de l'ensemble des cristaux obtenus par cristallisation, dans les différents solvants, sont présentés dans la figure 3.9. En comparant les pics obtenus avec ceux des formes polymorphes A et B de MET.HCl [11,17], il ressort que tous les diffractogrammes sont similaires à ceux du polymorphe A. Ainsi, tous les solvants utilisés dans cette étude donnent la même forme polymorphique A.

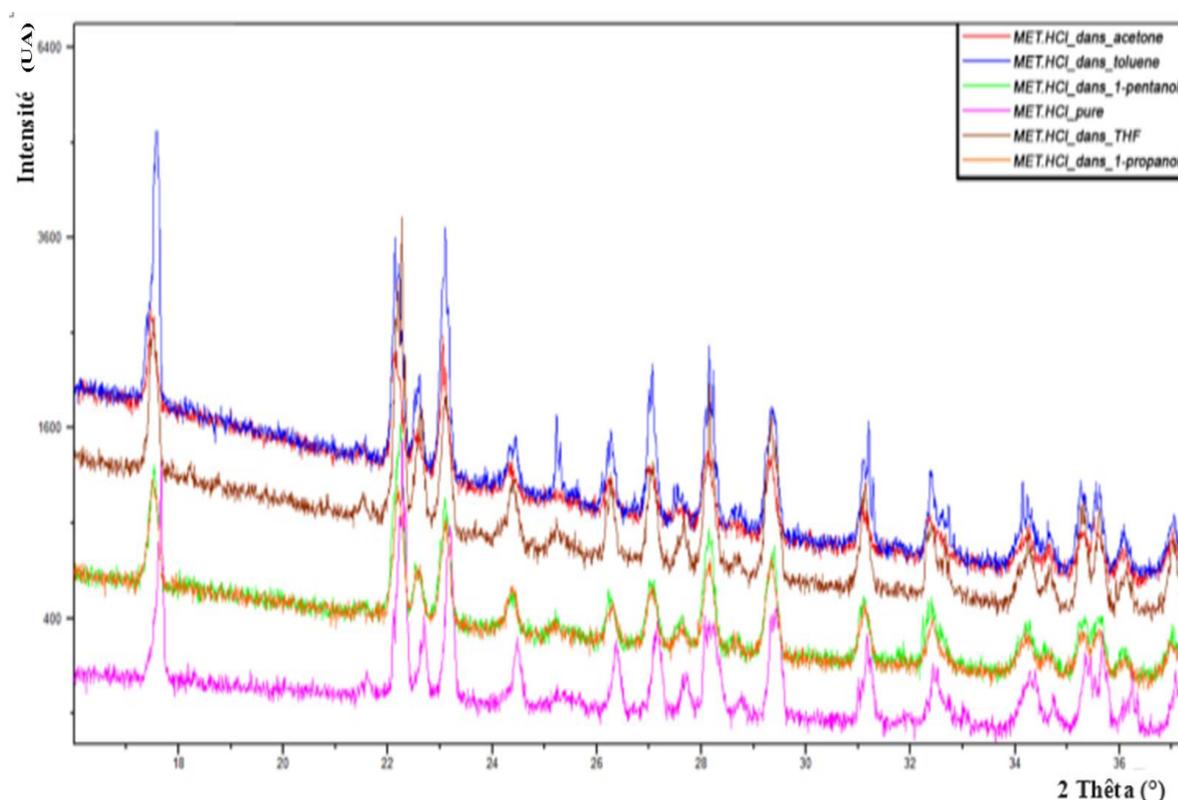


Figure 3.9 : Pics de diffraction de rayons X des cristaux obtenus par cristallisation en solution de MET.HCl dans l'acétone, toluène, 1-pentanol, THF et 1-propanol, comparés avec ceux du produit de départ.

3.8 Minimisation des milieux de cristallisation

Dans la cristallisation, un bon solvant est défini par une solubilité élevée ou modérée du soluté conduisant à un meilleur contrôle de la nucléation et de la croissance des cristaux [8]. Par contre, un mauvais solvant est défini par une faible solubilité inférieure à 1 mg / mL [18].

Selon ces définitions et le tableau 3.1 qui montre la solubilité du MET.HCl dans les différents solvants utilisés, le tableau 3.2 indique les bons solvants purs (carrés jaune), les mauvais solvants purs (carrés rouge), les bon co-solvants autrement dit les mélange binaires de bons solvants (carrés bleu), les mauvais co-solvants, mélanges binaires de mauvais solvants (carrés violet), et finalement les systèmes anti-solvants représentés par un mélange binaire d'un bon et d'un mauvais solvant (carrés vert).

Tableau 3.2 : solvants, co-solvants et systèmes d'anti-solvants pour MET.HCl.

	Eau	Dichlorométhane	pentanol-1	propanol-1	Acétone	DMSO	Ethanol	Ethylène glycol	Formamide	Méthanol	THF	Toluène	Octanol-1
Eau	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dichlorométhane	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pentanol-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Propanol-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Acétone	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DMSO	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ethanol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ethylène glycol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Formamide	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Méthanol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
THF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Toluène	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Octanol-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

On peut constater à travers le tableau 3.2, la présence de 6 bons solvants (carrés jaune), 15 bons co-solvants (carrés bleu) et 42 anti-solvants (carrés vert). Il y'a donc $6 + 15 + 42 = 63$ milieux de cristallisation « possibles » pour la cristallisation de MET.HCl.

Dans cette étude, on ne considère que les mélanges binaires 50/50 (%V) en volume. Ainsi, le nombre total des milieux de cristallisation "possibles" à cribler devrait augmenter drastiquement si différentes compositions de solvant de mélanges binaires et ternaires sont également prises en compte [19]. Dans la pratique, après la sélection du meilleur milieu de cristallisation, une procédure d'optimisation peut être appliquée pour affiner la composition en pourcentage des deux solvants du mélange.

Pour des raisons toxicologiques, il est nécessaire de réduire et limiter le nombre de solvants utilisés dans les procédés pharmaceutiques. Certains types de solvants de toxicité connue et dangereux pour l'environnement (benzène, hydrocarbures chlorés, ...) ne sont pas autorisés à être utilisés dans la fabrication de produits pharmaceutiques (classe 1) [4].

Les solvants de classe 2 sont également limités dans l'industrie pharmaceutique en raison de leur toxicité inhérente. Il y a également un réel besoin de remplacer certaines classes de

solvants par ceux qui ont un faible potentiel toxique (classe 3) [20]. Par conséquent, si on prend en considération seulement les solvants de la classe 3, le nombre de milieux de cristallisation "possibles" pour le MET.HCl, obtenu dans cette étude par le criblage initial de solvants, diminue de 63 à 18. Ces 18 milieux sont répartis de la manière suivante :

- 3 bons solvants : eau, DMSO et éthanol (carré jaune),
- 3 bons co-solvants (carré bleu)
- 12 systèmes d'anti-solvants (carré vert).

Le tableau 3.2 peut être, en définitive, réduit au tableau 3.3.

Tableau 3.3 : tableau réduit des milieux de cristallisation du MET.HCl : solvants, co-solvant et anti-solvants.

	Eau	Pentanol-1	Propanol-1	Acétone	DMSO	Ethanol	Octanol-1
Eau	■	■	■	■	■	■	■
Pentanol-1	■	■	■	■	■	■	■
Propanol-1	■	■	■	■	■	■	■
Acétone	■	■	■	■	■	■	■
DMSO	■	■	■	■	■	■	■
Ethanol	■	■	■	■	■	■	■
Octanol-1	■	■	■	■	■	■	■

3.9 Conclusion

Dans ce chapitre, une approche par criblage de solvant utilisant un dispositif multi-puits rapide et efficace, développé au laboratoire CINaM, a été utilisée avec succès pour étudier la cristallisation d'un principe actif pharmaceutique, le chlorhydrate de metformine. Des solvants, couvrant un large intervalle de polarité et de proticité, ont été utilisés pour le criblage initial du produit étudié. La solubilité dans 13 solvants a été mesurée. Six parmi les solvants utilisés, constituant de bons solvants pour le MET.HCl., ont été sélectionnés pour réaliser la cristallisation par refroidissement. Les températures de nucléation ont alors été déterminées et seuls cinq sur les six solvants sélectionnés ont généré des cristaux. Comme le faciès cristallin est fortement influencé par les conditions de cristallisation d'une part, et par les propriétés du solvant, d'autre part, des cristaux de MET.HCl avec différents faciès ont été obtenus. Ces

derniers ont été caractérisés par microscopie optique, microscopie électronique à balayage, DSC et diffraction des rayons X. Les résultats de cette caractérisation révèlent que tous les solvants utilisés donnent la même forme polymorphique A du chlorhydrate de metformine.

Par ailleurs, l'analyse des données de solubilité et de la toxicité des solvants nous a permis de réduire un ensemble de 63 milieux possibles de cristallisation identifiés, à 18 solvants, en utilisant uniquement des solvants de la classe 3. Cette réduction du nombre de milieux de cristallisation conduit à une diminution du nombre d'expériences et donc à un gain économique.

A l'issue de ce criblage de solvant, 5 solvants purs, incluant 3 solvants de la classe 3 ont été retenus. L'étude des conditions de cristallisation dans les 15 systèmes de solvants restants, mélanges binaires de solvants, permettrait de sélectionner le faciès cristallin le plus approprié pour les procédés en aval et de rechercher la possible formation de nouvelles formes polymorphes du composé.

Références chapitre 3

- [1] British Pharmacopeia, Volume I, Her Majesty's Stationery Office, London, 1993.
- [2] B.S. Barot, P.B. Parejiya, T.M. Patel, R.K. Parikh, M.C. Gohel, Development of directly compressible metformin hydrochloride by the spray-drying technique, *Acta Pharm.* 60 (2010) 165–175. doi:10.2478/v10007-010-0016-9.
- [3] P. Taulelle, *Étude de l'influence d'ajout d'additifs lors de la cristallisation de molécules pharmaceutiques*, Université Paul Cezanne, 2007.
- [4] S. Kojima, Impurities: guideline for residual solvents (Q3C), in: 4th Int. Conf. Harmon. Tech. Requir. Regist. Pharm., Brussels, Belgium, 1997.
- [5] D. Mangin, F. Puel, S. Veessler, Polymorphism in processes of crystallization in solution: A practical review, *Org. Process Res. Dev.* 13 (2009) 1241–1253. doi:10.1021/op900168f.
- [6] K. Williamson, K. Masters, *Macroscale and microscale organic experiments*, 6th Ed., Cengage Learning, 2011.
- [7] T. Aida, T. Aizawa, M. Kanakubo, H. Nanjo, Relation between volume expansion and hydrogen bond networks for CO₂-alcohol mixtures at 40°C, *J. Phys. Chem. B.* 114 (2010) 13628–13636. doi:10.1021/jp1017339.
- [8] N. Candoni, R. Grossier, Z. Hammadi, R. Morin, S. Veessler, Practical Physics Behind Growing Crystals of Biological Macromolecules, *Protein Pept. Lett.* 19 (2012) 714–724. doi:10.2174/092986612800793136.
- [9] E.A. Werner, J. Bell, The preparation of methylguanidine, and of BB-dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively, *J. Chem. Soc. Trans.* 121 (1922) 1790–1794. doi:10.1039/ct9222101790.
- [10] S.L. Shapiro, V.A. Parrino, E. Rogow, L. Freedman, Hypoglycemic agents. II. 1–3 arylbiguanides, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 3725–3728.
- [11] M. Hariharan, S.S. Rajan, R. Srinivasan, Structure of metformin hydrochloride, *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* 45 (1989) 911–913.

- doi:10.1107/S0108270188014246.
- [12] F. Puel, E. Verdurand, P. Taulelle, C. Bebon, D. Colson, J.P. Klein, et al., Crystallization mechanisms of acicular crystals, *J. Cryst. Growth.* 310 (2008) 110–115. doi:10.1016/j.jcrysgr.2007.10.006.
- [13] K. Gadamasetti, T. Braish, *Process chemistry in the pharmaceutical industry*, CRC Press, 2007.
- [14] S.M. Assaf, M.S. Khanfar, R. Obeidat, M. Sheikh-Salem, A.I. Arida, Effect of different organic solvents on crystal habit of mefenamic acid, *Jordan J. Pharm. Sci.* 2 (2010).
- [15] M. Lahav, L. Leiserowitz, The effect of solvent on crystal growth and morphology, *Chem. Eng. Sci.* 56 (2001) 2245–2253.
- [16] K. Moriyama, H. Onishi, H. Ota, Visualization of Primary Particles in a Tablet Based on Raman Crystal Orientation Mapping, *Pharm. Anal. Acta.* 6 (2015) 453. doi:10.4172/21532435.1000453.
- [17] S.L. Childs, L.J. Chyall, J.T. Dunlap, D.A. Coates, B.C. Stahly, G.P. Stahly, A metastable polymorph of metformin hydrochloride: Isolation and characterization using capillary crystallization and thermal microscopy techniques, *Cryst. Growth Des.* 4 (2004) 441–449. doi:10.1021/cg034243p.
- [18] R.A. Keraliya, T.G. Soni, V.T. Thakkar, T.R. Gandhi, Effect of solvent on crystal habit and dissolution behavior of tolbutamide by initial solvent screening, *Dissolution Technol.* 17 (2010) 16–21.
- [19] M.L. Peterson, S.L. Morissette, C. McNulty, A. Goldsweig, P. Shaw, M. LeQuesne, et al., Iterative high-throughput polymorphism studies on acetaminophen and an experimentally derived structure for form III, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 10958–10959. doi:10.1021/ja020751w.
- [20] Committee for Human Medicinal Products, ICH guideline Q3C (R5) on impurities: Guideline for Residual Solvents, in: *Int. Conf. Harmon. Tech. Requir. Regist. Pharm. Hum. Use*, 2015: p. 24.

CHAPITRE 4 :

Modélisation

[4.1 Introduction](#)

[4.2 Le modèle NRTL-SAC](#)

[4.2.1 Estimation des paramètres moléculaires X, Y-, Y+, Z du soluté](#)

[4.2.1.a Méthodologie](#)

[4.2.1.b Présentation du code de calcul](#)

[4.2.2 Estimation de la solubilité par le modèle NRTL-SAC](#)

[4.3 Le modèle NRTL](#)

[4.4 Résultats de la modélisation](#)

[4.4.1 Résultats de l'estimation des paramètres du modèle NRTL-SAC](#)

[4.4.2 Résultats de l'estimation des paramètres du modèle NRTL](#)

[4.4.3 Résultats de modélisation par NRTL et NRTL-SAC](#)

[4.4.3.a Dans les mauvais solvants](#)

[4.4.3.b Dans les bons solvants](#)

[4.5 Conclusion](#)

Chapitre 4 Modélisation de la solubilité

4.1 Introduction

La solubilité joue un rôle fondamental dans l'opération de cristallisation. Les données expérimentales de solubilité dans le secteur pharmaceutique sont souvent limitées en raison du coût et de l'indisponibilité des produits en phase de développement. Une première méthode qui consiste à utiliser le criblage de solvants, étudiée au troisième chapitre, permet de minimiser ces paramètres. Une autre approche, rapide et peu coûteuse, consiste à utiliser la modélisation thermodynamique pour estimer cette grandeur. Dans ce travail, deux modèles thermodynamiques semi-prédictifs ont été sélectionnés pour l'estimation de la solubilité : les modèles NRTL et NRTL-SAC.

Dans une première partie de ce chapitre, on présente l'algorithme de calcul pour chaque modèle. Ensuite, les résultats seront présentés et analysés. Enfin, en dernière partie, une comparaison entre les résultats de la modélisation et expérimentaux est présentée.

4.2 Le modèle NRTL-SAC

4.2.1 Estimation des paramètres moléculaires X , Y^- , Y^+ , Z du soluté

4.2.1.a Méthodologie

L'étape préliminaire au calcul de la solubilité par le modèle NRTL-SAC, consiste à estimer les segments hydrophile (Z), polaire attractif (Y^-), polaire répulsif (Y^+) et hydrophobe (X) de la molécule étudiée. Ces derniers peuvent être obtenus par régression des données expérimentales de la solubilité du MET.HCl dans au moins quatre solvants à une température donnée, généralement la température standard 293 K. Il est important de noter qu'un seul point de solubilité, à température ambiante, est pris en considération pour chaque solvant. Les valeurs en X , Y^- , Y^+ et Z ont une réelle influence sur les prédictions du modèle et elles dépendent du choix des données expérimentales qui servent à les établir. Un choix de données différentes donnera un quadruplet différent [1].

Aussi, pour obtenir le quadruplet (X, Y⁻, Y⁺, Z) du MET.HCl, nécessaire à l'estimation de sa solubilité, un groupe de quatre solvants a été choisi : DMSO, formamide, méthanol et éthylène glycol. Les segments de solvants les plus récents sont disponibles dans la littérature[2]. Ceux concernant les solvants utilisés dans le cadre de cette étude sont donnés dans le tableau 4.1.

Tableau 4.1 : Paramètres (Segments) NRTL-SAC des solvants.

Solvant	X	Y ⁻	Y ⁺	Z	Nature du Solvant
Eau	0	0	0	1	Hydrophile
Dichlorométhane	0,459	0	0,427	0,038	hydrophobe/polaire
Pentanol-1	0,458	0,024	0	0,491	hydrophobe/hydrophile
Propanol-1	0,374	0,013	0	0,53	hydrophobe/hydrophile
Acétone	0,131	0,109	0,513	0	hydrophobe/polaire
DMSO	0	1,114	0	0	Polaire
Ethanol	0,251	0,03	0	0,63	hydrophobe/hydrophile
Ethylène glycol	0	0,343	0	0,852	hydrophobe/hydrophile
formamide	0	0,089	0,341	0,252	Polaire
Méthanol	0,09	0,139	0	0,594	hydrophobe/hydrophile
tétrahydrofurane	0,235	0,04	0,32	0	hydrophobe/polaire
Toluène	0,604	0	0,304	0	hydrophobe/polaire
Octanol-1	0,867	0	0	0,534	hydrophobe/hydrophile

Les valeurs des segments des autres solvants, disponibles dans la littérature, sont répertoriées dans une base de données de 139 solvants en annexe A.

Les segments du soluté peuvent être obtenus par régression, si on connaît, outre les segments des solvants, les propriétés thermodynamiques du MET.HCl (ΔH_{fus} et T_{fus}), la température du système $T_{\text{sys}} = 293$ K ainsi que les fractions molaires dans chaque solvant. La méthode de régression consiste à minimiser la fonction objective donnée par l'équation (4.1) :

$$FO_1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\gamma_{exp} - \gamma_{cal}}{\gamma_{exp}} \right| \quad (4.1)$$

γ_{exp} et γ_{cal} sont les coefficients d'activités expérimentaux et prédits respectivement,

n est le nombre de points utilisés dans la régression.

Nous avons appliqué, pour ce calcul, quatre contraintes $(X, Y^-, Y^+, Z) \geq 0$ pour que les valeurs des segments du soluté soit positives. L'organigramme d'estimation des paramètres moléculaires (X, Y⁻, Y⁺, Z) du MET.HCl est donné en figure 4.1.

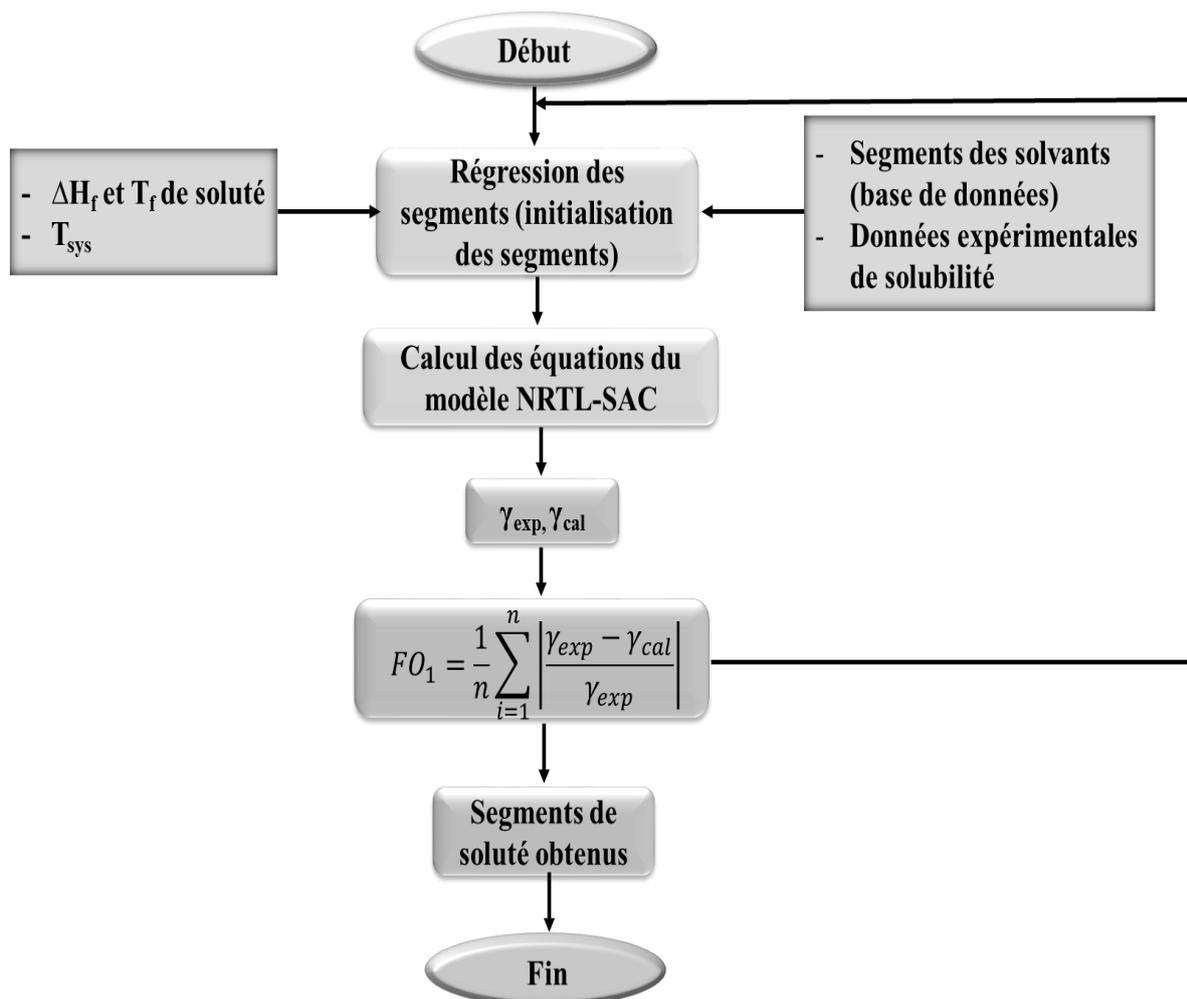


Figure 4.1 : Organigramme d'estimation des paramètres du modèle NRTL-SAC

4.2.1.b Présentation du code de calcul

Dans cette étude, l'estimation des paramètres moléculaires (X , Y^- , Y^+ , Z) du modèle NRTL-SAC a été implémentée en langage Visual Basic pour Applications (VBA) sous la plateforme d'Excel. Nous avons utilisé le solveur d'Excel comme outil d'optimisation pour trouver le minimum de la fonction objective FO_1 donnée par l'équation 4.1, en faisant varier les valeurs de $(\gamma_{exp} - \gamma_{cal})/\gamma_{exp}$. Cette optimisation s'effectue au moyen d'un processus itératif, à partir de valeurs initiales des quatre segments (X , Y^- , Y^+ , Z). La figure 4.2 donne un aperçu du code développé sous VBA pour la régression des segments du soluté.

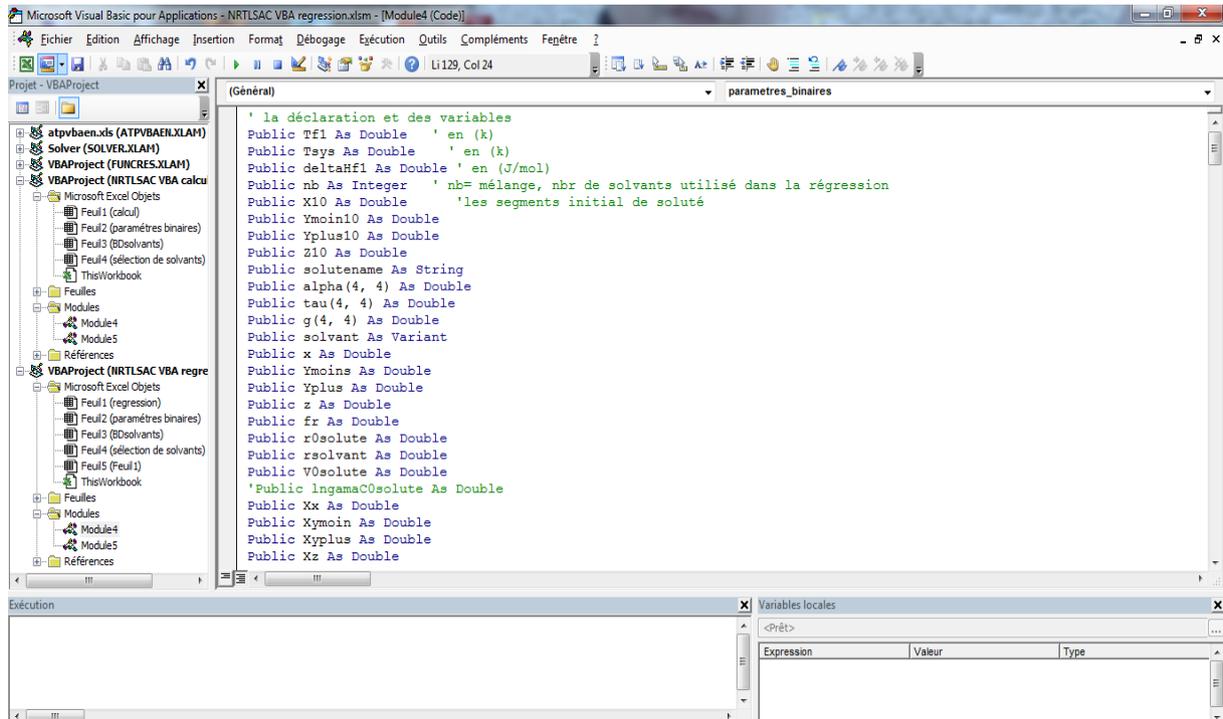


Figure 4.2 : Aperçu du code VBA pour l'estimation des segments

Les figures 4.3 et 4.4 illustrent quelques étapes et fenêtres du programme de régression des segments du modèle NRTL-SAC (introduction des propriétés thermodynamiques du MET.HCl et initialisation des segments).

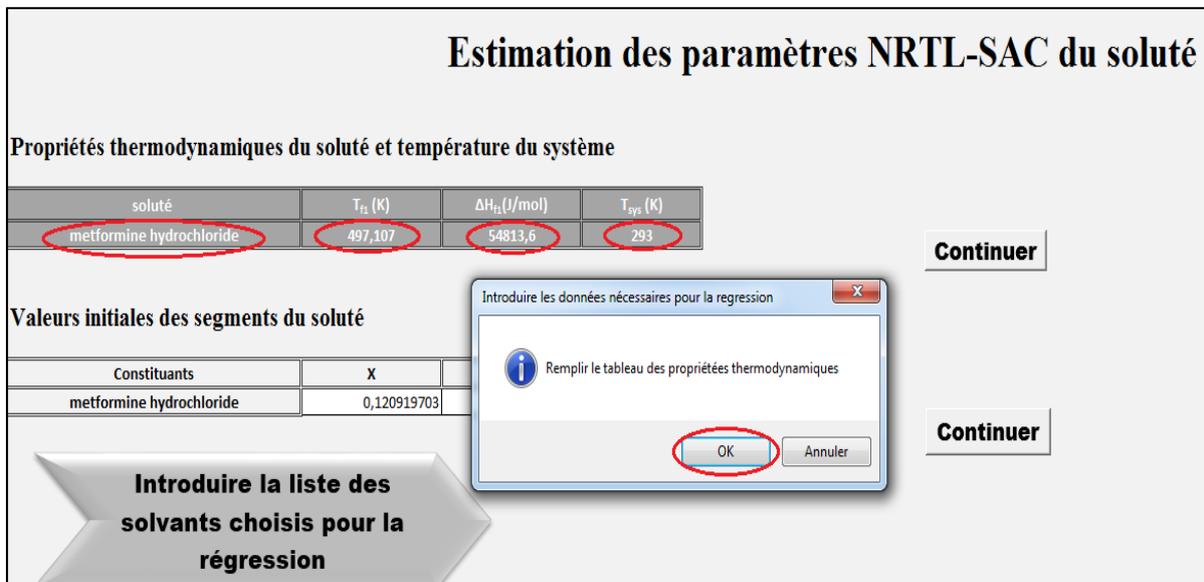


Figure 4.3 : Interface du code, nomination du composé à étudier et introduction de ses propriétés

Estimation des paramètres NRTL-SAC du soluté

Propriétés thermodynamiques du soluté et température du système

soluté	T_{fi} (K)
metformine hydrochloride	497,107

Valeurs initiales des segments du soluté

Constituants	X	Y-	Y+	Z
metformine hydrochloride	1	1	1	1

Microsoft Excel

Introduire les valeurs initiales des segments du soluté pour la régression

OK

Continuer

Continuer

Introduire la liste des solvants choisis pour la régression

Figure 4.4 : Initialisation des segments du soluté

Cette interface (figure 4.5) permet la liaison entre la feuille d'estimation et la base de données des solvants. Elle contient une liste déroulante qui permet la sélection des solvants et l'extraction de ses données à partir de la base de données disponible dans le même classeur Excel (figure 4.6). Cette base contient le nom, les segments, le numéro CAS, la nature et la classe toxicologique de 139 solvants.

saisie des solvants

Solvant	<input type="text" value="eau"/>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; border-radius: 10px;"> <p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold; border: 1px solid red; border-radius: 50%; padding: 5px; display: inline-block;">Nouveau</p> <p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold; border: 1px solid red; border-radius: 50%; padding: 5px; display: inline-block; margin-top: 10px;">Enregistrer</p> <p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold; border: 1px solid gray; border-radius: 10px; padding: 5px; display: inline-block; margin-top: 10px;">Retour</p> </div>
X	<input type="text" value="0"/>	
Y-	<input type="text" value="0"/>	
Y+	<input type="text" value="0"/>	
Z	<input type="text" value="1"/>	
fraction molaire	<input type="text" value="0,0506"/>	

Figure 4.5 : Interface de sélection de solvants

Solvants	X	Y-	Y+	Z	cas Nbr	nature de solvant	Classe
1-pentanol	0,474	0,223	0,426	0,248	71-41-0	hydrophobique/hydrophilique	3
1-propanol	0,375	0,03	0	0,511	71-23-8	hydrophobique/hydrophilique	3
1-octanol	0,766	0,032	0,624	0,335	111-87-5	hydrophobique/hydrophilique	2
1-chlorobutane	0,609	0,039	0,309	0	109-69-3	hydrophobique/polaire	
1,1-dichloroethane	0,502	0	0,514	0,032	75-34-3	hydrophobique/polaire	
1,1-dichloroethylene	0,529	0	0,691	0	75-35-4	hydrophobique/polaire	1
1,1,1-trichloroethane	0,548	0	0,287	0	71-55-6	hydrophobique/polaire	1
1,2-dichloroethane	0,394	0	0,691	0	107-06-2	hydrophobique/polaire	1
1,2-dichloroethylene	0,188	0	0,832	0			2
1,2-dimethoxyethane	0,081	0,194	0,858	0	110-71-4	hydrophobique/polaire	
1,2-dichlorobenzene	0,407	0,146	0,069	0,181	95-50-1	hydrophobique/polaire	
1,2-propanediol	0,058	0	0,184	0,841	57-55-6	hydrophobique/hydrophilique	1
1,2,3,4-tetrahydronaphthalene	0,443	0,555	0	0	119-64-2	hydrophobique/polaire	
1,4-dioxane	0,154	0,086	0,401	0	123-91-1	hydrophobique/polaire	2
2-butanol	0,335	0,082	0	0,355	78-92-2	hydrophobique/hydrophilique	3
2-ethoxyethanol	0,071	0,318	0	0,237	110-80-5	hydrophobique/hydrophilique	
2-ethylhexanol	0,534	0	0,558	0,209	104-76-7	hydrophobique/hydrophilique	
2-methoxyethanol	0,052	0,043	0,251	0,56	109-86-4	hydrophobique/hydrophilique	2
2-hexanone	0,673	0,224	0,469	0	591-78-6	hydrophobique/polaire	
2-methyl-2-butanol	0,388	0,482	0	0,203	75-85-4	hydrophobique/hydrophilique	2
2-methylpentane	0,829	0	0	0	107-83-5	hydrophobique	1
2-methyltetrahydrofurane	0,353	0,061	0,257	0	96-47-9	hydrophobique/polaire	1

Base de données solvants

Figure 4.6 : Base de données incluant 139 solvants

Les résultats typiques d’une régression avant optimisation sont présentés dans la figure (4.7).

Introduire la liste des solvants choisis pour la régression

Modifier les données

Liste des solvants choisis pour la régression et fraction molaire du soluté dans chaque solvant

Solvants	X	Y-	Y+	Z	fraction molaire	yexp	yca	erreurgama
dimethyl sulfoxide	0,532	2,89	0	0	0,0161	0,006037	0,129493	20,45169547
ethylene glycol	0	0,141	0	0,338	0,0122	0,007966	0,119443	13,99373525
formamide	0	0,089	0,341	0,252	0,022	0,004418	0,134632	29,47611662
methanol	0,088	0,149	0,027	0,562	0,0106	0,009169	0,3028	32,02563831

fo

2398,679641

Figure 4.7 : Résultats typiques d’une régression avant optimisation

4.2.2 Estimation de la solubilité par le modèle NRTL-SAC

Une fois les segments (X, Y⁻, Y⁺, Z) du MET.HCl connus, sa solubilité peut être prédite à n’importe quelle température et dans n’importe quel solvant. Les segments obtenus par régression, les segments des solvants, les propriétés de fusion (ΔH_{fus} et T_{fus}) du MET.HCl, la température du système et les fractions molaires du MET.HCl dans chaque solvant (X_{exp}) sont

les paramètres nécessaires pour l'étape de prédiction. Cette dernière utilise le même programme que l'étape de régression mais une fonction objective différente donnée par l'équation 4.2 :

$$FO_2 = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (X_{exp} - X_{pred})^2 \quad (4.2)$$

Nous avons appliqué la contrainte $0 \leq X_{exp} \leq 1$ lors de l'étape d'optimisation pour le calcul des fractions molaires prédites. L'organigramme d'estimation de la solubilité du MET.HCl est présenté dans la figure 4.8.

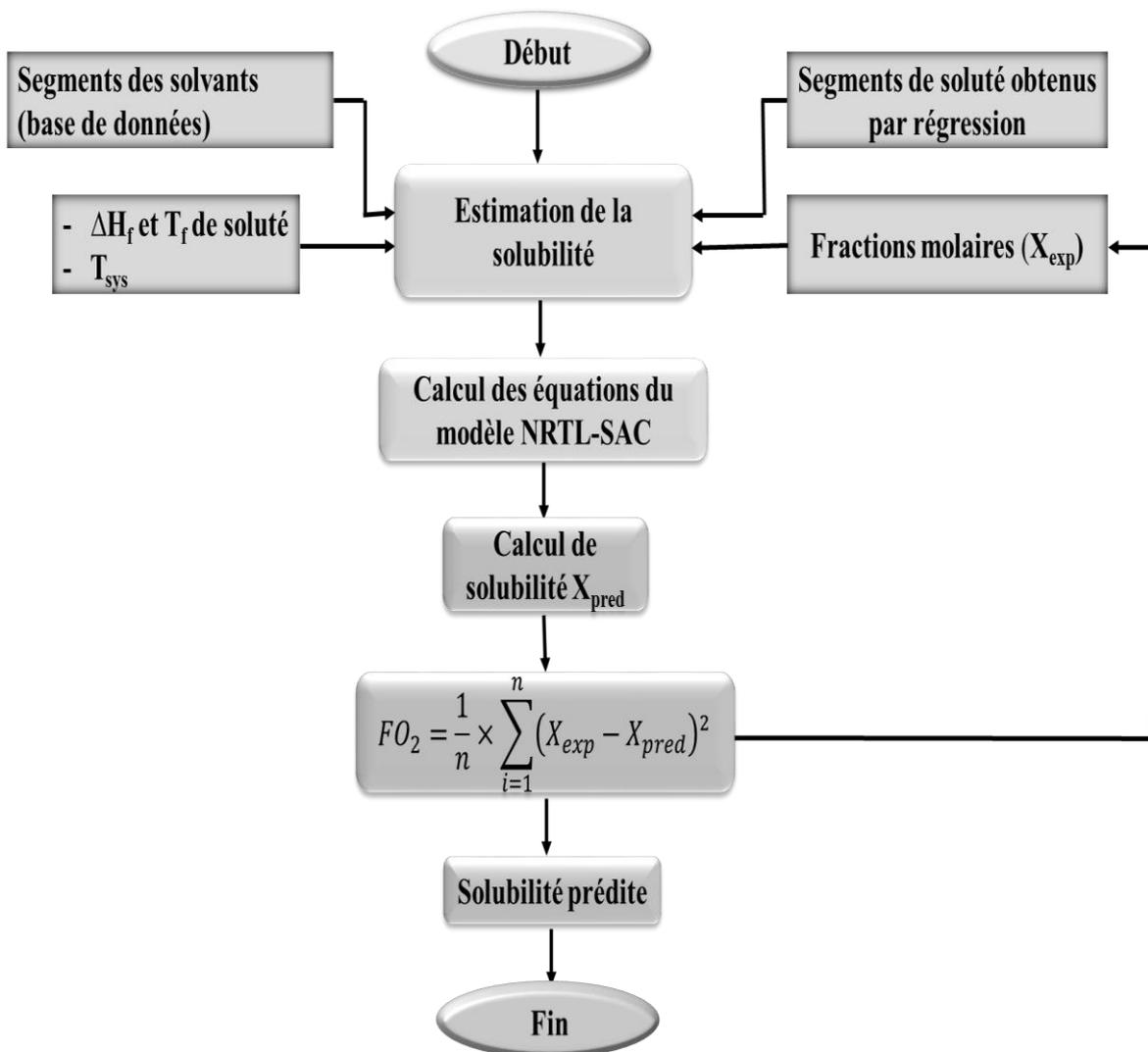


Figure 4.8 : Organigramme d'estimation de la solubilité avec le modèle NRTL-SAC

4.3 Le modèle NRTL

Pour estimer la solubilité du MET.HCl par le modèle NRTL, il est nécessaire de déterminer au préalable les paramètres d'interaction binaires entre le soluté et le solvant utilisé. Pour cela, des données de solubilité expérimentales à différentes températures sont nécessaires. L'estimation de ces paramètres, implémentée dans le langage Matlab 2010, consiste à minimiser la fonction objective donnée par l'équation 4.3. Les valeurs des propriétés thermodynamiques de fusion du soluté (ΔH_{fus} et T_{fus}) et la valeur du paramètre de distribution non aléatoire α_{ij} doivent être par ailleurs connues. Pour ce dernier la valeur de 0,3 est communément utilisée pour les équilibres liquide-solide.

$$FO_3 = \sum_{i=1}^n (\gamma_{\text{exp}} - \gamma_{\text{cal}})^2 \quad (4.3)$$

L'organigramme du programme utilisé pour l'estimation des paramètres d'interaction binaires A et B du MET.HCl et de la solubilité est montré dans la figure 4.9.

Lorsque ces paramètres sont déterminés, ils peuvent être ensuite utilisés pour l'estimation du coefficient d'activité et la corrélation de la solubilité du soluté à la température.

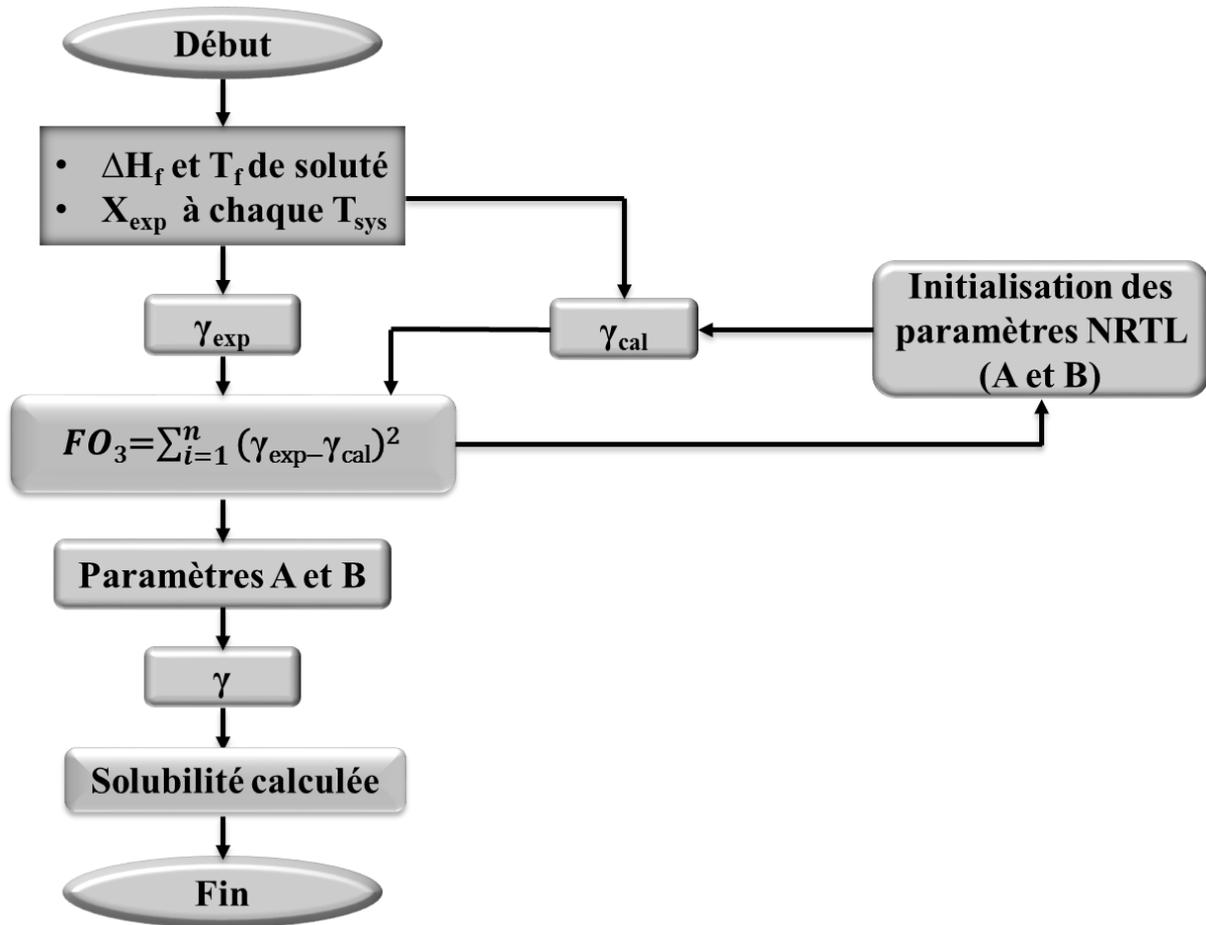


Figure 4.9 : Organigramme d'estimation des paramètres du modèle NRTL et de la solubilité

4.4 Résultats de la modélisation

4.4.1 Résultats de l'estimation des paramètres du modèle NRTL-SAC

La régression des données expérimentales à la température 293 K nous a permis d'estimer le quadruplet de paramètres du modèle NRTL-SAC. L'écart relatif moyen absolu ERMA (AARD), représentant la déviation entre les solubilités prédites par le modèle NRTL-SAC et les solubilités expérimentales, est défini par l'équation 4.4 :

$$ERMA = \frac{1}{n} \sum_i \left| \frac{x_i^{pred} - x_i^{exp}}{x_i^{exp}} \right| \quad (4.4)$$

n est le nombre de points utilisés dans la régression, i est l'indice du solvant, x_i^{exp} et x_i^{pred} sont respectivement la fraction molaire du MET.HCl expérimentale et prédite avec le modèle NRTL-SAC, dans le solvant i .

Les valeurs de quadruplet (X, Y⁻, Y⁺, Z) du MET.HCl ainsi que l'écart relatif moyen absolu (ERMA) sont donnés dans le tableau 4.2.

Tableau 4.2 : Segments conceptuels du modèle NRTL-SAC du MET.HCl et écart relatif moyen absolu.

Molécule	X	Y ⁻	Y ⁺	Z	ERMA
MET.HCl	0	1,371	0,750	7,399	0,471

Les segments conceptuels du principe actif étudié, obtenus par régression, montrent que :

- la molécule de MET.HCl a un comportement hautement hydrophile ($Z = 7,399$). Ce comportement hydrophile peut être expliqué par la présence du groupement HCl et/ou par la présence des trois groupements amines (primaire, secondaire et tertiaire) puisqu'un segment hydrophile représente les surfaces moléculaires polaires qui ont tendance à former une liaison hydrogène. Ce type de segment est présent dans les molécules telles que les amines [2]. Par ailleurs, il facilite la dissolution dans l'eau.
- La molécule est totalement hydrophobe ($X = 0$).
- La molécule présente un comportement polaire-attracteur, car le segment polaire attracteur Y⁻ (1,371) est supérieur au segment polaire répulsif Y⁺ (0,750), ce qui favorise la solubilité du MET.HCl dans les solvants hydrophiles comme l'eau et empêche sa solubilité dans les solvants hydrophobes comme le toluène[3]. Cet aspect polaire attracteur du MET.HCl explique également sa solubilité dans les solvants polaires attracteurs comme le DMSO et son insolubilité dans les solvants polaires répulsifs comme l'acétone et THF[3] par le principe « un semblable dissout son semblable » [4].

4.4.2 Résultats de l'estimation des paramètres du modèle NRTL

Les paramètres d'interaction binaires A et B, correspondant aux paramètres τ_{ij} et τ_{ji} du modèle NRTL (paragraphe 1.4.1.b) où i représente le soluté MET.HCl et j le solvant (eau, DMSO, éthylène glycol, formamide, méthanol et éthanol), sont présentés dans le tableau 4.3.

Tableau 4.3 : Paramètres du modèle NRTL du mélange MET.HCl-Solvant.

Solvant	A	B
Eau	-9628,4	3910,1
Diméthyle sulfoxyde	-7931	6438,4
Ethylène glycol	6413	-14116
Formamide	-2308,4	-9569,8
Méthanol	-8346,9	10831
Ethanol	-9593,8	27958

Ces paramètres peuvent être utilisés pour corrélérer les données de solubilité du MET.HCl à n'importe quelle température.

4.4.3 Résultats de modélisation par NRTL et NRTL-SAC

Les valeurs des segments du MET.HCl, obtenues par régression, permettent d'estimer à l'aide du modèle NRTL-SAC la solubilité dans tous les solvants de criblage sur tout l'intervalle de température [20-60 °C].

4.4.3.a Dans les mauvais solvants

Le tableau 4.4 montre une comparaison entre les solubilités expérimentales du MET.HCl et les solubilités calculées par le modèle NRTL-SAC, dans les mauvais solvants.

Tableau 4.4 : Solubilités expérimentales et prédites (en fraction molaire) du MET.HCl dans les mauvais solvants.

Solvants	T= 20°C		T= 40°C		T= 60°C	
	X _{exp}	X _{NRTLSAC}	X _{exp}	X _{NRTLSAC}	X _{exp}	X _{NRTLSAC}
Dichlorométhane	X < 0,0004	9,95E-15	/	/	/	/
Pentanol-1	X < 0,0034	1,77E-05	X < 0,0034	7,46E-05	X < 0,0034	0,000264
Propanol-1	X < 0,0022	0,000135	X < 0,0022	0,000562	X < 0,0022	0,001908
Acétone	X < 0,0008	6,54E-07	X < 0,0008	2,75E-06	X < 0,0008	/
THF	X < 0,0028	8,27E-10	X < 0,0028	3,48E-09	X < 0,0028	1,23E-08
Toluène	X < 0,0012	4,43E-20	X < 0,0012	1,86E-19	X < 0,0012	6,61E-19
Octanol-1	X < 0,0025	7,21E-08	X < 0,0025	3,04E-07	X < 0,0025	1,08E-06

/ : la température d'ébullition du solvant est inférieure à celle réglée pour le criblage.

D'après le tableau 4.4, on remarque que les valeurs de solubilités du MET.HCl prédites par NRTL-SAC sont très faibles dans tous les solvants pour tout l'intervalle de température [20-60 °C]. Cette faible solubilité est attendue vu le caractère hydrophobe et polaire répulsif des solvants utilisés en opposition au caractère hydrophile et polaire attracteur de la molécule du MET.HCl. La comparaison des valeurs expérimentales et prédites montre que le modèle NRTL-SAC donne des résultats quantitatifs pour les mauvais solvants, alors même que la méthode expérimentale des ajouts successifs utilisée ne permettait pas d'obtenir une valeur exacte. Par ailleurs, le modèle montre le même ordre d'échelle de solubilité dans les alcools que celui prévu par la théorie qui stipule que la solubilité diminue lorsque la longueur de la chaîne carbonée augmente[5].

4.4.3.b Dans les bons solvants

Les solubilités du MET.HCl calculées par le modèle NRTL-SAC sont comparées aux valeurs expérimentales d'une part et aux valeurs calculées par le modèle NRTL d'autre part. Elles sont représentées dans les figures 4.10 à 4.15 respectivement dans l'eau, DMSO, éthylène glycol, formamide, méthanol et éthanol.

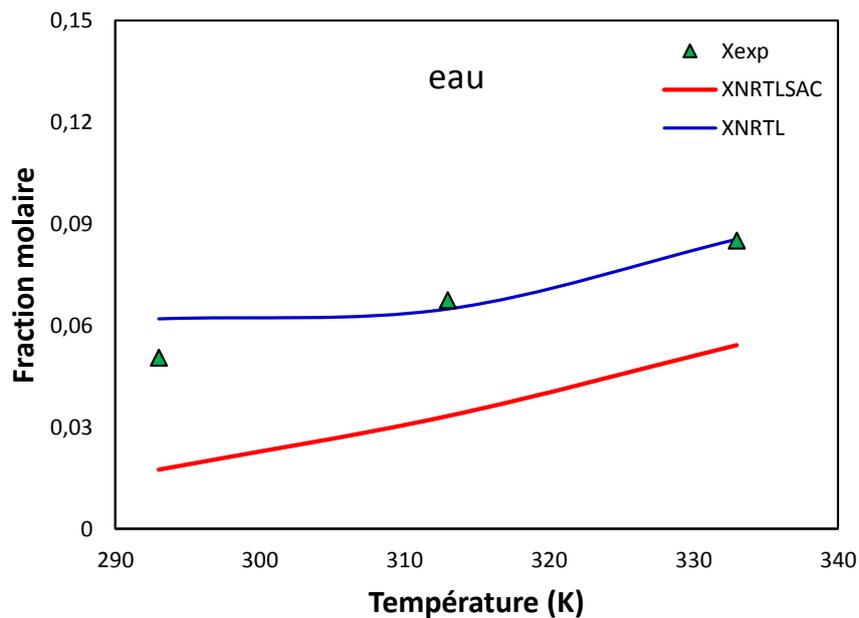


Figure 4.10 : Solubilité du MET.HCl dans l'eau, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL

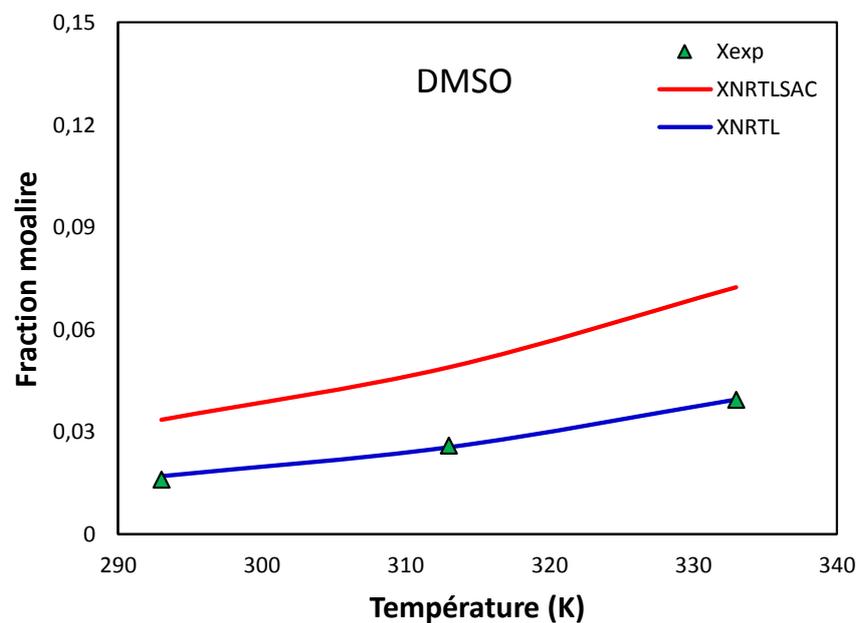


Figure 4.11 : Solubilité du MET.HCl dans le DMSO, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL

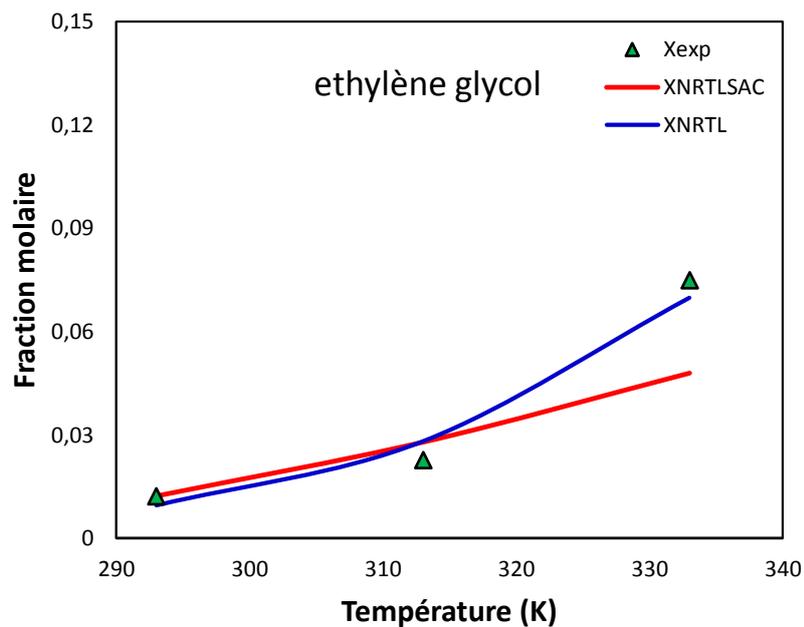


Figure 4.12 : Solubilité du MET.HCl dans l'éthylène glycol, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL

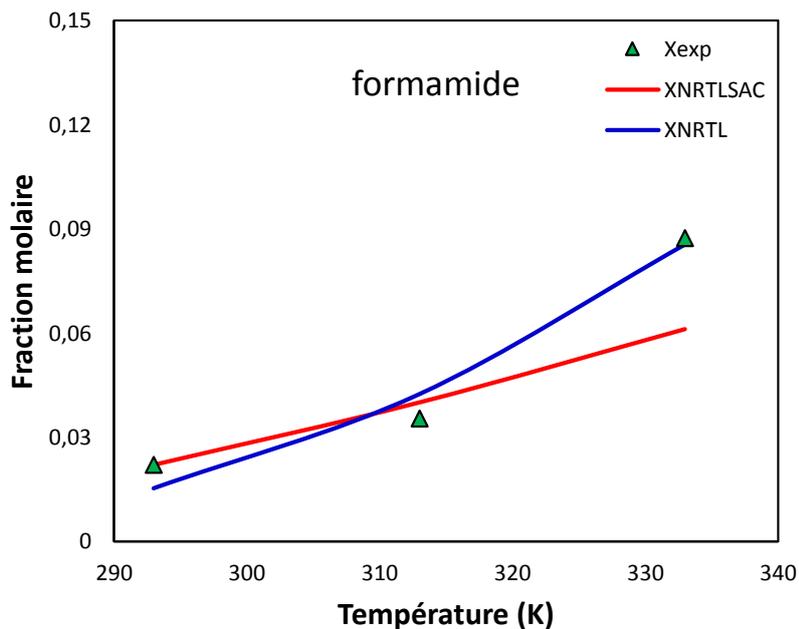


Figure 4.13 : Solubilité du MET.HCl dans la formamide, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL

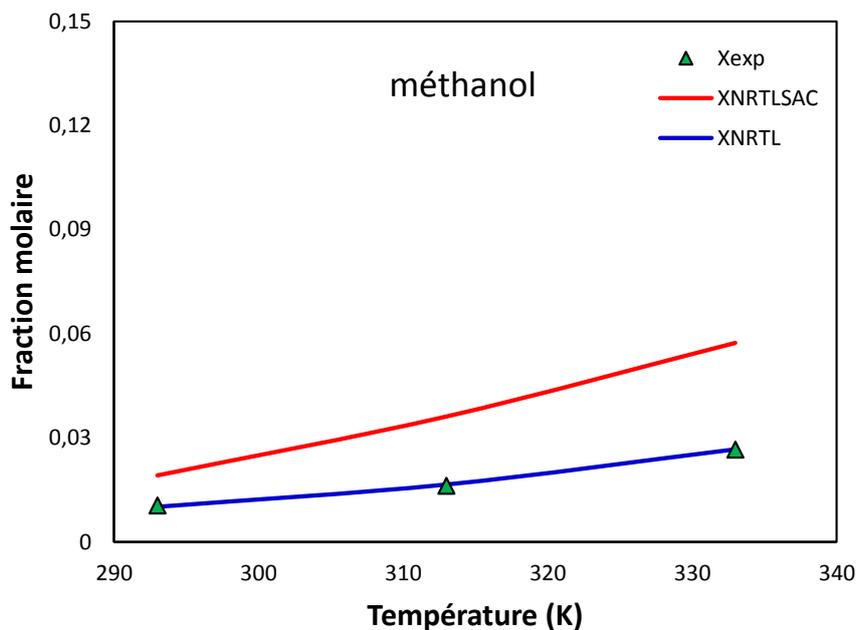


Figure 4.14 : Solubilité du MET.HCl dans le méthanol, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL

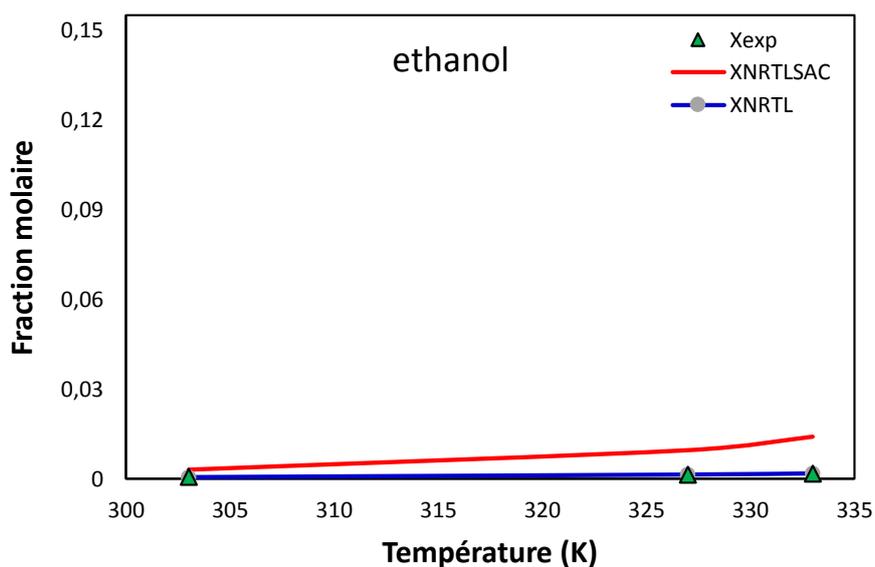


Figure 4.15 : Solubilité du MET.HCl dans l'éthanol, expérimentale, calculée par NRTL-SAC et calculée par NRTL

Les figures 4.10 à 4.15 montrent que toutes les solubilités estimées par le modèle NRTL sont très proches des données expérimentales et ce, quel que soit le solvant utilisé. Ceci est normal vu le caractère purement corrélatif du modèle pour les mélanges binaires. Cependant,

pour le modèle NRTL-SAC les écarts sont plus prononcés et particulièrement pour l'eau. Le modèle sous-estime largement la solubilité du MET.HCl dans l'eau, alors qu'il la surestime dans les solvants tels que le DMSO et le méthanol. Seuls les deux solvants formamide et éthylène glycol donnent des prédictions plus précises. On note que dans tous les solvants, l'écart entre solubilités expérimentales et prédites devient plus marqué lorsque la température augmente. Mais ces résultats montrent en même temps qu'il n'y a aucun avantage à travailler à température plus élevée que la température ambiante, puisqu'il n'y a pas une grande augmentation de la solubilité du principe actif.

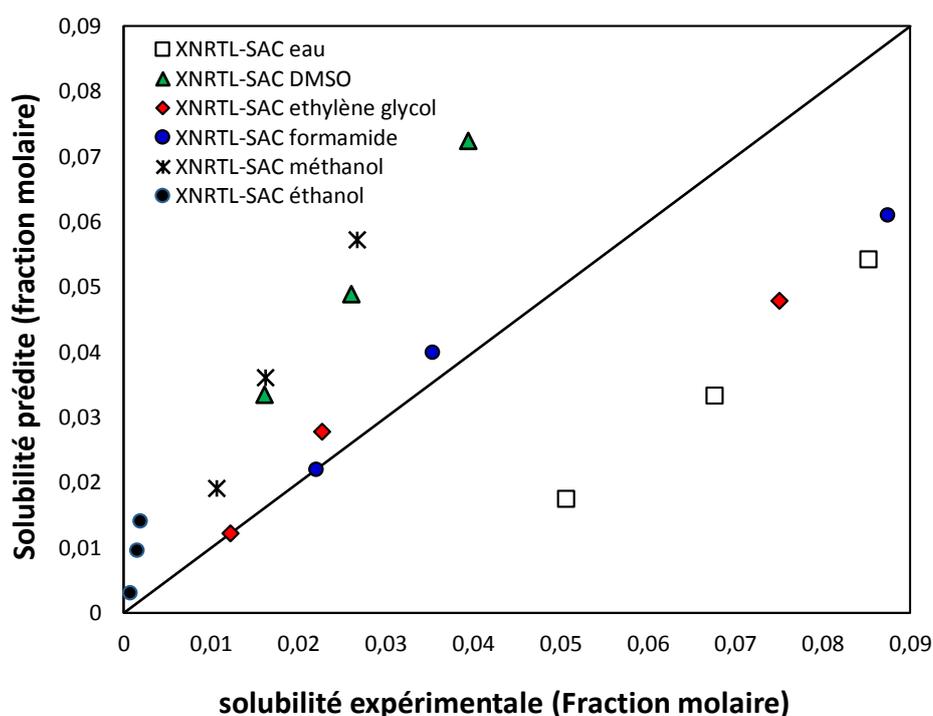


Figure 4.16 : Solubilités expérimentales et prédites par NRTL-SAC du MET.HCl dans les différents solvants

La plus grande difficulté dans l'utilisation du modèle NRTL-SAC réside dans la régression des segments du soluté. Plus le choix des solvants est judicieux pour cette étape, meilleure est la précision des résultats de prédiction. Dans cette optique, Bouillot [1] a proposé une approche qui consiste à choisir les solvants pour la régression de telle sorte que chacun des quatre comportements soit représenté avec une égale importance.

$$\sum_i X_i = \sum_i Y_i^+ = \sum_i Y_i^- = \sum_i Z_i \quad (4.5)$$

Avec i est l'indice du solvant.

Dans notre cas, le choix n'était pas large, d'une part en raison de la faible solubilité du MET.HCl dans de nombreux solvants utilisés dans le criblage et, d'autre part, pour la méthode des ajouts successifs qui, en dépit de sa rapidité et de sa faible consommation en produits et solvants ne permet pas de chiffrer exactement la solubilité comme une méthode d'analyse. Un autre inconvénient majeur est le manque de données disponibles dans la littérature concernant ce principe actif.

4.5 Conclusion

Nous avons, dans ce chapitre implémenté le modèle thermodynamique NRTL-SAC sous Excel VBA et nous l'avons validé en utilisant des données de la littérature [1,6]. Le code a ensuite été utilisé pour régresser, dans un premier temps, les quatre segments conceptuels du modèle (X , Y^- , Y^+ , Z) et, dans un deuxième temps prédire la solubilité du MET.HCl dans les solvants non utilisés dans la régression ou à des températures différentes pour des solvants utilisés lors de la régression des segments du modèle. Les résultats, au vu du nombre restreint des bons solvants pour lesquels les solubilités ont pu être déterminées (encadrées) par la méthode des ajouts successifs sont jugés satisfaisants. Cependant, comme le modèle dépend en grande partie des paramètres de segments obtenus, la régression dans un nombre de solvants plus élevé devrait permettre d'améliorer très sensiblement la précision sur la solubilité prédite.

Il est donc important pour représenter, au mieux, le comportement du MET.HCl, de déterminer le quadruplet de segments conceptuels en utilisant au moins 6 à 8 solvants différents. Ce qui peut être réalisé si le criblage du principe actif est effectué dans d'autres solvants que ceux utilisés dans le cadre de ce travail. Le modèle a tout de même montré un potentiel de sélection de solvant important puisqu'il donne la même échelle de solubilité du soluté dans les mauvais solvants que celle déterminée par l'expérience et ce même pour un principe actif sous forme de sel tel que le MET.HCl. Pour élargir l'option du choix du solvant pour un principe actif électrolyte, un travail similaire à celui réalisé dans cette étude, serait d'utiliser le modèle existant eNRTL-SAC [7].

Références chapitre4

- [1] B. Bouillot, *Approches thermodynamiques pour la prédiction de la solubilité de molécules d'intérêt pharmaceutique*, Institut National Polytechnique de Toulouse, Université de Toulouse, 2011.
- [2] S.A. Febra, *Implementation and evaluation of two models for solubility of active pharmaceutical ingredients (APIs) Application on solvent selection in process design* Thesis Master, 2013.
- [3] C.C. Chen, P.A. Crafts, *Correlation and prediction of drug molecule solubility with the NRTL-SAC model*, *Comput. Aided Chem. Eng.* 21 (2006) 859–864. doi:10.1016/S1570-7946(06)80153-7.
- [4] K. Williamson, K. Masters, *Macroscale and microscale organic experiments*, 6th Edition ed., Cengage Learning, 2011.
- [5] T. Aida, T. Aizawa, M. Kanakubo, H. Nanjo, *Relation between volume expansion and hydrogen bond networks for CO₂-alcohol mixtures at 40°C*, *J. Phys. Chem. B.* 114 (2010) 13628–13636. doi:10.1021/jp1017339.
- [6] A. Diedrichs, *Evaluation und Erweiterung thermodynamischer Modelle zur Vorhersage von Wirkstofflöslichkeiten*, (1981).
- [7] Y. Song, C.C. Chen, *Symmetric nonrandom two-liquid segment activity coefficient model for electrolytes*, *Ind. Eng. Chem. Res.* 48 (2009) 5522–5529. doi:10.1021/ie900006g.

Conclusion générale

Conclusion générale

La cristallisation de la forme active d'un médicament fait partie, très souvent, de son processus de développement. L'obtention de la forme polymorphique la plus stable et du faciès cristallin approprié constitue l'objectif durant cette étape. Ces deux caractéristiques, ainsi que la solubilité d'un principe actif dépendent dans une large mesure du solvant utilisé lors de la cristallisation.

En tant qu'étape de génération de la forme polymorphe, la cristallisation reste un procédé difficile à maîtriser car toute modification soit d'un paramètre physico-chimique du système tel que la nature du solvant ou la présence d'impuretés, soit d'un paramètre du procédé tel que la vitesse de refroidissement ou l'intensité d'agitation, est susceptible de modifier le polymorphisme.

Dans ce travail, une approche de criblage de solvants à l'aide d'un montage multi-puits, a été utilisée dans l'étude de la cristallisation du MET.HCl. Elle a permis la détermination rapide de la solubilité et l'obtention de cristaux avec une consommation minimale de produit. Ainsi, la solubilité de ce principe actif a été mesurée dans treize solvants de nature différente à trois températures respectivement de 20, 40 et 60 °C. D'après l'analyse des images, prises en temps réel à intervalles de temps réguliers, il ressort que le MET.HCl est particulièrement insoluble dans le dichlorométhane, propanol-1, pentanol-1, acétone, THF, toluène et octanol-1. Tandis qu'il est soluble dans les autres solvants dans l'ordre décroissant suivant : eau > formamide > éthylène glycol > méthanol > DMSO > éthanol.

Cette sélection de solvants nous a permis de mettre en évidence 6 bons solvants purs pour la cristallisation par refroidissement du MET.HCl sur l'ensemble des 13 solvants criblés. Ensuite, sur ces 6 derniers, seuls 5 solvants (eau, DMSO, éthanol, formamide et méthanol) ont généré la nucléation. Des faciès tabulaires, similaires aux cristaux de MET.HCl pure, ont été obtenus dans l'eau, un mélange d'aiguilles et de baguettes est apparu dans la formamide, et des baguettes ont été obtenues dans le propanol-1.

Les cristaux obtenus ont été caractérisés par microscope optique inversé, microscope électronique à balayage, DSC et par diffraction des rayons X sur poudre. Tous les solvants utilisés dans cette étude ont donné la même forme polymorphique A.

En outre, l'analyse des données de solubilité et de toxicité des solvants nous a permis de ramener à 18 le nombre de milieux de cristallisation parmi les 63 identifiés « possibles », en ne prenant en considération que les solvants de classe 3. Cette réduction conduit à une diminution du nombre d'expériences.

Par ailleurs, deux modèles thermodynamiques de coefficient d'activité, NRTL-SAC et NRTL, ont été appliqués dans le but de prédire et corrélérer la solubilité du MET.HCl dans les solvants criblés.

Dans le cas du modèle NRTL-SAC, la régression des paramètres moléculaires (X, Y, Y⁺, Z) est un prérequis nécessaire à son application. Le quadruplet des segments NRTL-SAC a été obtenu sur la base des données expérimentales dans le DMSO, formamide, méthanol et éthylène glycol à 293 K. La solubilité du MET.HCl, dans les treize solvants de criblage, est ensuite prédite. On remarque que les solubilités prédites par NRTL-SAC sont très faibles dans les mauvais solvants pour tout l'intervalle de température [20-60 °C]. Ces valeurs sont prévisibles vu le caractère hydrophobe et polaire répulsif des solvants utilisés contrairement au caractère hydrophile et polaire attracteur de la molécule du MET.HCl. La comparaison des solubilités prédites, dans les différents alcools par exemple, montre que le modèle NRTL-SAC donne le même ordre d'échelle de solubilité, que celui prévu par la théorie. Les solubilités prédites dans les bons solvants montrent une bonne concordance avec les valeurs expérimentales dans la formamide et l'éthylène glycol. Cependant pour les autres solvants, des écarts existent et ils sont plus prononcés dans l'eau. On note par exemple que le modèle sous-estime largement la solubilité du MET.HCl dans l'eau, alors qu'il la surestime dans les solvants tels que le DMSO et le méthanol. Ces résultats sont jugés satisfaisants compte tenu du nombre de solvants ayant abouti à la formation de cristaux (seulement 5 solvants).

Dans le cas du modèle NRTL, les solubilités estimées sont en très bon accord avec les solubilités expérimentales. Ces résultats sont attendus vu le caractère purement corrélatif du modèle pour les mélanges binaires.

Le modèle NRTL-SAC constitue un modèle de choix dans la sélection de solvants pour l'opération de cristallisation des molécules complexes tels que les principes actifs pharmaceutiques.

Perspectives

- Dans ce travail, 5 solvants purs incluant 3 solvants de classe 3 ont été retenus. Dans d'autres travaux, l'étude des conditions de cristallisation dans les 15 systèmes de solvants restants, mélange binaire de solvants, permettrait de sélectionner le faciès cristallin le plus approprié pour les procédés en aval et de rechercher la possible formation de nouvelles formes polymorphes du composé.
- le modèle NRTL-SAC dépend en grande partie des paramètres de segments obtenus, la régression dans un nombre de solvants plus élevé devrait permettre d'améliorer très sensiblement la précision sur la solubilité prédite.
- L'étape préliminaire de régression des paramètres du modèle est une étape déterminante et dépend fortement des solvants sélectionnés. Pour permettre une bonne application de cette approche thermodynamique, la détermination expérimentale dans d'autres solvants reste nécessaire. En outre, pour le choix du solvant d'un principe actif électrolyte tel que le MET.HCl, le modèle existant eNRTL-SAC pourrait être testé.

Annexes

Base de données de solvants



Tableau A.1 : les paramètres NRTL-SAC, numéro de cas, nature et classe toxicologique des solvants.

Solvants	X	Y-	Y+	Z	cas Nbr	nature de solvant	Classe
1,1,1-trichloroéthane	0,548	0	0,287	0	71-55-6	hydrophobe/polaire	1
1,1-dichloroéthane	0,502	0	0,514	0,032	75-34-3	hydrophobe/polaire	
1,1-dichloroéthylène	0,529	0	0,208	0	75-35-4	hydrophobe/polaire	1
1,2,3,4-tetrahydronaphtalène	0,924	0	0,865	0	119-64-2	hydrophobe/polaire	
1,2-dichlorobenzène	0,407	0,146	0,069	0,181	95-50-1	hydrophobe/polaire	
1,2-dichloroéthane	0,394	0	0,691	0	107-06-2	hydrophobe/polaire	1
1,2-diméthoxyéthane	0,277	0,03	0,077	0,057	110-71-4	hydrophobe/polaire	
1,2-propanediol	0,058	0	0,184	0,841	57-55-6	hydrophobe/hydrophile	
1,2-diméthoxyméthane	0,277	0,03	0,077	0,057			2
1,2-dichloroéthylène	0,188	0	0,832	0		hydrophobe/polaire	2
3-méthyl-1-butanol	0,419	0	0,538	0,314			3
1,4-dioxane	0,154	0,086	0,401	0	123-91-1	hydrophobe/polaire	2
1-butanol	0,425	0,004	0	0,49	71-36-3	hydrophobe/hydrophile	3
1-chlorobutane	0,609	0,039	0,309	0	109-69-3	hydrophobe/polaire	
1-octanol	0,867	0	0	0,534	111-87-5	hydrophobe/hydrophile	
1-pentanol	0,458	0,024	0	0,491	71-41-0	hydrophobe/hydrophile	3

1-propanol	0,374	0,013	0	0,53	71-23-8	hydrophobe/hydrophile	3
2-butanol	0,343	0,069	0	0,393	78-92-2	hydrophobe/hydrophile	3
2-éthoxyéthanol	0,179	0,012 1	0,106	0,323	110-80-5	hydrophobe/hydrophile	
2-éthylhexanol	0,534	0	0,558	0,209	104-76-7	hydrophobe/hydrophile	
2-hexanone	0,673	0,224	0,469	0	591-78-6	hydrophobe/polaire	
2-méthoxyéthanol	0,082	0,095	0,18	0,361	109-86-4	hydrophobe/hydrophile	2
2-méthyl-2-butanol	0,388	0,482	0	0,203	75-85-4	hydrophobe/hydrophile	
2-méthylpentane	0,829	0	0	0	107-83-5	hydrophobe	
2-méthyltétrahydrofurane	0,353	0,061	0,257	0	96-47-9	hydrophobe/polaire	
2-pentanol	0,455	0	0,082	0,445	6032-29-7	hydrophobe/hydrophile	
2-pentanone	0,344	0,063	0,445	0	107-87-9	hydrophobe/polaire	
2-propanol	0,366	0,091	0	0,391	67-63-0	hydrophobe/hydrophile	
3.3-diméthyl-2-butanone	0,434	0,06	0,4	0	75-97-8	hydrophobe/polaire	
3-pentanol	0,456	0	0	0,462	584-02-1	hydrophobe/hydrophile	
3-pentanone	0,347	0,039	0,319	0	96-22-0	hydrophobe/polaire	
acide acétique	0,048	0,222	0,195	0,206	64-19-7	polaire	3
anhydride acétique	0,228	1,04	0	0	108-24-7	hydrophobe/polaire	
acétone	0,131	0,109	0,513	0	67-64-1	hydrophobe/polaire	3
acétonitrile	0,018	0,131	0,883	0	75-05-8	hydrophobe/polaire	2
aniline	0,298	0	0,848	0,191	62-53-3	polair	

Annexes A

anisole	0,536	0,1	0,653	0	100-66-3	hydrophobe/polair	3
alcool benzylique	0,427	0	0,555	0,457	100-51-6	hydrophobe/hydrop hile	
acétate de butyle	0,317	0,03	0,33	0	123-86-4	hydrophobe/polaire	3
acétate d'éthyle	0,339	0,058	0,441	0	141-78-6	hydrophobe/polaire	3
acide formique	0	0,09	0	0,42	64-18-6	polaire	3
alcool isoamylique	0,419	0	0,538	0,314	123-51-3	hydrophobe/hydrop hile	
acétate d'isobutyle	0,620	0,183	0,541	0	110-19-0	hydrophobe/polaire	3
acétate d'isopentyl	0,508	0,204	0,487	0	123-92-2	hydrophobe/polaire	
acétate d'isopropyl	0,552	0,154	0,498	0	108-21-4	hydrophobe/polaire	3
acétate de méthyle	0,235	0,055	0,456	0	79-20-9	hydrophobe/polaire	3
acétate de pentyle	0,552	0,095	0,601	0	628-63-7	hydrophobe/polaire	
acide propionique	0,31	0,148	0	0,348	79-09-4	polaire	
acétate de propyle	0,514	0,134	0,587	0	109-60-4	hydrophobe/polaire	3
acétate de butyle	0,654	0,123	0,354	0	540-88-5	hydrophobe/polaire	
benzène	0,615	0	0,281	0	71-43-2	hydrophobe/polaire	1
benzotrile	0,494	0	0,802	0,1	100-47-0	hydrophobe/polaire	
bis(2-méthoxyéthyl) éther	0,24	0,219	0,23	0	111-96-6	hydrophobe/polair	
bromobenzène	0,8	0	0,221	0	108-86-1	hydrophobe/polair	
butyronitrile	0,303	0,016	0,649	0	109-74-0	hydrophobe/polaire	
chlorobenzène	0,727	0,024	0,484	0	108-90-7	hydrophobe/polair	2

Carbonate de propylène	0,013	0,101	1,111	0	108-32-7	hydrophobe/polaire	
chloroforme	0,393	0	0,167	0	67-66-3	hydrophobe/polaire	2
cis-1,2-dichloroéthylène	0,188	0	0,832	0	156-59-2	hydrophobe/polair	
cis-décaline	0,173	0,065	0,23	0	493-01-6	hydrophobe	
cumène	1,16	0	0	0	98-82-8	hydrophobe/polaire	3
cyclohexane	0,892	0	0	0	110-82-7	hydrophobe	2
cyclohexanole	0,616	0,064	0	0,556	108-93-0	hydrophobe/hydrop hile	
cyclohexanone	0,322	0,087	0,499	0	108-94-1	hydrophobe/polaire	
carbonate de diéthyle	0,476	0,045	0	0	105-58-8	hydrophobe/polaire	
diacétone alcool	0,198	0	0,328	0,415	123-42-2	hydrophobe/hydrop hile	
dichlorométhane	0,459	0	0,427	0,038	75-09-2	hydrophobe/polaire	2
diéthylamine	0,188	0	0	0,184	109-89-7	polaire	
disulfure de carbone	0,703	0	0	0	75-15-0	hydrophobe/polaire	
diéthylène glycol	0	0,623	0,156	0,534	111-46-6	hydrophobe/hydrop hile	
diisobutyl cétone	0,822	0,101	0	0	108-83-8	hydrophobe/polaire	
Diacétate d'éthylène glycol	0,245	0,167	0,782	0	111-55-7	hydrophobe/polaire	
diisopropylcétone	0,53	0,07	0,311	0	565-80-0	hydrophobe/polaire	
diméthylacétamide	0,16	0,778	0,193	0	127-19-5	polaire	
diméthyléther	0,452	0,12	0,176	0	115-10-6	hydrophobe/polaire	
diméthyl formamide	0,18	0,752	0,254	0	68-12-2	polaire	

diméthylsulphoxide	0	0,114	0	0	67-68-5	polaire	3
di-n-propyl-éter	0,623	0,047	0,239	0	111-43-3	hydrophobe/polaire	
eau	0	0	0	1	7732-18-5	hydrophile	
éter diisopropylique	0,584	0,071	0,093	0	108-20-3	hydrophobe/polaire	
éter diéthylique	0,387	0,028	0,177	0	60-29-7	hydrophobe/polaire	3
éter dibutylique	0,924	0,08	0,136	0	142-96-1	hydrophobe/polaire	
éthanol	0,251	0,03	0	0,630	64-17-5	hydrophobe/hydroophile	3
éthylpropyl éther	0,524	0,082	0,397	0	628-32-0	hydrophobe/polaire	
éthylale	0,412	0,042	0,296	0	462-95-3	hydrophobe/polaire	
éthylbenzène	0,715	0	0,343	0	100-41-4	hydrophobe/polaire	
éthylène glycol	0	0,343	0	0,852	107-21-1	hydrophobe/hydrophile	2
éthylènediamine	0	0,732	0	0	107-15-3	polaire	
formiate d'éthyle	0,256	0,305	0	0	109-94-4	hydrophobe/polaire	3
fluorobenzène	0,606	0	0,364	0	462-06-6	hydrophobe/polaire	
formamide	0	0,089	0,341	0,252	75-12-7	polaire	2
héptane	1,152	0	0	0	142-82-5	hydrophobe	3
hexane	1	0	0	0	110-54-3	hydrophobe	2
iodobenzène	0,948	0	0,282	0	591-50-4	hydrophobe/polaire	
isobutanol	0,566	0	0,067	0,485	78-83-1	hydrophobe/hydrophile	
isooctane	1,189	0	0	0	540-84-1	hydrophobe	

Annexes A

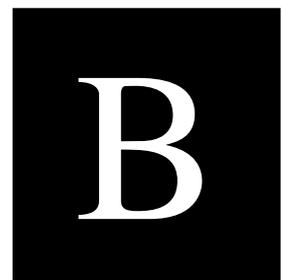
isopropanol	0,351	0,07	0,003	0,353		hydrophobe/hydrophile	3
methyl-tert-butyl-ether	1,04	0,219	0,172	0		hydrophobe/polaire	3
mesitylène	0,906	0	0,235	0	108-67-8	hydrophobe/polaire	
méthanol	0,09	0,139	0	0,594	67-56-1	hydrophobe/hydrophile	2
méthylcyclohexane	1,053	0	0,246	0	108-87-2	hydrophobe	2
méthyléthyl cétone	0,261	0,095	0,463	0	78-93-3	hydrophobe/polaire	3
méthylisobutylcétone	0,673	0,224	0,469	0	108-10-1	hydrophobe/polaire	2
méthylisopropyl cétone	0,383	0,081	0,422	0	563-80-4	hydrophobe/polaire	
méthyl-n-propyl-éter	0,374	0,054	0,219	0	557-17-5	hydrophobe/polaire	
méthylphénylcétone	0,452	0,117	0,901	0	98-86-2	hydrophobe/polaire	
monoéthanolamine	0	0,299	0	0,660	141-43-5	hydrophobe/hydrophile	
morpholine	0,261	0,628	0,133	0	110-91-8	hydrophobe/polaire	
m-xylène	0,758	0,021	0,316	0	108-38-3	hydrophobe/polaire	2
nitrobenzène	0,524	0	0,995	0,092	98-95-3	hydrophobe/polaire	
nitrométhane	0,122	0	1,032	0,051	75-52-5	hydrophobe/polaire	2
n-méthyl pyrrolidone	0,252	0,79	0,28	0	872-50-4	polaire	2
n-méthylacétamide	0,102	0	0	0,533	79-16-3	polaire	
n-méthylformamide	0,105	0,226	0	0,611	123-39-7	polaire	
n-nonane	0,893	0	0	0	111-84-2	hydrophobe	
n-octane	0,253	0	0	0	111-65-9	hydrophobe	

N,N-diméthylacetamide	0,067	0,03	0,157	0		hydrophobe/polaire	2
N,N-diméthylformamide	0,073	0,564	0,372	0		hydrophobe/polaire	2
pentane	0,898	0	0	0	109-66-0	hydrophobe	3
piperidine	0,771	0	0,558	0	110-89-4	polaire	
propanenitrile	0,207	0,137	0,704	0	107-12-0	hydrophobe/polaire	
p-xelène	0,806	0	0,231	0	106-42-3	hydrophobe/polaire	
pyridine	0,135	0	0,305	0,249	110-86-1	polaire	2
quinoline	0,608	0,419	0	0	91-22-5	polaire	
sulfolane	0,209	0,089	0	0,708	126-33-0	hydrophobe/hydrophile	2
t-amyl méthyl éther	0,599	0,088	0,148	0	994-05-8	hydrophobe/polaire	
tétrachlorure de carbone	0,739	0,027	0,142	0	56-23-5	hydrophobe/polaire	1
t-butanol	0,317	0	0,010	0,359	75-65-0	hydrophobe/hydrophile	
t-butylméthyl éther	0,483	0,105	0,142	0	1634-04-4	hydrophobe/polaire	
tetrachloroéthylène	0,813	0	0,069	0	127-18-4	hydrophobe/polaire	
tetraéthylène glycol	0	0,427	0,270	0,464	112-60-7	hydrophobe/hydrophile	
tetrahydrofurane	0,235	0,04	0,320	0	109-99-9	hydrophobe/polaire	
toluène	0,604	0	0,304	0	108-88-3	hydrophobe/polaire	2
tributylamine	0,743	0,056	0	0	102-82-9	polaire	
trichloroéthylène	0,552	0	0,262	0	79-01-6	hydrophobe/polaire	2
triéthylamine	0,403	0,030	0	0	121-44-8	polaire	

Annexes A

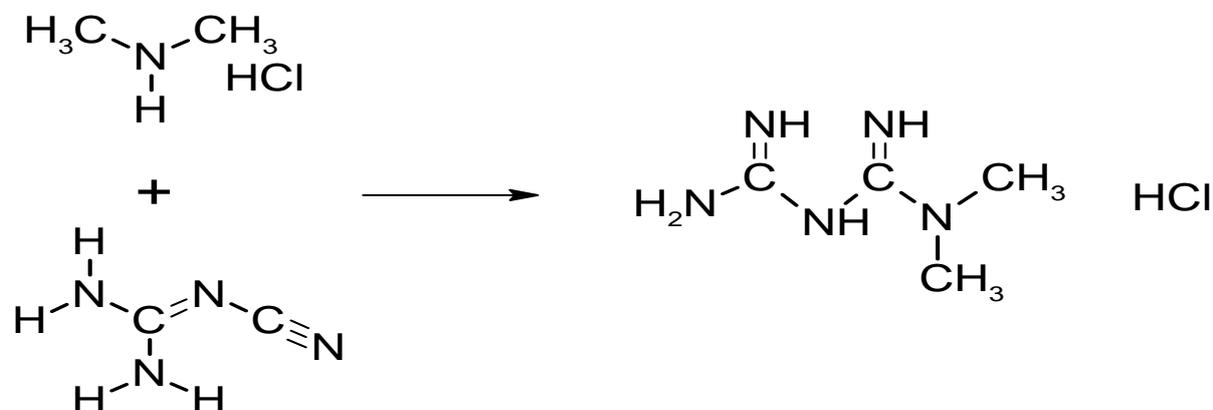
triéthylène glycol	0	0,395	0	0,525	112-27-6	hydrophobe/hydrophile	
tetrahydronaphtalene	0,924	0	0,865	0		hydrophobe/polaire	2
triméthylamine	0,403	0,030	0	0		hydrophobe/polaire	

Synthèse du chlorhydrate de metformine



Synthèse du chlorhydrate de metformine

La synthèse du chlorhydrate de metformine a été rapportée par Shapiro et al, et effectuée par fusion des mélanges équimolaires de diméthylamine et de dicyandiamide à 130-150 ° C pendant 2 heures maximum.



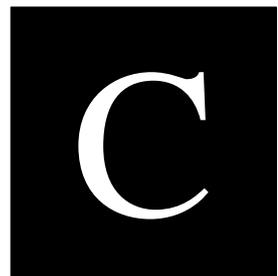
Principe de l'effet Peltier

L'effet Peltier, appelé aussi effet thermoélectrique, a été découvert en 1834 par Jean Charles Peltier. L'effet se définit par le déplacement de chaleur en présence d'un courant électrique et donc il a lieu lorsqu'un courant transverse des matériaux conducteurs de natures différentes liés par des jonctions (au moins deux). On peut dire alors que l'effet Peltier est la transformation réversible chaleur-énergie et c'est pourquoi qu'une des jonctions se refroidit légèrement, pendant que l'autre se réchauffe.

Un module de commande permet d'alimenter le système multi-puits avec un courant spécifique à la température que nous lui avons programmé. Puis la platine se réchauffe (processus de solubilité) ou se refroidit (processus de nucléation) grâce aux deux éléments Peltier placés à l'intérieur de la plaque platine et qui permet d'obtenir une température désirée dans chaque bloc séparément.

Ces platines sont équipées d'un système de double enveloppe afin de refroidir ou réchauffer la platine avec de l'eau au cas où les températures imposées seraient respectivement chaudes ou froides.

Dissolution du chlorhydrate de metformine



➤ Dissolution de MET.HCl dans le dichlorométhane (flacon 2)

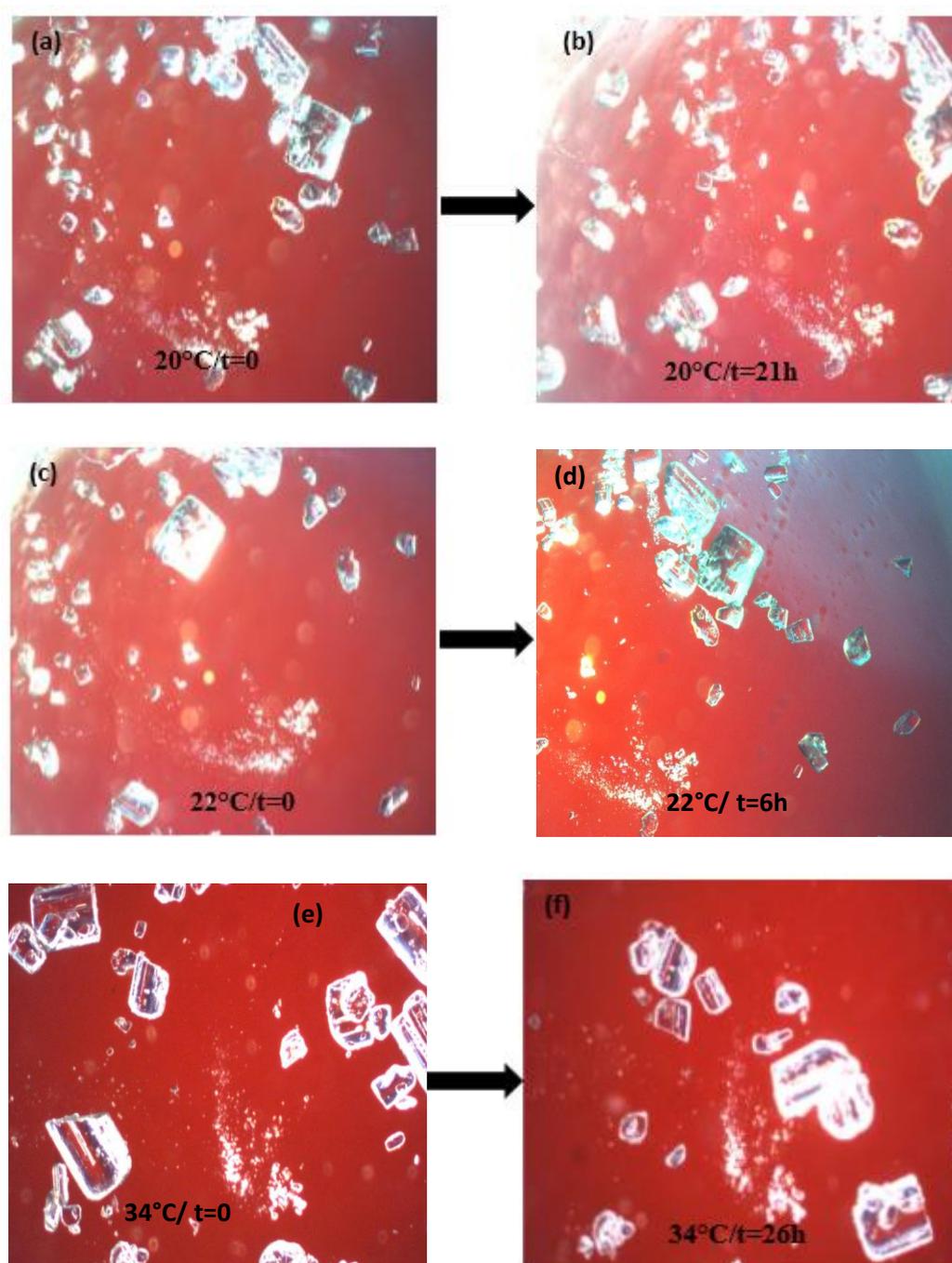


Figure C.1 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans le dichlorométhane en fonction de la température.

➤ Dissolution de MET.HCl dans propanol-1 (flacon 4)

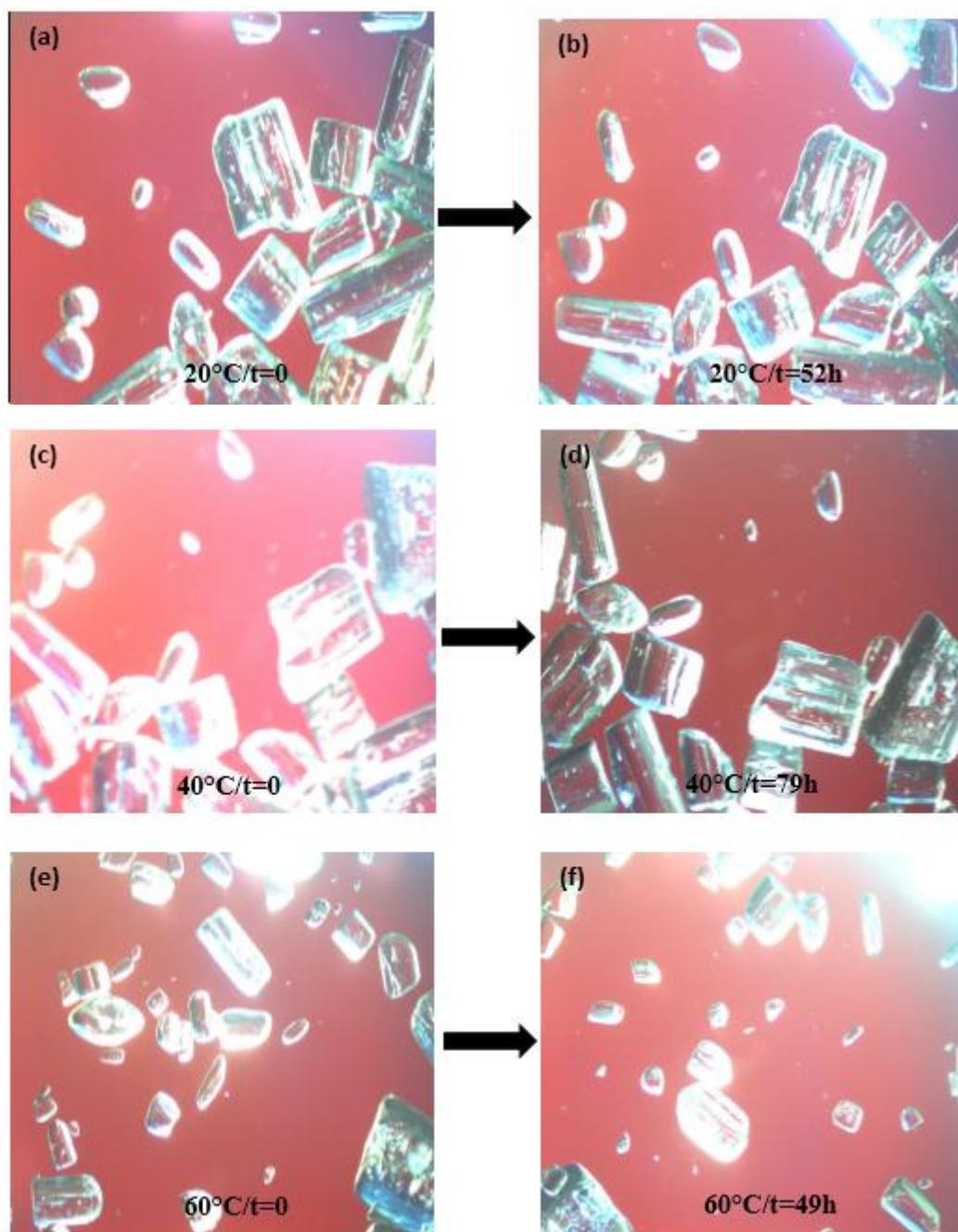


Figure C.2 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans le propanol-1 en fonction de la température.

➤ Dissolution de MET.HCl dans l'acétone (flacon 5)

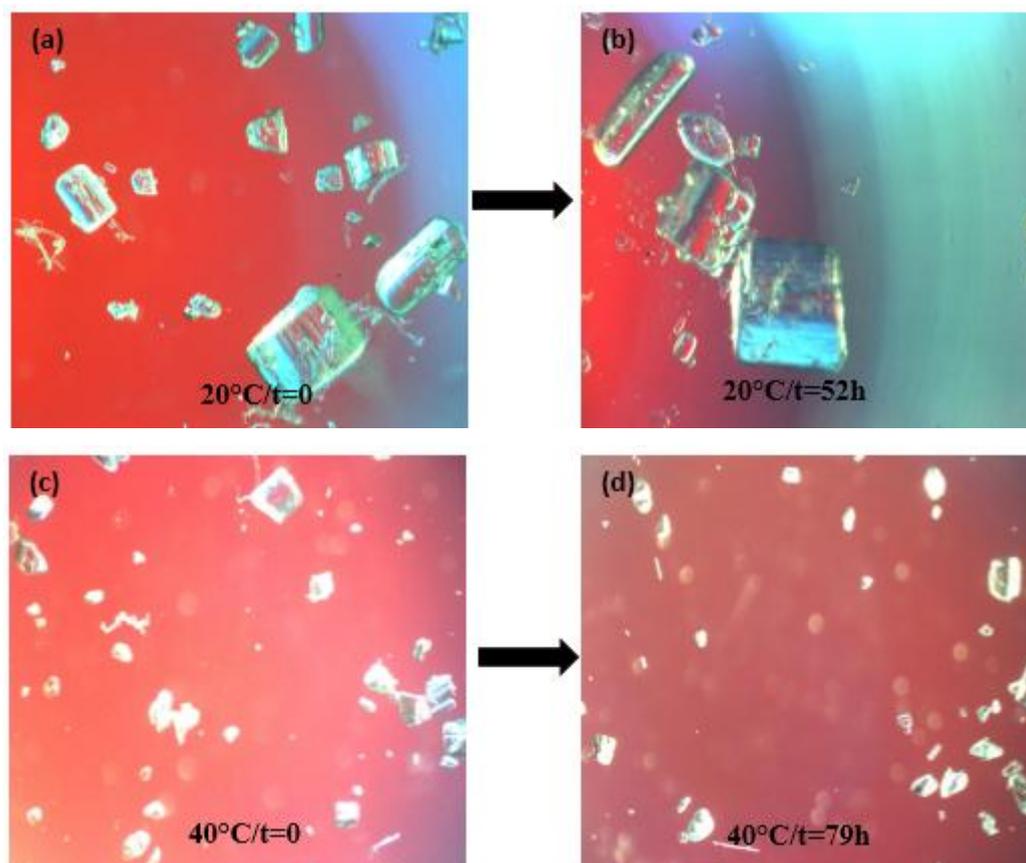


Figure C.3 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans l'acétone en fonction de la température.

➤ Dissolution de MET.HCl dans le DMSO (flacon 6)

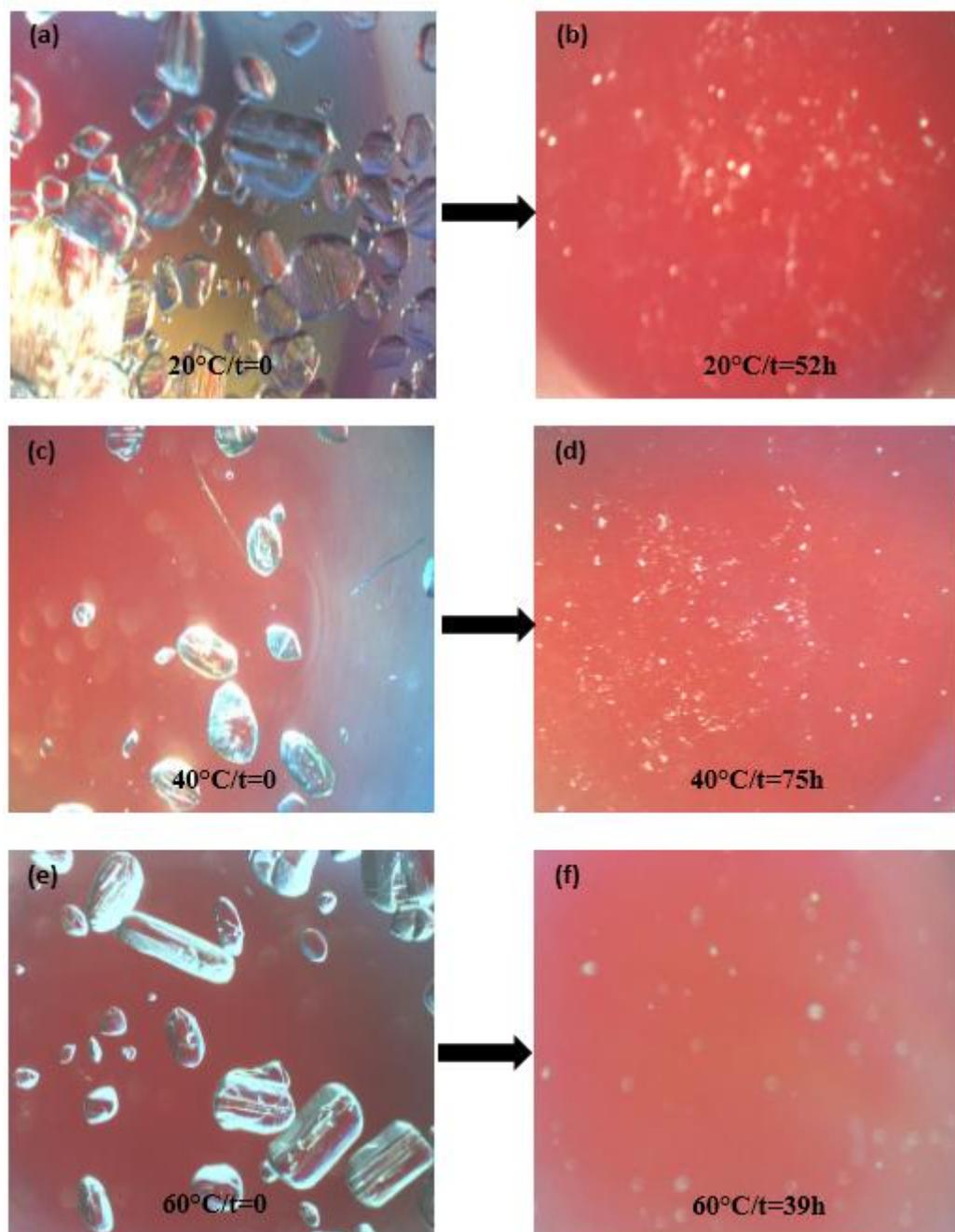


Figure C.4 : Evolution des cristaux dans le DMSO en fonction de la température.

➤ Dissolution de MET.HCl dans l'éthanol (flacon 7)

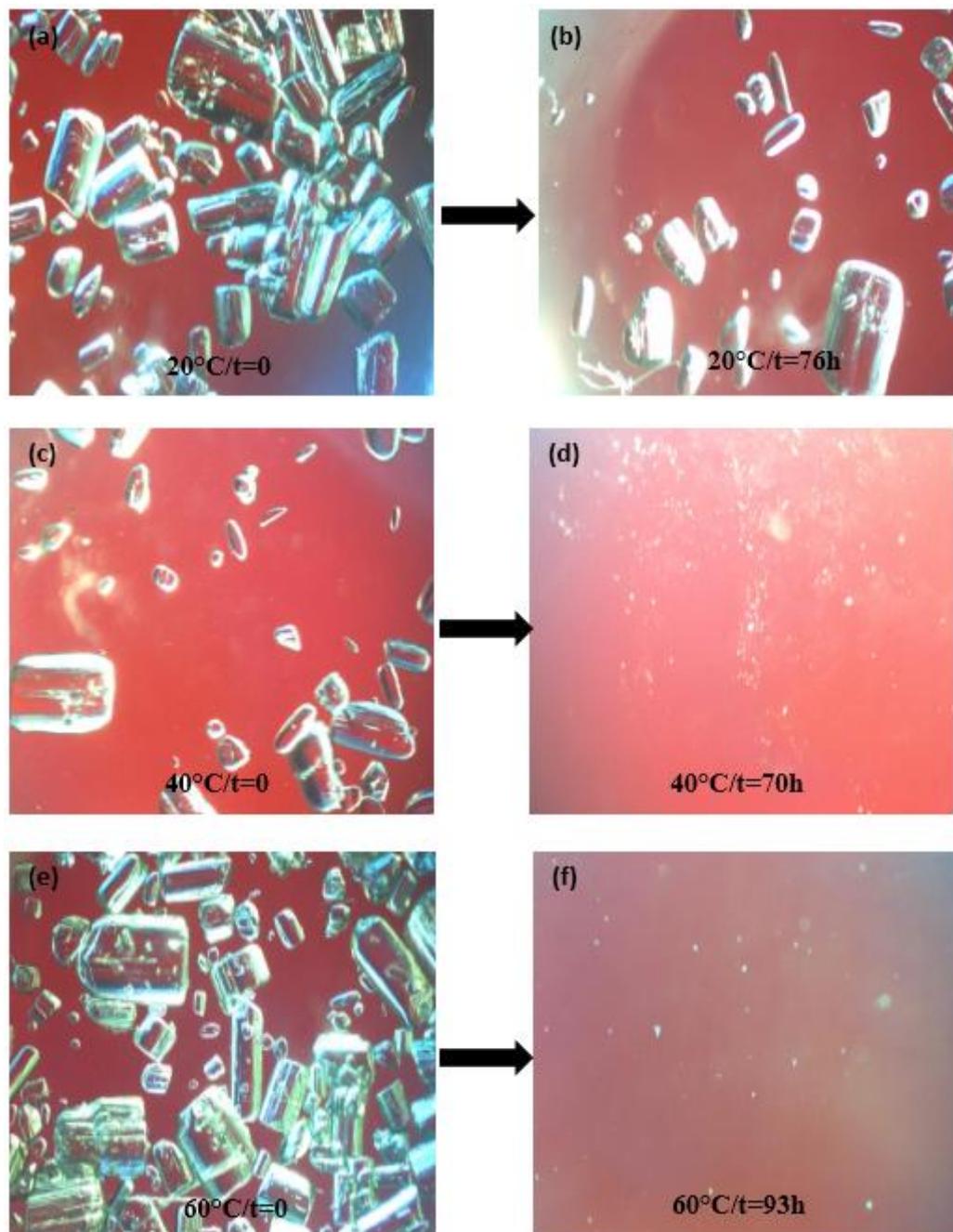


Figure C.5 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans l'éthanol en fonction de la température.

➤ Dissolution de MET.HCl dans l'éthylène glycol (flacon 8)

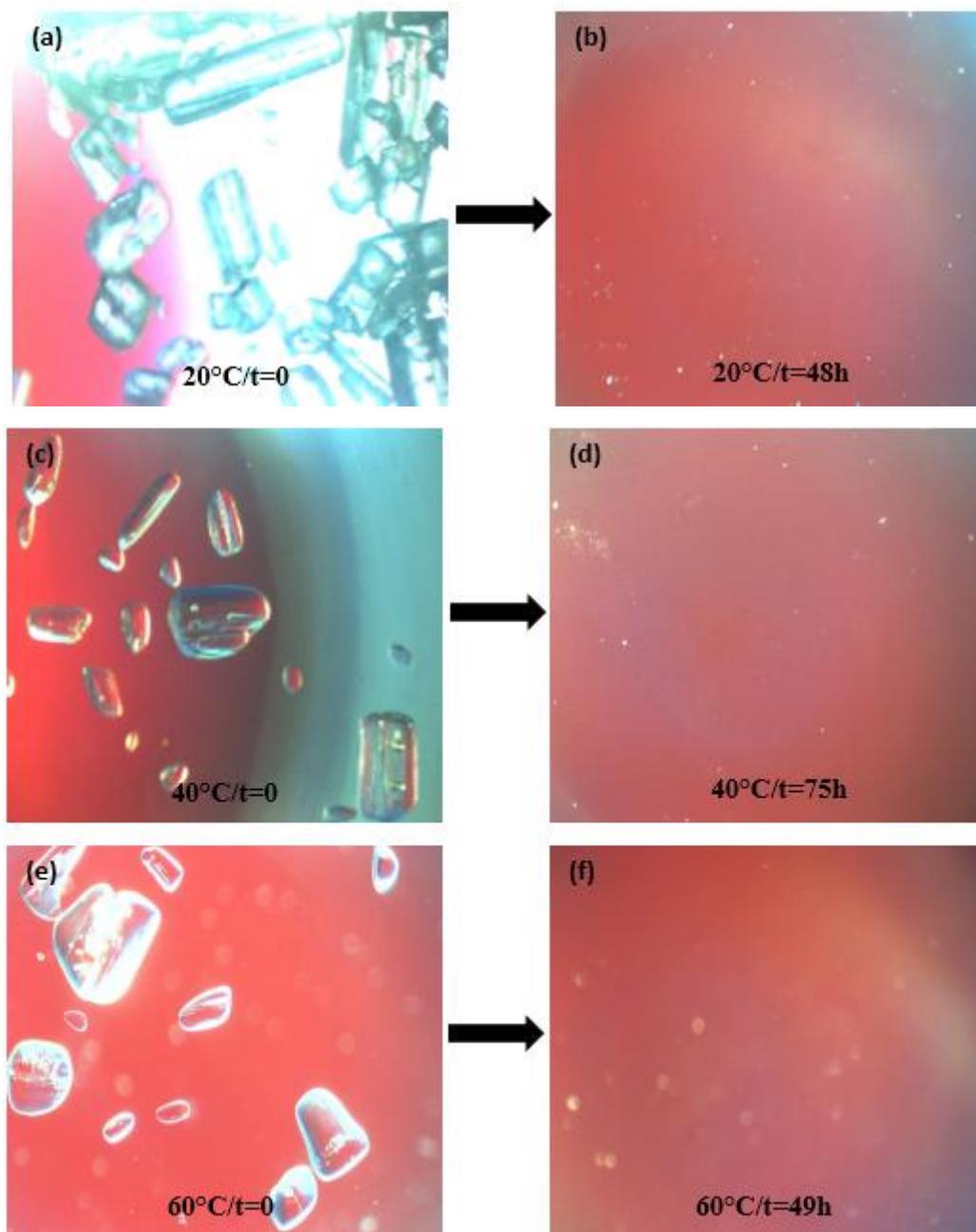


Figure C.6 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans l'éthylène glycol en fonction de la température.

➤ Dissolution de MET.HCl dans le formamide (flacon 9)

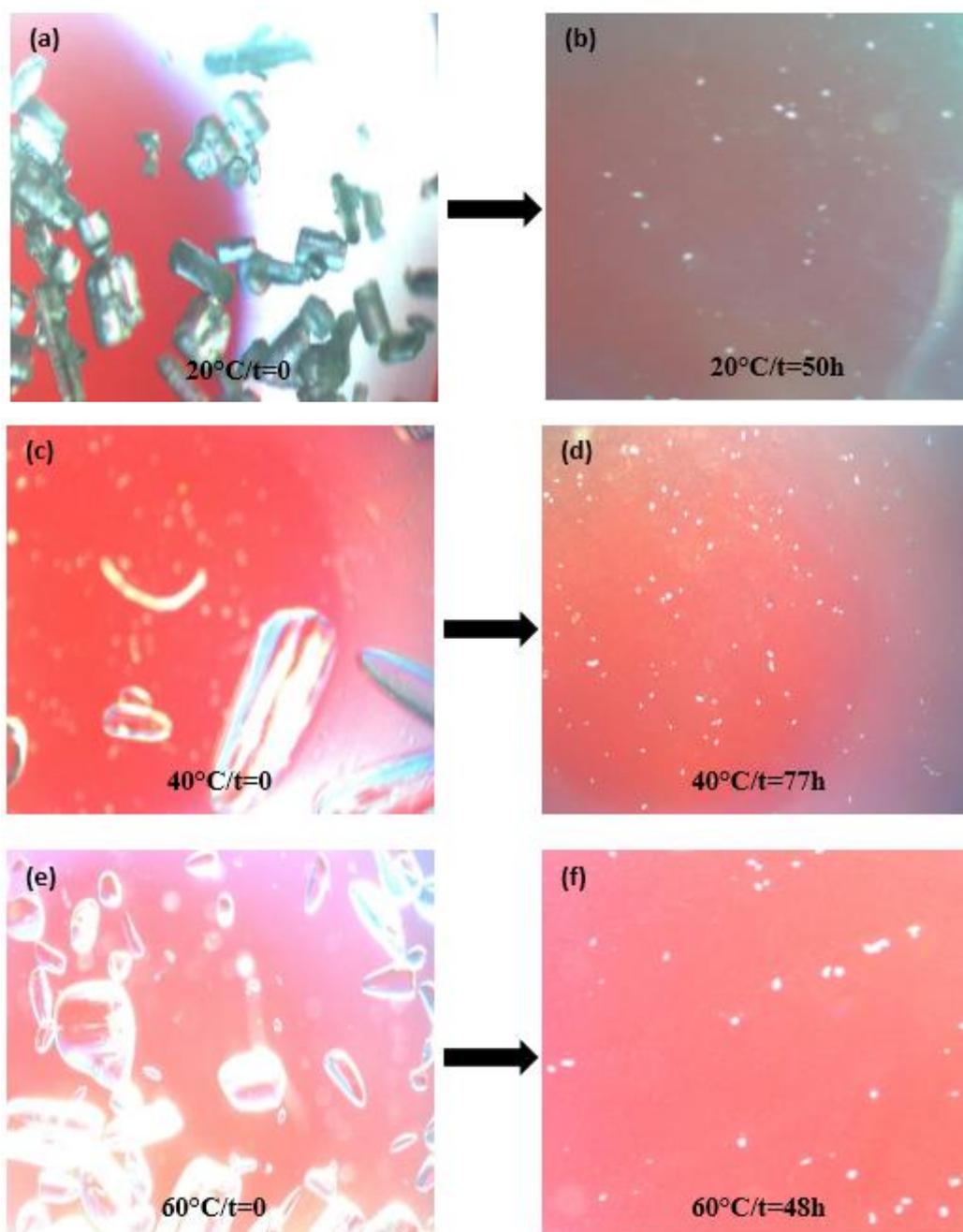


Figure C.7 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans le formamide en fonction de la température.

➤ Dissolution de MET.HCl dans le méthanol (flacon 10)

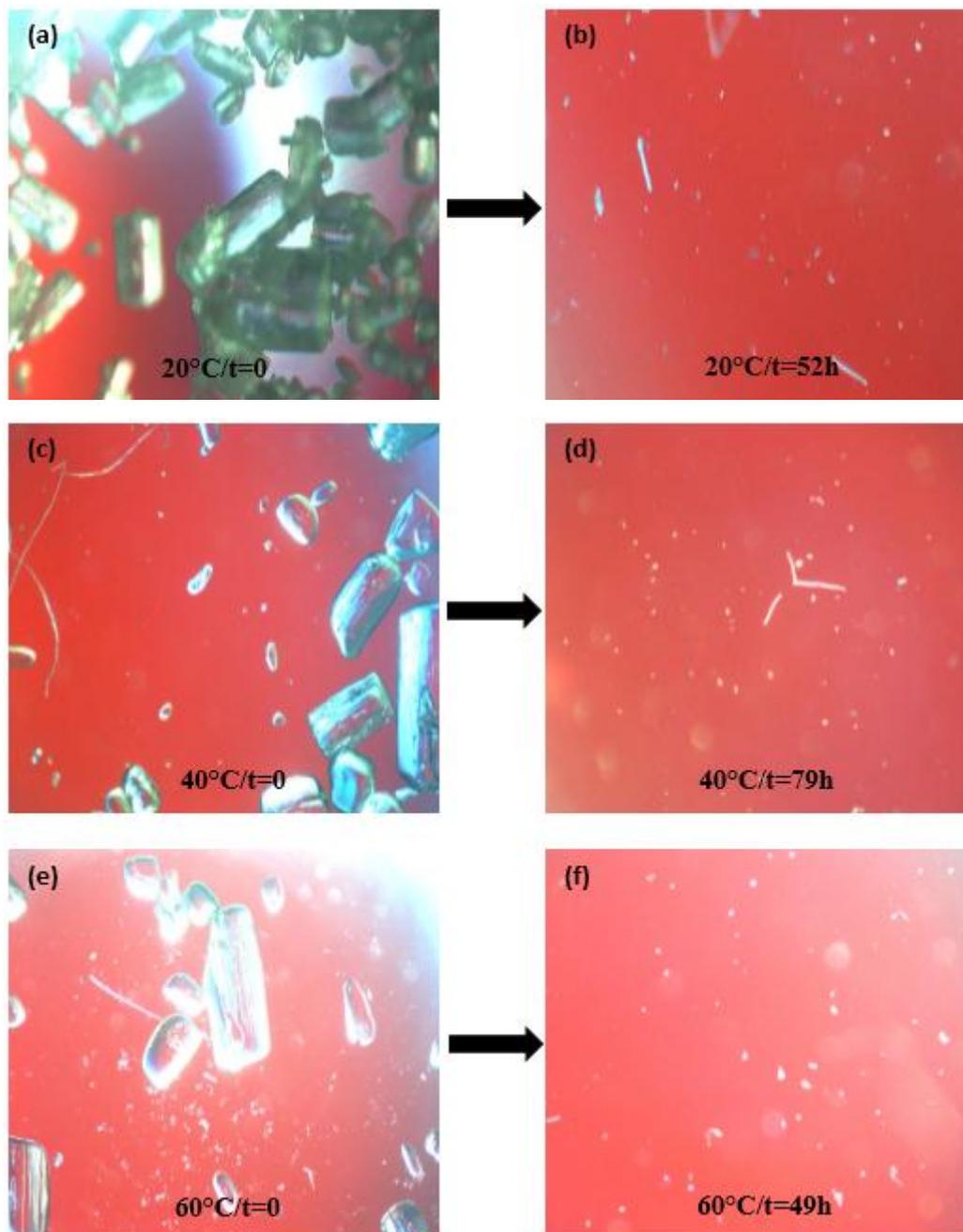


Figure C.8 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans le méthanol en fonction de la température.

➤ Dissolution de MET.HCl dans le THF (flacon 11)

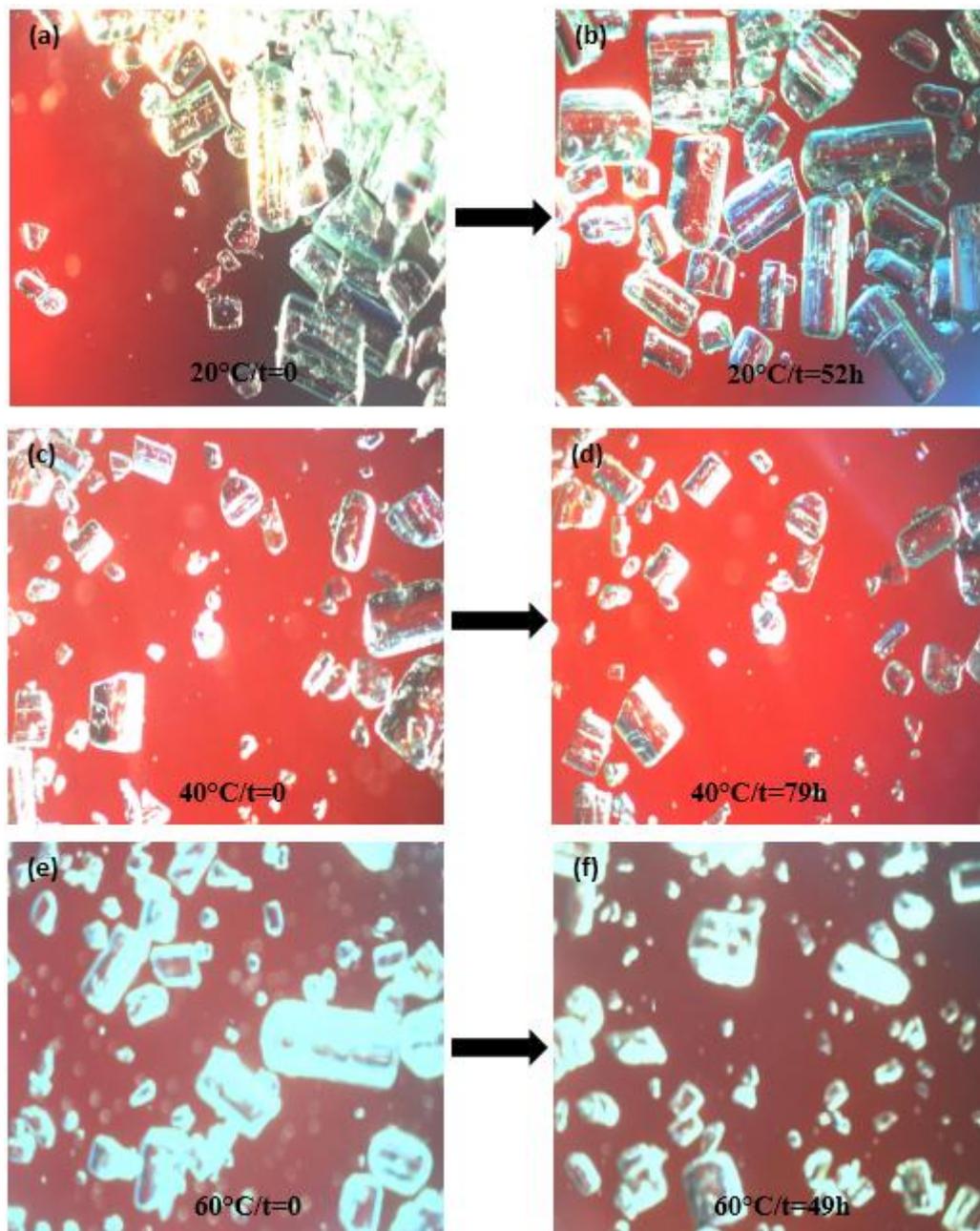


Figure C.9 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans le THF en fonction de la température.

➤ Dissolution de MET.HCl dans le toluène (flacon 12)

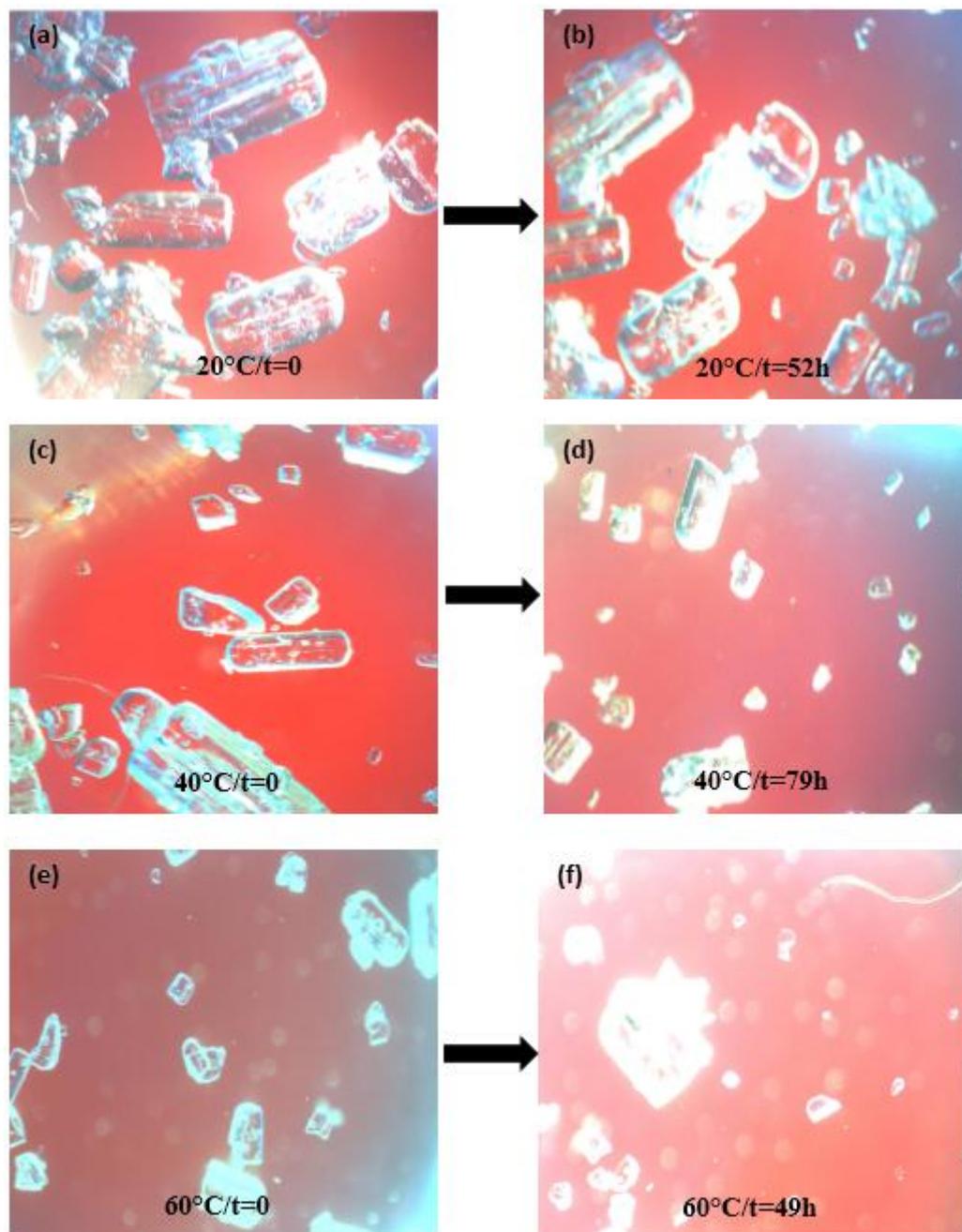


Figure C.10 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans le toluène en fonction de la température.

➤ Dissolution de MET.HCl dans l'octanol-1 (flacon 13)

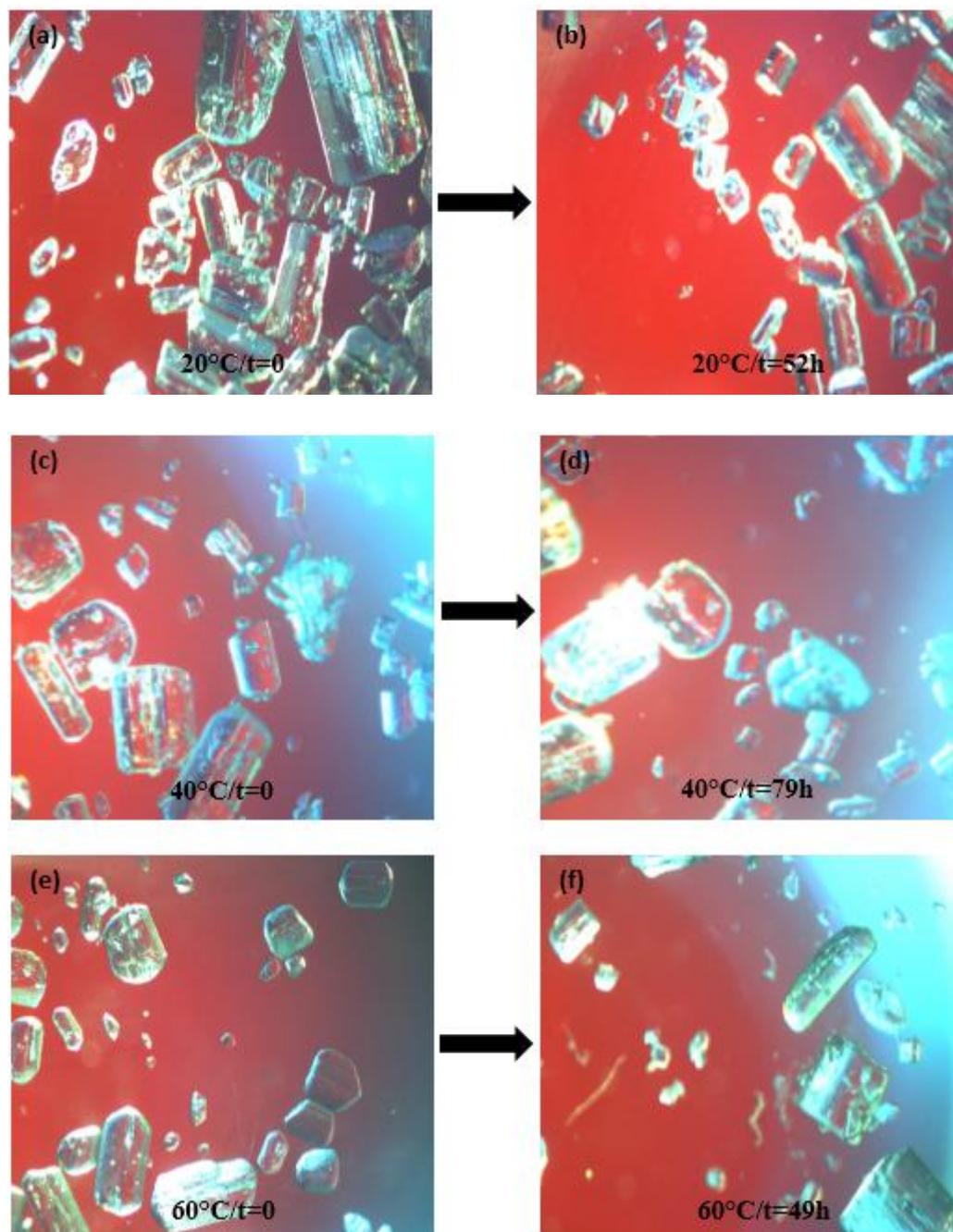


Figure C.11 : Evolution des cristaux de MET.HCl dans l'octanol-1 en fonction de la température.

RÉSUMÉ

La cristallisation est une opération de séparation et de purification largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Une étude approfondie des propriétés des cristaux, tels que la taille et le faciès cristallin, doit être établie en raison de l'impact important de ces propriétés sur la qualité du médicament.

Ce travail porte sur l'influence du choix du solvant sur la cristallisation du chlorhydrate de metformine (MET.HCl). Un montage multi-puits, développé au sein du laboratoire CINaM, a permis le criblage d'une série de solvants afin de déterminer la solubilité, la température de nucléation, les différents faciès cristallins et les formes polymorphes. Les techniques de caractérisation ont permis d'identifier une seule forme polymorphe du principe actif, la forme A. Par ailleurs plusieurs faciès cristallins ont été mis en évidence. Enfin, l'analyse des données de solubilité et de toxicité de solvants nous a permis de réduire un ensemble de 63 milieux de cristallisation identifiés possibles à 18 milieux en ne considérant que les solvants de classe 3.

Deux modèles thermodynamiques, NRTL et NRTL-SAC ont été utilisés pour prédire et estimer la solubilité du MET.HCl. Les solubilités calculées ont été comparées aux résultats expérimentaux.

Mots clés : Cristallisation, Chlorhydrate de metformine, Criblage de solvants, Solubilité, Faciès cristallin, Modèles thermodynamiques.

ABSTRACT

Crystallization is a separation and purification operation widely used in the pharmaceutical industry. A thorough study of crystal properties, such as size and crystal habit, must be established due to the significant impact of these properties on the quality of the drug.

This work deals with the influence of the solvent choice on the crystallization of metformin hydrochloride (MET.HCl). A multi-well setup, developed in the CINaM laboratory, allowed the screening of a set of solvents in order to determine the solubility, the nucleation temperature, different crystal habits and the polymorphic forms. The characterization techniques allowed to identify a single polymorphic form of the active principle, form A. Several crystal habits were also found. Finally, analysis of the solubility and toxicity data of solvents allowed us to reduce a set of 63 crystallization media identified to 18 media by considering only class 3 solvents.

Two thermodynamic models, NRTL and NRTL-SAC were used to predict and estimate the solubility of MET.HCl. The estimated solubilities were compared with the experimental results.

Keywords: Crystallization, Metformin hydrochloride, Solvent screening, Solubility, Crystal habit, Thermodynamic models.

ملخص

إن البلورة هي عملية للفصل والتنقية، يتم استعمالها على نطاق واسع في الصناعة الصيدلانية؛ حيث ينبغي إجراء دراسة معمقة لخصائص البلورات مثل الحجم والشكل، بسبب المهم لهذه الخصائص على نوعية الدواء.

ينبغي هذا العمل على تأثير اختيار المذيب في عملية بلورة الكلوريدات المي تفورمين. إن جهاز متعدد الثقوب (multi-puits)، الذي طُوّر في مختبر سينام (CINaM)، سمح بفحص سلسلة من المذيبات، بهدف تحديد الذوبانية، درجة حرارة بداية ظهور البلورة (nucléation)، ومختلف الأوجه والأشكال البلورية.

سمحت تقنيات التصنيف بتحديد شكل واحد بلوري من الأشكال المتعددة البلورات (polymorphe) للعنصر الفعّال، (الشكل أ)، وقد تم إبراز مختلف الأوجه البلورية من جهة أخرى. في النهاية سمح لنا تحليل معطيات الذوبانية، والسّميّة الخاصة بالمذيبات، باختزال مجموعة من 63 ميدان ممكن للبلورة-فيما استطعنا تحديده-إلى 18 ميدان، بالتركيز على المذيبات من الصنف (3).

إن النموذجين التيرموديناميين، (NRTL) و (NRTL-SAC) قد استخدما من أجل التنبؤ وتقدير ذوبانية كلوريدات المي تفورمين. الذوبانية المحسوبة قورنت بالنتائج التجريبية.

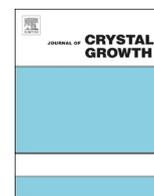
كلمات مفتاحية: البلورة، كلوريدات المي تفورمين، فحص المذيبات، الذوبانية، أوجه بلورية، نماذج تيرموديناميكية



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Crystal Growth

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcrysgr

Solvent screening and crystal habit of metformin hydrochloride

Ibtissem Benmessaoud^a, Ouahiba Koutchoukali^{a,*}, Mohamed Bouhelassa^a,
Abderrahim Nouar^a, Stéphane Veesler^b^a Department of Chemical Engineering, Constantine 3 University, Algeria^b Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille, CNRS, Aix-Marseille Université, Campus de Luminy, Case 913, F-13288 Marseille Cedex, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 May 2016

Received in revised form

30 June 2016

Accepted 2 July 2016

Available online 2 July 2016

Keywords:

A1. Solvent screening

A1. Solubility

A1. Nucleation

A1. Crystal habit

A1. Characterization

B1. Metformin hydrochloride

ABSTRACT

A multi-well setup with video-microscopy was used to study the influence of solvent on solubility, nucleation, and crystallization of an Active Pharmaceutical Ingredient (API): metformin hydrochloride (MET.HCl). Starting with 13 solvents covering a wide variety of polarity and proticity, we found 63 crystallization medium for MET.HCl solid generation: good solvents, good co-solvents and anti-solvent systems. For toxicological reasons, we limited the number of crystallization medium to 18: 3 good solvents (class 3), 3 good co-solvent systems and 12 anti-solvent systems. In order to study the influence of crystallization medium on nucleation temperature, crystal habit and polymorphism of MET.HCl, crystallization was studied by a cooling temperature method. Different crystal habits were observed by optical and scanning electron microscopies, and solid phase were characterized by X-ray powder diffraction, indicating that all the crystals correspond to the thermodynamic stable polymorphic form A of MET.HCl. Finally, the enthalpy of fusion and the melting temperature of MET.HCl were determined by DSC and confirmed the X-ray powder diffraction results.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Crystallization is an important unit operation which is widely used in the chemical, food, and pharmaceutical industries. This process plays critical roles in the development, formulation and manufacturing of an Active Pharmaceutical Ingredient (API).

In crystallization from solution, temperature, supersaturation, hydrodynamic (agitation rate) and medium of crystallization (additives, pH and solvent) are important parameters. Changes in the crystallization conditions can alter the crystal properties such as particle size, shape, purity, mechanical and thermodynamic (i.e. phase) properties. Moreover, according to the way supersaturation is achieved, different crystallization processes are carried out: by cooling, evaporating solvent or adding an anti-solvent to the solution.

Here, we focus on the influence of the solvent on solubility, polymorphism, crystallinity, and crystal habit [1,2]. Crystal habit describes the external structure while the polymorphic state refers to the internal structure of a crystal [3,4]. Consequently, the selection of a solvent or a solvent mixture is necessary and the first step in the screening of crystallization conditions is usually a

solvent screening. This preliminary screening step is used to determine if an API can exist in multiple solid phases, not only polymorphs but also hydrates, solvates, and amorphous phases [4]. When several phases exist for an API, it is essential to know which phase is the most stable and thus to determine relative thermodynamic stability [5]. Furthermore, it is crucial to produce the right phase for an API because the phases differ in terms of solubility and dissolution rate [6]. The use of varied solvents may also result in different crystal habits which usually determine the handling properties and other physical properties of an API powder [7]. Several research papers demonstrated the effect of solvents on API crystallization [6–9].

In this paper, we present a methodology for the rapid screening of crystallization conditions and phases of MET.HCl using a multi-well setup with video microscopy [10]. This methodology allows us to perform a rapid screening in miniaturized scales (0.1–1 mL). Previously, the multi-well setup was used to study solubility, nucleation, crystal habit and polymorphism of an API [10]. In this work, metformin hydrochloride (MET.HCl), an oral anti-hyperglycemic drug, belonging to the biguanide class, was selected. This choice was dictated by the commercial importance of this drug and the lack of extensive studies on solvent effect on MET.HCl crystallization.

* Corresponding author.

E-mail address: ouahiba.koutchoukali@yahoo.fr (O. Koutchoukali).

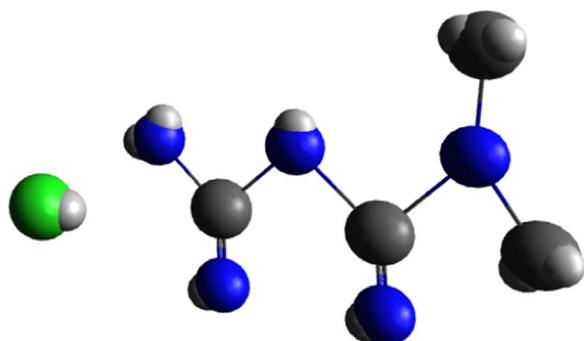


Fig. 1. Chemical structure of MET.HCl.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Metformin hydrochloride ($C_4H_{12}ClN_5$), with the chemical structure shown in Fig. 1, was supplied by AAHP industry (Constantine, Algeria). Physical properties of MET.HCl were determined by Differential Scanning Calorimetry (DSC) SETARAM 131 Evo. Moreover, the crystals of the pure substance, as furnished from AAHP industry, were observed by optical microscopy (OM) Nikon Eclipse TE 2000-U (Fig. 4a), and under a scanning electron microscope (SEM) JEOL 6320F (Fig. 6a). All the crystals obtained by crystallization were characterized by X-ray powder diffraction X'Pert pro PANALYTICAL.

2.2. Experimental procedure

2.2.1. Physical characterization

A DSC SETARAM 131 Evo model calorimeter was used to measure the melting temperature T_m and the melting enthalpy ΔH_m . Approximately 5 mg of MET.HCl crystals was sealed in a hermetic aluminum pan of 120 μ l. The sample was heated from 303 K to 573 K at a rate of 10 K/min and then cooled to 303 K by 25 K/min. The measurement was performed in triplicate.

Reversed optical microscopes Nikon Eclipses TE 2000-S, with $\times 4$ or $\times 10$ objectives are linked to CCD cameras for the acquisition of the images in real time. Software can record images at regular intervals.

Before the observation of MET.HCl crystals with the scanning electron microscope (SEM) JEOL 6320F, the samples were coated in vacuum with Carbon in a nitrogen atmosphere. The instrument was used at an acceleration voltage of 3 kV.

The x-ray powder diffraction X'Pert pro PANALYTICAL was used to

identify crystal phases. The samples were placed in a non-rotative aluminum sample holder, then, scanned over the range of $4\text{--}50^\circ 2\theta$, with a speed of $0.056^\circ/\text{s}$ and a total time of 15 min for each scan.

2.2.2. Experimental setup for crystallization studies

The device used here is home-made [10] (since marketed by ANACRISMAT). A reversed optical microscope Nikon Eclipses TE 2000-S is connected to two multi-well blocks (12×2 well), each block thermostatted independently by Peltier elements ($\pm 0.1^\circ\text{C}$). The mounting assembly is fixed on a motor plate (X, Y) for sequential image acquisition. In this screening, we used standard HPLC glass vials with 1 mL of solvent, the set-up and the vials used are shown in Fig. 2.

2.2.3. Method

The most common approach in solvent screening consists in using different solvents or solvent mixtures. A change of solvent affects the solvent/solute interactions therefore the interfacial energies and solubilities. The solvents are generally chosen from those authorized by the pharmacopoeia [11], but the choice can also be extended. Solvents covering a wide variety of polarity and proticity should be used [4]. In order to obtain different crystal habits, solvents reflecting a wide range of polarities were used and the screening was performed with the 13 solvents listed in Table 1.

In this study, we followed the procedure described in [10]. We used the successive additions method to measure solubility over a temperature range $[20\text{--}60^\circ\text{C}]$. As a start, we put 5 mg of MET.HCl and 1 ml of solvent in each vial then the temperature was fixed at 20°C and images were taken regularly to follow the solute dissolution in the vials. In the case where the crystals are completely dissolved, 5 mg of solute was added repeatedly into the vials containing no crystals until the crystals do not dissolve anymore. Whereas in the case where the vials contain an excess of crystals, the solubility at 20°C was bracketed according to the following formula [10]

$$C_{20^\circ\text{C}-5} < S_{20^\circ\text{C}} < C_{20^\circ\text{C}} \quad (1)$$

We repeated the same procedure to temperatures 40°C and 60°C and the solubility can be implemented by the formula:

$$C_{T^\circ\text{C}-5} < S_{T^\circ\text{C}} < C_{T^\circ\text{C}} \quad (2)$$

$S_{T^\circ\text{C}}$ is the solubility of MET.HCl in mg/ml at a given temperature T .

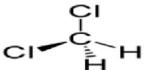
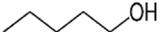
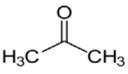
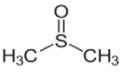
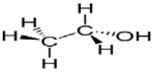
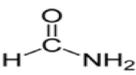
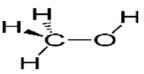
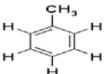
$C_{T^\circ\text{C}}$ is the concentration of MET.HCl given by the ratio of the solute total mass (mg) added to 1 mL of solvent at a given temperature T ($^\circ\text{C}$) for which crystals do not dissolve.

$C_{T^\circ\text{C}} - 5$ is the concentration at a given temperature T ($^\circ\text{C}$) for



Fig. 2. Images of multi-well, Peltier blocks and corresponding 1 mL vials.

Table 1
List of the 13 solvents used for the screening.

Solvents	Chemical structure	Molecular formula	MW (g mol ⁻¹)	T _b (°C)	Class	Solvent type
Water		<u>H₂O</u>	18.01	99.98		Polar, Protic
Dichloromethane		<u>CH₂Cl₂</u>	84.93	39.60	Class 2	Slightly polar, Aprotic
1-Pentanol		<u>C₅H₁₂O</u>	88.15	138.00	Class 3	Apolar-protic
1-propanol		<u>C₃H₈O</u>	60.09	97.00	Class 3	Polar, Protic
Acetone		<u>C₃H₆O</u>	58.08	56.00	Class 3	Polar, Aprotic
DMSO		<u>C₂H₆OS</u>	78.13	189.00	Class 3	Polar, Aprotic
Ethanol		<u>C₂H₆O</u>	46.07	78.37	Class 3	Polar, Protic
Ethylene glycol		<u>C₂H₆O₂</u>	62.07	197.30	Class 2	Polar, protic
Formamide		<u>CH₃NO</u>	45.04	210.00	Class 2	Polar, Protic
Methanol		<u>CH₄O</u>	32.04	64.70	Class 2	Polar, Protic
THF		<u>C₄H₈O</u>	72.10	66.00	Class 2	Polar, Aprotic
Toluene		<u>C₇H₈</u>	92.14	110.60	Class 2	Apolar, Aprotic
1-Octanol		<u>C₈H₁₈O</u>	130.23	194.00	Class 2	Apolar, Protic

which crystals dissolve.

It should be noted that before each mass addition of solute to the vials at $T=40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $T=60\text{ }^{\circ}\text{C}$, the temperature should be decreased to $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ to avoid solvent evaporation.

Once the solubility curves were established, the nucleation was studied in solvents listed in Table 1. The principle of the experiments is the following: after establishing saturation, temperature was slowly decreased in order to generate supersaturation, induce nucleation and estimate nucleation temperature. To achieve this, three temperature programs were tested with different initial concentrations:

Program 1. Temperature was increased to $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ during 15 min to ensure the complete dissolution of solute (checked by optical microscope) then a cooling was carried out to $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ with a ramp of $1\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{h}$.

Program 2. Temperature was increased to $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ during 15 min

and then cooled to $15.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ with a ramp of $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{h}$.

Program 3. Temperature was increased to $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ during 15 min and then cooled to $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ with a ramp of $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{h}$.

Vials where no nuclei appeared after the nucleation program were placed in room at $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ and observed every day.

At the end of the nucleation process, the crystals were filtered, dried and characterized by XRPD.

It should be mentioned that these programs were not applied to dichloromethane, acetone, methanol and THF because of their boiling point to avoid solvent evaporation. For these compounds, no specific program was applied, only the corresponding vials were removed from the multi-well just before their respective boiling point. They were placed again in the multi-well, during the cooling phase, when the temperature was below their boiling temperature.

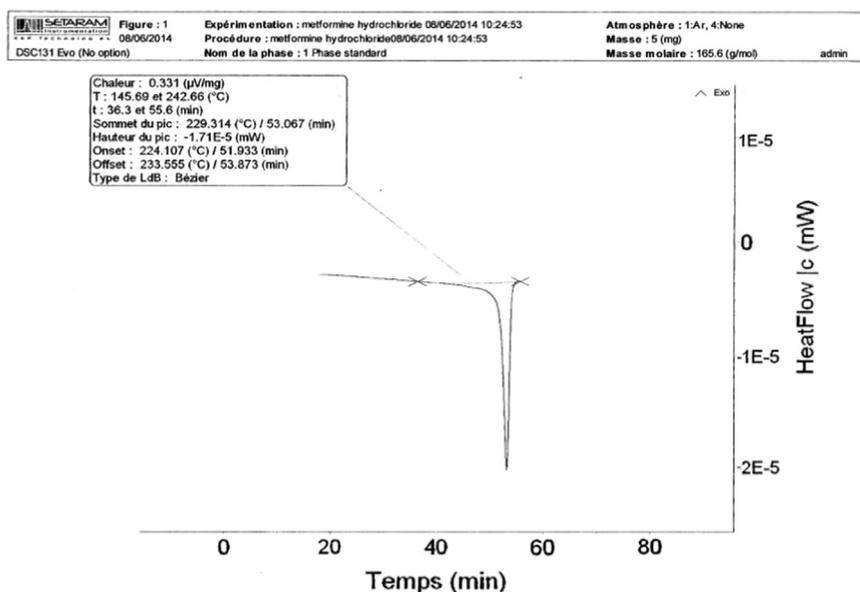


Fig. 3. Typical DSC curve for MET.HCl.

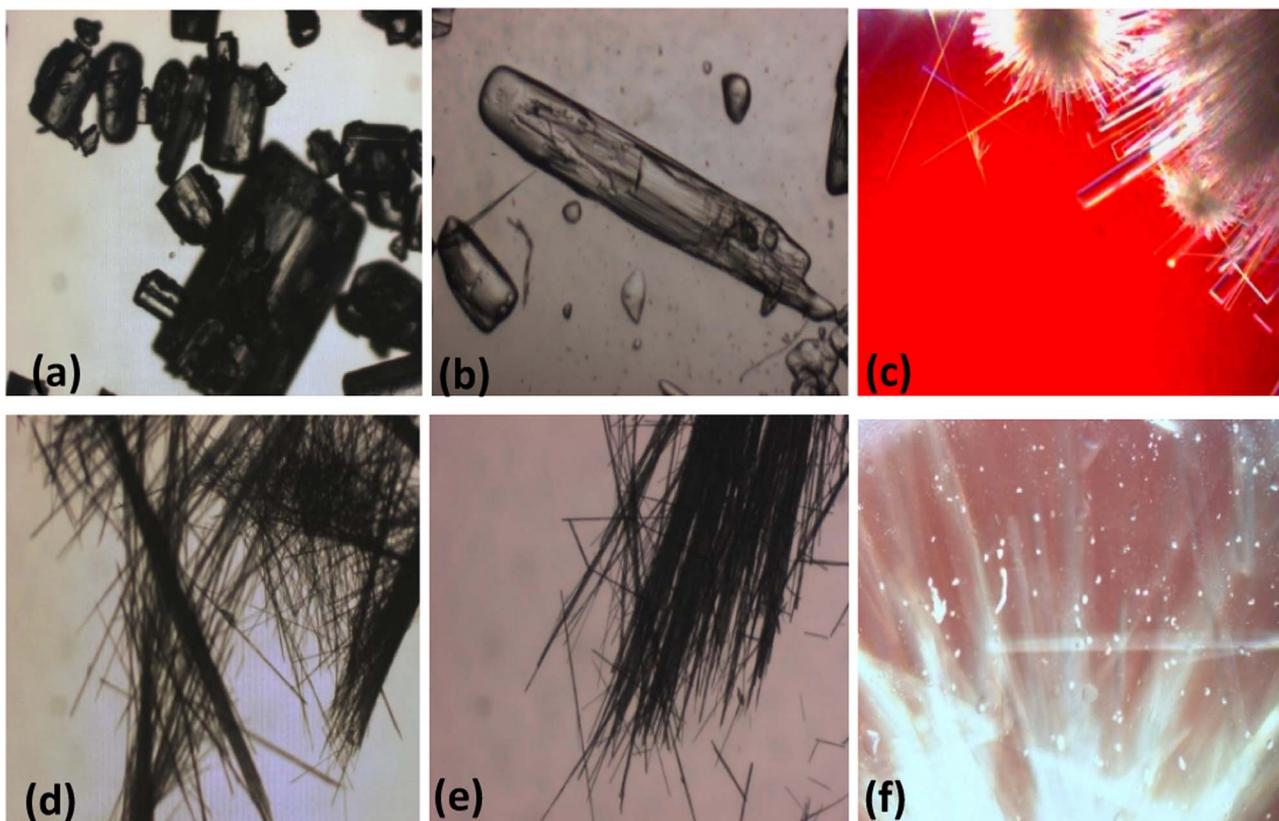


Fig. 4. Microscopic observation of (a) pure MET.HCl crystals, MET.HCl crystallization from (b) water, (c) formamide, (d) ethanol, (e) methanol and MET.HCl precipitation in (f) 1-propanol.

3. Results and discussions

3.1. Characterization

Typical DSC curve is shown in Fig. 3. One endothermic peak was found on the DSC thermogram. It corresponds to the melting peak of MET.HCl polymorph A with an onset temperature of 224.1 °C. The melting temperature and the heat of melting were,

respectively $(224.10 \pm 0.05 \text{ } ^\circ\text{C})$ and $(54.814 \pm 0.043 \text{ kJ mol}^{-1})$. The melting temperature is in good agreement with the value found in literature reported to be approximately 225 °C [12]. Furthermore, the same melting point value is mentioned in MET.HCl certificate analysis provided by SOHAN Healthcare Private Limited Laboratory. However, a slightly difference was observed between the measured fusion enthalpy 54.814 kJ/mole and the one reported in literature 52.825 kJ/mole [13].

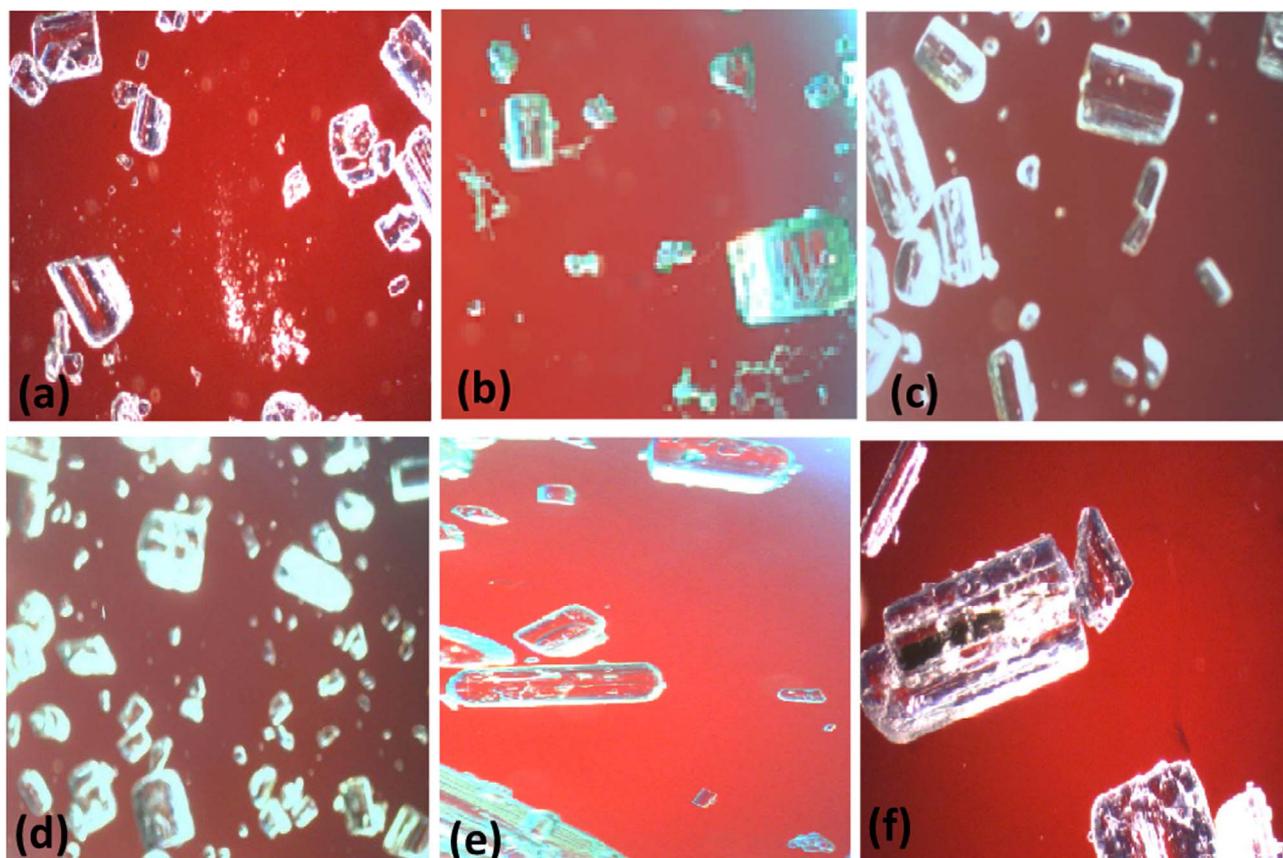


Fig. 5. In situ microscopic observation of MET.HCl crystals not dissolved in (a) dichloromethane at 34 °C, (b) acetone at 40 °C, (c) 1-pentanol at 60 °C, (d) THF at 60 °C, (e) toluene at 60 °C, (f) 1-octanol at 60 °C.

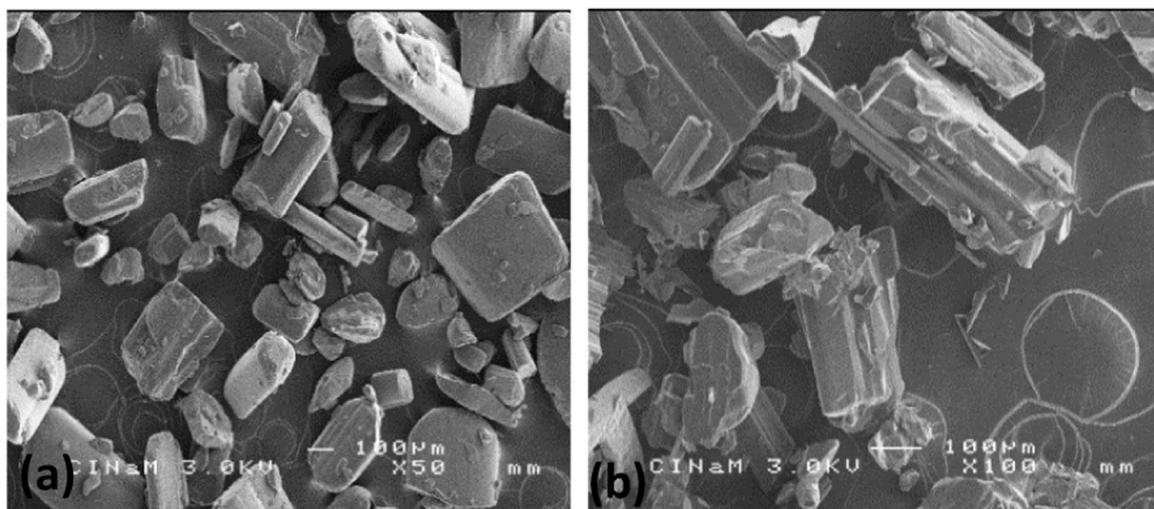


Fig. 6. SEM photographs of (a) pure MET.HCl crystals (b) MET.HCl crystals from water.

Pure MET.HCl sample, as furnished from AAHP industry and the crystals grown from different types of solvents were observed offline under an OM (Fig. 4). Moreover, MET.HCl crystals not dissolved, in dichloromethane, acetone, 1-pentanol, THF, toluene, 1-octanol, were observed in situ (Fig. 5).

The SEM micrographs of pure sample MET.HCl displayed a prismatic crystal habit as shown in Fig. 6a, which confirms the observation of Moriyama et al. [14]. The crystals obtained from water as solvent media exhibit the same habit as pure MET.HCl crystals (Fig. 6b).

The X-Ray Powder Diffraction patterns (XRPD) of pure sample

MET.HCl and all MET.HCl samples crystallized from different solvents are presented in Fig. 7. The comparison of the obtained patterns with the patterns of polymorph A [15] and B [16], shows that all diffractograms are similar to that of polymorph A. Hence, all solvents used in this study gave the same polymorphic form A.

3.2. Solubility and solvent selection

The solubility of MET.HCl was measured in 13 solvents. Table 3 shows that MET.HCl dissolves well in water, DMSO, formamide, ethanol, ethylene glycol and methanol while it is practically

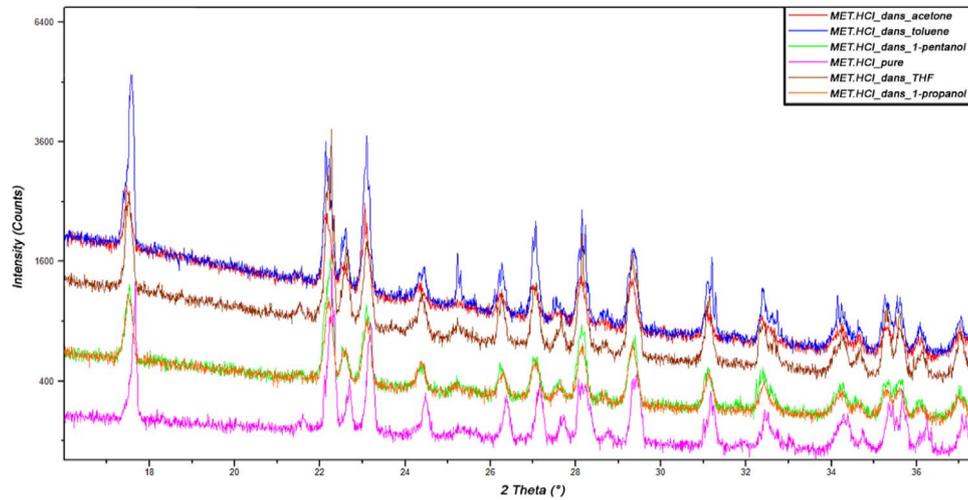


Fig. 7. X-ray powder diffraction pattern of crystals obtained from the MET.HCl solution crystallization in acetone, toluene, 1-pentanol, THF and 1-propanol compared to the starting product.

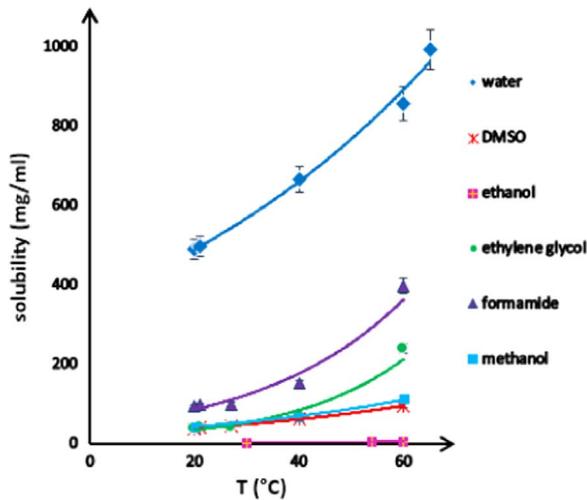


Fig. 8. Solubility of MET.HCl versus temperature in different solvents.

insoluble in dichloromethane, 1-pentanol, 1-propanol, acetone, THF, toluene, and 1-octanol. In these solvents, the solubility of metformin is very low, less than 5 mg/ml over the entire temperature range [20–60 °C]. It can be noticed from Tables 1 and 3 and Fig. 8 that MET.HCl is soluble in polar protic solvents such as water, formamide and ethylene glycol in this order. While it is

insoluble in polar aprotic solvents such as acetone, THF and dichloromethane excepted of DMSO. This can be explained by the difference in the dielectric constant value which is twice or more larger for DMSO than acetone and THF. MET.HCl is also insoluble in apolar aprotic solvents like toluene. This is consistent with the fact that this active molecule is highly polar and is therefore soluble in polar solvents “like dissolves like” [17]. We have also noted that the solubility of MET.HCl in alcohols decreases as the alcohol chain length increases. For example solubility in methanol is greater than the solubility in ethanol and in 1-propanol while in 1-pentanol, MET.HCl becomes insoluble. This is due to the polarity of alcohols which also decreases as the alkyl chain length increases. In practice, the ability of long chain length alcohols to form hydrogen bonds with an active ingredient is reduced [18]. The solubility of MET.HCl, in pure solvents, as a function of temperature, is presented in Fig. 8. It shows that solubility increases with increasing temperature.

In crystallization, a good solvent is defined by a high or moderate solubility of material leading to a better control of nucleation and growth of crystals [19]. In contrast a poor solvents is defined by a low solubility less than 1 mg/ml [8].

According to these definitions and Table 2 and 3 highlights pure good solvents (yellow square), pure poor solvents (red square), good co-solvent meaning a binary mixtures of good solvents (blue square) – poor co-solvent i.e. a binary mixtures of poor solvents (violet square), and anti-solvent systems i.e. binary

Table 2
Experimental Solubility of MET.HCl in all solvents screening.

	At T=20 °C	At T=40 °C	At T=60 °C
Solvents	S (mg/ml)	S (mg/ml)	S (mg/ml)
Water	484,12 < S < 495,54	651,64 < S < 680,86	720,14 < S < 998,98
Dichloromethane	S < 1,15	□	□
1-Pentanol	S < 5,2	S < 5,2	S < 5,2
1-Propanol	S < 4,98	S < 4,98	S < 4,98
Acetone	S < 1,9	S < 1,9	□
DMSO	35,08 < S < 41,21	58,97 < S < 65,45	93,9 < S < 97,5
Ethanol	S < 1,9	1,9 < S < 4,32	S = 5,38
Ethylene glycol	34,25 < S < 38,96	64,15 < S < 73,59	224,56 < S < 253,49
Formamide	90,98 < S < 96,33	145,56 < S < 158,68	356,04 < S < 439,5
Methanol	40,73 < S < 46,86	64,36 < S < 70,79	105,92 < S < 118,8
THF	S < 5,86	S < 5,86	S < 5,86
Toluene	S < 1,91	S < 1,91	S < 1,91
1-Octanol	S < 2,6	S < 2,6	S < 2,6

□: The solvent boiling point is lower than the screening temperature.

Table 3
Solvent, co-solvent and anti-solvent systems of MET.HCl.

	water	dichloromethane	1-pentanol	1-propanol	acetone	DMSO	ethanol	ethylene glycol	formamide	methanol	THF	toluene	1-octanol
Pure good solvent	Yellow												
Pure poor solvent		Red											
Good co-solvent	Blue						Blue	Blue	Blue	Blue			
poor co-solvent		Purple	Purple	Red	Purple								
Anti-solvent	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Water	Yellow												
Dichloromethane		Red											
1-Pentanol			Red										
1-Propanol				Red									
Acetone					Red								
DMSO	Blue					Yellow							
Ethanol	Blue						Yellow						
Ethylene glycol	Blue						Yellow						
Formamide	Blue							Yellow					
Methanol	Blue								Yellow				
THF		Purple	Purple	Purple							Red	Purple	
Toluene		Purple	Purple	Purple								Red	Purple
1-Octanol		Purple	Purple	Purple									Red

Table 4
Reduced table of solvents, co-solvent and anti-solvent systems of MET.HCl.

	water	1-pentanol	1-propanol	acetone	DMSO	ethanol	1-octanol
Pure good solvent	Yellow						
Pure poor solvent		Red					
Good co-solvent	Blue					Blue	
poor co-solvent		Purple	Red	Purple			
Anti-solvent	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Water	Yellow						
1-Pentanol		Red					
1-Propanol			Red				
Acetone				Red			
DMSO	Blue				Yellow		
Ethanol	Blue					Yellow	
1-Octanol		Purple	Purple	Purple			Red

mixtures of a good and a poor solvent (green square).

From Table 3, we observed 6 good solvents (yellow squares), 15 good co-solvents (blue squares) and 42 anti-solvents (green squares). So, there is $6+15+42=63$ "possible" crystallization medium for crystallization of MET.HCl.

Here, we consider only 50%/50% volume for binary mixture. Thus, the total "possible" crystallization medium to be screened should increase dramatically if various solvent compositions of binary and ternary mixtures of solvent systems are also taken into account [20]. In practice, after selection of the best crystallization medium, an optimization procedure can be applied to refine the percentage composition of both mixture solvents.

For toxicological reasons, drug manufacturers are required to reduce and limit the number of solvents employed in the pharmaceutical processes. Some types of solvents of known toxicity

and environmental hazard (e.g. benzene, chlorocarbons) are not permitted to be used in the manufacture of pharmaceuticals (Class 1) [11]. Class 2 solvents are also limited in pharmaceutical industry because of their inherent toxicity. There is also a need to replace certain classes of solvents by those with a lower toxic potential (Class 3) [21]. Therefore, if we take into consideration only class 3 solvents the number of "possible" crystallization medium for MET.HCl obtained by initial solvent screening decreases from 63 to 18. That is to say: 3 good solvents: water, DMSO and ethanol (yellow square), 4 poor solvents: pentanol-1, propanol-1, acetone and octanol-1 (red square), 3 good co-solvent systems (blue square) and 12 anti-solvent systems (green square). Therefore, Table 3 can be reduced to Table 4.

3.3. Nucleation

In this part we present results of nucleation temperature measurements. Among the solvents used for the screening, it was possible to observe MET.HCl nucleation phenomenon from water, DMSO, ethanol, methanol and formamide media. For water, several initial concentrations were tested and nucleation temperatures were determined after Program 1 (P1), Program 2 (P2) and Program 3 (P3) of nucleation (Fig. 9a). It was noticed that nucleation occurs from DMSO at 23.8 °C (Fig. 9b) and from ethanol at 23 °C (Fig. 9c) after Program 2, whereas from the two solvents formamide and methanol, MET.HCl nucleation occurs after storage for 12 h in the cooled room (CR) at 5 °C (fast cooling, Fig. 9d and e). Note that initial concentration for experiments of Fig. 9c–e correspond to solubility at 60 °C in the tested solvent. The other solvents tested like dichloromethane, 1-pentanol, acetone, THF, toluene and 1-octanol did not give crystals, and this is due to poor solubility of MET.HCl in these media. For low solubility systems, solute molecules are separated by greater distances and by a larger number of solvent molecules. The probability that the molecules come into contact to form a nucleus is then lower, the lower the solubility the harder the nucleation [19].

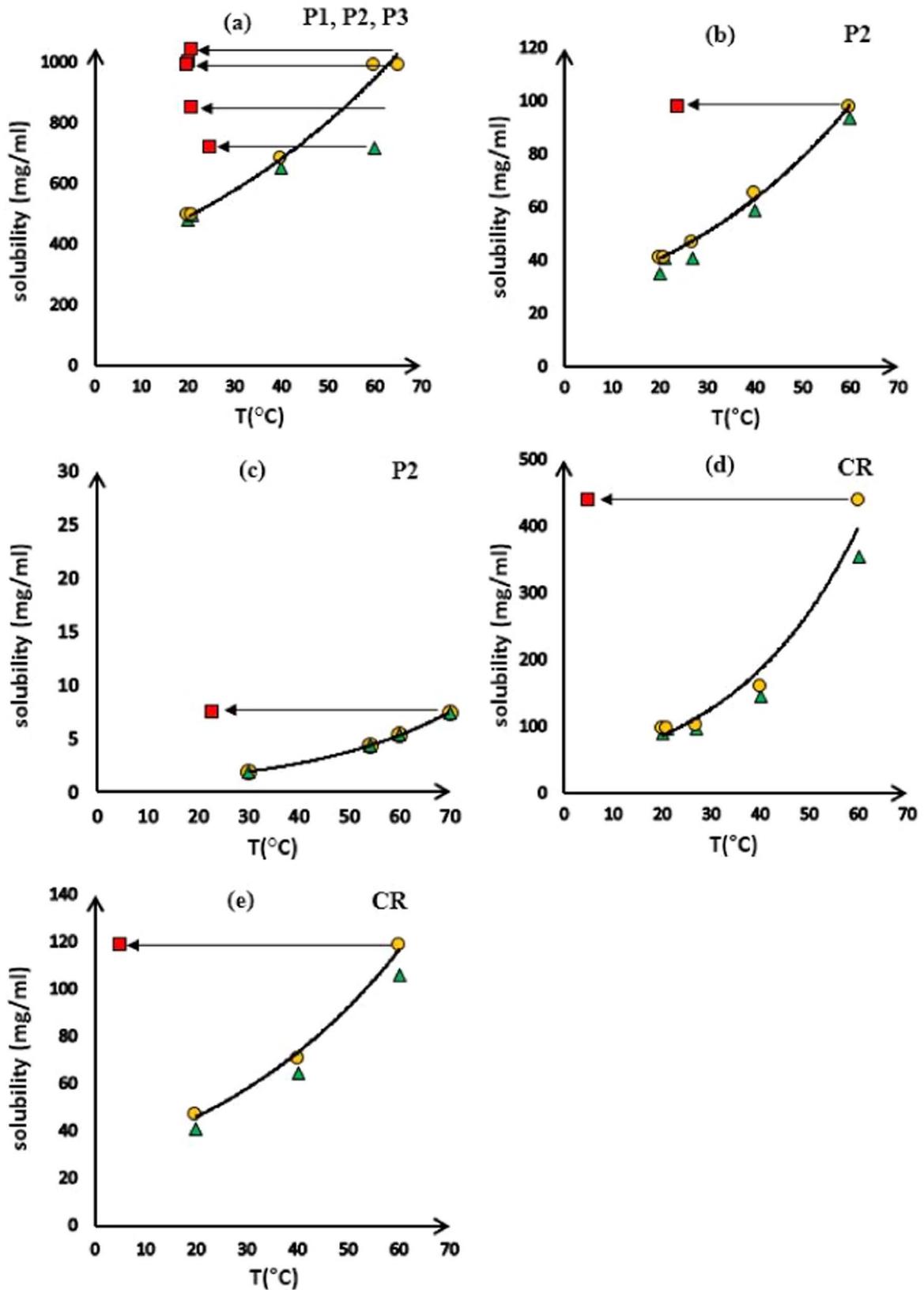


Fig. 9. Solubility curve and nucleation points (red square) of MET.HCl in (a) water, (b) DMSO, (c) ethanol, (d) formamide and in (e) methanol.

3.4. Crystal habit

The effect of solvents on the crystal habit of MET.HCl is shown in Fig. 4. These crystals were grown from water, formamide, ethanol and methanol by cooling crystallization experiments

presented in Fig. 9. It can be seen that MET.HCl crystals obtained from water has a tabular crystal habit similar to pure MET.HCl sample (Fig. 4b), as it was observed by Werner et al. [22]. A mixture of needles and rods appeared from crystallization from formamide (Fig. 4c). Rods were also obtained from precipitation in

1-propanol (Fig. 4f), the same crystal habit was already observed by Shapiro et al. [23]. Crystals produced from solvents such as ethanol (Fig. 4d) and methanol (Fig. 4e), have a needle-like habit, as already observed by Hariharan et al. [15]. Many organic molecules exhibit anisotropic structural properties in their crystal structure, which gives rise to acicular or needle-like crystals. In the chemical and pharmaceutical industry, this crystal habit is usually undesirable, especially when the internal length to-width ratio is high as it will lead to problems in downstream processes [24]. This habit is often observed in the case of API salts originating most frequently in the formation of ionic bonds along one axis of the crystal. A similar explanation can be used for nonionic molecules forming hydrogen bonds along one axis [5]. Furthermore, Surface-solvent interactions can affect the growth rate of polar faces differently depending on the solvent properties such as polarity, thus at the origin of this habit modification [9]. However, the role played by solvent interactions in enhancing or inhibiting crystal growth is still not completely understood [25].

The crystal habits obtained in this work are dependent on both solute and solvent nature. A fast growth in a single direction was observed in methanol, ethanol and formamide (growth during the cooling crystallization process) and resulted in the crystallization of needle-like and rod habits. In contrast, a slow growth occurred in water (nucleation during cooling crystallization process and growth after 48 h at room temperature) and generated a tabular crystal habit. In the first case, the growth in a single direction may be explained by the strong effect of polar protic solvents as methanol, ethanol and formamide on faces presenting cetimine hydrogen bonds. In the second case, the strong hydrophilic effect of water on face presenting HCl group in the metformin hydrochloride molecule, in addition to its polar effect, may explain the crystal growth in various crystallographic directions.

4. Summary and conclusions

In this work, a solvent screening approach using the multi-well set up developed in CINaM laboratory as a rapid screening tool was successfully used to investigate an API crystallization. Solvents covering a wide range of polarity and proticity were used for initial solvent screening for the crystallization of MET.HCl. The solubility in 13 solvents was measured. 6 good pure solvents were selected for the cooling crystallization of MET.HCl. As a result, nucleation temperatures were determined and crystals were generated in 5 of the 13 solvents. As crystal habit is strongly affected by both crystallization conditions and the crystallization solvent, different crystal habits of MET.HCl were obtained. Crystals were characterized by optical microscopy, scanning electron microscope, DSC and by X-ray powder diffraction. All solvents used in this study gave the same polymorphic form.

Moreover, analysis of solubility data and of solvent toxicity allows us to decrease from a set of 63 possible media of crystallization identified to 18 using only class 3 solvents. The reduction of the number of crystallization medium leads to a decrease of the number of experiments and therefore an economic gain. In the solvent screening carried out in this work, 5 pure solvents including 3 solvents from Class 3 were retained. In further works, the investigation of the crystallization conditions in the 15 remained solvent systems, binary mixture of solvents, will be accomplished to select the best crystal habit for downstream processes.

Funding

This work was supported by the financial support of University Constantine 3 scholarship.

Acknowledgments

The authors thank AAHP laboratory, Constantine, Algeria, for providing us with Metformin hydrochloride sample. One of the authors (I. Benmessaoud) is grateful to Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille, CNRS, Aix-Marseille Université, CINaM-UMR7325, Campus de Luminy, Case 913, F-13288 Marseille Cedex, France to host her and for the experimental support.

References

- [1] L. Tu, C.S. Kuo, Y.H. Chen, Solubility, polymorphism, crystallinity, and crystal habit of acetaminophen and ibuprofen by initial solvent screening, *Pharm. Technol.* 30 (2006) 72–92.
- [2] N. Garti, C.L. Lecl, S. Sarig, The effect of solvents on crystal habit of 1,4-DI-tert-butylbenzene (DTBB), *J. Cryst. Growth* 54 (1981) 227–231, [http://dx.doi.org/10.1016/0022-0248\(81\)90465-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-0248(81)90465-6).
- [3] M. Maghsoodi, Role of solvents in improvement of dissolution rate of drugs: crystal habit and crystal agglomeration, *Adv. Pharm. Bull.* 5 (2015) 13–18, <http://dx.doi.org/10.5681/apb.2015.002>.
- [4] D. Mangin, F. Puel, S. Veessler, Polymorphism in processes of crystallization in solution: a practical review, *Org. Process Res. Dev.* 13 (2009) 1241–1253, <http://dx.doi.org/10.1021/op900168f>.
- [5] K. Gadamasseti, T. Braish, *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry: Challenges in an Ever Changing Climate*, CRC Press, Taylor & Francis Group, 2008.
- [6] G.M. Khan, Z. Jiabi, Preparation, characterization, and evaluation of physico-chemical properties of different crystalline forms of ibuprofen, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (1998) 463–471.
- [7] A.K. Tiwari, Modification of crystal habit and its role in dosage form performance, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27 (2001) 699–709, <http://dx.doi.org/10.1081/DDC-100107327>.
- [8] R.A. Keraliya, T.G. Soni, V.T. Thakkar, T.R. Gandhi, Effect of solvent on crystal habit and dissolution behavior of tolbutamide by initial solvent screening, *Dissolution Technol.* 17 (2010) 16–21.
- [9] S.M. Assaf, M.S. Khanfar, R. Obeidat, M.S. Salem, A.I. Arida, Effect of different organic solvents on crystal habit of mefenamic acid, *Jordan J. Pharm. Sci.* 2 (2009) 150–158.
- [10] T. Detoisien, M. Forite, P. Taulelle, J. Teston, D. Colson, J.P. Klein, et al., A rapid method for screening crystallization conditions and phases of an active pharmaceutical ingredient, *Org. Process Res. Dev.* 13 (2009) 1338–1342, <http://dx.doi.org/10.1021/op9001593>.
- [11] S. Kojima, Impurities: guideline for residual solvents (Q3C), in: *Proceedings of the 4th Int. Conf. Harmon. Tech. Requir. Regist. Pharm.*, Brussels, Belgium, 1997.
- [12] *British Pharmacopoeia*, Volume 1, Her Majesty's Stationary Office, London, 1993.
- [13] B.S. Barot, P.B. Parejiya, T.M. Patel, R.K. Parikh, M.C. Gohel, Development of directly compressible metformin hydrochloride by the spray-drying technique, *Acta Pharm.* 60 (2010) 165–175, <http://dx.doi.org/10.2478/v10007-010-0016-9>.
- [14] K. Moriyama, H. Onishi, H. Ota, Visualization of primary particles in a tablet based on Raman crystal orientation mapping, *Pharm. Anal. Acta* 6 (2015) 453, <http://dx.doi.org/10.4172/21532435.1000453>.
- [15] M. Hariharan, S.S. Rajan, R. Srinivasan, Structure of metformin hydrochloride, *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 45 (1989) 911–913, <http://dx.doi.org/10.1107/S0108270188014246>.
- [16] S.L. Childs, L.J. Chyall, J.T. Dunlap, D.A. Coates, B.C. Stahly, G.P. Stahly, A metastable polymorph of metformin hydrochloride: Isolation and characterization using capillary crystallization and thermal microscopy techniques, *Cryst. Growth Des.* 4 (2004) 441–449, <http://dx.doi.org/10.1021/cg034243p>.
- [17] K. Williamson, K. Masters, *Macroscale and Microscale Organic Experiments*, 6th ed., Cengage Learning, 2011.
- [18] T. Aida, T. Aizawa, M. Kanakubo, H. Nanjo, Relation between volume expansion and hydrogen bond networks for CO₂-alcohol mixtures at 40 °C, *J. Phys. Chem. B* 114 (2010) 13628–13636, <http://dx.doi.org/10.1021/jp1017339>.
- [19] N. Candoni, R. Grossier, Z. Hammadi, R. Morin, S. Veessler, Practical physics behind growing crystals of biological macromolecules, *Protein Pept. Lett.* 19 (2012) 714–724, <http://dx.doi.org/10.2174/092986612800793136>.
- [20] M.L. Peterson, S.L. Morissette, C. McNulty, A. Goldsweig, P. Shaw, M. LeQuesne, et al., Iterative high-throughput polymorphism studies on acetaminophen and

- an experimentally derived structure for form III, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 10958–10959, <http://dx.doi.org/10.1021/ja020751w>.
- [21] I.C.H., *Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C (R5)*, 2011.
- [22] E.A. Werner, J. Bell, CCXIV.—The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively, *J. Chem. Soc. Trans.* 121 (1922) 1790–1794.
- [23] S.L. Shapiro, V.A. Parrino, E. Rogow, L. Freedman, *Hypoglycemic Agents. II*. 1–3 *Arylbiguanides*, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 3725–3728.
- [24] F. Puel, E. Verdurand, P. Taulelle, C. Bebon, D. Colson, J.P. Klein, et al., Crystallization mechanisms of acicular crystals, *J. Cryst. Growth* 310 (2008) 110–115, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2007.10.006>.
- [25] M. Lahav, L. Leiserowitz, The effect of solvent on crystal growth and morphology, *Chem. Eng. Sci.* 56 (2001) 2245–2253, [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2509\(00\)00459-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2509(00)00459-0).