

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3
FACULTE GENIE DES PROCEDES
DEPARTEMENT DE GENIE PHARMACEUTIQUE

N° d'ordre :.....

N° de série :.....



THÈSE
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT TROISIEME CYCLE

Présentée par

MAMERI FATIMA

Option : Génie pharmaceutique

Enrobage de l'ibuprofène par cristallisation
en batch

Devant le Jury composé de :

Président	Pr. Rihab Boushaba	Université Salah Boubnider Constantine 3
Rapporteur	Pr. Mohammed Bouhelassa	Université Salah Boubnider Constantine 3
Examineur	Pr. Abdemalek Belkhiri	Université Salah Boubnider Constantine 3
Examineur	Pr. Djafer Benachour	Université Ferhat Abbas Sétif 1
Examineur	Pr. Farida Aissani	Université Abderrahmane Mira Bejaia
Examineur	Dr. Slimane Merouani (MCA)	Université Salah Boubnider Constantine 3
Invitée	Ouahiba Koutchoukali (MAA)	Université Salah Boubnider Constantine 3

Soutenu le : 25/06/2019

À mes parents

À mes sœurs et frères

Et à tous ceux qui m'ont soutenue

Fatima Mameri

Remerciements

Je remercie en tout premier lieu Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la force et la patience pour réaliser ce travail malgré toutes les difficultés rencontrées.

Le présent travail a été effectué au sein du Laboratoire TVT Martin Luther, Center of Engineering Science, Thermal Process Engineering à l'Université Halle-Wittenberg, en Allemagne.

*Il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à Monsieur le Professeur **Joachim ULRICH**, Directeur du laboratoire TVT, pour m'avoir accueillie pendant 06 mois. Je peux maintenant lui dire quelle a été ma joie de préparer toute la partie expérimentale de cette thèse au sein de son équipe de recherche et le remercie d'avoir mis à ma disposition les moyens nécessaires à mon travail expérimental.*

*Je tiens également à remercier tous les membres de cette équipe : Hamid **TAHER**, Ronny **OSWOLED** et Julia, pour leur soutien, leur générosité et leur disponibilité. Ici, je veux particulièrement remercier Anne **HARTWIG**, pour ses discussions scientifiques très enrichissantes et ses différents points de vue concernant l'orientation de mon travail expérimental.*

*Je tiens tout particulièrement à exprimer mes sincères remerciements à ma co-encadreur de thèse madame **Ouahiba KOUTCHOUKALI**, pour son aide physique et morale, pour ses conseils utiles et fructueux. Elle a su me faire découvrir le plaisir et la patience nécessaire dans la réalisation d'un travail de recherche. Elle a été présente dans mes débuts incertains, dans les moments d'encouragement où le doute s'installe. Elle a su gérer mon stress sans jamais me faire part du sien.*

*J'exprime toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur **Mohamed BOUHELASSA**, d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail et pour tout le soutien qu'il m'a apporté.*

*Je remercie **Monsieur Salah KOUTCHOUKALI** pour ses judicieux conseils qui ont été d'un grand apport pour mener à bien ce travail.*

*Mes vifs remerciements vont au Professeur **Rihab BOUSHABA**, de l'université Constantine 3, qui m'a fait un grand honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Je suis très reconnaissante au Professeur **Djafer BENACHOUR** de l'Université Ferhat Abbas Sétif 1, au Professeur **Farida AISSANI** de l'Université Abderrahmane Mira de Bejaïa et à Monsieur **Slimane MEROUANI** (MCA), de l'Université Constantine 3 pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de participer au jury de cette thèse.*

Je remercie infiniment toutes les personnes qui m'ont encouragée et soutenue de près ou de loin durant la réalisation de ce travail.

*Je remercie toutes mes proches amies **Wafa, Amel, Meriem et Messaouda** avec qui j'ai partagé de très bons moments au cours de ces années. Je n'oublierai pas de remercier bien sur mes copines **Imen et Leila** de m'avoir apporté tout leur soutien et leurs encouragements pendant notre voyage de recherche en Allemagne.*

Enfin, je remercie profondément mes très chers parents pour leur soutien moral et financier, pour leurs encouragements constants et permanents et pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis. Que Dieu les garde et les protège.

Je tiens à témoigner mon affection à tous les membres de ma famille : mes sœurs, mes frères et mes nièces et les remercie d'avoir été à mes côtés dans les moments les plus durs.

ملخص

التغليف او طلاء الرش هو عملية شائعة الاستخدام في صناعة المستحضرات الصيدلانية. مع ذلك، لا تزال هذه الطريقة غير مثالية ولها عيوب في تشكيل طلاء غير متبلور (غير بلوري) حول المادة الفعالة مع الشقوق السطحية وسمك الطلاء غير متجانس. بالإضافة إلى ذلك، فإن الطلاء غير المتبلور يكون أقل ملائمة لإنتاج الأقراص الخاضعة للرقابة من الطلاء البلوري، وبالتالي الحاجة إلى تطوير هذا النوع من الطلاء.

لقد تم مؤخراً تطوير تقنيتين جديدتين للتغليف باستعمال البلورة. يستخدم في التقنية الأولى عملية بلورة للمحلول (بالبريد) من أجل تغليف الأقراص التي تكونت في السابق والتي تعتبر بذوراً، بينما في التقنية الثانية، يتم تكوين الأقراص وتغليفها في خطوة واحدة باستخدام عملية بلورة للمحلول المنصهر.

يهدف هذا العمل الى تطبيق هاتين التقنيتين لإنتاج أقراص أيوبروفين مغلفة، وهو منتج مستهلك للغاية.

الجزء الأول من هذا العمل يدرس قابلية استعمال عملية تغليف "أقراص الإيوبروفين العارية" المصنعة بالضغط عن طريق بلورة المحلول. لهذا الغرض، الذوبانية وعرض للمنطقة الغير المستقرة، العوامل الأساسية لأي عملية تبلور، تم قياسهما تجريبياً للمحلول المستعمل للطلاء.

بعد ذلك، تمت دراسة تأثير العوامل التجريبية (تركيز محلول الطلاء، درجة التبريد، سرعة التحريك، زمن الاحتفاظ، خصائص سطح للأقراص) على شكل السطح وسرعة نمو الطلاء لتحديد الظروف المثلى لهذه العملية.

في الجزء الثاني من هذا العمل يتم تطبيق تقنية بلورة المحلول المنصهر لمزيج الأيوبروفين (المكون النشط) - بولي إيثيلين جليكول (مادة الطلاء) لإنتاج، باستخدام عملية التقطير، أقراص مغلفة في خطوة واحدة. لتقييم المتطلبات الأساسية، تم تحديد نقطة الانتكسك للنظام الثنائي (30% بالوزن من الأيوبروفين، 52 درجة مئوية) عن طريق تحليل وثبات الخليط المختار المقابل (10% بالوزن من الأيوبروفين) تمت دراستها بواسطة التحليل الحراري DSC.

في الأخير، تمت دراسة جودة الطلاء تحت العوامل التجريبية المختلفة، على وجه الخصوص للزوجة، ودرجة الحرارة لوحة التبريد، وقوة الموجات فوق الصوتية والبذر. وقد أظهرت هذه الدراسة البارامترية أن البذر ضروري لتحقيق الفصل، وشكل الأقراص النصف كروية، وطبقة طلاء سميكة، نقية. يتم تحديد اللزوجة والحرارة المثلى للوح التبريد (271.77 ميغا باسكال، 25 درجة مئوية) للحصول على طلاء موحد بلوري.

في ضوء النتائج المتحصل عليها، يمكن استعمال التقنيتين لطلاء أقراص إيوبروفين.

Résumé

Le revêtement ou enrobage par pulvérisation est un procédé fréquemment utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Ce procédé n'est cependant toujours pas optimal et présente l'inconvénient de former un enrobage amorphe (non cristallin) autour de l'ingrédient actif avec des fissures à la surface et une épaisseur de revêtement non uniforme. En outre, un revêtement amorphe est beaucoup moins favorable pour la production de comprimés à libération contrôlée qu'un revêtement cristallin, d'où la nécessité de développer ce dernier type de revêtement.

Deux nouvelles technologies de revêtement par cristallisation ont été développées récemment. La première utilise le procédé de cristallisation en solution (par refroidissement) pour enrober des pastilles préalablement formées et considérées comme des germes. Dans la seconde, la formation des comprimés et leur revêtement s'effectue en une seule étape en utilisant le procédé de cristallisation à l'état fondu.

L'objectif de ce travail est d'appliquer ces deux technologies pour produire des comprimés enrobés d'ibuprofène, un produit de très large consommation.

La première partie de ce travail, est consacrée à la faisabilité du revêtement par cristallisation en solution de "comprimés nus" d'ibuprofène fabriqués par compression. Dans ce but, la solubilité et la largeur de la zone métastable, facteurs essentiels pour tout processus de cristallisation, ont été déterminées expérimentalement pour la solution de revêtement. Ensuite, une étude de l'influence des conditions opératoires (concentration de la solution d'enrobage, degré de sous-refroidissement, vitesse d'agitation, temps de rétention, propriétés de surface des comprimés) sur la morphologie de la surface et la vitesse de croissance du revêtement a été réalisée pour déterminer les conditions optimales du procédé.

La deuxième partie de ce travail consiste à appliquer la technologie de cristallisation in situ à l'état fondu au mélange ibuprofène (ingrédient actif)-polyéthylène glycol (matériau de revêtement) pour produire, à l'aide d'un procédé de pastillation, des comprimés enrobés en une seule étape. Pour évaluer les conditions préalables, le point eutectique du système binaire a été déterminé (30% en poids d'ibuprofène, 52 °C) grâce aux analyses DSC et la stabilité du mélange sélectionné correspondant à (10,90% en poids d'ibuprofène) a été étudiée par analyse thermogravimétrique. Enfin, la qualité du revêtement a été étudiée sous différentes conditions opératoires, incluant notamment la viscosité, la température de la plaque de refroidissement, la puissance des ultrasons et l'ensemencement. Cette étude paramétrique a montré que l'ensemencement est nécessaire pour obtenir une séparation appropriée, une forme de pastille hémisphérique et une couche de revêtement pure et épaisse. Elle a, par ailleurs permis de déterminer la viscosité optimale et la température de la plaque de refroidissement (271,77 mPas, 25 °C) pour obtenir un revêtement uniforme et cristallin.

Au vu des résultats, les deux procédés de revêtement sont concevables pour l'enrobage de comprimés d'ibuprofène.

Mots clés : ibuprofène, PEG6000, saccharose, eutectique, enrobage, cristallisation en solution, cristallisation à l'état fondu, pastillation.

Abstract

Spray coating is a process commonly used in the pharmaceutical industry. This method is however still not optimal and has the disadvantage of forming an amorphous coating (non-crystalline) around the active ingredient with cracks on the surface and a non-uniform coating thickness. In addition, an amorphous coating is much less favorable for the production of controlled release tablets than a crystalline coating, hence the need to develop the latter type of coating.

Two new crystallization coating technologies have recently been developed. The first uses the solution crystallization process (by cooling) to coat pastilles previously formed and considered as seeds. In the second, tableting and coating is carried out in a single step using the melt crystallization process.

The goal of this work is to apply these two technologies to produce ibuprofen tablets coated, a product of wide consumption.

The first part of this work is devoted to the feasibility of coating by solution crystallization of "naked ibuprofen tablets" manufactured by compression. For this purpose, the solubility and the metastable zone width, essential factors for any crystallization process, have been determined experimentally for the coating solution. Then, a study of the influence of the operating conditions (concentration of the coating solution, degree of subcooling, stirring speed, retention time, surface properties of the tablets) on the morphology of the surface and the growth rate of the coating was performed to determine the optimum conditions of the process.

The second part of this work is to apply in situ coating technology by melt crystallization on the mixture of ibuprofen -polyethylene glycol (active ingredient - coating material respectively) to produce, using a pastillation process, coated tablets in one step. Finally, the quality of the coating has been studied under different operating conditions, including in particular the viscosity, the temperature of the cooling plate, the power of the ultrasound and seeding. This parametric study has shown that seeding is necessary to achieve proper separation, a hemispherical shape of pastille and a layer of pure and thick coating. It also allowed to determining the optimum viscosity and temperature of the cooling plate (271.77 mPas, 25 ° C) obtaining a uniform crystalline coating.

In view of the results, both coating methods are conceivable for the coating of ibuprofen tablets.

Key words: ibuprofen, PEG6000, sucrose, eutectic, coating, solution crystallization, melt crystallization, pastillation.

Table des matières

Remerciements.....	iii
Résumé.....	vi
Abstract.....	vii
Sommaire.....	viii
Liste des figures.....	xiv
Liste des tableaux.....	xix
Nomenclature.....	xx

Introduction générale.....	1
-----------------------------------	----------

Chapitre 1. Etat de l'art sur l'enrobage

1.1. Introduction.....	6
1.2. Intérêt de l'enrobage.....	6
1.3. Principales techniques d'enrobage pharmaceutique.....	7
1.3.1. Dragéification ou enrobage au sucre.....	7
1.3.2. Enrobage par film ou pelliculage.....	9
1.3.3. Enrobage à sec.....	12
1.3.3.a) Enrobage à sec électrostatique.....	12
1.3.3.b) Enrobage par collision magnétiquement assistée (MAIC).....	13
1.3.3.c) Enrobage par compression.....	14
1.3.3.d) Enrobage thermofusible.....	14
1.3.4. Technologies d'enrobage récentes.....	15
1.4. Conclusion.....	16
Références bibliographiques.....	17

Chapitre 2. Procédé d'enrobage par cristallisation en solution

2.1. Introduction.....	23
2.2. Cristallisation en solution.....	23
2.3. Notions fondamentales de la cristallisation en solution.....	24

2.3.1. Solubilité	24
2.3.2. Sursaturation.....	25
2.3.3. Largeur de la zone métastable	27
2.4. Mécanismes de cristallisation	28
2.4.1. Nucléation	28
2.4.1.1. Nucléation primaire	29
2.4.1.1.a) Nucléation primaire homogène.....	29
2.4.1.1.b) Nucléation primaire hétérogène.....	31
2.4.1.1.c) Vitesse de nucléation primaire.....	32
2.4.1.2. Nucléation secondaire.....	33
2.4.1.2.a) Nucléation secondaire de contact	33
2.4.1.2.b) Nucléation secondaire de surface	34
2.4.1.3 Domaines de prédominance des mécanismes de nucléation	34
2.4.2. Croissance cristalline.....	35
2.4.2.1. Théorie de croissance	36
2.4.2.2. Cinétique de croissance cristalline	38
2.5. Ensemencement	39
2.6. Procédé d'enrobage par cristallisation en solution	40
2.7.1. Angle de contact, tension interfaciale et tension de surface.	42
2.8. Mécanisme d'enrobage dans un procédé de cristallisation.....	43
2.8.1. Zone de nucléation de surface	43
2.8.2. Mécanisme de croissance dans le procédé d'enrobage par cristallisation en solution.....	44
2.9. Conclusion	46
Références bibliographiques	47

Chapitre 3. Enrobage par cristallisation à l'état fondu

3.1. Introduction.....	54
3.2. Cristallisation à l'état fondu.....	55
3.2.1. Diagramme de phase	56
3.2.2. Diagramme de phase binaire à eutectique simple	57
3.2.3. Séparation d'un mélange binaire par cristallisation à l'état fondu.....	60
3.3. Procédé d'enrobage in situ.....	61
3.4. Contrôle de la cristallisation	63
3.4.1. Ensemencement.....	63
3.4.2. Ultrasons.....	64
3.5. Angle de contact d'une goutte fondue déposée sur une surface refroidie	65
3.6. Solidification de gouttes à l'état fondu	66
3.7. Technique de pastillation	67
3.8. Conclusion	74
Références Bibliographiques	75

Chapitre 4. Techniques de caractérisation

4.1. Introduction.....	81
4.2. Techniques de caractérisation	81
4.2.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	81
4.2.2. Analyse thermogravimétrique (TGA)	83
4.2.3. Turbidimétrie.....	84
4.2.4. Mesure de Viscosité	87
4.2.5. Mesure de tension superficielle.....	89
4.2.6. Réfractométrie.....	90
4.2.7. Microscopie.....	92
4.2.8. Spectroscopie (UV/Vis)	94
4.2.9. Ultrasons.....	96

4.3. Conclusion	97
Références bibliographiques	98

Chapitre 5. Etude de faisabilité de l'enrobage d'ibuprofène par cristallisation en solution

5.1. Introduction.....	105
5.2. Matériels et méthodes	107
5.2.1. Matériels.....	107
5.2.1.1. Saccharose	107
5.2.1.2. Comprimé nu d'ibuprofène (Ubactive 200 mg)	107
5.2.2 Méthodes	109
5.2.2.1. Mesure de la solubilité.....	109
5.2.2.2. Mesure de largeur de la LZM du produit d'enrobage	110
5.2.2.3. Mesure de viscosité	111
5.2.2.4. Mesure de la tension superficielle et de l'angle de contact	111
5.2.2.6. Montage expérimental d'enrobage par cristallisation batch par refroidissement	112
5.3. Résultats et discussions.....	114
5.3.1. Solubilité de solution d'enrobage.....	114
5.3.2. Largeur de la zone métastable de la solution d'enrobage	115
5.3.3. Etude paramétrique des conditions opératoires.....	117
5.3.3.1. Effet de la viscosité du produit d'enrobage	117
5.3.3.2. Effet des propriétés de surface	119
5.3.3.3. Effet de la concentration	123
5.3.3.4. Effet de degré de sous-refroidissement	124
5.3.3.5. Effet de la vitesse d'agitation	125
5.3.4. Cinétique de croissance cristalline sur la surface du comprimé d'ibuprofène.....	125
5.4. Conclusion.....	129

Références bibliographiques	131
-----------------------------------	-----

Chapitre 6. Fabrication de comprimés d’ibuprofène par enrobage in situ

6.1. Introduction.....	136
6.2. Produits et procédure expérimentale.....	138
6.2.1. Produits.....	138
6.2.1.1. Polyéthylène Glycol 6000	138
6.2.1.2. Ibuprofène.....	139
6.2.2. Procédure expérimentale	140
6.2.2.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	140
6.2.2.2. Stabilité thermique.....	141
6.2.2.3. Mesure de viscosité	142
6.2.2.4. Procédé de pastillation pour la production de comprimés enrobés	143
6.2.2.5. Initiation contrôlée de la nucléation	145
6.2.2.6. Dosage de l’ibuprofène dans la couche d’enrobage par spectroscopie UV / vis.....	146
6.3. Résultats et Discussions.....	147
6.3.1. Diagramme de phase	147
6.3.3. Stabilité thermique	149
6.3.4. Etude paramétrique des conditions opératoires.....	150
6.3.4.1. Effet de la viscosité.....	150
6.3.4.2. Effet de la nucléation induite sur les caractéristiques des pastilles	154
6.3.4.3. Effet de la température de la plaque de refroidissement sur la séparation de phase.....	156
6.3.5. Croissance cristalline à la surface des pastilles pendant la cristallisation de la masse fondue	159
6.3.6. Analyse du revêtement	161

6.4. Conclusion	163
Références bibliographiques	165
Conclusion générale	169

Table des figures

Figure 1.1: Représentation schématique de la dissolution d'un comprimé dans l'estomac	7
Figure 1.2 : Représentation schématique du procédé d'enrobage par film	9
Figure 1.3 : Enrobage des comprimés par pulvérisation dans une turbine (tambour rotatif) ...	10
Figure 1.4 : Figure 1.4 :Enrobage des comprimés par pulvérisation en lit fluidisé par méthode a) pulvérisation par le haut b) pulvérisation par le bas c) pulvérisation tangentielle.	11
Figure 1.5 : Mécanisme d'enrobage électrostatique	13
Figure 1.6 : Mécanisme d'enrobage dans le procédé MAIC: (a) excitation de particules magnétiques, (b) désagglomération de particules invitées, (c) cisaillement et propagation de particules invitées à la surface des particules hôtes, (d) interaction entre les particules hôtes, (d) interaction entre les particules hôte-hôte, (e) l'interaction magnétique hôte-mur, (f) produits enrobés	14
Figure 1.7 : Représentation schématique des particules revêtues à chaud. Le dépôt de gouttelettes lipidiques (blanc) à la surface du substrat (bleu) forme un enrobage après solidification.	15
Figure 2.1 : Cristalliseur discontinu (en batch).....	26
Figure 2.2 : Diagramme concentration-température et largeur de la zone métastable (diagramme de MIERS).....	27
Figure 2.3: Mécanismes de nucléation.....	28
Figure 2.4: Variation de l'énergie d'activation en fonction du rayon du germe.....	31
Figure 2.5: Mécanismes de nucléation.....	35
Figure 2.6 : Etapes de la croissance des cristaux	36
Figure 2.7 : Profil de concentration pour la croissance en deux étapes (diffusion-réaction)....	37
Figure 2.8: Diagramme de phase de solubilité et la limite de largeur de la zone métastable pour une cristallisation avec (---) et sans ensemencement (—).	40
Figure 2.9 : Angle de contact d'une gouttelette liquide sur une surface solide	42
Figure 2.10: Phénomènes typiques de la nucléation en solution et à la surface des semences	44
Figure 2.11 : Mécanisme d'enrobage sur un comprimé nu	45

Figure 3.1: Courbe de solubilité (à gauche) utilisée pour illustrer la cristallisation en solution, constituant seulement une partie du diagramme de phase binaire complet (à droite)	57
Figure 3.2 : Diagramme de phase d'un système binaire	58
Figure 3.3 : Schéma de principe du procédé d'enrobage in sit.....	62
Figure 3.4 : angle de contact entre une goutte fondue et une surface solide pour différents mouillages	65
Figure 3.5 : Diagramme de phase binaire montrant le mécanisme de cristallisation d'une goutte de mélange fondu	66
Figure 3.6 : Ceinture de refroidissement industrielle en acier, utilisée pour le procédé de pastillation à grande échell.....	69
Figure 3.7 : Différents modes de pastillation. A) Système Rolldrop, B) Système Rollomat ...	70
Figure 3.8 : Pilote de pastillation industrielle de Kaiser Steel Belt Systems GmbH.....	70
Figure 3.9 : Représentation schématique du dispositif de pastillation industrielle.....	71
Figure 3.10 : Organigramme détaillant le développement d'un procédé d'enrobage in situ à l'échelle industrielle.....	73
Figure 4.1 : Thermogramme classique d'analyse par DSC	82
Figure 4.2 : Schéma d'un four de DSC.....	83
Figure 4.3 : Schéma de principe d'une thermobalance (TGA).....	84
Figure 4.4 : Schéma montrant la diffusion de la lumière par une particule.....	85
Figure 4.5 : Schéma de principe de turbidité	86
Figure 4.6 : Schéma du dispositif de turbidimétrie (ITA instruments KG Hettenleidelheim) .	87
Figure 4.7 : Viscosimètre rotatif ViscoTester 550 (a) et Montage de sa cellule (b).....	88
Figure 4.8 : Tensiomètre digital (K10ST KRUSS GmbH).....	89
Figure 4.9 : Schéma illustrant la mesure de la force maximale nécessaire pour détacher un anneau de la surface d'un liquide	90
Figure 4. 10 : Réfraction de la lumière (i : angle d'incidence ; r : angle de réflexion)	91
Figure 4.11 : Réfractomètre (Mettler Toledo RE 40)	92
Figure 4.12 : Structure d'un microscope optique.....	93
Figure 4.13 : Gammes d'échelles de la microscopie optique et du microscope électronique ...	93
Figure 4.14 : Montage expérimental d'un microscope optique	94
Figure 4.15 : Schéma de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV/Visible	95
Figure 4.16 : Schéma d'un homogénéisateur à ultrasons (a) et multi-sonde (b).....	96
Figure 5.1 : Structure chimique du saccharose	107
Figure 5.2 : Etapes de production de l'Ubactive 200 mg	108

Figure 5.3 : Turbidimétrie (ITA instruments KG Hettenleidelheim)	110
Figure 5.4 : Signal de turbidité en fonction de la température.....	111
Figure 5.5 : Principe de mesure de l'angle de contact entre une goutte de solution sursaturée de saccharose et un comprimé d'ibuprofène nu.....	112
Figure 5.6 : Schéma du montage expérimental d'enrobage par cristallisation en solution.....	113
Figure 5.7 : Solubilité du saccharose en fonction de la température par réfractométrie	115
Figure 5.8 : largeur de la zone métastable du système binaire saccharose-eau en fonction de la température par turbidimétrie (vitesse d'agitation : 250 tr / min, vitesse de refroidissement et de chauffage : 0,1 K / min)	116
Figure 5.9 : Viscosité des solutions de saccharose saturées en fonction de la température (vitesse de cisaillement : 100 min ⁻¹ ; vitesse de refroidissement : de 0,1 K / min). (a) viscosité des solutions saturées de saccharose différentes concentrations de saturation ; (b) Viscosité des solutions de saccharose sursaturées fonction de la température pour différents degrés de sous – refroidissement à partir de la concentration de saturation à 50 °C	118
Figure 5.10 : Angle de contact et tension superficielle pour différentes concentration à sursaturations de saccharose. (a) Angle de contact à différentes caractéristiques de surface, (b) Tension de surface de solutions sursaturées de saccharose à un degré de sous-refroidissement de 10 K.....	120
Figure 5.11 : Vitesses de croissance et morphologies de la surface d'enrobage des particules de semences, (a) comprimé d'ibuprofène enrobé, (b) perle en verre enrobées, dans les conditions opératoires optimales (Concentration du produit d'enrobage : 72,36% en pds, degré de refroidissement 10 K, vitesse d'agitation 200 tr/min, temps de rétention 180 min).....	122
Figure 5.12 : Vitesse de croissance du saccharose sur des comprimés nus d'ibuprofène en fonction du temps de rétention à différentes concentrations.....	124
Figure 5.13 : Vitesse de croissance du saccharose sur des comprimés nus d'ibuprofène en fonction du temps de rétention à différents degrés de sous-refroidissement	125
Figure 5.14 : Vitesse de croissance sur la surface d'un comprimé nu d'ibuprofène en fonction de la sursaturation absolue de saccharose	127
Figure 5.15 : Images microscopiques de la surface enrobée en fonction du temps de rétention dans les conditions opératoire optimales	128
Figure 5.16 : (a) image MEB de la morphologie de surface externe finale d'un comprimé d'ibuprofène enrobé ; (b) image microscopique d'une section transversale d'ibuprofène enrobé	

: (b1) épaisseur d'enrobage, et (b2) section transversale de l'ibuprofène nu; (c) image microscopique de la morphologie cristalline de la surface enrobée	129
Figure 6.1 : Structure chimique du polyéthylène glycol.....	139
Figure 6.2 : Structure chimique de l'ibuprofène.....	140
Figure 6.3 : Calorimètre DSC (Netzsch DSC 204 de Erich Netzsch GmbH & Co. Holding KG)	141
Figure 6.4 : Dispositif STA 409, Erich Netzsch GmbH & Co, Holding KG.....	142
Figure 6.5 : Viscotester 550 rotatif et montage de la cellule de mesure	143
Figure 6.6 : Dispositif expérimental de pastillation à une goutte, contrôlé par un microscope optique.....	144
Figure 6.7 : Courbes DSC de l'ibuprofène pur, du PEG 6000 pur et des mélanges binaires à différentes compositions.	148
Figure 6.8 : Diagramme de phase du mélange binaire ibuprofène-PEG 6000	149
Figure 6.9 : Stabilité thermique du mélange à 10% en poids d'ibuprofène, mesurée avec ATG pendant le chauffage jusqu'à 100 °C.....	150
Figure 6.10 : Variation de la viscosité du mélange fondu à 10 % en poids d'ibuprofène en fonction de la température	151
Figure 6.11 : Courbe d'étalonnage du système binaire ibuprofène - PEG 6000	152
Figure 6.12 : Effet de la viscosité sur la concentration en ibuprofène dans la coquille en haut et en bas de la pastille enrobée.....	153
Figure 6.13 : Effet de la viscosité sur la forme des pastilles.....	153
Figure 6.14 : Effet des techniques d'initiation contrôlée de la nucléation sur la concentration en ibuprofène dans les parties supérieure et inférieure du revêtement	155
Figure 6.15 : Effet des techniques d'initiation de la nucléation sur la forme des pastilles.....	155
Figure 6.16 : Effet de la température de la plaque de refroidissement sur la concentration en ibuprofène sur les parties supérieure et inférieure du revêtement.	156
Figure 6.17 : Effet de la température de la plaque de refroidissement sur la forme des pastilles	157
Figure 6.18 : Effet de la température de la plaque de refroidissement sur la séparation de phase entre le noyau (PA) et le produit d'enrobage.....	158
Figure 6.19 : Images de croissance de cristaux dans la pastille pendant la cristallisation de la masse fondue contrôlée par un microscope optique en ligne	160
Figure 6.20 : Courbes DSC de (a) couche de revêtement, (b) PEG 6000 pur et (c) mélange à 10% en poids d'ibuprofène	162

Figure 6.21 : Images microscopiques des sections transversales d'une pastille enrobée 163

Liste des tableaux

Tableau 3.1: Différents systèmes de pastillation [42].....	68
Tableau 5.1 : Propriétés des produits	109
Tableau 5.2 : Conditions opératoires d'enrobage des comprimés d'ibuprofène	114
Tableau 6.1 : Conditions expérimentales du procédé d'enrobage in situ	146

Nomenclature

Constantes

K	Constante de Boltzmann = $1,381 \times 10^{-23} J.K^{-1}$
R	Constante des gaz parfaits = $8,314 J.K^{-1}mol^{-1}$

Symboles grecs

α	Facteur de forme de volume et de surface	$[-]$
β	Facteur de forme de surface	$[-]$
θ	Angle de contact	$[Deg]$
γ_{CL}	Tension de surface	$[J.m^{-2}]$
σ	Tension de surface	$[J.m^{-2}]$
σ_L	Tension superficielle du liquide	$[J.m^{-2}]$
σ_S	Tension superficielle entre la goutte fondue et la surface solide	$[J.m^{-2}]$
σ_{SL}	Tension interracial entre la goutte fondue et la surface solide	$[J.m^{-2}]$
σ_{sur}	Sursaturation relative	$[-]$
τ	Turbidité	$[NTU]$
τ_0	Contrainte de cisaillement	$[mPa]$,
η	Viscosité dynamique	$[mPa.s]$
γ_i	Coefficient d'activité du soluté i	$[-]$
ε	Coefficient d'absorption	$[L.mol^{-1}.cm^{-1}]$,
μ_i^l	Potentiel chimique de i à l'état liquide	$[J.m^{-2}]$
μ_i^s	Potentiel chimique de i à l'état solide	$[J.mol^{-1}]$
$(\mu_T^P)_i^l$	Potentiel chimique standard de i à l'état liquide pur	$[J.mol^{-1}]$
$(\mu_T^P)_i^s$	Potentiel chimique standard de i à l'état solide pur	$[J.mol^{-1}]$.
Φ	Facteur de nucléation primaire hétérogène	$[-]$
Φ_T	Cristal Holdup (solution)	$[-]$

ρ_c Masse volumique du cristal $[g.cm^{-3}]$

Lettres latines

A	Facteur pré-exponentiel	$nuclei/cm.s$
A_0	Surface où la force F appliquée	$[m^2]$
A_{ab}	Absorbance	$[-]$
A_c	Facteur cinétique de nucléation	$m^{-3}.s^{-1}$
A_s	Surface	$[m^2]$
A_{sup}	Aire superficielle d'un cristal	$[m^2]$
B	Cinétique de nucléation d'attrition	$[m^{-3}.s^{-1}]$
B_0	Vitesse de nucléation	$[m^{-3}.s^{-1}]$
B_{surf}	Nucléation de surface	$[cristal.m^{-3}.s^{-1}]$
C	Concentration de soluté à température donnée	$[% pds]$
C_{ab}	Concentration molaire	$[mol/mol]$
C_i	Concentration de soluté à l'interface cristal-solution	$[% pds]$
$C_{im,S}$	Concentration en impuretés dans la couche cristalline	$[mol.L^{-1}]$
$C_{im,0}$	Concentration en impuretés initiales (alimentation) de la masse fondue	$[mol.L^{-1}]$
C^*	Concentration à saturation	$[% pds]$
ΔC	Sursaturation absolue	$[% pds]$
ΔC_p	Différence des capacités calorifiques du soluté en phase liquide et en phase solide	$[J.K^{-1}.mol^{-1}]$
D	Taux de cisaillement	$[s^{-1}]$
D_{AB}	Coefficient de diffusion	$[m^2.s^{-1}]$
d	Epaisseur de l'échantillon	$[m]$
d_m	Diamètre moléculaire	$[m]$
E	Facteur d'efficacité de la nucléation de surface	$[-]$
F	Force totale sur l'anneau	$[N]$
F_0	Force appliquée	$[N]$
ΔG	Variation d'enthalpie libre globale	$[J.mol^{-1}]$

ΔG_{cr}	Energie d'activation critique	$[J.mol^{-1}]$
ΔG_{het}	Energie d'activation pour la nucléation primaire hétérogène.	$[J.mol^{-1}]$
ΔG_{hom}	Energie d'activation pour la nucléation primaire homogène	$[J.m^{-3}]$
ΔG_S	Variation d'énergie libre pour former l'interface solide-liquide	$[J.mol^{-1}]$
g	Ordre cinétique de croissance	$[-]$
ΔH_f	Enthalpie de fusion à la température de fusion T_f	$[J.mol^{-1}]$
$\Delta H_{i,f}$	Chaleur molaire de fusion de composant i	$[J.mol^{-1}]$
I	Intensité de la lumière transmise	$[-]$
I_0	Intensité de la lumière incidente	$[-]$
i	Nombre des composants	$[-]$
k_{eff}	Coefficient de distribution effectif	$[-]$
K_G	Constante globale de vitesse de croissance	$[-]$
K_0	Coefficient de correction	$[N.m^{-1}]$
Km	Coefficient de transfert de masse diffusionnel	$[m.s^{-1}]$
K_N	Constante de nucléation	$[-]$
K'_N	Constante de vitesse de nucléation secondaire.	$[-]$
Kr	Constante de réaction	$[-]$
L	Taille caractéristique d'un cristal	$[m]$
L_0	Longueur du trajet optique	$[m]$
L_{32}	Taille moyenne de Sauter	$[m]$
m	Masse de cristal déposée dans le temps t	$[g]$
M_T	Densité de suspension	$[kg.m^{-3}]$
n	Nombre de carbone	$[-]$
n	Ordre de nucléation	$[-]$
R_0	Rayon de l'anneau	$[m]$
r	Rayon du nucleus	$[m]$
r_c	Rayon critique	$[m]$
S	Rapport de sursaturation	$[-]$

T	Température	[K]
T_c	Température de cristallisation	[K]
T_{Eu}	Température eutectique	[K]
T_f	Température de fusion	[K]
$T_{f,i}$	Température de fusion du composant i	[K]
T_V	Température de transition vitreuse	[K]
V	Volume d'une molécule de soluté	[m ³]
X_i	Fraction molaire de composant i	[mol/mol]
X_{Eu}	Fraction massique eutectique	[% pds]
W	Vitesse d'agitation	[tr.min ⁻¹]
i, j, n	Exposants	[-]
dm/dt	Variation de la masse du soluté en fonction du temps	[g.s ⁻¹]

Abréviations

<i>AINS</i>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<i>API</i>	Ingrédient pharmaceutique actif
<i>CNT</i>	Théorie classique de la nucléation
<i>CSD</i>	Distribution en taille des cristaux
<i>DSC</i>	Calorimétrie différentielle à balayage
<i>E</i>	Point eutectique
<i>HPMC</i>	Hydroxy-propyl-méthyl-cellulose
<i>HPLC</i>	Chromatographie liquide à haute performance
<i>IR</i>	Indice de réfraction
<i>MAIC</i>	Enrobage par collision magnétiquement assistée
<i>MEB</i>	Microscopie électronique à balayage
<i>LZM</i>	Largeur de zone métastable
<i>PA</i>	Principe actif
<i>PEG</i>	Polyéthylène glycol
<i>ATG</i>	Analyse thermogravimétrique
<i>MO</i>	Microscope optique

UV/Vis Spectroscopie ultraviolette et visible

Introduction générale

Les formes médicamenteuses solides dominent le marché du médicament et se présentent essentiellement sous forme de gélules, de pastilles, de capsules et de comprimés. Ces derniers, destinés à la voie orale, sont des préparations solides issues de l'association du ou des principe(s) actifs avec des excipients. Ils peuvent être répertoriés en différentes catégories : comprimés enrobés ou non, dispersibles, effervescents, gastrorésistants ou à libération contrôlée.

Le procédé d'enrobage, largement répandu dans de nombreux domaines où les systèmes de particules solides sont très souvent utilisés, comme l'industrie alimentaire et pharmaceutique, constitue une étape clé dans la fabrication des comprimés. Il consiste à recouvrir la surface d'un système donné d'une couche de substances diverses pour en modifier les propriétés de surface. L'enrobage a essentiellement pour rôle de protéger les principes actifs de l'environnement extérieur (humidité, oxydation, lumière...), masquer l'odeur désagréable, la couleur ou le goût du principe actif, améliorer la stabilité du produit, protéger la substance active de l'acide gastrique de l'estomac et prolonger la vitesse de libération du médicament.

Différentes techniques d'enrobage peuvent être utilisées. La plus ancienne, appelée dragéification, tirant son nom de la technique utilisée pour enrober de sucre les amandes, a été longtemps utilisée pour enrober les comprimés. Cependant, ce procédé est, non seulement constitué de nombreuses étapes, difficiles à contrôler, mais présente également des fissures sur la surface par formation d'enrobage amorphe. Les techniques plus récentes incluent globalement, l'enrobage par voie humide ou pelliculage, le procédé d'enrobage par fusion et l'enrobage à sec. Ce dernier, présente l'avantage de ne pas utiliser de solvants organiques, ce qui évite leur rejet dans l'atmosphère d'une part, ainsi que les coûts relatifs à l'opération de séchage, d'autre part.

La production de comprimés enrobés nécessite la réalisation de nombreuses étapes appelées opérations unitaires telles que le mélange, la granulation, le séchage, la compression et l'enrobage. Cependant, les comprimés, obtenus dans ce cas, ne sont pas

toujours dans une condition optimale puisqu'ils peuvent présenter une instabilité, une dissolution rapide du principe actif et des problèmes liés au choix des additifs (liants et excipients) tels que les effets secondaires indésirables.

Un enrobage à structure cristalline est donc hautement désiré. Il peut être obtenu par cristallisation, l'une des techniques de séparation et de purification les plus utilisées en génie des procédés. La cristallisation est en effet une opération unitaire de choix dans le secteur pharmaceutique pour la production de cristaux. Et à ce titre, elle a été utilisée depuis peu par quelques chercheurs, pour produire des enrobages cristallins selon deux procédés. Le premier est basé sur une opération de cristallisation en solution par refroidissement, dans laquelle les comprimés ou les particules de substance active jouent le rôle de germes. Le second, appelée cristallisation in situ, repose sur une cristallisation, à partir de l'état fondu, d'un mélange constitué du principe actif et du produit de revêtement et présentant un eutectique simple.

L'objectif final dans lequel s'inscrit ce travail de thèse est l'application de deux nouvelles technologies d'enrobage par cristallisation en solution et d'enrobage in situ par cristallisation à l'état fondu en étudiant leur faisabilité sur un ingrédient actif de large consommation : l'ibuprofène. En outre, nous avons déterminé l'influence des différentes conditions opératoires sur les procédés et l'optimisation des paramètres expérimentaux qui permettent d'obtenir un enrobage répondant aux caractéristiques voulues en termes d'uniformité, de cristallinité et d'épaisseur.

Ce manuscrit de thèse est organisé en six chapitres :

Le chapitre 1 présente une revue bibliographique concernant les différentes techniques d'enrobage. Les avantages et les inconvénients de chaque technique y sont également présentés.

Le chapitre 2 donne les principes de base de l'enrobage par cristallisation en solution par refroidissement. A cet effet, ce chapitre décrit, dans une première étape, le procédé de cristallisation en solution à travers tous ses aspects thermodynamiques (solubilité, sursaturation, largeur de zone métastable) et cinétiques (mécanismes de nucléation et de croissance. Ensuite, l'ensemencement qui constitue un élément essentiel pour la formation d'un enrobage cristallin est présenté. La dernière partie de ce chapitre décrit le procédé d'enrobage par cristallisation en solution, les différents

paramètres qui peuvent l'influencer tels que la viscosité de la solution d'enrobage et sa concentration, le degré de sous-refroidissement et les propriétés de surface des semences utilisées. Il présente, en outre le mécanisme d'enrobage qui s'effectue essentiellement par une étape de nucléation de surface et une étape de croissance.

Le Chapitre 3 est consacré à l'étude des principes de base de l'enrobage in situ qui repose sur la cristallisation à l'état fondu et combine la mise en forme d'un principe actif et son revêtement en une seule étape. Ce procédé appartient aux technologies de revêtement sans solvant et constitue donc une méthode d'enrobage écologique. Cette technique d'enrobage dépend fortement du diagramme de phase et ne peut être appliqué qu'aux systèmes présentant un eutectique simple.

Le chapitre 4 présente, les dispositifs expérimentaux ainsi que les méthodes de caractérisation mises en place pour la caractérisation d'une part, des produits purs utilisés et de leurs mélanges et d'autre part pour la couche de revêtement obtenue (réfractométrie, microscopie optique, DSC, thermogravimétrie, microscopie électronique à balayage...)

Dans le chapitre 5 est explorée la faisabilité d'une opération d'enrobage par cristallisation par refroidissement simple sur des comprimés nus d'ibuprofène obtenus par compression. Ensuite, la qualité de l'enrobage réalisé est étudiée selon les conditions opératoires choisies, viscosité de la solution, degré de sous-refroidissement, et temps de rétention.

Dans le chapitre 6 est rapportée la production potentielle de comprimés d'ibuprofène enrobés in situ par un procédé de cristallisation à l'état fondu, en utilisant le polyéthylène glycol 6000 comme substance de revêtement. Plusieurs expériences ont été menées pour étudier les effets des variables du procédé sur la qualité des pastilles produites telles que l'ensemencement, la viscosité du mélange fondu et le traitement par ultrasons.

Ce manuscrit se termine par une conclusion générale dans laquelle sont résumés les principaux résultats obtenus et quelques perspectives.

CHAPITRE I

Etat de l'art sur l'enrobage

Etat de l'art sur l'enrobage

Sommaire

1.1. Introduction	6
1.2. Intérêt de l'enrobage.....	6
1.3. Principales techniques d'enrobage pharmaceutique	7
1.3.1. Dragéification ou enrobage au sucre	7
1.3.2. Enrobage par film ou pelliculage.....	9
1.3.3. Enrobage à sec	12
1.3.3.a) Enrobage à sec électrostatique	12
1.3.3.b) Enrobage par collision magnétiquement assistée (MAIC)	13
1.3.3.c) Enrobage par compression	14
1.3.3.d) Enrobage thermofusible.....	14
1.3.4. Technologies d'enrobage récentes.....	15
1.4. Conclusion.....	16
Références bibliographiques	17

1.1 . Introduction

L'enrobage des comprimés est l'un des plus anciens procédés pharmaceutiques encore existants. Il peut être décrit comme un procédé d'application d'une peinture comestible (edible paint) sur la surface d'une forme pharmaceutique afin de lui conférer des avantages spécifiques par rapport à la forme non enrobée [1,2]. L'enrobage des formes galéniques pharmaceutiques est une étape clé dans la fabrication des comprimés et consiste souvent en l'application d'une couche de sucre ou de polymère sur les comprimés nus. En outre, il peut être appliqué à une large gamme de formes posologiques solides orales telles que les particules, les poudres, les granulés, les cristaux, les pastilles et les comprimés [3].

1.2. Intérêt de l'enrobage

L'enrobage pharmaceutique possède de multiples fonctions et de nombreux avantages et vise particulièrement à :

- masquer l'odeur désagréable, modifier la couleur ou le goût du principe actif.
- Offrir une protection physique et / ou chimique au médicament.
- Améliorer la stabilité du produit
- Protéger la substance active de l'acide gastrique de l'estomac.
- Augmenter la résistance mécanique de la forme galénique.
- Accélérer la vitesse de libération du médicament [4].

Idéalement, la libération d'une substance médicamenteuse doit s'effectuer graduellement. L'enrobage peut alors être spécialement formulé pour réguler la vitesse de dissolution du comprimé et l'endroit où les substances médicamenteuses actives doivent être absorbées dans le corps après leur ingestion.

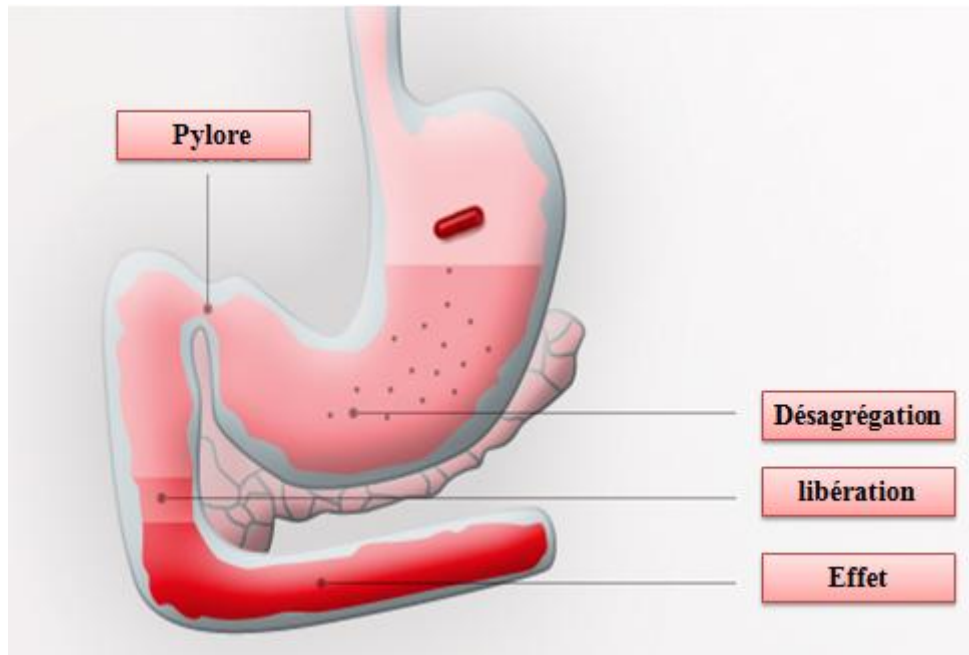


Figure 1.1: Représentation schématique de la dissolution d'un comprimé dans l'estomac

Par ailleurs, le produit de revêtement ou d'enrobage idéal doit posséder les caractéristiques suivantes :

- Il doit être soluble dans un solvant choisi.
- Il doit produire une couche élégante.
- Il doit être stable en présence de chaleur, de lumière ou d'humidité.
- Il ne doit pas posséder de couleur, de goût ou d'odeur désagréable.
- Il doit être non toxique et pharmacologiquement inerte.
- Il doit être compatible avec les additifs d'enrobage [1].

1.3. Principales techniques d'enrobage pharmaceutique

On distingue trois techniques d'enrobage pharmaceutique : l'enrobage au sucre ou dragéification, l'enrobage par film ou pelliculage et l'enrobage à sec.

1.3.1. Dragéification ou enrobage au sucre

Le premier type de revêtement utilisé dans l'industrie pharmaceutique est le revêtement au sucre. Cette technique a été empruntée à l'industrie de la confiserie, où elle est, par exemple, utilisée pour la préparation des dragées. Ce type d'enrobage permet non

seulement de masquer le mauvais goût et la mauvaise odeur du principe actif, mais aussi de protéger la tablette de la lumière et de l'humidité, car le sucre possède, outre son goût sucré et son aspect élégant, une faible perméabilité à la vapeur d'eau [3]. Cependant, le processus de revêtement de sucre conventionnel présente plusieurs problèmes tels que :

- Processus de fabrication long et délicat (plusieurs couches différentes doivent être appliquées [5]).
- Difficulté à contrôler les conditions de revêtement.
- Non-uniformité dans l'épaisseur et la formation de fissures sur la surface du revêtement (formation d'un enrobage amorphe).

Ce procédé d'enrobage de comprimés, réalisé en turbines tournant autour de leur axe incliné à 45° environ, se compose généralement des étapes suivantes [6]:

- **Vernissage (sealing)**: celui-ci consiste à appliquer une pellicule de résine ou de polymère sur la surface des comprimés nus pour empêcher la pénétration d'humidité dans le noyau du comprimé et lui offrir une protection initiale. Les polymères utilisés sont entre autres la gomme laque, la zéine (protéine végétale dérivée de de maïs), l'hydroxy-propyl-méthyle cellulose (HPMC), l'acétate de polyvinyle phtalate et l'acétatophtalate de cellulose. Ces derniers sont utilisés en solution dans des solvants non aqueux volatils tels que : éthanol, isopropanol, acétone, acétate d'éthyle et chlorure d'éthylène.
- **Gommage (sub-coating)** : cette étape consiste à fixer une couche de substances adhésives qui facilitent la fixation des couches de sirop lors de l'étape suivante. les produits utilisés sont généralement une solution de gélatine ou de gomme arabique additionnée de produits divers tels que : carbonate de calcium, sulfate de calcium, dioxyde de titane.
- **Montage ou grossissage** (Grossissage et lissage) : Celui-ci est réalisé en pulvérisant les comprimés de plusieurs couches de sirop de sucre. Il se termine par un sirop de sucre dilué (étendu) car il est impératif que la surface d'enrobage soit lisse. Entre chaque cycle de pulvérisation, on procède au séchage des comprimés. Les imperfections sur la surface des comprimés sont recouvertes et la taille prédéterminée est atteinte.
- **Coloration**: cette étape, facultative, généralement réalisée lors de l'opération de lissage en fin de montage donne au comprimé sa couleur finale.

- **Polissage ou lustrage:** cette dernière étape du procédé donne aux comprimés leur aspect brillant. Elle s'effectue en arrosant les comprimés d'une solution alcoolique de cires (cire d'abeille ou de carnauba, cires synthétiques) pour obtenir le lustrage désiré [3,7].

1.3.2. Enrobage par film ou pelliculage

Ce type d'enrobage, mis au point par les laboratoires Abbott en 1953, va progressivement se substituer au procédé de dragéification qui consomme beaucoup de temps, pour des raisons économiques. Cette technologie appelée pelliculage, la plus courante pour l'enrobage des formes galéniques solides, consiste à pulvériser une solution de polymère sous forme de gouttelettes suffisamment fluides, étalées et coalescentes pour mouiller la surface du noyau à enrober et ainsi, former un film mince et uniforme sur la surface de la tablette, comme le montre la Figure 1.3 [3].

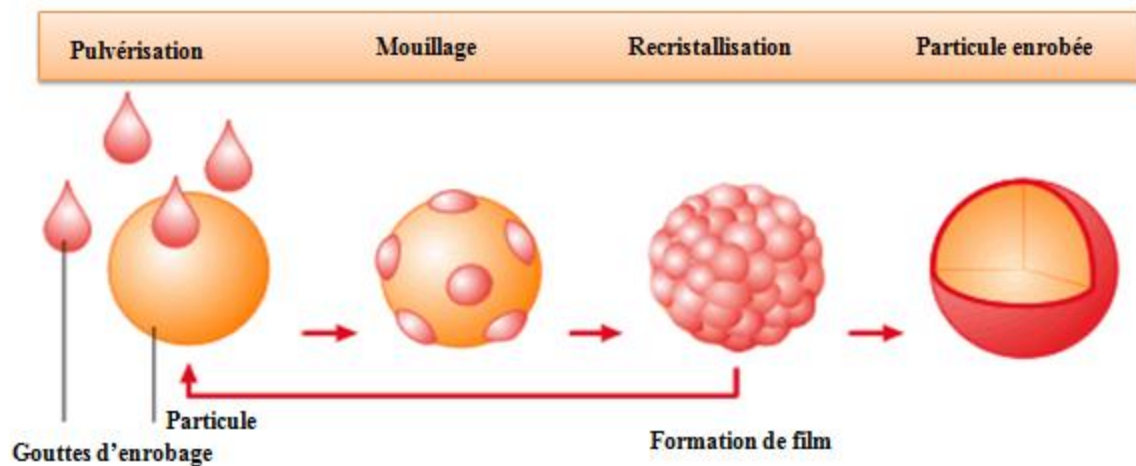


Figure 1.2 : Représentation schématique du procédé d'enrobage par film [8]

La solution d'enrobage est constituée d'un mélange de polymères, de pigments et d'excipients dissous. S'ils sont dissous dans un solvant organique, on parle de pelliculage organique, s'ils sont dissous dans l'eau (polymères hydrosolubles) on parle d'enrobage par film aqueux [9,10].

Outre les solvants, les formulations de pelliculage contiennent habituellement des polymères, des plastifiants, des colorants / opacifiants. Le choix du polymère dépend principalement du site désiré de libération du médicament (estomac / intestin), ou du taux de libération souhaité. Certains des polymères d'enrobage non entériques sont l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose (HPMC), la méthyl-hydroxy-éthyl-cellulose, l'éthyl-cellulose, la povidone,

tandis que les polymères d'enrobage gastro-résistants communément utilisés sont l'acétophtalate de cellulose, les polymères acrylates (Eudragit L & Eudragit S) et le phtalate HPMC [3,7].

Le procédé de pelliculage peut être réalisé en turbine ou en lit fluidisé. Dans le premier cas, la suspension d'enrobage est pulvérisée sur le lit des comprimés nus en mouvement de rotation dans une turbine, suivie d'une phase de séchage pour aboutir au durcissement de la couche extérieure de l'enrobage autour du noyau comme le montre la figure 1.3 [6]. Dans le second cas, le lit de comprimés est introduit dans une cuve perforée, par laquelle, une entrée d'air à un débit et une pression précis, soulèvera l'ensemble des comprimés et produira le phénomène de fluidisation. Selon la position du pistolet de pulvérisation dans la cuve on aura soit une pulvérisation par le bas (bottom spray), soit une pulvérisation par le haut (top spray) ou encore une pulvérisation tangentielle comme le montre la figure 1.4 [6].

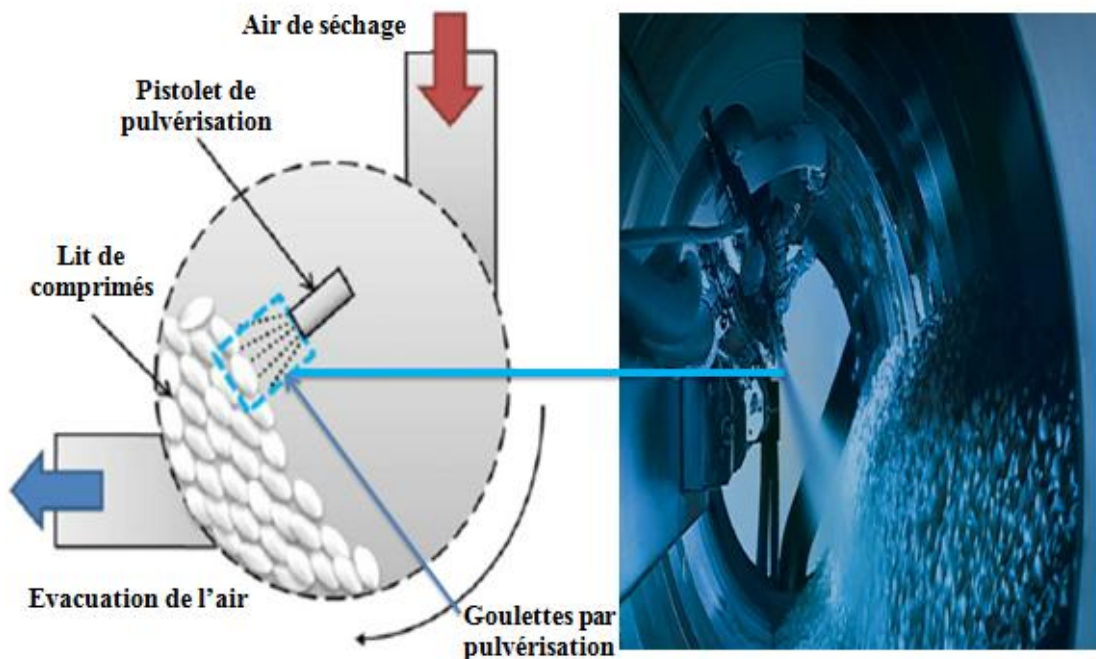


Figure 1.3 : Enrobage des comprimés par pulvérisation dans une turbine (tambour rotatif)

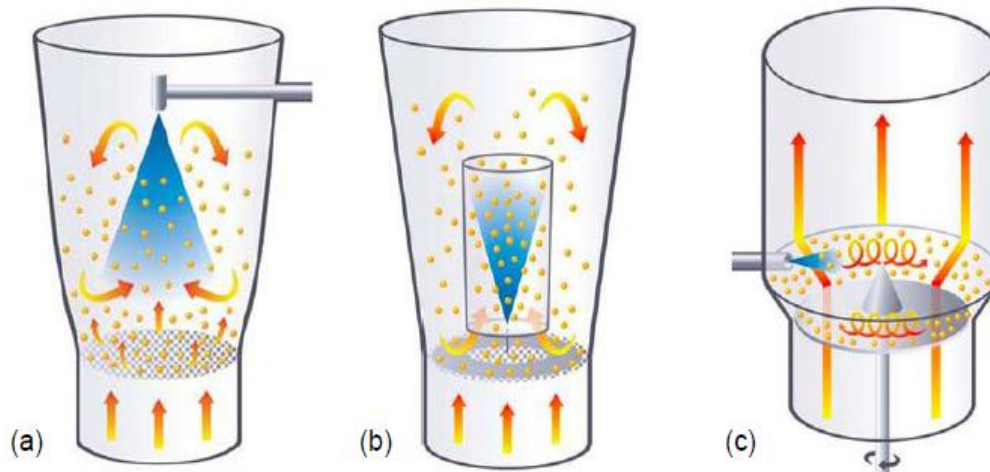


Figure 1.4 : Enrobage des comprimés par pulvérisation en lit fluidisé par méthode a) pulvérisation par le haut b) pulvérisation par le bas c) pulvérisation tangentielle [6].

Le procédé de pelliculage requiert la connaissance précise de nombreux paramètres pour être reproductible, en particulier durant l'étape de pulvérisation [6]. Aussi, de nombreuses études ont été réalisées ces dernières années dans le but d'optimiser et de rendre plus performant le procédé de pelliculage [11–14]

L'enrobage par film présente de nombreux avantages par rapport à la dragéification tels que [15] :

- Réduction du temps de fabrication (dragéification durée minimale 1j et demi, pelliculage environ 3h)
- Gain de poids minime (2-3% contre 60-80% pour le sucre), donc possibilité d'enrober des charges de noyaux plus importants.
- Réduction du coût de conditionnement : utilisation d'emballages moins importants du fait de la réduction du poids et de la taille des formes solides enrobées par film.
- Possibilité d'automatisation (investissement important mais obligatoire pour avoir de bons résultats). En dragéification l'automatisation est plus difficile même avec un équipement sophistiqué.
- Facile initiation du personnel (dragéification nécessite un grand savoir-faire tandis que le pelliculage exige surtout le contrôle des paramètres (pulvérisation, température...))

1.3.3. Enrobage à sec

Les techniques de revêtement à sec permettent d'enrober des formes posologiques solides sans utilisation, ou en utilisation très limitée, de solvants. En conséquence, les inconvénients majeurs associés à la fois aux solvants organiques et aux systèmes de revêtement aqueux peuvent être surmontés, tels que les problèmes toxicologiques, environnementaux et de sécurité d'une part ainsi que les phases de séchage coûteuses et une stabilité du produit altérée, d'autre part. Les avantages considérables liés au revêtement sans solvant ont suscité un vif intérêt de recherche dans ce domaine de la pharmacie [16,17].

L'enrobage à sec consiste à mélanger des particules fines (invitées) et des particules plus grosses (hôtes) par l'application de forces mécaniques comme le cisaillement, les forces d'impact, etc. Les particules sont alors amenées à se coller les unes aux autres ainsi qu'aux parois du système. Par conséquent, un assemblage des plus petites particules sur la surface des particules hôtes est réalisé. En raison de la petite taille des particules invitées, les forces de van der Waals sont suffisantes pour maintenir les particules invitées à la surface des particules hôtes [18]. Cette technique d'enrobage à sec, contrairement à la voie humide, est assez récente. Plusieurs techniques d'enrobage à sec ont été développées. Elles incluent, entre autres, l'enrobage électrostatique à sec, l'enrobage par collision magnétiquement assistée (MAIC), l'enrobage par compression, l'enrobage à sec de plastifiant, l'enrobage thermofusible [19,20].

1.3.3.a) Enrobage à sec électrostatique

L'enrobage à sec électrostatique est une approche alternative efficace aux techniques d'enrobage actuelles et a été introduite dans le revêtement pharmaceutique des comprimés par Phoqus Ltd [21]. Cette méthode consiste à appliquer une couche de revêtement sur des substances conductrices. Une charge électrostatique forte est appliquée au substrat. Le produit d'enrobage consiste en une espèce ionique conductrice, de charge opposée, pulvérisée sur un substrat chargé. Un enrobage complet et uniforme sur le substrat est réalisé. Dans cette technologie, les formes galéniques solides sont directement enrobées sans utilisation de solvant [22].

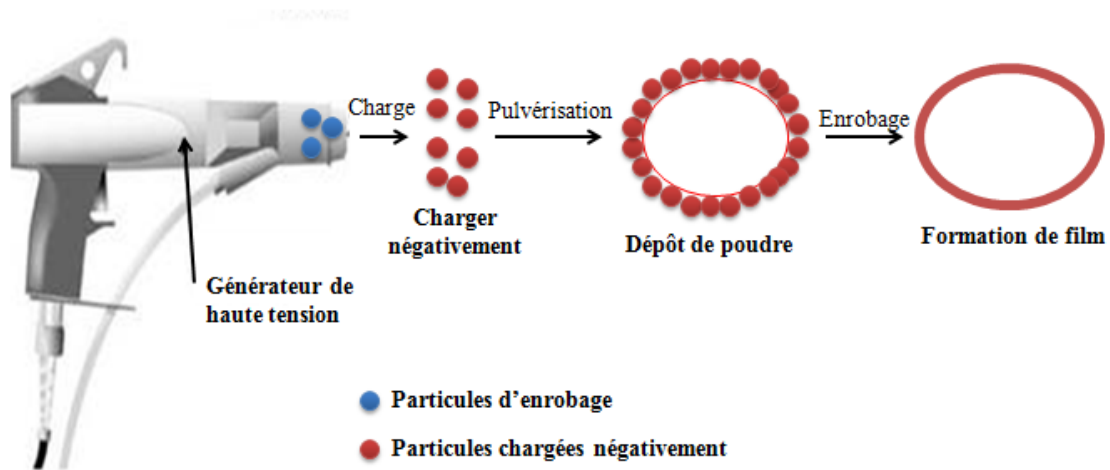


Figure 1.5 : Mécanisme d'enrobage électrostatique [3].

1.3.3.b) Enrobage par collision magnétiquement assistée (MAIC)

Beaucoup d'ingrédients alimentaires et pharmaceutiques, organiques et relativement doux, sont thermosensibles et peuvent être facilement déformés par les forces mécaniques. Par conséquent, les méthodes d'enrobages douces qui permettent le rattachement des particules de revêtement sur les particules hôtes avec une dégradation minimale de la taille, de la forme et de la composition des particules provoquées par l'accumulation de la chaleur sont les meilleurs candidats pour de telles applications. L'enrobage par collision magnétiquement assistée (MAIC) entre dans cette catégorie puisqu'il peut enrober le noyau organique sans provoquer de changements majeurs dans la forme et la taille du matériau (Figure 1.6) [23]. Ce procédé consiste à appliquer un champ magnétique oscillant pour accélérer et faire tourner de grandes particules magnétiques (particules hôtes) mélangées avec des particules fines (particules invitées) (aide à l'écoulement), provoquant la fluidisation des particules magnétiques. Le revêtement est obtenu par impact des particules invitées sur les particules hôtes magnétiques. Bien que de la chaleur soit générée à l'échelle microscopique à cause des collisions de particules, la génération de chaleur à l'échelle macroscopique reste négligeable et il n'y a donc pas d'augmentation de la température du matériau pendant le traitement dans le procédé MAIC. C'est un avantage certain pour enrober les produits pharmaceutiques thermosensibles [24]

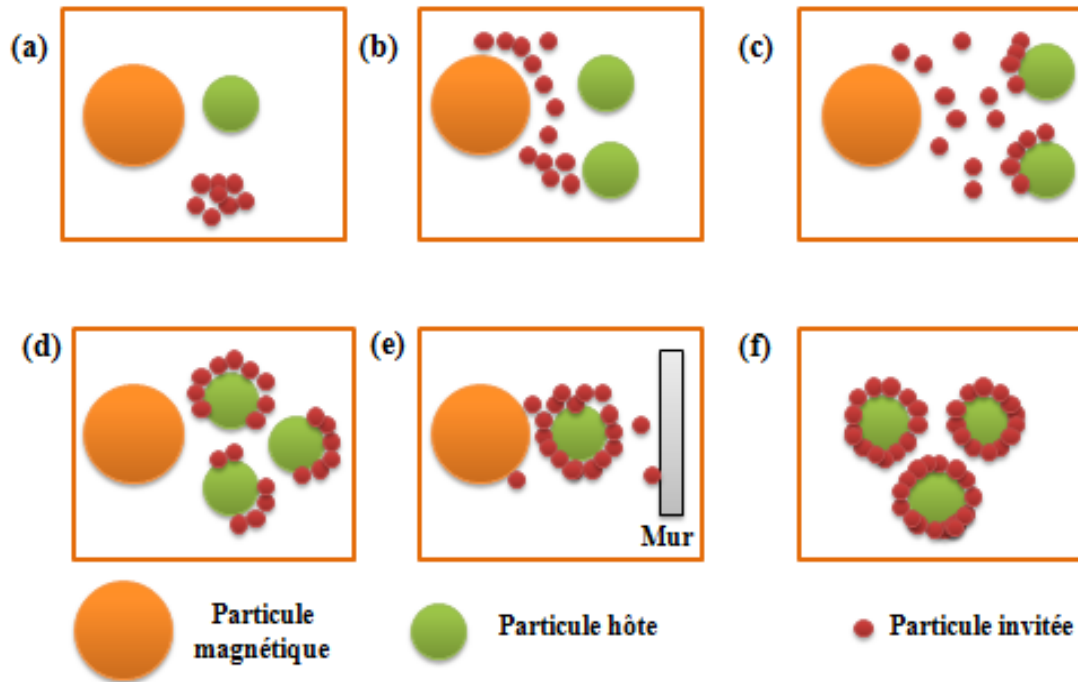


Figure 1.6 : Mécanisme d'enrobage dans le procédé MAIC: (a) excitation de particules magnétiques, (b) désagglomération de particules invitées, (c) cisaillement et propagation de particules invitées à la surface des particules hôtes, (d) interaction entre les particules hôtes, (d) interaction entre les particules hôte-hôte, (e) l'interaction magnétique hôte-mur, (f) produits enrobés [24].

1.3.3.c) Enrobage par compression

L'enrobage par compression n'est pas largement utilisé. Il présente, cependant, des avantages lorsque le comprimé nu ne peut pas tolérer les solvants organiques ou l'eau et qu'il doit être enrobé pour masquer le goût ou pour fournir des propriétés retardées ou entériques au produit. En outre, Il s'agit de produire un comprimé nu relativement doux contenant la substance médicamenteuse et de compresser un enrobage autour de lui [3]. Ce type de d'enrobage fait appel à une machine de compression spécialisée.

1.3.3.d) Enrobage thermofusible

Le procédé d'enrobage par fusion à chaud repose sur l'accumulation de gouttelettes fines de produit d'enrobage sur la surface des substrats, comme le montre la Figure 1.7 [25]. Le produit d'enrobage utilisé a été fondu, aucun solvant ne doit être évaporé, les délais de traitement sont relativement courts.

En général, le procédé d'enrobage par fusion à chaud comprend quatre étapes :

- Préparation de l'équipement et des produits (c.-à-d. le réchauffement de l'équipement d'enrobage),
- Chauffage du substrat et fusion du produit d'enrobage,
- Dispersion de l'agent d'enrobage sur le substrat,
- Refroidissement du système pour permettre la congélation des gouttelettes d'enrobant à un film d'enrobage uniforme. L'équipement d'enrobage à lit fluidisé par pulvérisation peut être utilisé pour le procédé d'enrobage par fusion à chaud [26].

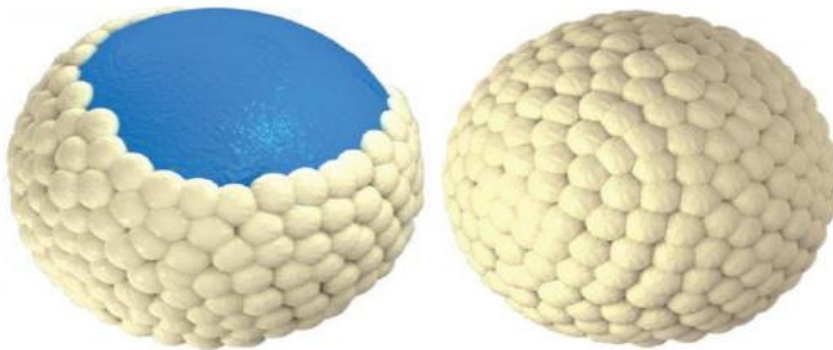


Figure 1.7 : Représentation schématique des particules revêtues à chaud. Le dépôt de gouttelettes lipidiques (blanc) à la surface du substrat (bleu) forme un enrobage après solidification [26].

1.3.4. Technologies d'enrobage récentes

Les enrobages amorphes ne sont pas souhaitables pour contrôler la vitesse de libération du médicament car ils engendrent des taux de dissolution rapides. Ainsi, les industries pharmaceutiques ont besoin d'enrobages cristallins et uniformes [3,27].

Pour éviter les inconvénients liés aux anciennes techniques d'enrobage telles que l'enrobage par sucre, des technologies récentes ont été développées. On peut citer parmi ces dernières, la technologie d'enrobage par cristallisation en solution et l'enrobage in situ par cristallisation à l'état fondu.

Au cours du développement du premier procédé, Kim *et al.* [27,28] ont utilisé différentes matières de revêtement telles que l'isomaltulose ou l'acide ascorbique pour enrober, avec succès, des pastilles de bisacodyle. Cette technologie présente l'avantage d'utiliser un équipement compact. En outre, elle ne nécessite pas l'utilisation des additifs et des liants au cours du procédé et permet le contrôle aisé de l'épaisseur du revêtement.

Dans la seconde technologie développée (enrobage in-situ) initiée par Römlich et *al.*[29] des pastilles d'ibuprofène enrobées par de la cire de carnauba ont été produites par cristallisation de gouttes fondues du mélange (ibuprofène-cire de carnauba). Dans cette technologie qui combine le procédé d'enrobage et la compression des comprimés en une seule étape, les produits de revêtement sont directement appliqués sans utiliser de solvant.

1.4. Conclusion

Ce chapitre a présenté un état de l'art sur l'enrobage dans l'industrie pharmaceutique. Nous avons passé en revue les procédés du plus ancien, la dragéification, aux procédés les plus récents en soulignant leurs avantages et leurs inconvénients. Parmi les techniques récentes, l'enrobage par cristallisation en solution et l'enrobage in situ par cristallisation à l'état fondu s'avèrent très prometteurs dans le domaine. Dans cette étude, la faisabilité de ces deux techniques d'enrobage sera testée sur une substance active pharmaceutique de très large consommation : l'ibuprofène.

Références bibliographiques

- [1] L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., Varghese Publishing House, Bombay, 1991.
- [2] N.D. Kamble, P.S. Chaudhari, R.J. Oswal, S.S. Kshirsagar, R. V Antre, *Innovations in Tablet Coating Technology: A Review*, *Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol.* 2 (2011) 214–218.
- [3] A. Basu, A. De, S. Dey, *Techniques of Tablet Coating: Concepts and Advancements: A Comprehensive Review*, *Res. Rev. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2 (1970) 1–6. <http://www.rroj.com/open-access/techniques-of-tablet-coating-concepts-and-advancements-a-comprehensive-review.php?aid=34923>.
- [4] H. Wahid, S. Ahmad, M.A.M. Nor, M.A. Rashid, *Prestasi kecekapan pengurusan kewangan dan agihan zakat: perbandingan antara majlis agama islam negeri di Malaysia*, *J. Ekon. Malaysia.* 51 (2017) 39–54. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
- [5] A. Dhaese, *Investigation of the Effect of Coating Time on the Inter-Tablet Coating Uniformity , Using a Bohle Lab Coater .*, Ghent University, 2014.
- [6] M. Dubald, *Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage*, Université de Limoges, 2016. <https://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/7cc91f4a-90b1-4ee6.../P20163349>.
- [7] S.C. Porter, C.H. Bruno, *Coating of pharmaceutical dosage forms*, in: H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz (Eds.), *Pharm. Dos. Forms Tablet*, 2nd Ed., Marcel Dekker, Inc, New York, 1990: pp. 77–160.
- [8] *Process Principles Film Coating*, (n.d.). <http://www.cjtech.co.kr/Process Principles Film Coating.htm>.
- [9] G. Cole, J. Hogan, M. Holton, *Pharmaceutical Coating Technology*, 1st Ed., Taylor & Francis, 1995.
- [10] M. Ruotsalainen, *Studies on Aqueous Film Coating of Tablets Performed in a Side-Vented Pan Coater*, University of Helsinki, 2003.
- [11] R. Müller, P. Kleinebudde, *Comparison of a laboratory and a production coating spray*

- gun with respect to scale-up., *AAPS PharmSciTech.* 8 (2007) 3. doi:10.1208/pt0801003.
- [12] R. Müller, P. Kleinebudde, Comparison study of laboratory and production spray guns in film coating: Effect of pattern air and nozzle diameter, *Pharm. Dev. Technol.* 11 (2006) 425–433. doi:10.1080/10837450600770205.
- [13] S. Just, G. Toschkoff, A. Funke, D. Djuric, G. Scharrer, J. Khinast, et al., Optimization of the inter-tablet coating uniformity for an active coating process at lab and pilot scale, *Int. J. Pharm.* 457 (2013) 1–8. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.09.010.
- [14] S. Tobiska, P. Kleinebudde, Coating uniformity and coating efficiency in a Bohle Lab-Coater using oval tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56 (2003) 3–9. doi:10.1016/S0939-6411(03)00026-2.
- [15] L. Faure, Etude de polymères utilisés en enrobage par film en milieu aqueux (essais d'application en turbine perforée type Dumoulin IDA 5 X), Université de Limoges, 1990. <https://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/33d1fc8f-21b2-4937.../P1990331>.
- [16] H.L. Patel, H.B. Patel, C. Davuluri, M.K. Modasiya, Review on solventless coating technology, *Am. J. PharmTech Res.* 1 (2011) 154–173.
- [17] A.A. Foppoli, A. Maroni, M. Cerea, L. Zema, A. Gazzaniga, Dry coating of solid dosage forms: an overview of processes and applications, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 43 (2017) 1919–1931. doi:10.1080/03639045.2017.1355923.
- [18] Y. Ouabbas, Procédés mécaniques d'élaboration à sec de particules composites à propriétés d'usage contrôlées . Caractérisation et stabilité d'un gel de silice., Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 2008.
- [19] D. Sauer, M. Cerea, J. Dinunzio, J. McGinity, Dry powder coating of pharmaceuticals: A review, *Int. J. Pharm.* 457 (2013) 488–502. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.02.032.
- [20] M. Cerea, W. Zheng, C.R. Young, J.W. McGinity, A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets, *Int. J. Pharm.* 279 (2004) 127–139. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.04.015.
- [21] L.. Reeves, D.. Feather, D.. Nelson, M. Whiteman, Electrostatic application of powder material to solid dosage forms, 6,806,017, 2004.
- [22] M. Qiao, L. Zhang, Y. Ma, J. Zhu, W. Xiao, A novel electrostatic dry coating process

- for enteric coating of tablets with Eudragit®L100-55, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 83 (2013) 293–300. doi:10.1016/j.ejpb.2012.10.006.
- [23] S. Pawar Avinash, V. Bageshwar Deepak, V. Khanvilkar Vineeta, J. Kadam Vilasrao, *Advances in pharmaceutical coatings*, *Int. J. ChemTech Res.* 2 (2010) 733–737.
- [24] M. Ramlakhan, C.Y. Wu, S. Watano, R.N. Dave, R. Pfeffer, Dry particle coating using magnetically assisted impaction coating: Modification of surface properties and optimization of system and operating parameters, in: *Powder Technol.*, 2000: pp. 137–148. doi:10.1016/S0032-5910(99)00314-9.
- [25] R.. Bodmeier, Waxes, in: J. Swarbrick, J.C. Boylan (Eds.), *Encycl. Pharm. Technol.*, 2nd Ed., Marcel Dekker, 2002: pp. 2988–3000.
- [26] V. Jannin, Y. Cuppok, Hot-melt coating with lipid excipients, *Int. J. Pharm.* 457 (2013) 480–487. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.10.026.
- [27] J.W. Kim, J. Ulrich, Coating of Pastilles by Crystallization, *Chemie Ing. Tech.* (2003) 719–724.
- [28] J.W. Kim, J. Ulrich, Development of a New Coating process in Pharmaceutical Industry by Crystallization, *Eng. Life Sci.* 3 (2003) 121–126. doi:10.1002/elsc.200390014.
- [29] E. Römbach, J. Ulrich, Self-controlled coating process for drugs, in: *Cryst. Growth Des.*, 2007: pp. 1618–1622. doi:10.1021/cg070071a.

Procédé d'enrobage par cristallisation en solution

Sommaire

2.1. Introduction.....	23
2.2. Cristallisation en solution	23
2.3. Notions fondamentales de la cristallisation en solution.....	24
2.3.1. Solubilité	24
2.3.2. Sursaturation.....	25
2.3.3. Largeur de la zone métastable	27
2.4. Mécanismes de cristallisation	28
2.4.1. Nucléation	28
2.4.1.1. Nucléation primaire	29
2.4.1.1.a) Nucléation primaire homogène.....	29
2.4.1.1.b) Nucléation primaire hétérogène.....	31
2.4.1.1.c) Vitesse de nucléation primaire.....	32
2.4.1.2. Nucléation secondaire.....	33
2.4.1.2.a) Nucléation secondaire de contact	33
2.4.1.2.b) Nucléation secondaire de surface	34
2.4.1.3 Domaines de prédominance des mécanismes de nucléation	34
2.4.2. Croissance cristalline.....	35
2.4.2.1. Théorie de croissance	36

2.4.2.2. Cinétique de croissance cristalline	38
2.5. Ensemencement	39
2.6. Procédé d'enrobage par cristallisation en solution	40
2.7.1. Angle de contact, tension interfaciale et tension de surface.	42
2.8. Mécanisme d'enrobage dans un procédé de cristallisation.....	43
2.8.1. Zone de nucléation de surface	43
2.8.2. Mécanisme de croissance dans le procédé d'enrobage par cristallisation en solution	44
2. 9. Conclusion	45
Références bibliographiques	47

2.1. Introduction

La cristallisation est une opération unitaire physico-chimique du Génie des Procédés présentant, d'une part une très grande complexité théorique, et d'autre part un intérêt économique important. En effet, à l'heure actuelle, près de 25 à 30 % du chiffre d'affaire du secteur industriel sont réalisés grâce à des produits obtenus lors de procédés comportant au moins une opération de cristallisation (principe actif pharmaceutique, sucre cristallisé, glace ou enrobage, produit cosmétique, matière osseuse de synthèse,...). Ce pourcentage atteint 75 à 80 % pour les procédés dans l'industrie pharmaceutique ou agroalimentaire [1]

La cristallisation est essentiellement une opération de séparation et de purification de produits minéraux ou organiques qui conduit, grâce à un changement d'état soit à partir d'une phase gazeuse ou liquide, soit à partir d'une solution au sein de laquelle le produit est dissous, à la formation de solides de structures généralement régulières et organisées [2]. Ceux-ci peuvent servir soit de composés intermédiaires soit de produits finis [1].

Les opérations de cristallisation deviennent également de plus en plus des opérations de mise en forme des produits obtenus, dans la mesure où elles conditionnent certaines des caractéristiques des produits pharmaceutiques solides telles que la cristallinité, la taille (distribution granulométrique) et la forme externe des particules (faciès ou habitus). Récemment, quelques chercheurs ont appliqué le procédé de cristallisation en solution pour obtenir des enrobages cristallins et éviter ainsi, les problèmes liés aux enrobages amorphes [3–7].

Dans ce chapitre, nous allons commencer par présenter les notions de base relatives à la cristallisation et à l'ensemble des processus qui y interviennent. Ensuite, nous nous concentrerons sur le procédé utilisé, à savoir, l'enrobage par cristallisation en solution « batch » et les mécanismes qui le caractérisent.

2.2. Cristallisation en solution

La cristallisation en solution, à partir d'une phase dissoute, est l'opération de séparation la plus importante dans le domaine de l'industrie pharmaceutique et de la chimie fine. Elle conduit à la formation de particules solides uniformes de haute pureté et de

distribution granulométrique étroite (de petite taille). Elle peut être réalisée en deux modes : continu ou discontinu (en batch). Ce dernier, est le mode le plus répandu pour la cristallisation des produits pharmaceutiques dont les taux de production sont généralement faibles et les prix très élevés [8]. Dans un procédé en batch, tous les composants sont introduits dans le cristalliseur dès le départ, et il n'y a pas d'entrée ni de sortie qui change la quantité totale des composants lors de la mise en œuvre.

La cristallisation en solution fait intervenir généralement deux processus. Le premier processus, appelé nucléation, correspond à l'apparition d'une nouvelle phase (naissance de germes cristallins). Le deuxième, au cours duquel les germes cristallins augmentent de taille, est appelé croissance. La connaissance des deux processus est nécessaire pour l'analyse des procédés de cristallisation industrielle [8]. Les principes fondamentaux des deux phénomènes de nucléation et de croissance ainsi que les paramètres dont ils dépendent seront discutés dans cette section.

2.3. Notions fondamentales de la cristallisation en solution

2.3.1. Solubilité

La solubilité est la quantité maximale de produit que l'on peut dissoudre dans un volume donné de solvant, à température et pression fixées. Elle représente une propriété physico-chimique fondamentale avec des applications importantes dans les industries biologiques, chimiques, pharmaceutiques et environnementales [9].

La connaissance de la solubilité des produits pharmaceutiques dans des solvants purs est cruciale dans les procédés de cristallisation pour la conception de séparation ou de purification. La solubilité dépend de facteurs internes (énergie libre de surface, liaisons, défauts, etc.), mais aussi de facteurs externes tels que la température, le solvant, le pH, l'ajout de sel et/ou d'agents de cristallisation, etc. Ces facteurs vont alors agir sur les propriétés des cristaux : polymorphisme, morphologie, faciès cristallin, taille des cristaux, distribution de tailles des cristaux [10].

D'un point de vue thermodynamique, la solubilité se traduit par l'égalité des potentiels chimiques du soluté dans les deux phases.

2.3.2. Sursaturation

La sursaturation se produit dans une solution lorsque la concentration de cette dernière devient supérieure à la concentration à l'équilibre. Une solution sursaturée est métastable et évolue de manière à tendre vers l'équilibre thermodynamique, elle constitue donc une barrière énergétique à franchir pour que le soluté cristallise. La sursaturation représente la force motrice de la cristallisation et est exprimée comme la différence des potentiels chimiques de substance cristalline dans la solution sursaturée et dans la solution saturée. Trois expressions sont couramment utilisées pour représenter la sursaturation et s'expriment par les équations présentées ci-dessous [11]:

- Sursaturation absolue $\Delta C = C - C^*$ 2.1

- Rapport de sursaturation $S = \frac{C}{C^*}$ 2.2

- Sursaturation relative $\sigma_{sur} = \frac{C-C^*}{C^*} = S - 1$ 2.3

C Concentration du soluté à T donnée

C* Concentration à saturation à la même température (solubilité)

La sursaturation peut être générée par différentes méthodes et le choix de cette dernière détermine le type de procédé de cristallisation à développer. Les principales méthodes sont les suivantes :

- refroidissement d'une solution saturée.
- addition d'un co-solvant.
- réaction chimique.
- évaporation de solvant [11]

La cristallisation par refroidissement réalisée en mode batch est la plus couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Ce type d'opération s'applique uniquement aux systèmes, dans lesquels la solubilité du soluté augmente brusquement avec la température. La sursaturation peut être déterminée, lors d'un refroidissement d'une solution saturée, en détectant l'apparition du premier cristal solide formé parfois appelé « Cloud point » [12].

La cristallisation par refroidissement a l'avantage d'être simple à mettre en œuvre et relativement économique comparée aux autres techniques classiques que sont la cristallisation par évaporation du solvant et par addition d'anti-solvants. Le refroidissement peut y être assuré soit à l'aide d'un échangeur thermique situé en paroi et constitué d'un fluide caloporteur circulant en double enveloppe (Figure 2.1), soit par un serpentin situé à l'intérieur de l'installation industrielle.

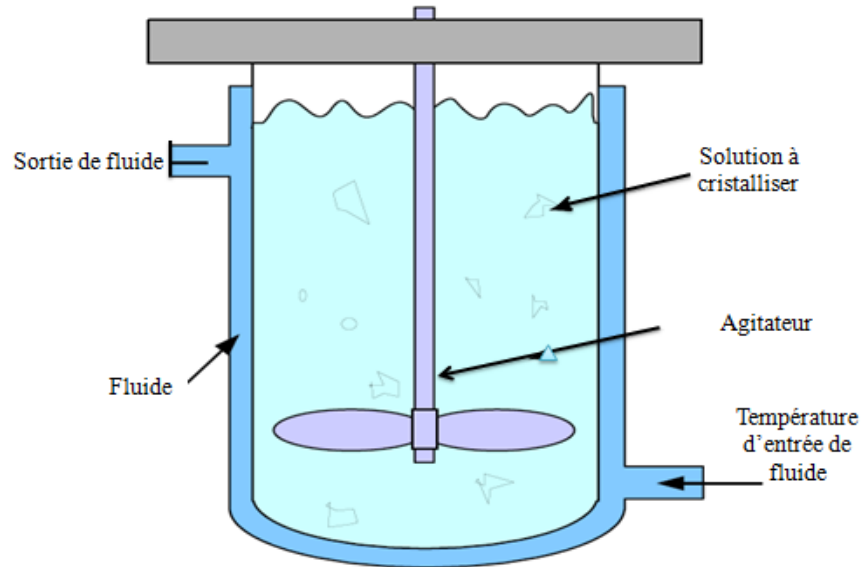


Figure 2. 1 : Cristalliseur discontinu (en batch) [13].

En outre, ce procédé a l'avantage d'une part, d'utiliser des équipements simples et, d'autre part, d'assurer, dans beaucoup de cas, une qualité de cristaux désirée, en termes de forme, de distribution ou de pureté. Cependant, le coût du procédé en batch est plus cher que celui du procédé de cristallisation continu et le contrôle de la sursaturation pour le procédé en batch est plus compliqué [13].

Le degré de sursaturation au cours du procédé de cristallisation par refroidissement influe sur les propriétés du produit cristallin obtenu [14]. Ceci a été incontestablement confirmé par plusieurs résultats expérimentaux présentés dans la littérature [15–21].

2. 3. 3. Largeur de la zone métastable

La largeur de zone métastable (LZM), illustrée en Figure 2.2, représente la région entre la courbe de solubilité et la courbe de sursaturation et correspond au début du processus de nucléation [22].

Lorsque la sursaturation augmente, on peut atteindre, éventuellement, une sursaturation à laquelle le phénomène de nucléation se produit spontanément. C'est ce qu'on appelle la limite de largeur de la zone métastable [8].

La connaissance de la largeur de cette zone est essentielle pour le procédé de cristallisation. Elle aide à comprendre le comportement de nucléation de chaque système.

Ce paramètre peut être influencé par plusieurs facteurs tels que l'historique de la vitesse de refroidissement, le solvant, la vitesse d'agitation, la présence de semences et d'impuretés dans la solution [23].

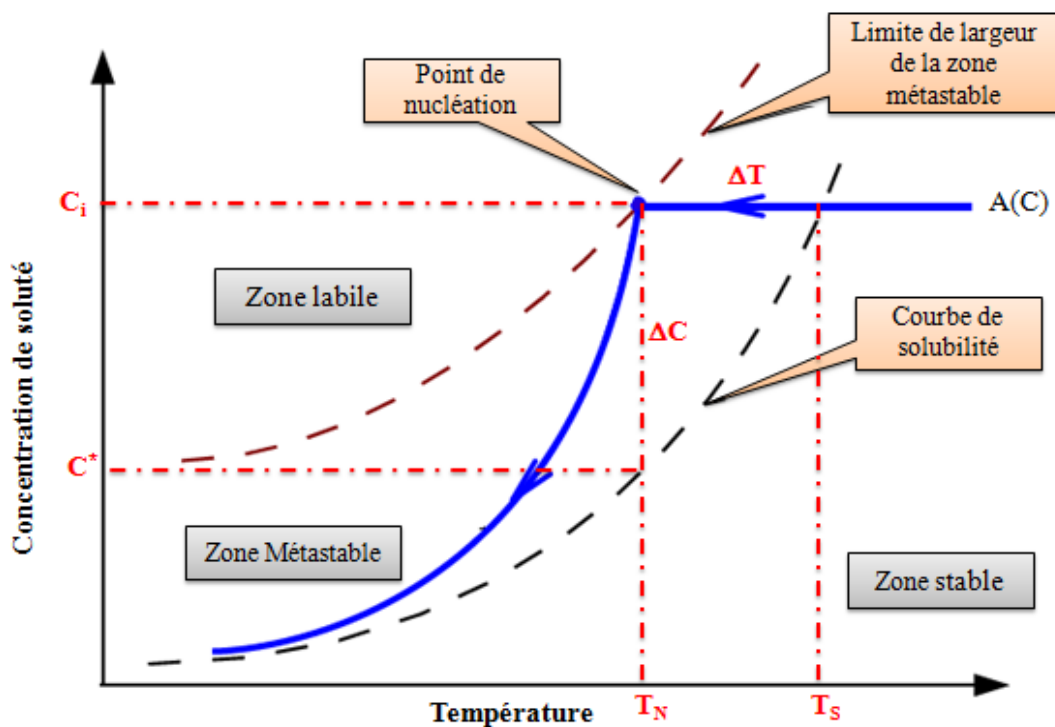


Figure 2.2: Diagramme concentration-température et largeur de la zone métastable (diagramme de MIERS)

La limite de zone métastable ou courbe de nucléation ainsi que la courbe de solubilité divisent le plan concentration-température en trois zones distinctes (Figure 2.2) :

- *Zone stable (sous-saturée)* : la solution est insaturée, elle correspond à des concentrations inférieures à la solubilité et la cristallisation n'a pas lieu.
- *Zone métastable* : dans cette région, des agrégats de soluté se font et se défont tant qu'ils ont une taille inférieure à la taille critique. Il n'y a pas de nucléation spontanée mais des cristaux ou des germes introduits dans cette région peuvent croître.
- *Zone labile* : les agrégats ont atteint la taille critique et la nucléation est spontanée.

2.4. Mécanismes de cristallisation

2.4.1. Nucléation

La nucléation constitue la première étape de cristallisation et implique l'apparition de petits cristaux, appelés germes ou nuclei au sein d'une solution sursaturée. La nucléation qui apparaît dans la zone métastable n'est pas spontanée, il faut augmenter le niveau de sursaturation pour que la solution atteigne un état dans lequel la nucléation spontanée est possible.

Deux principaux mécanismes régissent le processus de nucléation. On distingue la nucléation primaire et la nucléation secondaire, comme illustré dans la Figure 2.3.

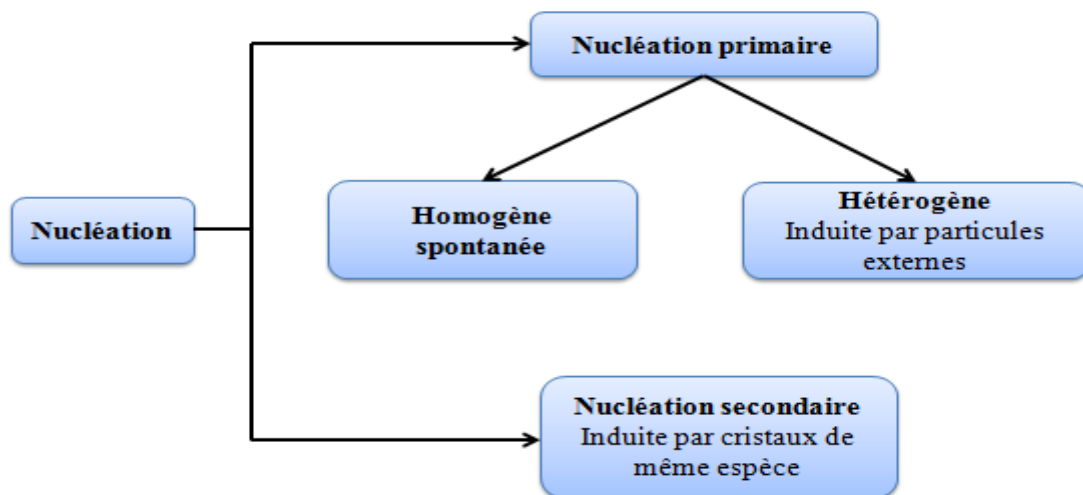


Figure 2.3: Mécanismes de nucléation

2.4.1.1. Nucléation primaire

La nucléation primaire se produit lorsque des cristaux se forment au sein d'une solution sursaturée ne contenant pas de cristaux de l'espèce à cristalliser. Elle est dite primaire homogène, lorsqu'elle se produit spontanément à partir d'une solution claire et primaire hétérogène lorsque les germes se forment sur un substrat quelconque tel que les parois du cristalliseur, le mobile d'agitation, les impuretés solides ou toute substance étrangère à la solution.

2.4.1.1.a) Nucléation primaire homogène

La nucléation homogène est rarement observée en pratique. Elle se produit lorsque des agrégats-moléculaires, issus d'une solution pure sursaturée, atteignent une taille critique pour former des nuclei stables.

D'un point de vue thermodynamique (théorie classique de la nucléation : TCN), tant qu'un nucleus n'a pas atteint la taille critique, il se désagrège en solution. La limite de cette taille est en relation avec la variation d'enthalpie libre. Cette dernière se décompose en deux termes, l'un positif, lié à la formation d'une interface solide/liquide (contribution surfacique), l'autre, négatif, lié à la création d'une structure cristalline (contribution volumique) [24].

Si on considère les germes (nuclei) sphériques de rayon r , la variation d'enthalpie libre globale ΔG (Figure 2.4) est donnée par :

$$\Delta G = \Delta G_s + \Delta G_v \quad 2.4$$

où :

- ΔG Variation d'enthalpie libre globale
- ΔG_s Variation d'enthalpie libre surfacique
- ΔG_v Variation d'enthalpie libre volumique

Cette enthalpie libre globale peut aussi s'exprimer en fonction du rayon du germe r , par la relation :

$$\Delta G = 4\pi r^2 \sigma - \frac{4\pi r^3}{3v} K T \ln S \quad 2.5$$

Avec :

- σ Tension de surface
- v Volume d'une molécule de soluté
- K Constante de Boltzmann
- T Température
- S Sursaturation relative

L'énergie d'activation ΔG admet un maximum pour un germe critique, lorsque sa dérivée par rapport au rayon r est nulle. La taille critique r_c du germe et l'énergie d'activation critique ΔG_{cr} , nécessaires à sa formation peuvent alors en être déduites et sont données par :

$$\frac{d\Delta G}{dr} = 0 \quad 2.6$$

$$r_c = \frac{2\sigma v}{KT \ln S} \quad 2.7$$

$$\Delta G_{cr} = \frac{16\pi v^2 \sigma^3}{3(KT \ln S)^2} \quad 2.8$$

Le rayon critique représente la taille minimale d'un germe stable. En dessous de cette taille, les nuclei se redissolvent en solution, alors qu'au-dessus de cette taille, les nuclei croissent.

D'après l'équation 2.8, l'augmentation de la sursaturation, de la température et la diminution de la tension interfaciale favorisent la formation de germes ou de nuclei.

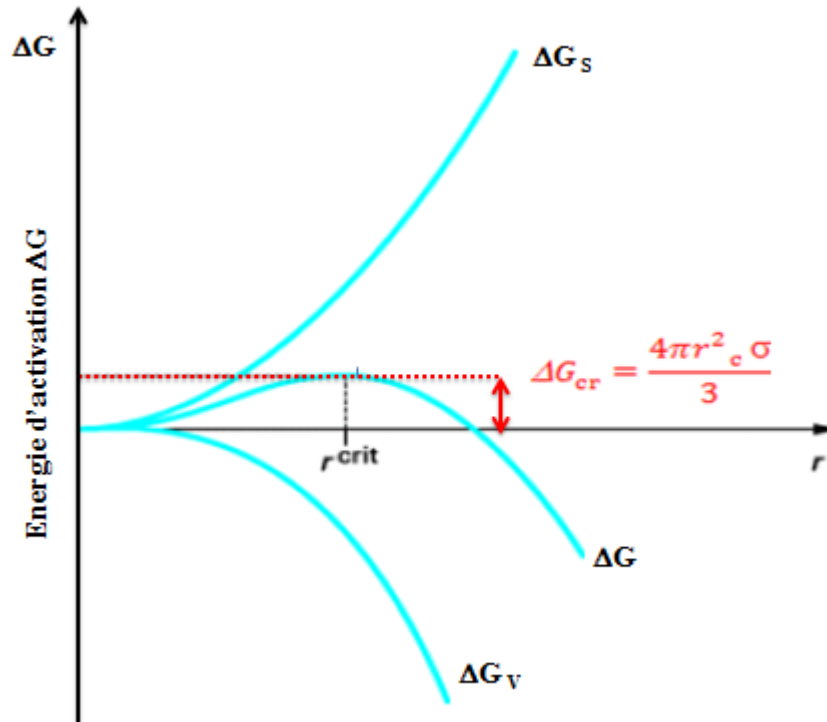


Figure 2.4: Variation de l'énergie d'activation en fonction du rayon du germe [24].

D'un point de vue cinétique, l'expression de la vitesse de nucléation, B_0 , définie comme le nombre de germes critiques formés par unité de temps et par unité de volume, peut être maintenant obtenue par une équation type Arrhenius :

$$B_0 = A_c \exp\left(\frac{-16\pi\sigma^3 v^2}{3K^3 T^3 (\ln S)^2}\right) \quad 2.9$$

A_c , représentant le facteur cinétique de nucléation.

2.4.1.1.b) Nucléation primaire hétérogène

Le processus de nucléation hétérogène est identique à celui de la nucléation primaire mais dans ce cas, les germes prennent naissance au contact d'un substrat ou solide étranger à la solution (impuretés, poussières, parois du cristalliseur, agitateur, sonde,) plutôt que dans la solution homogène.

La présence de ces substances étrangères, dans une solution sursaturée, est généralement connue pour réduire l'énergie d'activation nécessaire à la nucléation. Pour cette raison, dans l'industrie, la nucléation hétérogène prédomine par rapport à la nucléation homogène.

Volmer, en 1939, a constaté que la diminution de l'énergie d'activation critique dépend de l'angle de contact (ou mouillage) entre l'impureté et la solution sursaturée.

$$\Delta G_{cr (hom)} = \Phi \Delta G_{cr (het)} \quad 2.10$$

$$\Phi = \frac{1}{4} (2 + \cos\theta)(1 - \cos\theta)^2 \quad 2.12$$

Avec :

ΔG_{het} Energie d'activation pour la nucléation primaire hétérogène

Φ Facteur de nucléation primaire hétérogène (fonction de l'angle de mouillage)

θ Angle de contact entre l'impureté et la solution sursaturée

2.4.1.1.c) Vitesse de nucléation primaire

Un modèle empirique permettant d'exprimer la vitesse de nucléation primaire a été proposé par Nývlt [25]. Celui-ci décrit la dépendance entre la vitesse de nucléation et la sursaturation par l'équation suivante :

$$B_0 = \frac{dm}{dt} = K_N (C - C^*)^n = K_N \Delta C^n \quad 2.13$$

B_0 Vitesse de nucléation

$\frac{dm}{dt}$ Masse de nuclei formés par unité de temps

ΔC Sursaturation absolue de la solution

K_N Constante de nucléation

n Ordre de nucléation

Cette cinétique peut être aisément déterminée à partir de la mesure de la largeur de la zone métastable et de la vitesse de refroidissement [25–27].

2.4.1.2. Nucléation secondaire

La nucléation secondaire est favorisée par la présence de cristaux de l'espèce à cristalliser. Elle peut se produire à un faible niveau de sursaturation [1]. Les principaux facteurs influençant la nucléation secondaire sont la vitesse d'agitation, la température, la sursaturation, la viscosité de la solution, la dureté et la rugosité de surface des cristaux, la géométrie du cristalliseur ainsi que la masse et la densité des cristaux en suspension.

On distingue deux principaux mécanismes pour la nucléation secondaire : la nucléation secondaire de surface (vraie) et nucléation secondaire d'attrition (contact) [14,28,29].

2.4.1.2.a) Nucléation secondaire de contact

La nucléation secondaire de contact ou d'attrition [14] est provoquée par les collisions entre les cristaux ou avec les parois du cristalliseur, ou avec l'agitateur, générant ainsi de nouveaux nuclei, à cause de la brisure [30].

La cinétique de nucléation secondaire de contact est influencée par la vitesse d'agitation, la densité de la suspension et la sursaturation [8].

$$B = K'_N W^i M_T^j \Delta C^n \quad 2.14$$

B	Cinétique de nucléation d'attrition
K'_N	Constante de vitesse de nucléation secondaire
M_T	Densité de la suspension
W	Vitesse d'agitation
ΔC	Sursaturation absolue
i, j, n	Exposants

i est souvent égal à 1, j varie entre 1 pour des contacts cristal/agitateur et 2 pour des contacts cristal/cristal, n est généralement compris entre 1 et 2 [28].

2.4.1.2.b) Nucléation secondaire de surface

La nucléation de surface, appelée aussi nucléation vraie, se produit lorsque de nouveaux nuclei se forment sur la surface de cristaux existant déjà en solution [31]. Ces derniers peuvent soit se détacher immédiatement après leur naissance, soit croître à la surface du cristal. Des

La cinétique de la nucléation secondaire, faisant appel à des lois de nucléation de germes sur des surfaces, dérive de la théorie de nucléation classique (TNC). Dans ce cas, cependant, le facteur pré-exponentiel dépend du coefficient de diffusion. Elle s'exprime sous la forme [32].

$$B_{surf} = \frac{D_{AB}}{d_m^4} \exp\left(-\frac{\Delta G_{cr}}{KT}\right) \quad 2.15$$

Avec :

B_{surf}	Nucléation de surface
D_{AB}	Coefficient de diffusion
ΔG_{cr}	Energie d'activation critique
K	Constante de Boltzmann
T	Température

2.4.1.3 Domaines de prédominance des mécanismes de nucléation

Comme décrit dans les paragraphes précédents, la nucléation peut être contrôlée par différents mécanismes. Selon Mersmann [32], la zone de prédominance de chaque mécanisme peut être représentée en fonction de la sursaturation dans le diagramme concentration-température suivant :

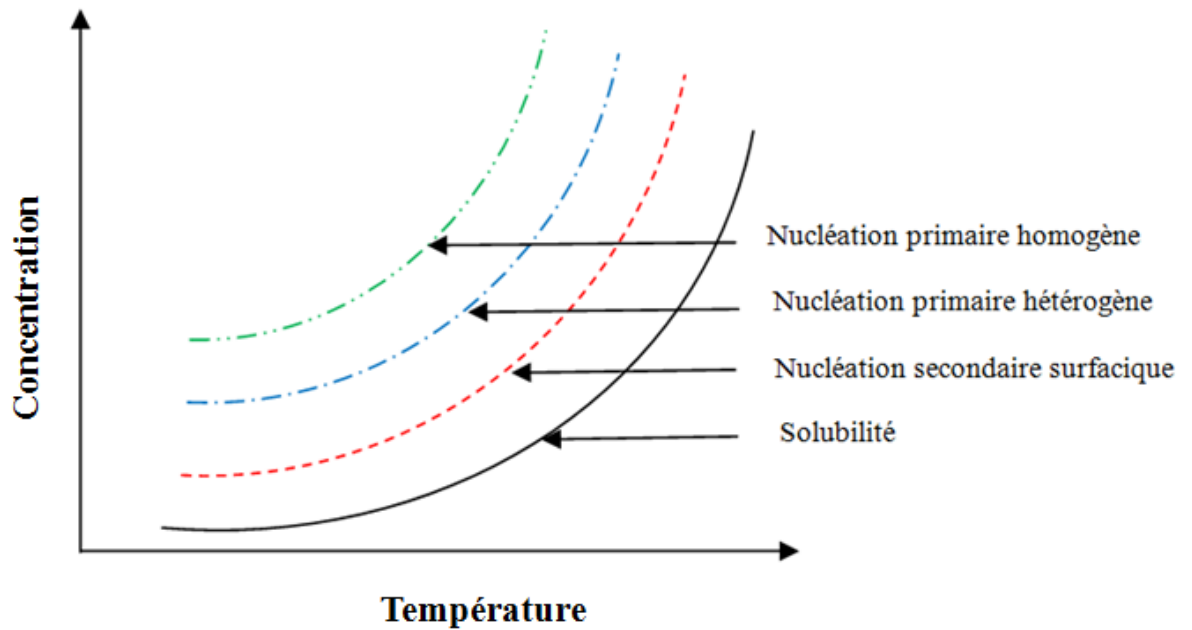


Figure 2.5: Limites de zone métastable des mécanismes de nucléation

La Figure 2.5 montre que, chacun des mécanismes de nucléation se fait à des degrés de sursaturation différents. On voit ainsi que la nucléation primaire homogène possède la zone métastable la plus large. Elle est suivie par la nucléation primaire hétérogène et ensuite par les mécanismes de nucléation secondaire (de surface et de contact) qui se déroulent dès les faibles degrés de sursaturation. Enfin, au proche voisinage de la courbe de solubilité, toute nucléation, c'est-à-dire la formation de germes critiques, est peu probable.

2.4.2. Croissance cristalline

Dès que des nuclei dépassent la taille critique, dans une solution sursaturée, ils consomment l'excès de soluté en solution et se mettent à croître. Cette deuxième étape du procédé de cristallisation est connue sous le nom de croissance cristalline.

L'effet de la croissance est une augmentation de la masse des germes, donc de leur taille [28].

Selon Mullin [22], la croissance d'un soluté d'électrolyte à partir d'une solution aqueuse s'effectue en 7 étapes (Figure 2.6) :

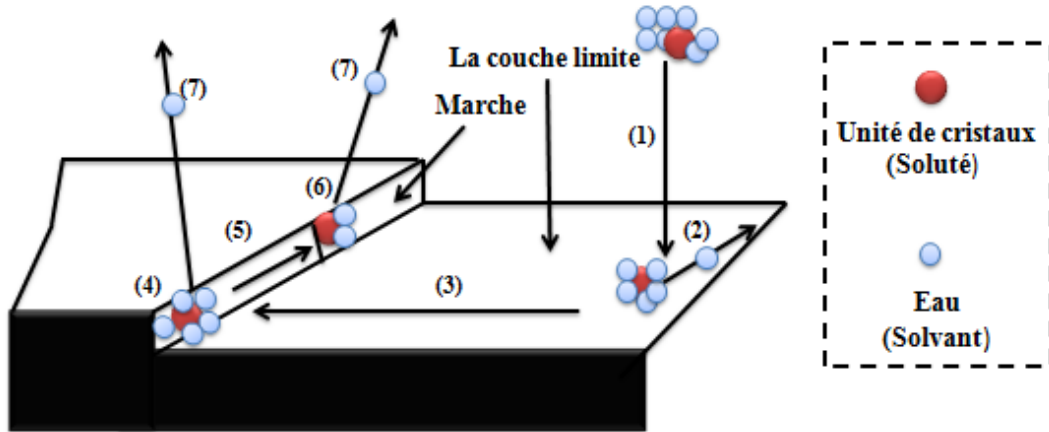


Figure 2.6 : Etapes de la croissance des cristaux [22]

- 1) Diffusion des molécules de soluté entourées de solvant à travers la couche limite.
- 2) Adsorption de ces molécules hydratées à la surface du cristal.
- 3) Diffusion des unités de croissance à la surface du cristal, à la recherche d'un site favorable
- 4) Attachement à une marche
- 5) Diffusion dans la marche
- 6) Intégration au réseau cristallin
- 7) Libération totale ou partielle du solvant [28]

2.4.2.1. Théorie de croissance

La croissance d'un cristal à partir d'une solution sursaturée se résume donc, généralement, à la combinaison d'une étape de transfert de masse (diffusion) suivie par une étape de réaction de surface (intégration). La première étape implique la diffusion des molécules de soluté du sein de la solution jusqu'à la surface des cristaux. Dans la deuxième étape, les molécules de soluté sont adsorbées à la surface du cristal et intégrées au réseau cristallin. Ce transfert de matière peut être décrit par le modèle du film en fonction du gradient de concentration et schématisé par la Figure 2.7.

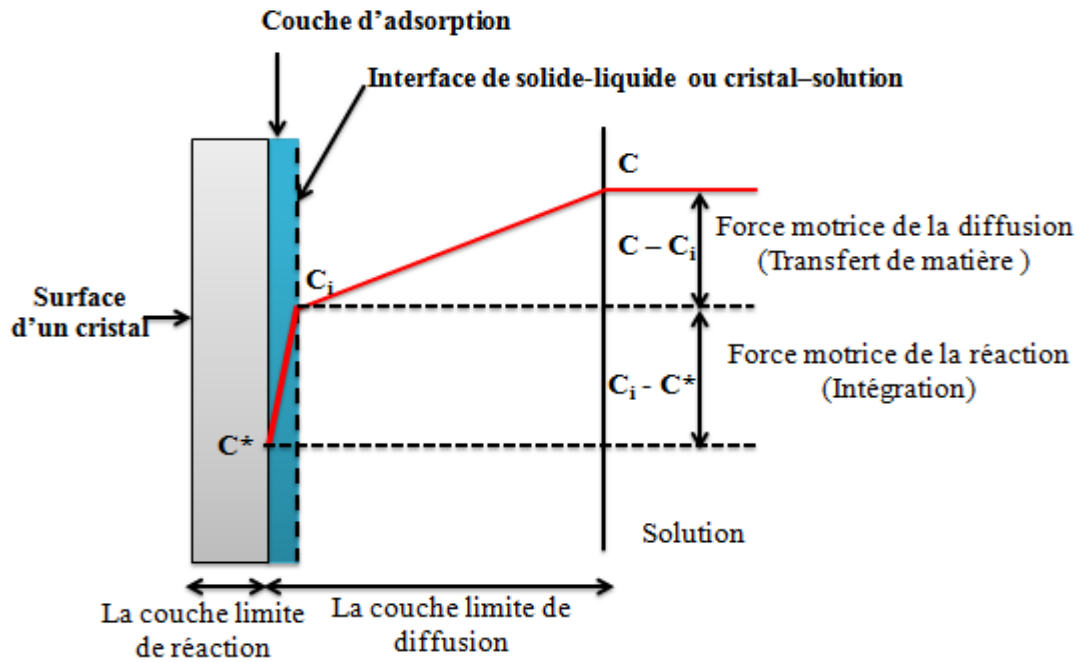


Figure 2.7 : Profil de concentration pour la croissance en deux étapes (diffusion-réaction) [22]

Les vitesses de diffusion du soluté à travers la couche limite et d'intégration à surface surface du cristal sont données par les équations suivantes [22] :

$$\text{Diffusion} \quad \frac{dm}{dt} = k_m A_{sup} (C - C_i) \quad 2.16$$

$$\text{Réaction} \quad \frac{dm}{dt} = k_r A_{sup} (C_i - C^*)^g \quad 2.17$$

Où :

$\frac{dm}{dt}$	Masse de cristaux déposée pendant le temps dt
A_{sup}	aire superficielle d'un cristal
k_m	coefficient de transfert de masse diffusionnel
k_r	constante de réaction de surface
C	concentration de la solution liquide
C_i	concentration de soluté à l'interface cristal-solution
C^*	concentration à saturation
g	ordre de la cinétique de croissance

La concentration interfaciale (C_i) ne peut pas être atteinte directement. Aussi, le terme (C_i) est éliminé en utilisant la force motrice exprimée par la sursaturation absolue, ΔC , facilement mesurable, en introduisant un coefficient global de croissance de cristaux K_g . L'équation générale pour la cristallisation basée sur cette force motrice globale peut être décrite par l'équation suivante :

$$\frac{dm}{dt} = K_g A_{sup} (\Delta C)^g \quad 2.18$$

Où K_g et g sont respectivement la constante globale et l'ordre global de vitesse de croissance.

- Si la croissance est limitée par l'étape diffusionnelle, $K_g = k_m$ et $g = 1$
- Si la croissance est limitée par l'étape de surface, $K_g = k_r$ et $g = r$
- Si aucune des deux étapes n'est limitative et si $r=1$, alors $K_g = k_m$ et $g = 1$
- Dans tous les autres cas, K_g et g sont des fonctions complexes de k_m , k_r et r [22].

2.4.2.2. Cinétique de croissance cristalline

La sursaturation est le paramètre le plus important qui contrôle la vitesse de croissance. Cette dernière est définie comme la vitesse linéaire d'avancement d'une taille caractéristique L d'une face, dans la direction qui lui est perpendiculaire. En général, deux expressions de base sont utilisées pour exprimer la relation entre la sursaturation et la croissance des cristaux [32].

- ❖ Vitesse de croissance linéaire (m/s)

$$\frac{dL}{dt} = G = K_g A_s \Delta C^g \quad 2.19$$

- ❖ Vitesse de croissance exprimée par l'augmentation de masse du cristal par unité de temps et de surface ($\text{kg/m}^2 \cdot \text{s}$)

$$\frac{dm}{dt} \cdot \frac{1}{A} = K_g \Delta C^g \quad 2.20$$

Où ΔC et g sont respectivement la sursaturation et l'ordre de croissance.

On peut passer de la vitesse de croissance linéaire G à la vitesse de croissance R_g en utilisant les facteurs de volume et de surface [22] par la relation suivante :

$$G = \frac{dL}{dt} = \frac{\beta}{3\alpha\rho_c} R_g \quad 2.21$$

2.5. Ensemencement

En cristallisation industrielle, l'ensemencement est connu depuis longtemps comme une technique efficace pour produire une bonne qualité de cristaux dans un processus de cristallisation discontinue [33]. La technologie d'ensemencement est un moyen approprié pour :

- commencer le processus de cristallisation dans des conditions opératoires reproductibles,
- éviter la nucléation primaire,
- empêcher la nucléation spontanée,
- améliorer la distribution de taille des cristaux (DTC) [34,35].

Fondamentalement, l'introduction des semences dans la solution sursaturée au début de la cristallisation contourne les incertitudes de la nucléation primaire spontanée, puisque le système n'est pas autorisé à devenir labile [34].

Avec la présence des semences dans le système, la nucléation secondaire devrait avoir lieu et la sursaturation est principalement utilisée pour la croissance des germes [22]. Le diagramme de phase, illustré à la Figure 2.8, montre les opérations contrôlées de cristallisation par refroidissement avec ensemencement et sans ensemencement.

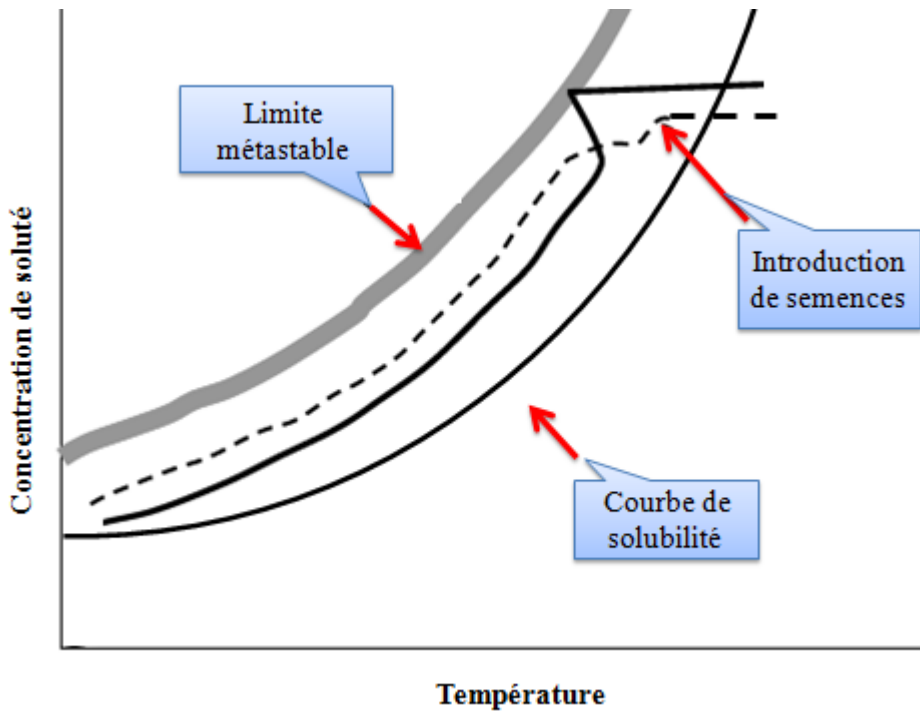


Figure 2.8: Diagramme de phase de solubilité et la limite de largeur de la zone métastable pour une cristallisation avec (---) et sans ensemencement (—).

Certains chercheurs [36,37] ont recommandé une politique d'ensemencement pour les procédés de cristallisation industrielle qui incluent les points suivants :

- Il est recommandé que la taille des semences soit supérieure à 10 μm , car avec une taille des semences inférieure à 10 μm du cristal, il est difficile d'obtenir une DTC étroite.
- la température des semences doit être égale à la température du cristalliseur.
- les semences doivent être ajoutées en général à une solution sursaturée.
- les semences doivent être lavées pour éliminer les poussières adhérentes.
- l'emplacement pour l'introduction des germes doit être soigneusement examiné (par exemple : près de l'agitateur).

2.6. Procédé d'enrobage par cristallisation en solution

Le procédé d'enrobage par cristallisation en solution a été développé dans le but de produire des revêtements cristallins et améliorer, ainsi, la qualité des enrobages existants [33,38]. Ce procédé peut produire des enrobages efficaces et présente plusieurs avantages par rapport à l'enrobage par atomisation, par exemple, tels que :

- un équipement compact,
- la non-nécessité d'utiliser des liants et / ou des additifs,
- la capacité de contrôler l'épaisseur du revêtement.

L'enrobage par cristallisation repose sur le principe d'ensemencer des solutions sursaturées d'un produit de revêtement à l'aide de germes solides hétérogènes (ensemencement) constitués par le principe actif, dans le but de les enrober par un mécanisme de cristallisation et de nucléation de surface.

Les produits de revêtement ou d'enrobage, pour le procédé par cristallisation, doivent être judicieusement sélectionnés. Ils doivent être non solubles, non toxiques, non réactifs contre les noyaux (core materials) et avoir une bonne cohésion à la surface de ces derniers [33].

Les noyaux sont généralement ajoutés à une solution d'enrobage sursaturée mais n'ayant pas atteint la limite de la zone métastable (ou région de nucléation spontanée). La nucléation, sur la surface des particules de semence, se produit dans les mêmes conditions que celle qui se produirait dans une solution sursaturée [7]. Ensuite, la croissance des cristaux progresse sur la surface des particules d'ensemencement.

2.7. Paramètres influençant l'enrobage par cristallisation en solution

Les paramètres les plus importants pour obtenir des enrobages homogènes et cristallins par le processus de cristallisation sont la largeur de la zone métastable, la nucléation de surface et la croissance des cristaux à la surface des particules de semence hétérogènes [7,39].

En outre, d'autres paramètres non moins importants constituent pour ce procédé des forces motrices essentielles. Il s'agit de la viscosité du produit d'enrobage, du degré de sous-refroidissement (autrement dit la position dans la zone métastable), de la concentration de la solution d'enrobage ainsi que de la tension interfaciale (σ_{SL}) entre le germe et la solution d'enrobage. Cette dernière résulte des propriétés de surface des germes et de la concentration du matériau de revêtement. Par ailleurs, comme la tension interfaciale a un effet sur les deux mécanismes fondamentaux de la cristallisation, à savoir la nucléation et la croissance, elle constitue donc le paramètre qui détermine s'il y a nucléation de surface ou non sur la surface des germes [33].

2.7.1. Angle de contact, tension interfaciale et tension de surface.

Une gouttelette statique de liquide, déposée à la surface d'un solide, est maintenue en équilibre (équilibre mécanique) grâce aux interactions entre trois phases : le solide, le liquide et le gaz. L'angle de contact entre la goutte et le solide, schématisé en Figure 2.9, peut être exprimé par la relation de Young (Equation 2.22), en fonction des trois énergies interfaciales :

- tension superficielle du liquide (γ_L),
- tension de surface du solide (γ_S),
- tension interfaciale solide / liquide (γ_{SL}) [40]

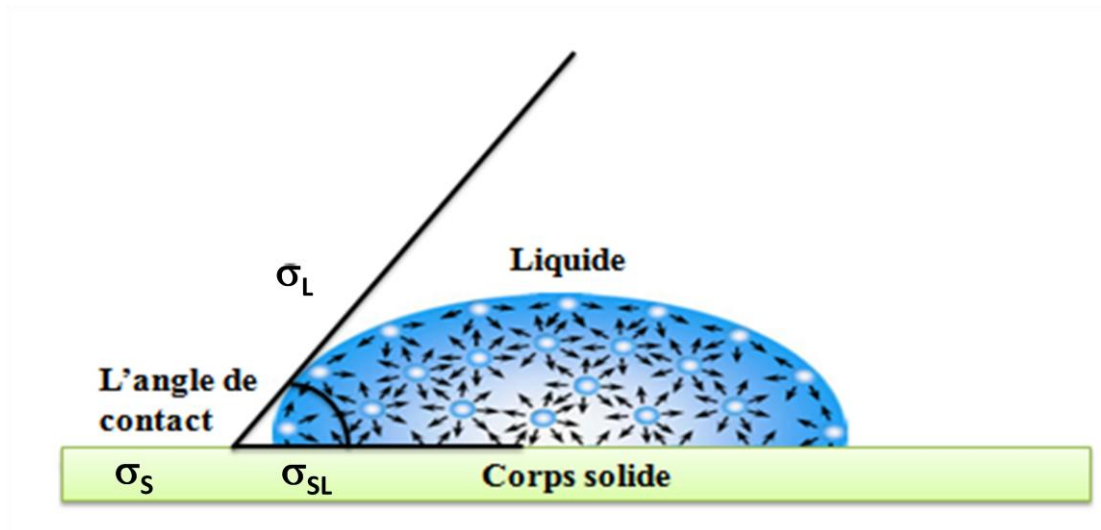


Figure 2.9 : Angle de contact d'une gouttelette liquide sur une surface solide

$$\gamma_L \cos \theta = \gamma_S - \gamma_{SL} \quad 2.22$$

θ : Angle de contact

Où γ_L est l'énergie de surface déterminée expérimentalement (tension superficielle) du liquide.

γ_S est l'énergie de surface du solide et γ_{SL} est l'énergie interfaciale solide / liquide.

Généralement, la mesure de l'angle de contact sur une surface solide est la méthode la plus pratique pour obtenir les énergies de surface [41,42]. Cependant, l'énergie interfaciale et la tension de surface du solide sont très difficiles à prédire avec précision et elles ne peuvent pas être mesurées directement [42].

En outre, comme l'équation de Young ne prend pas en considération la rugosité de la surface, l'influence de cette dernière sur l'angle de contact a été introduite par Wenzel [43] à travers le facteur de rugosité r par :

$$\cos \theta_r = r \cos \theta \quad 2.23$$

2.8. Mécanisme d'enrobage dans un procédé de cristallisation

2.8.1. Zone de nucléation de surface

Le phénomène général de la nucléation à partir d'une solution sursaturée par ensemencement lors d'une cristallisation discontinue (batch) est illustré sur la Figure 2.10. On y distingue trois périodes :

- (1) période d'ensemencement,
- (2) période de nucléation de surface
- (3) période de croissance

Des nuclei sont produits durant la première période (1) dans la largeur de la zone métastable (LZM). Au cours de la période (2), en raison de la présence des semences, la nucléation secondaire a lieu dans la solution. Ce qui engendre une largeur de zone métastable plus étroite. En parallèle, une nucléation de surface a lieu à la surface des cristaux d'ensemencement. Cependant, le nombre de nuclei formé sur la surface des germes sera inférieur à celui formé au sein de la solution sursaturée.

Lorsque les étapes de nucléation secondaire et de nucléation de surface ont lieu, les nuclei commencent à s'agglomérer et à croître, durant la période (3), sur la surface des semences simultanément. Le mécanisme de croissance des cristaux concerne aussi bien les cristaux en solution que ceux se trouvant à la surface des cristaux d'ensemencement [33].

En outre, la vitesse de nucléation de surface augmente rapidement lorsque la sursaturation augmente. Il est en effet connu que la nucléation de surface est d'autant plus possible que le nombre de nuclei spontanés augmente [33].

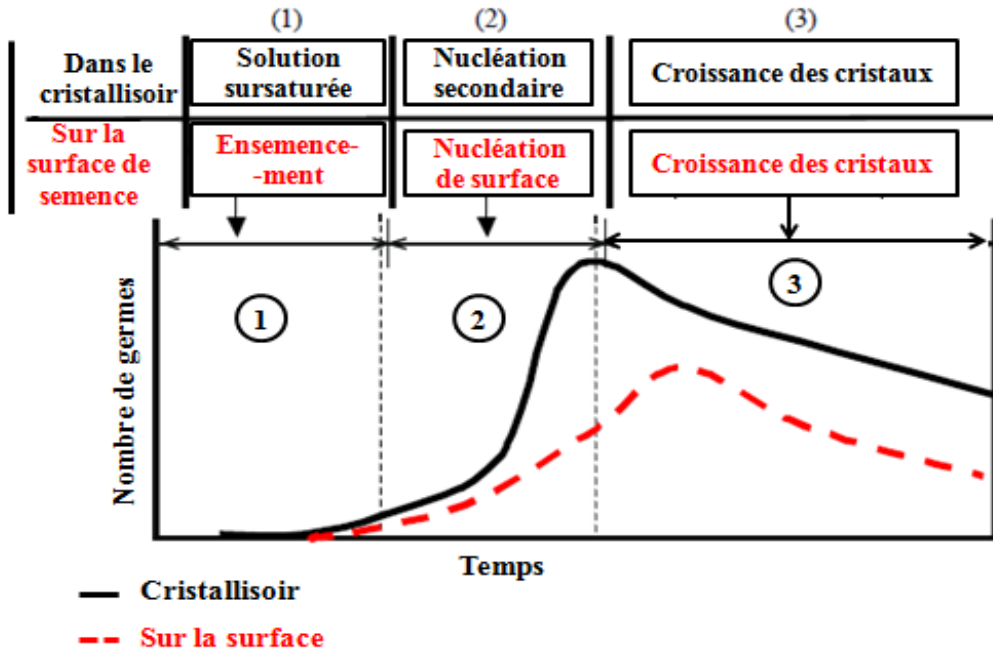


Figure 2.10: Phénomènes typiques de la nucléation en solution et à la surface des semences [33].

2.8.2. Mécanisme de croissance dans le procédé d'enrobage par cristallisation en solution

La nucléation de surface mentionnée dans le paragraphe 2.4.1.2.b) a été expliquée en considérant que les germes cristallins sont constitués par la même espèce que celle présente en solution (nucléation de surface homogène). Toyokura et *al.* [44,45] ont été les premiers à introduire la nucléation de surface à la surface de germes hétérogènes. Ils ont constaté, à travers leur étude, que des nuclei fins de DL-SCMC sont produits à la surface de cristaux en cours de croissance constitués par (L-SCMC: s-carboxyméthyl-L-cystéine) dans la solution sursaturée de DL-SCMC. En outre, ils ont discuté la manière dont ces nuclei de DL-SCMC affectent la surface des cristaux de L-SCMC dans les conditions de la cristallisation.

Cependant, les mécanismes d'enrobage dans un procédé de cristallisation en solution ne s'expliquent pas uniquement par un mécanisme de nucléation de surface mais aussi par un mécanisme de croissance cristalline. En effet, on pense que lors d'une première étape, la nucléation de surface a lieu dans les mêmes conditions qui conduiraient à la nucléation dans une solution sursaturée, autrement dit un nombre élevé de nuclei est

généralisé à la surface des semences. Après cette étape, les nuclei subissent une croissance pour former une couche sur la surface des semences hétérogènes. Ainsi, dès que les nuclei atteignent une certaine taille critique, le mécanisme de croissance devient le processus dominant dans la formation d'enrobage. La Figure 2.11 illustre le phénomène général, sur la surface d'une particule d'ensemencement, ici sur un comprimé nu. Il est donc clair que le mécanisme de croissance des cristaux joue un rôle fondamental dans la formation d'un enrobage cristallin.

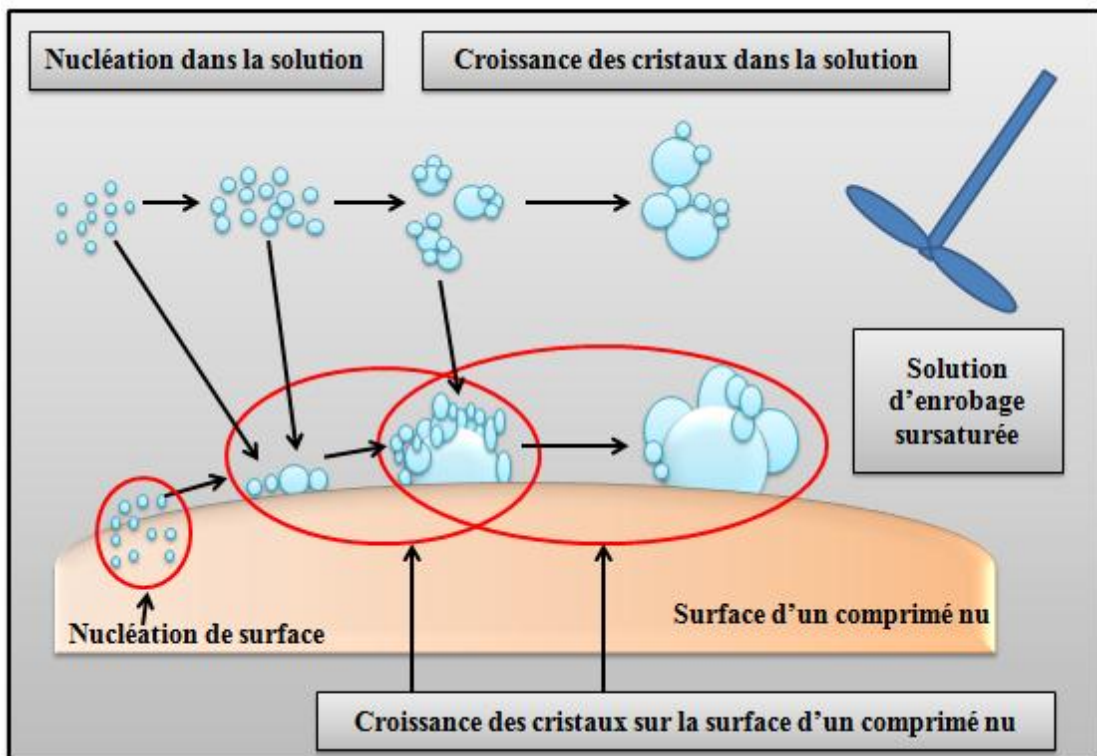


Figure 2.11 : Mécanisme d'enrobage sur un comprimé nu [33].

2. 9. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté, dans une première partie, une synthèse bibliographique se rapportant à la cristallisation en solution. Nous avons, ainsi, défini les principales grandeurs thermodynamiques qui la caractérisent et les principaux mécanismes qui la régissent. Nous avons, en outre, donné les expressions cinétiques de ces mécanismes. Puis nous avons abordé l'ensemencement en cristallisation qui constitue un moyen de contrôle et de maîtrise essentiel pour cette opération. En deuxième partie de cette revue bibliographique, nous avons introduit le concept de l'enrobage par cristallisation en solution,

les principaux facteurs opératoires qui peuvent l'influencer et les mécanismes spécifiques qui le gouvernent.

L'enrobage des ingrédients pharmaceutiques est un domaine de grand intérêt. Dans la plupart des procédés d'enrobage déjà utilisés, la formation d'une couche amorphe est présente sur la surface des comprimés. Pour obtenir des enrobages cristallins, quelques études ont été proposées récemment pour répondre à cette caractéristique. Cependant, le procédé doit être complètement maîtrisé et les paramètres qui peuvent l'affecter entièrement optimisés avant d'être extrapolé à l'échelle industrielle. C'est dans cet objectif que s'inscrit le travail de cette thèse.

Références bibliographiques

- [1] J.P. Klein, R. Boistelle, J. Dugua, Cristallisation industrielle - Aspects théoriques, in: Sci. Fondam. Des Tech. l'Ingénieur, 1989: pp. 1–21.
- [2] M. Bauer, Cristallisation et polymorphisme - Description du phénomène, in: Tech. l'Ingénieur, 2009: pp. 1–12.
- [3] J.W. Kim, J. Ulrich, Development of a New Coating process in Pharmaceutical Industry by Crystallization, Eng. Life Sci. 3 (2003) 121–126.
doi:10.1002/elsc.200390014.
- [4] J. Ulrich, A. Schuster, T. Stelzer, Crystalline coats or hollow crystals as tools for product design in pharmaceutical industry, J. Cryst. Growth. 362 (2013) 235–237.
doi:10.1016/j.jcrysgro.2011.10.060.
- [5] J.W. Jung, K.J. Kim, Effect of supersaturation on the morphology of coated surface in coating by solution crystallization, Ind. Eng. Chem. Res. 50 (2011) 3475–3482.
doi:10.1021/ie102099a.
- [6] S. V. Dorozhkin, Fundamentals of the Wet-Process Phosphoric Acid Production . 2 . Kinetics and Mechanism of $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ Surface Crystallization, Ind. Eng. Chem. Res. 5885 (1997) 467–473.
- [7] J.W. Kim, J. Ulrich, Coating of Pastilles by Crystallization, Chemie Ing. Tech. (2003) 719–724.
- [8] P.H. Karpinski, J.S. Wey, Precipitation Processes, in: A.S. Myerson (Ed.), Handb. Ind. Cryst., 2nd Ed., Elsevier Science & Technology Books, 2002: pp. 141–160.
- [9] P. Bustamante, S. Muela, B. Escalera, A. Peña, Solubility behavior and prediction for antihelmintics at several temperatures in aqueous and nonaqueous mixtures., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 58 (2010) 644–9. doi:10.1248/cpb.58.644.
- [10] S. Zhang, Approche microfluidique polyvalente de la cristallisation, Université d'Aix-Marseille, 2015. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01230807>.
- [11] D.J. Am Ende, Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry, 2011.

- doi:10.1002/9780470882221.
- [12] A.R. Parsons, S.N. Black, R. Colling, Automated measurement of metastable zones for pharmaceutical compounds, *Trans IChemE*. 81 (2003) 700–704.
- [13] K. Zhang, Contrôle de l'évolution d'un procédé de cristallisation en batch gouverné par des équations aux dérivées partielles, Université Claude Bernard, Lyon 1, 2011.
- [14] K. Pöllänen, A. Häkkinen, S.P. Reinikainen, L. Nystro, K. Po, A study on batch cooling crystallization of sulphathiazole, Process Monitoring Using ATR-FTIR and product Characterization by Automated Image Analysis, *Trans IChemE, Part A, Chem. Eng. Res. Des.* 84 (2006) 45–59. doi:10.1205/cherd.05082.
- [15] D. Jagadesh, N. Kubota, M. Yokota, A. Sato, N.S. Tavare, Large and Mono-Sized Product Crystals from natural cooling mode batch crystallizer, *J. Chem. Eng. Japan*. 29 (1996) 865–873.
- [16] H.B. Matthews, J.B. Rawlings, Batch crystallization of a photochemical: modeling, control, and filtration, *AIChE J.* 44 (1998) 1119–1127. doi:10.1002/aic.690440510.
- [17] F. Lewiner, G. Févotte, J.P. Klein, F. Puel, An online strategy to increase the average crystal size during organic batch cooling crystallization, *Ind. Eng. Chem. Res.* 41 (2002) 1321–1328. doi:10.1021/ie000962e.
- [18] C. Srinivakannan, R. Vasanthakumar, K. Iyappan, P.G. Rao, A Study on Crystallization of Oxalic Acid in Batch Cooling Crystallizer, *Chem. Eng. Sci.* 5 (2002) 125–130. doi:10.1016/j.ces.2005.03.035.
- [19] A.S. Myerson, S.E. Decker, F. Welping, Solvent Selection and Batch Crystallization, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* (1986) 925–929. doi:10.1021/i200035a015.
- [20] J. Ulrich, C. Strege, Some aspects of the importance of metastable zone width and nucleation in industrial crystallizers, *J. Cryst. Growth*. 237–239 (2002) 2130–2135. doi:10.1016/S0022-0248(01)02284-9.
- [21] T. Togkalidou, R.D. Braatz, B.K. Johnson, O. Davidson, A. Andrews, Experimental Design and Inferential Modeling in Pharmaceutical Crystallization, *AIChE J.* 47 (2001) 160–168. doi:10.1002/aic.690470115.

- [22] J.W. Mullin, *Crystallization*, 4th Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford; Boston, 2001.
- [23] J. Nývlt, O. Sohnel, M. Matuchova, M. Broul, *The Kinetics of Industrial Crystallization*, Elsevier Ltd, New York, 1985.
- [24] Alan G. Jones, *Crystallization Process Systems*, Butterworth-Heinemann, 2003.
- [25] J. Nývlt, Kinetics of nucleation in solutions, *J. Cryst. Growth*. 3–4 (1968) 377–383. doi:10.1016/0022-0248(68)90179-6.
- [26] N.A. Mitchell, P.J. Frawley, Nucleation kinetics of paracetamol-ethanol solutions from metastable zone widths, *J. Cryst. Growth*. 312 (2010) 2740–2746. doi:10.1016/j.jcrysgro.2010.05.043.
- [27] J. Nývlt, R. Rychlý, J. Gottfried, J. Wurzelová, Metastable zone-width of some aqueous solutions, *J. Cryst. Growth*. 6 (1970) 151–162. doi:10.1016/0022-0248(70)90034-5.
- [28] A. Khalil, *Etude expérimentale d'un procédé de cristallisation en émulsion huile dans eau : Application au distéarate d'éthylène glycol*, Claude Bernard, Lyon 1, 2011.
- [29] D.J. Widenski, *A Thermodynamic Framework for the Modeling and Optimization of Crystallization Processes*, 2012.
- [30] M. Liiri, T. Koironen, J. Aittamaa, Secondary nucleation due to crystal – impeller and crystal – vessel collisions by population balances in CFD-modelling, *J. Cryst. Growth*. 239 (2002) 2188–2193.
- [31] A. Mersmann, Supersaturation and nucleation, *Chem. Eng. Res. Des.* 74 (1996) 812–820.
- [32] A. Mersmann, *Crystallization Technology Handbook*, 2nd Ed., Marcel Dekker, Inc, 2001.
- [33] J.W. Kim, *Manufacture and characteristics of pastilles and their coating by crystallization process*, Martin Luther University, Halle-Wittenberg, 2003. http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/03/04H037/of_index.htm.

- [34] Z.Q. Yu, P.S. Chow, R.B.H. Tan, J. Island, Seeding and Constant-Supersaturation Control by ATR-FTIR in Anti-Solvent Crystallization, *Org. Process Res. Dev.* 10 (2006) 717–722. doi:10.1021/op060058j.
- [35] A. Warstat, J. Ulrich, Seeding during batch cooling crystallization - An initial approach to heuristic rules, *Chem. Eng. Technol.* 29 (2006) 187–190. doi:10.1002/ceat.200500372.
- [36] N. Kubota, N. Doki, M. Yokota, A. Sato, Seeding policy in batch cooling crystallization, *Powder Technol.* 121 (2001) 31–38.
- [37] K. Funakoshi, H. Takiyama, M. Matsuoka, Influences of seed crystals on agglomeration phenomena and product purity of m -chloronitrobenzene crystals in batch crystallization, 81 (2001) 307–312.
- [38] K.S. Lee, J. Ulrich, Formation of crystalline coatings by solution, in: 18th Int. Symp. Ind. Cryst., 2011: pp. 1–4. www.aidic.it/isic18/webpapers/106Lee.pdf.
- [39] B.J. Kim, J. Ulrich, Development of a New Coating Process in Pharmaceutical Industry by Crystallization, 3 (2003) 121–126.
- [40] U.O.M. Vázquez, W. Shinoda, P.B. Moore, C.C. Chiu, S.O. Nielsen, Calculating the surface tension between a flat solid and a liquid: A theoretical and computer simulation study of three topologically different methods, *J. Math. Chem.* (2009). doi:10.1007/s10910-008-9374-7.
- [41] W. Wu, G.H. Nancollas, Kinetics of heterogeneous nucleation of calcium phosphates on anatase and rutile surfaces, *J. Colloid Interface Sci.* (1998). doi:10.1006/jcis.1997.5329.
- [42] W. Wu, G.H. Nancollas, Determination of interfacial tension from crystallization and dissolution data: A comparison with other methods, *Adv. Colloid Interface Sci.* 79 (1999) 229–279. doi:10.1016/S0001-8686(98)00072-4.
- [43] R.N. Wenzel, Resistance of solid surfaces to wetting by water, *Ind. Eng. Chem.* 28 (1936) 988–994. doi:10.1021/ie50320a024.
- [44] K. Toyokura, I. Hirasawa, Surface nucleation, secondary nucleation and their effects on crystal on crystal growth rate and crystal purity, in: J. Ulrich (Ed.), *Proceeding of*

- BIWIC, Bremen University, 1994: pp. 64–70.
- [45] K. Toyokura, I. Nishiura, Y. Tanaka, Y. Kitaoka, Induction time of surface nucleation of D-SCMC on L-SCMC seed crystal and the growth rate of L-SCMC seed crystal in DL-SCMC supersaturated solution, in: J. Garside (Ed.), 14th Int. Symp. Ind. Cryst., 1999.

CHAPITRE III

Enrobage par cristallisation à l'état fondu

Enrobage par cristallisation à l'état fondu

Sommaire

3.1. Introduction.....	54
3.2. Cristallisation à l'état fondu.....	55
3.2.1. Diagramme de phase	56
3.2.2. Diagramme de phase binaire à eutectique simple	57
3.2.3. Séparation d'un mélange binaire par cristallisation à l'état fondu.....	60
3.3. Procédé d'enrobage in situ.....	61
3.4. Contrôle de la cristallisation	63
3.4.1. Ensemencement.....	63
3.4.2. Ultrasons.....	64
3. 5. Angle de contact d'une goutte fondue déposée sur une surface refroidie	65
3. 6. Solidification de gouttes à l'état fondu	66
3.7. Technique de pastillation	67
3. 8. Conclusion	74
Références Bibliographiques	75

3.1. Introduction

La cristallisation à l'état fondu, parfois appelée «cristallisation fractionnée», est un terme commun utilisé pour les procédés de séparation physique visant à purifier des composés organiques à partir d'un mélange à plusieurs constituants par cristallisation. Dans cette technique, l'addition d'un solvant n'est pas nécessaire. Elle constitue donc, de ce point de vue, une technologie verte [1]. La force motrice pour la cristallisation est créée par refroidissement [2]. Ce procédé permet de purifier des composés organiques jusqu'à des degrés de pureté très élevés (99,99%). En d'autres termes les objectifs de la cristallisation à l'état fondu (pureté, séparation ou concentration) sont assez différents de la cristallisation en solution (pureté et distribution de taille des cristaux) [3].

La cristallisation à l'état fondu a été utilisée pour développer les méthodes de revêtement par thermofusion ou thermofusibles (Hot Melt Coating) qui consistent à appliquer le matériau de revêtement à l'état fondu sur le substrat. Les avantages de ces revêtements sont les suivants : (i) éviter les solvants (organiques, à base d'eau) ; (ii) réduire significativement le temps de traitement ; (iii) aucune élimination des solvants organiques du produit n'est requise.

Les procédés d'enrobage et de revêtement classiques des comprimés incluent différentes étapes et plusieurs technologies (granulation, compression, atomisation et séchage). Pour ces raisons, une méthode alternative basée sur la cristallisation à l'état fondu a été développée. Cette dernière, appelée méthode d'enrobage in situ, permet de former et d'enrober les comprimés simultanément. Elle combine la cristallisation à l'état fondu avec un procédé de pastillation (formation de gouttes) pour produire des pastilles d'un mélange fondu contenant le principe actif et le produit de revêtement.

Les gouttelettes formées sont alors refroidies pour créer la sursaturation et induire la nucléation. Ceci permet la cristallisation du matériau de revêtement pur à la surface de la goutte tandis que le mélange résultant reste dans le noyau sous forme solide ou liquide, en fonction des propriétés physiques du mélange [4]. L'applicabilité de cette méthode dépend donc fortement du comportement thermophysique des matériaux choisis [5].

Dans ce chapitre, nous allons développer, dans un premier temps, la technique de cristallisation à l'état fondu et les principaux aspects thermodynamiques et

cinétiques sur lesquels elle repose. Ensuite nous allons donner, l'idée principale du procédé d'enrobage in situ ainsi que ses principales caractéristiques. Finalement nous terminerons, en présentant, les différentes techniques de contrôle de la cristallisation lors d'un enrobage in situ par cristallisation à l'état fondu, la notion d'angle de contact et la technique de pastillation.

3.2. Cristallisation à l'état fondu

Parmi les techniques de traitement pharmaceutique, celles réalisées en l'absence de solvants organiques, sont privilégiées en raison des préoccupations environnementales globales strictes actuelles. Par conséquent, de nombreux rapports sont publiés sur des techniques telles que la granulation à l'état fondu [6,7], la pastillation [8] et la cristallisation à partir de l'état fondu [9].

En cristallisation, on distingue souvent deux types de procédés : la cristallisation à partir d'une solution et la cristallisation à partir d'une masse fondue [10] . Cette dernière est généralement utilisée comme une méthode de purification industrielle [11]. La force motrice de la cristallisation est créée par refroidissement, évaporation ou pression sur la masse fondue [12].

Pour différencier entre les deux procédés, Ulrich [10] , suggère qu'à chaque fois que le terme de "cristallisation en solution" est utilisé, cela signifie que le transfert de masse domine le processus. En revanche, si le processus est dominé par le transfert de chaleur, alors il s'agit d'une cristallisation à l'état fondu. Dans ce dernier procédé, il n'est pas nécessaire d'utiliser des solvants organiques supplémentaires dans la production et il n'y a donc ni solvants résiduels dans le produits ni déchets chimiques dangereux pour l'environnement, contrairement aux autres techniques classiquement utilisées [13].

Le procédé de cristallisation à l'état fondu présente donc plusieurs avantages. Tout d'abord, il fournit une efficacité beaucoup plus élevée en comparaison aux systèmes de séparation gaz-liquide ou liquide-liquide. En outre, l'énergie thermique consommée pour purifier un mélange y est beaucoup plus faible que celle consommée par d'autres moyens physiques de séparation telle que la distillation. Cette faible consommation d'énergie s'explique par la chaleur de fusion des composés organiques qui est deux à quatre fois plus faible que leur chaleur d'évaporation [1]. La

cristallisation à l'état fondu est habituellement appliquée pour l'ultra-purification (99,99%), la séparation des isomères et la purification des composants thermiquement instables [12].

3.2.1. Diagramme de phase

Un diagramme d'équilibre de phase est une illustration graphique qui permet de visualiser les différentes phases thermodynamiques d'un système, en fonction de sa composition globale et de sa température. Une phase est une partie homogène d'un système avec des propriétés physiques et chimiques uniformes. Les systèmes peuvent exister en équilibre thermodynamique, soit sous forme d'une seule phase homogène (monophasée), soit sous forme de plusieurs phases (hétérogènes) [14]. Si le mélange à séparer présente un eutectique simple, la séparation peut se faire en une seule étape et conduire à un composé presque pur.

Pour les mélanges organiques, Matsuoka [14] a fait une estimation sur la base des tables critiques internationales 1927-1930. Il a constaté que 54,3% de ces diagrammes de phase appartiennent au groupe des systèmes eutectiques simples, 24,5% au groupe des systèmes formant un composé intermoléculaire d'addition et seulement 7,1% au groupe des systèmes péritectiques.

La courbe de solubilité d'un système donné correspond à un domaine limité de composition du diagramme de phase complet [15], comme on peut le constater sur la Figure 3.1.

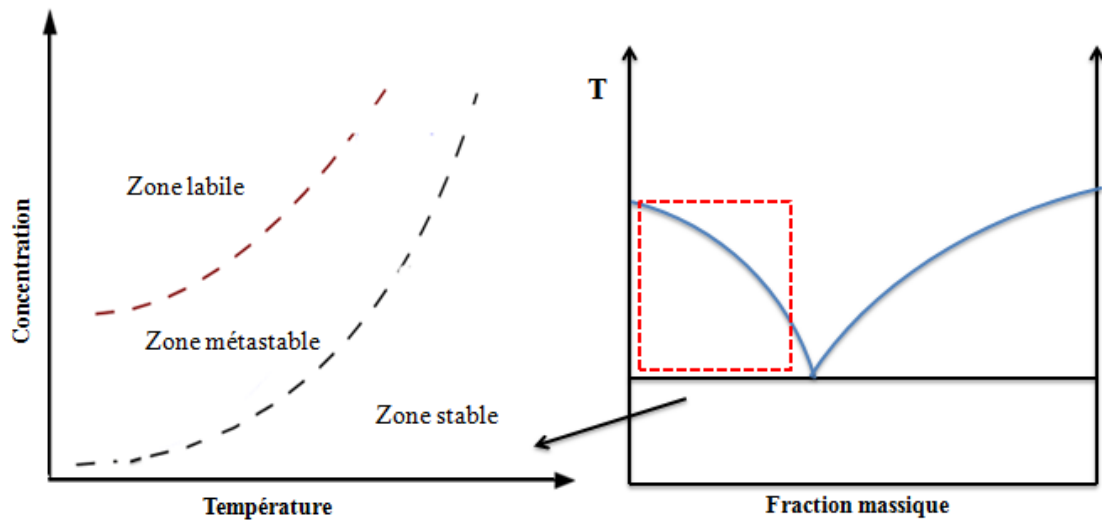


Figure 3.1: Courbe de solubilité (à gauche) utilisée pour illustrer la cristallisation en solution, constituant seulement une partie du diagramme de phase binaire complet (à droite) [15]

Le diagramme de phase (Figure 3.1) est utilisé pour expliquer aussi bien la thermodynamique de la cristallisation en solution que celle à partir d'un mélange fondu. Cependant, en raison de la nature différente entre les deux procédés de cristallisation (cristallisation en solution et à l'état fondu), généralement, seulement une partie spécifique du diagramme de phase (encadrée en rouge) est considérée lors de la cristallisation à partir d'une solution sursaturée. Pour réaliser la cristallisation, la concentration du composé majoritaire doit être supérieure à la valeur d'équilibre où la solution ainsi que la masse fondue deviennent sursaturées et où la nucléation se produit. Ensuite, le système se déplace d'un état stable à un état labile par l'intermédiaire de l'état métastable temporaire signifiant l'achèvement de la cristallisation [15].

3.2.2. Diagramme de phase binaire à eutectique simple

Un système à eutectique simple présente un diagramme de phase dont le schéma général peut être représenté par la Figure 3.2.

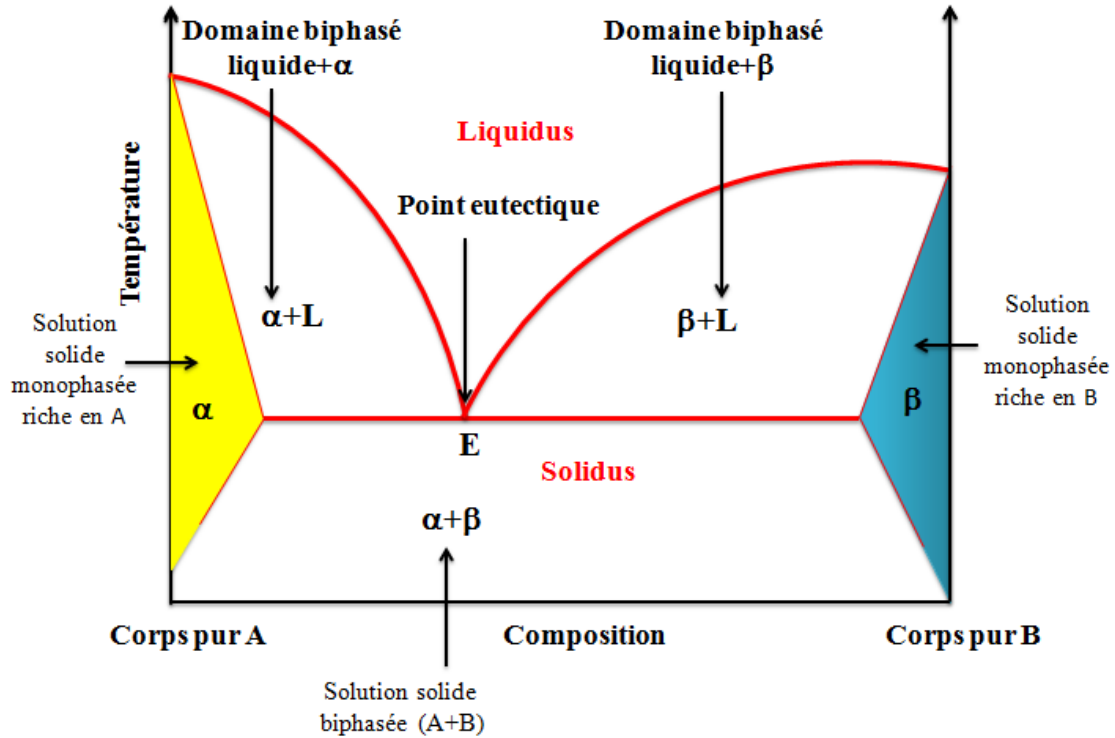


Figure 3.2 : Diagramme de phase d'un système binaire

La courbe du liquidus décrit l'équilibre entre le mélange liquide et le solide pur à une température donnée. Le point E est appelé point eutectique et la température correspondante température eutectique. C'est la température la plus basse à laquelle on peut amener une solution binaire sans qu'il y ait cristallisation. La solution doit, cependant, se trouver à une composition particulière appelée composition eutectique. La ligne du solidus sépare la zone à deux phases, les phases solides (A ou B) et la phase liquide.

Les zones jaune et bleu (α, β) dans le diagramme de phase marquent les domaines de présence d'une solution solide. Ces zones apparaissent, dans le cas général, lorsqu'il y a miscibilité partielle. Mais la largeur de ces zones peut être très petite [16].

La détermination analytique de la courbe du liquidus d'un composé i ($i = A, B$) peut être calculée en utilisant la condition d'équilibre donnée par l'équation 3.1 :

$$\mu_i^l = \mu_i^s \quad 3.1$$

Sous l'hypothèse d'un mélange idéal, le potentiel chimique d'un constituant i peut être exprimé en fonction de la température T donnée et de sa fraction molaire x_i :

$$\mu_i^s = (\mu_T^P)_i^s = (\mu_T^P)_i^l + RT \ln x_i \quad 3.2$$

Où $(\mu_T^P)_i^l$ représente le potentiel chimique standard de i à l'état liquide pur.

A partir de l'équation 3.2 :

$$\ln x_i = \frac{(\mu_T^P)_i^s - (\mu_T^P)_i^l}{RT} \quad 3.3$$

En appliquant la relation de Gibbs-Helmholtz équation 3.4 à l'équation 3.3 :

$$\frac{\partial}{\partial T} \left(\frac{\mu_i}{T} \right) = \frac{-h_i}{T^2} \quad 3.4$$

On obtient :

$$\frac{\partial}{\partial T} (\ln x_i) = -\frac{h_i^s - h_i^l}{RT^2} = \frac{\Delta H_i}{RT^2} \quad 3.5$$

$$\Delta H_{f,i} = h_i^l - h_i^s \quad 3.6$$

où $\Delta H_{f,i}$ représente donc la chaleur molaire de fusion de composant i et l'équation du liquidus se réécrit donc :

$$\ln x_i = \frac{\Delta H_{f,i}}{R} \left(\frac{1}{T_{f,i}} - \frac{1}{T} \right) \quad 3.7$$

$T_{f,i}$ est la température de fusion du composant i et x_i sa fraction molaire

Exprimée sous cette forme, l'équation 3.7 est valable uniquement pour les mélanges idéaux.

Dans le cas des mélanges non idéaux, l'équation générale de solubilité s'exprime en fonction du coefficient d'activité de la manière suivante :

$$\ln \gamma_i x_i = -\frac{\Delta H_{f,i}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{f,i}} \right) + \frac{\Delta C_p}{R} \left(\frac{T_{f,i} - T}{T} \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \ln \frac{T_{f,i}}{T} \quad 3.8$$

Cependant, dans la plupart des cas, les deux derniers termes fonctions de ΔC_p sont négligeables devant le terme en $\Delta H_{f,i}$ et l'équation générale de solubilité se simplifie alors pour donner :

$$\ln \gamma_i x_i = -\frac{\Delta H_{f,i}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{f,i}} \right) \quad 3.9$$

Lorsque $\gamma_i = 1$, on retrouve l'équation 3.7.

γ_i coefficient d'activité du soluté i

x_i fraction molaire du soluté i

$\Delta H_{f,i}$ enthalpie de fusion à la température de fusion $T_{f,i}$

T température absolue

R constante des gaz parfait

ΔC_p différence de chaleurs spécifiques entre le soluté en phase liquide et le soluté en phase solide

Les deux courbes de liquidus des constituants A et B se rencontrent au point eutectique à la composition X_E . En ce point, les trois phases (un mélange liquide et deux phases solides) coexistent [17] et l'on a :

$$T = T_E, X_A = X_E, X_B = 1 - X_E \quad 3.10$$

Les coordonnées du point eutectique (X_E , T_E) d'un système donné peuvent être déterminées graphiquement si on dispose des données d'analyse thermique du système binaire (analyses DSC), soit analytiquement, par la résolution du système d'équations suivant :

$$\ln X_E = \frac{\Delta H_{f,A}}{R} \left(\frac{1}{T_{f,A}} - \frac{1}{T_E} \right) \quad 3.11$$

$$\ln (1 - X_E) = \frac{\Delta H_{f,B}}{R} \left(\frac{1}{T_{f,B}} - \frac{1}{T_E} \right) \quad 3.12$$

3.2.3. Séparation d'un mélange binaire par cristallisation à l'état fondu

Dans les mélanges binaires organiques, présentant un eutectique simple, la cristallisation par fusion donne un corps pur cristallisé selon le domaine de composition. Le mélange restant, appelé eutectique et contenant une partie de la

pureté non solidifiée (composant désiré) cristallise à la température la plus basse du système [18]. Wynn et *al.* [19] ont classé les procédés de cristallisation à l'état fondu en deux catégories : les processus en suspension et ceux à refroidissement progressif. Dans les procédés en suspension, les cristaux sont suspendus dans la masse fondue et la différence de densité entre les cristaux et la masse fondue provoque la nucléation.

La deuxième catégorie à refroidissement progressif (technique unique à la cristallisation en fusion), implique la croissance de la couche de cristal de la masse fondue sur une surface froide qui y est immergée.

La littérature, plutôt limitée sur le procédé de cristallisation par fusion, a été examinée par Ulrich et *al.* [20]. Lorsque la séparation d'un constituant d'un mélange à l'état fondu est réalisée en mettant la masse fondue en contact avec une surface refroidie dont la température est inférieure à la température d'équilibre, une force motrice est générée. En conséquence, la nucléation des cristaux et la croissance cristalline de ce constituant a lieu à la surface refroidie.

3.3. Procédé d'enrobage in situ

Le procédé d'enrobage in situ est une nouvelle approche de la technologie de la masse fondue (hot melt) développée par Ulrich et *al.*[5,21]. Ce procédé permet de réduire le nombre d'étapes multiples des enrobages conventionnels intervenant dans la fabrication des comprimés. En effet, ces derniers nécessitent souvent une dépense énergétique élevée, une force de travail accrue, des mesures strictes de contrôle de la qualité et une augmentation du temps de production [22–24]. L'idée principale du procédé d'enrobage in situ consiste à combiner la mise en forme du produit et son revêtement en une seule étape. La technique d'enrobage in situ est basée sur l'utilisation du procédé traditionnel de cristallisation à l'état fondu qui offre le potentiel de séparer les substances [25]. A cet effet, une masse fondue d'un système à eutectique simple, constituée par le principe actif et l'excipient (enrobant), est mise en forme de gouttes par un système de pastillation. Ces gouttes sont déposées sur une plaque en acier inoxydable reliée à un système de refroidissement favorisant la perte de chaleur rapide. Le mélange fondu cristallise de sa surface extérieure vers le noyau (cœur de la pastille) [5]. Le produit d'enrobage doit cristalliser avant le principe actif et lors de sa cristallisation, le noyau est poussé vers le centre de la goutte jusqu'à ce

que l'état d'équilibre soit atteint (composition eutectique). Finalement, comme présenté dans la Figure 3.3 [17], on obtient des pastilles dans lesquelles, le noyau, contenant un mélange eutectique du produit d'enrobage et du principe actif, est entouré par une couche d'enrobage pratiquement pur (théoriquement).

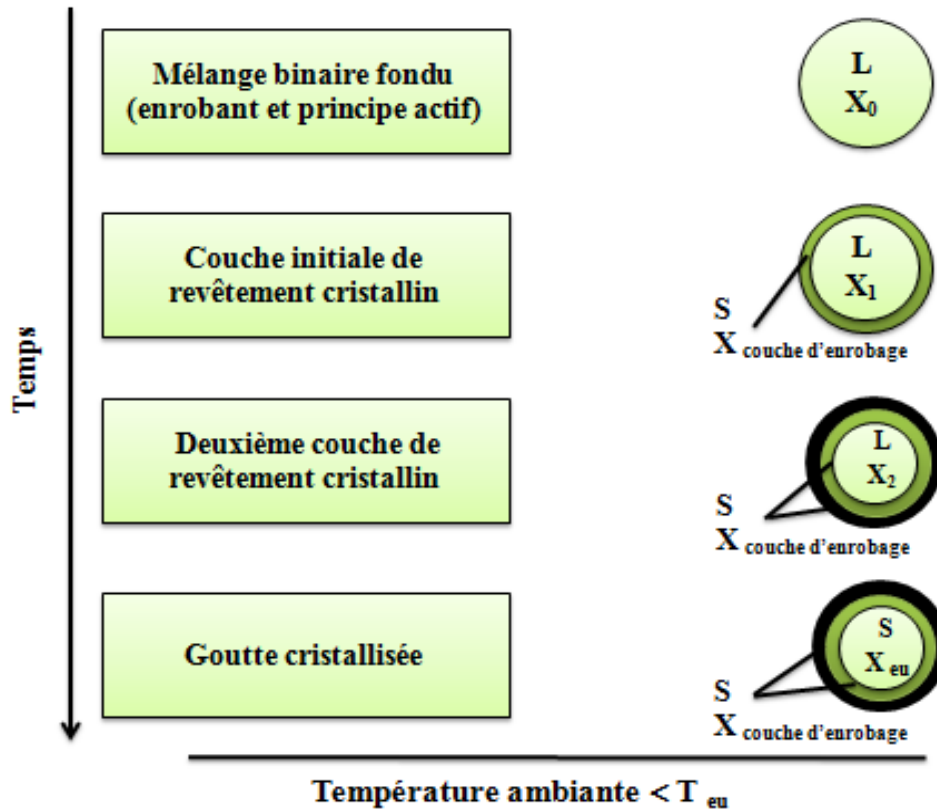


Figure 3.3 : Schéma de principe du procédé d'enrobage in situ [26]

Les conditions nécessaires et indispensables pour l'application de cette technique à un système binaire donné (principe actif et produit de revêtement) sont les suivantes :

- Miscibilité en phase liquide
- Stabilité thermique au moins jusqu'au point de fusion du mélange binaire
- Présence d'un eutectique simple dans le diagramme de phase [17].

L'application du procédé d'enrobage in situ présente deux limitations majeures. D'une part, l'opération doit être impérativement effectuée dans un intervalle de composition, soigneusement choisi, dans lequel le produit de revêtement cristallise sous forme pure. D'autre part, le matériau de revêtement doit avoir la

fonctionnalité correcte en termes de scellage et d'aspect et être conforme à la réglementation pour l'application souhaitée [4].

L'applicabilité du procédé d'enrobage *in situ* comme procédé alternatif pour les produits pharmaceutiques a été testée, pour la première fois, par Römlich et *al.* [26]. Sur la base d'expériences à l'échelle de laboratoire, avec trois tests différents, il a développé une ligne directrice (guideline) pour la mise en place du procédé. Ses résultats ont montré que cette technologie d'enrobage exige, non seulement, la présence d'un eutectique simple dans le diagramme de phase du système étudié, mais dépend aussi du comportement thermo-physique des composants du mélange.

3.4. Contrôle de la cristallisation

Dans tout processus de cristallisation en solution ou à partir de l'état fondu, la présence des germes « nuclei » au début du processus est nécessaire pour provoquer la cristallisation : nucléation primaire ou secondaire.

Si on souhaite une cristallisation contrôlée, la nucléation doit être provoquée (induite) soit par des particules étrangères (nucléation hétérogène), soit par des cristaux intrinsèques (ensemencement) [27].

Pour initier la nucléation, différentes techniques, bien connues, telles que l'ensemencement ou les ultrasons peuvent être utilisées [27].

3.4.1. Ensemencement

L'ensemencement est un procédé couramment appliqué pour initier un procédé de cristallisation d'une manière reproductible. Il consiste en l'addition de semences (germes) dans une solution sursaturée et permet de déclencher le phénomène de cristallisation (par croissance des germes) sans attendre la nucléation spontanée qui nécessite un certain degré de sursaturation. Le but de l'ensemencement est de fournir plus de surface pour faire croître les cristaux [28].

Si l'ensemencement est utilisé pour initier la cristallisation, une certaine quantité de cristaux est introduite dans la solution ou sur la masse fondue, là où la matière désirée devrait cristalliser. Les cristaux d'ensemencement doivent être ajoutés dans la zone métastable. S'ils sont ajoutés dans la zone non saturée, ils se dissolvent. La largeur de la zone métastable est déterminée par la courbe du liquidus et le maximum

de sous-refroidissement peut être atteint avant que des noyaux spontanés ne se produisent [17].

Un résumé du rôle de l'ensemencement dans différents procédés de cristallisation a été réalisé par Heffels [29]. L'ensemencement, lors d'une cristallisation à l'état fondu sur une bande d'acier refroidie, a été également décrit par van der Gun [30].

En appliquant le procédé d'enrobage in situ sur un système binaire test, Wendt et *al.* [31] ont pu montrer que les semences cristallines sont essentielles pour initier, dans un premier temps, la nucléation, suivie d'une croissance cristalline de l'enveloppe des pastilles formées [31].

3.4.2. Ultrasons

L'application des ultrasons en cristallisation (appelée sonocristallisation) influence le processus de plusieurs façons :

- Les conditions de sursaturation
- Une largeur de la zone métastable réduite [32].

L'utilisation des ultrasons constitue une méthode efficace pour accélérer la vitesse de cristallisation, induire la nucléation et favoriser la croissance cristalline [33], Ainsi la vitesse de cristallisation est accélérée [34]. L'effet des ultrasons sur la cristallisation peut être contrôlé par des variables qui leur sont liées telles que l'intensité, la fréquence ou la taille de la pointe (tuyau) de la sonotrode utilisée [35,36]. En modifiant les paramètres mentionnés, la densité d'échantillon traité par ultrasons varie.

L'application des ultrasons influence la nucléation primaire et peut être utilisée pour induire une nucléation secondaire. Les études réalisées dans ce domaine [36,37], ont montré que la nucléation des cristaux peut être bien contrôlée en jouant sur la puissance des ultrasons. Les ultrasons de puissance s'avèrent être également une technique prometteuse pour améliorer les procédés de cristallisation. En effet, ils induisent des bulles de cavitation qui agissent elles-mêmes en tant que noyaux (nuclei) [38].

3. 5. Angle de contact d'une goutte fondue déposée sur une surface refroidie

L'angle de contact désigne l'angle que forme une goutte de liquide, déposée à la surface d'un solide, et la surface de ce dernier. Il joue un rôle important dans de nombreux procédés industriels tels que, la lubrification, le séchage par pulvérisation et la pastillation [39].

Récemment, Kim [39] a étudié l'angle de contact d'une goutte fondue de bisacodyle déposée sur une plaque en acier inoxydable. Il a montré que l'angle de contact d'une goutte est influencé par sa vitesse d'impact sur la plaque et par la viscosité de la masse fondue utilisée. En raison de l'impact sur le substrat (surface), la goutte subit toujours une déformation (étalement et rebondissement) et ceci en fonction de la vitesse d'impact. Ainsi, une grande viscosité de la masse fondue et une vitesse d'impact faible de la goutte conduisent à un angle de contact plus grand et donc à une forme plus arrondie des pastilles. Kim [39] a, par ailleurs, expliqué que l'angle de contact dépend de la tension interfaciale et des propriétés de surface.

Lorsqu'une goutte fondue entre en contact avec une surface solide, il existe une relation entre l'angle de contact θ , les tensions superficielles du liquide σ_L et du solide σ_S et la tension interfaciale σ_{SL} entre la goutte déposée et la surface solide. Cette relation s'exprime par l'équation de Young-Dupré et est donnée par :

$$\sigma_S = \sigma_{SL} + \sigma_L \cdot \cos \theta \quad 3.14$$

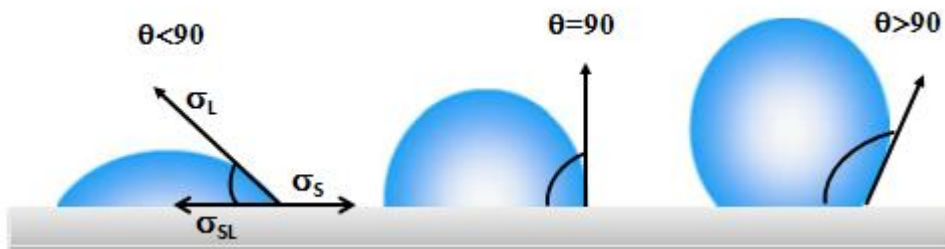


Figure 3.4 : angle de contact entre une goutte fondue et une surface solide pour différents mouillages

Comme on peut le constater sur la Figure 3.4, lorsque l'angle de contact est inférieur à 90° , la gouttelette mouille la surface solide. En revanche, si l'angle de contact θ est supérieur à 90° , aucun mouillage n'est observé et une forme de goutte ronde est atteinte [40].

3. 6. Solidification de gouttes à l'état fondu

La solidification à l'état fondu représente un processus important pour contrôler la transition de la phase liquide vers la phase solide, de telle sorte que les produits soient obtenus sous une forme appropriée pour leur transport, leur stockage et leur utilisation ultérieure [39].

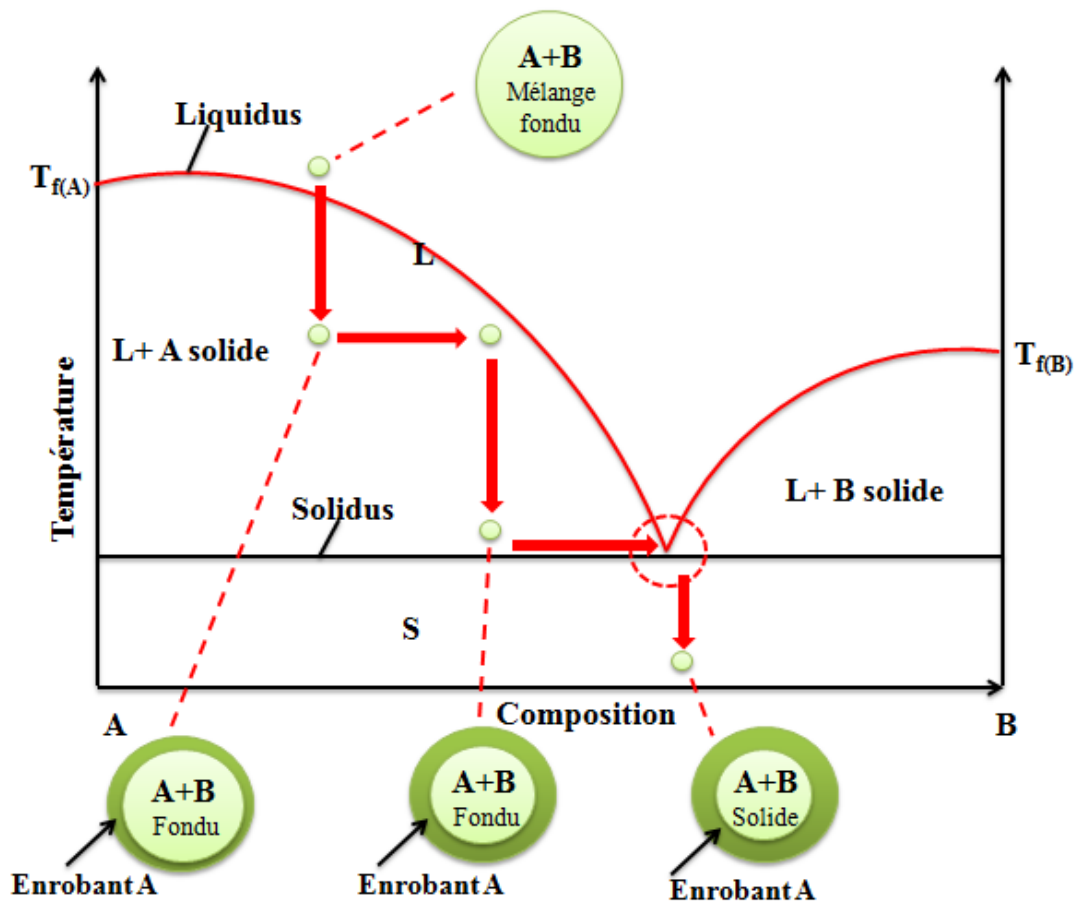


Figure 3.5 : Diagramme de phase binaire montrant le mécanisme de cristallisation d'une goutte de mélange fondu[23]

La Figure 3.5 montre un diagramme de phase binaire qui décrit, spécifiquement, le mécanisme de solidification d'une goutte produite à partir d'un mélange fondu de deux constituants A et B. A une certaine composition, le processus conduit à une séparation des phases.

Ce mécanisme de séparation de phase, exclusif au processus de cristallisation, peut être utilisé efficacement pour revêtir la goutte fondue d'un revêtement de la

substance pure A. Une fois que le refroidissement de cette goutte commence, la température baisse jusqu'à ce qu'elle croise la courbe du liquidus du composé A qui commence à cristalliser progressivement, à l'état pur, à la surface de la goutte. Ceci conduit à un déplacement continu de la composition du mélange fondu (vers la droite) qui contient de moins en moins de A fondu que la goutte initiale en termes de composition. Ce mécanisme continu entraîne l'épaississement de la couche de revêtement en constituant A [41]. Comme le refroidissement se poursuit, le mécanisme se répète dans une séquence d'étapes spécifiques. Le nombre de ces étapes dépend de différents facteurs liés à la vitesse de refroidissement et à la viscosité de la masse fondue (transfert de masse) [15]. Le point final de ce processus de purification du constituant A sur la surface de la goutte solidifiante correspond au point eutectique. À ce stade, le constituant B cristallise, pour la première fois, lorsque la température eutectique est atteinte dans le noyau de la goutte solidifiante. La quantité de A restante, dans le résidu encore liquide, cristallise également à ce point spécifique. Un refroidissement supplémentaire au-delà de ce point (en dessous de la température du solidus), conduit à la cristallisation et à la solidification complète de la goutte. D'après ce qui précède, si le composé A est un excipient d'enrobage approprié et le composé B un principe actif pharmaceutique (PA), ce procédé en combinaison avec une technique de pastillation peut constituer une méthode simple et efficace pour la production de comprimés pharmaceutiques enrobés [41].

3.7. Technique de pastillation

Le procédé de pastillation est l'une des technologies de solidification utilisée pour amener rapidement une masse fondue dans des formes solides dispersées. En pratique, ceci est réalisé en générant des gouttes de la masse fondue sur un substrat refroidi.

Cependant, malgré la simplicité de cette procédure, un contrôle et une analyse stricts du processus sont nécessaires pour obtenir des produits de qualité reproductible (pastilles ou comprimés). Cette technique présente un avantage majeur en termes de réduction des coûts et de consommation d'énergie parce qu'elle utilise la cristallisation à l'état fondu en tant que technique de séparation purificatrice. En outre, Elle présente un autre aspect intéressant : la force nécessaire pour désintégrer

un liquide est beaucoup plus faible que celle nécessaire pour granuler mécaniquement un solide [42].

Pour la déposition industrielle de gouttes de masse fondue sur une surface refroidie, plusieurs systèmes de pastillation industrielle ont été introduits sur le marché. Les différents systèmes de pastillation peuvent être classés en deux catégories : systèmes non rotatifs et rotatifs. Des exemples de systèmes de pastillation non rotatifs sont le système GS et le système ZN développé par Gebr. Kaiser-Process and Belt Technology GmbH. Dans les deux systèmes, la masse fondue est introduite dans un récipient à température contrôlée et pressée à travers une buse située en bas du récipient.

Pour les systèmes de pastillation rotatifs on peut citer le système Rollomat® également développé par Gebr. Kaiser, le système Rolldrop® (SBS Steel Belt), le système AccuDrop® (Berndorf Belt Systems USA) et le système Rotoform® (Sandvik eProcess Systems GmbH).

L'application d'un système de pastillation donné dépend de la gamme de viscosité de la masse fondue. Le tableau 3.1 résume les différents systèmes de pastillation avec la gamme de viscosité spécifique à chaque système [17].

Tableau 3.1: Différents systèmes de pastillation [42]

<i>Système de pastillation</i>	Fabricant	Gamme de viscosité	<i>Exemple d'application</i>
Systèmes non rotatifs			
GS	Kaiser SBS Germany	300-5000 mPa.s	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gélatine ➤ Masse fondue ➤ cire de polyéthylène
ZN	Kaiser SBS Germany	<1000 mPa.s	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Paraffines ➤ Cires ➤ Nourriture pour animaux
Systèmes Rotatifs			
Rollomat®	Kaiser SBS Germany	15–3000 mPa.s	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Engrais ➤ cires de polyéthylènes
Rolldrop®	SBS Steel Belt	15–10000 mPas.s	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Chocolat ➤ engrais ➤ acides gras
AccuDrop®	Berndorf Belt Systems USA	≤ 15000 mPas.s	<ul style="list-style-type: none"> ➤ masse fondue ➤ Alcools gras ➤ Cires
Rotoform®	Sandvik Process Systems	≤ 5000 mPas.s	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Chocolat ➤ Caoutchouc

Le refroidissement des gouttes produites par pastillation peut être réalisé par différentes unités de refroidissement conçues et décrites en détail par Bülau et *al.* [42]. Généralement, le système de refroidissement consiste en une ceinture en acier rotative refroidie de son côté inférieur par pulvérisation. En plus des ceintures en acier, des ceintures au chrome-nickel et des ceintures à base de cuivre et d'aramide recouvertes d'une couche de silicium sont disponibles. C'est le cas de la ceinture de refroidissement Q.max® de Kaiser Process et Belt Technology GmbH. L'avantage de ces ceintures est l'amélioration de la forme des pastilles en raison d'une tension superficielle plus favorable, d'une adhérence plus faible des pastilles à la surface et d'un meilleur transfert de chaleur [17].

La Figure 3.6 montre une ceinture, sous forme de tapis roulant, en acier au chrome-nickel dont la température est contrôlée de l'intérieur par un système de pulvérisation (refroidissement).

La figure 3.7 montre différents dispositifs de pastillation avec différents modes de fonctionnement pour former des gouttes à partir de mélanges fondus avec différentes plages de viscosité pour la production d'une grande variété de produits, comme mentionné dans le tableau 3.1 [41].

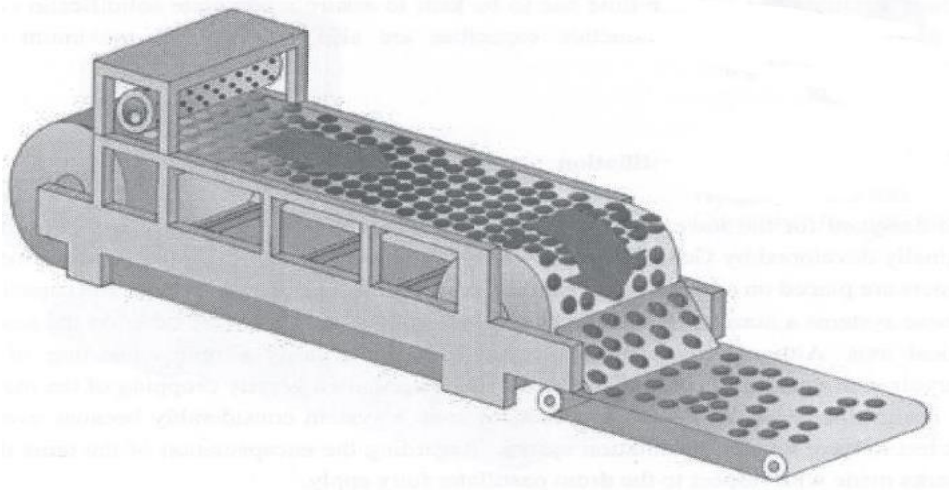


Figure 3.6 : Ceinture de refroidissement industrielle en acier, utilisée pour le procédé de pastillation à grande échelle [43]

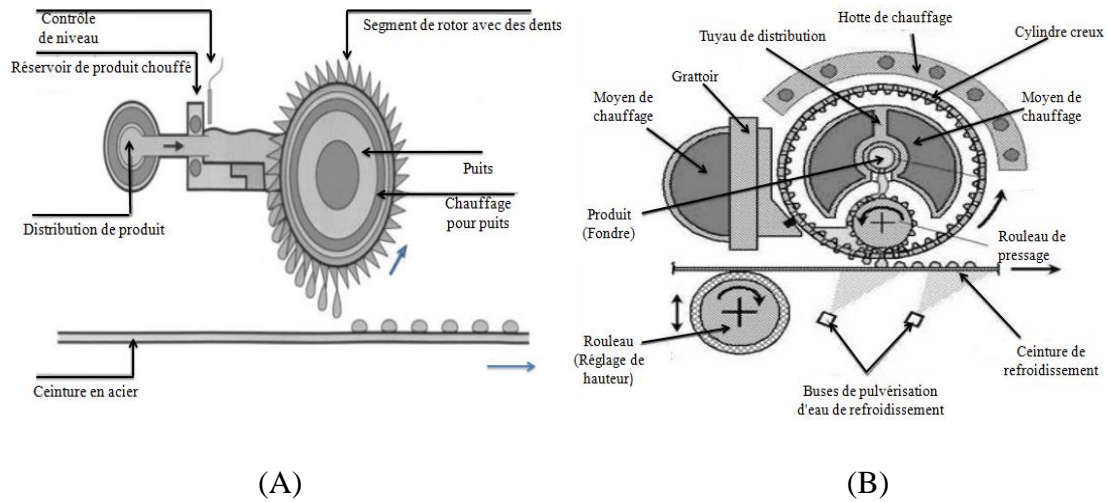


Figure 3.7 : Différents modes de pastillation. A) Système Rolldrop, B) Système Rollomat [43]

De plus amples informations sur les mécanismes des différents dispositifs et les unités de pastillation sont données par Bülau [42].

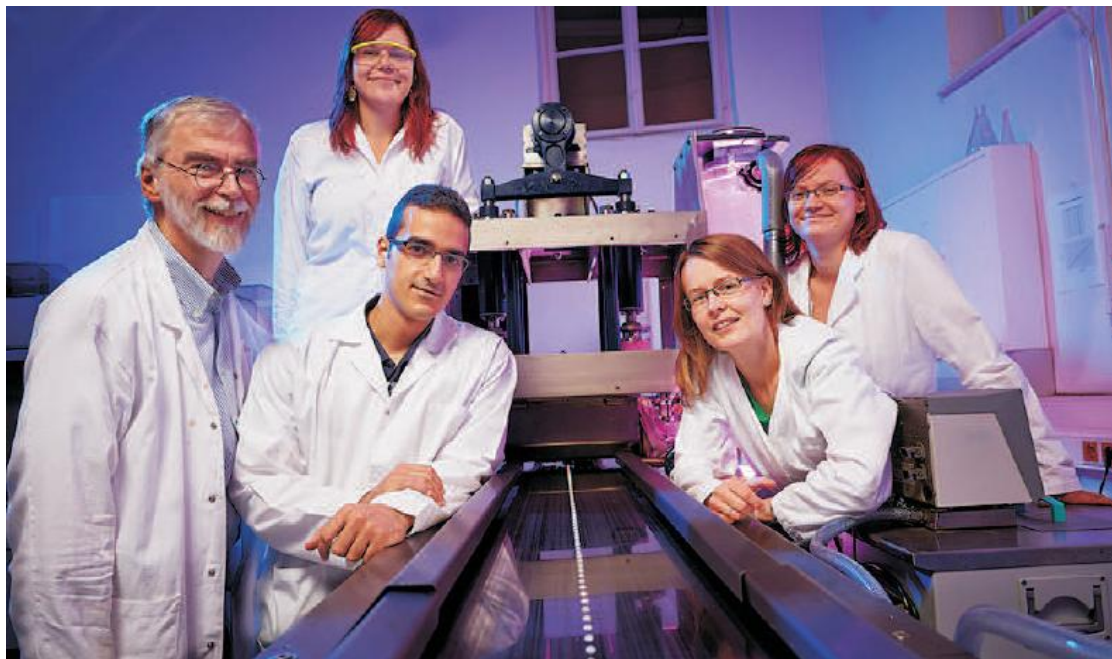


Figure 3.8 : Pilote de pastillation industrielle de Kaiser Steel Belt Systems GmbH

Quelques équipes de chercheurs telles que Wendt et *al.* [17] , Ahmed et *al.* [41] ont utilisé le pilote de pastillation industrielle de Kaiser Steel Belt Systems GmbH Figure.

3.8, pour vérifier les résultats obtenus par la méthode de pastillation (formation de gouttes) à l'échelle de laboratoire. L'extension du processus de l'échelle de laboratoire à l'échelle industrielle est une étape vitale dans le déroulement de ce projet.

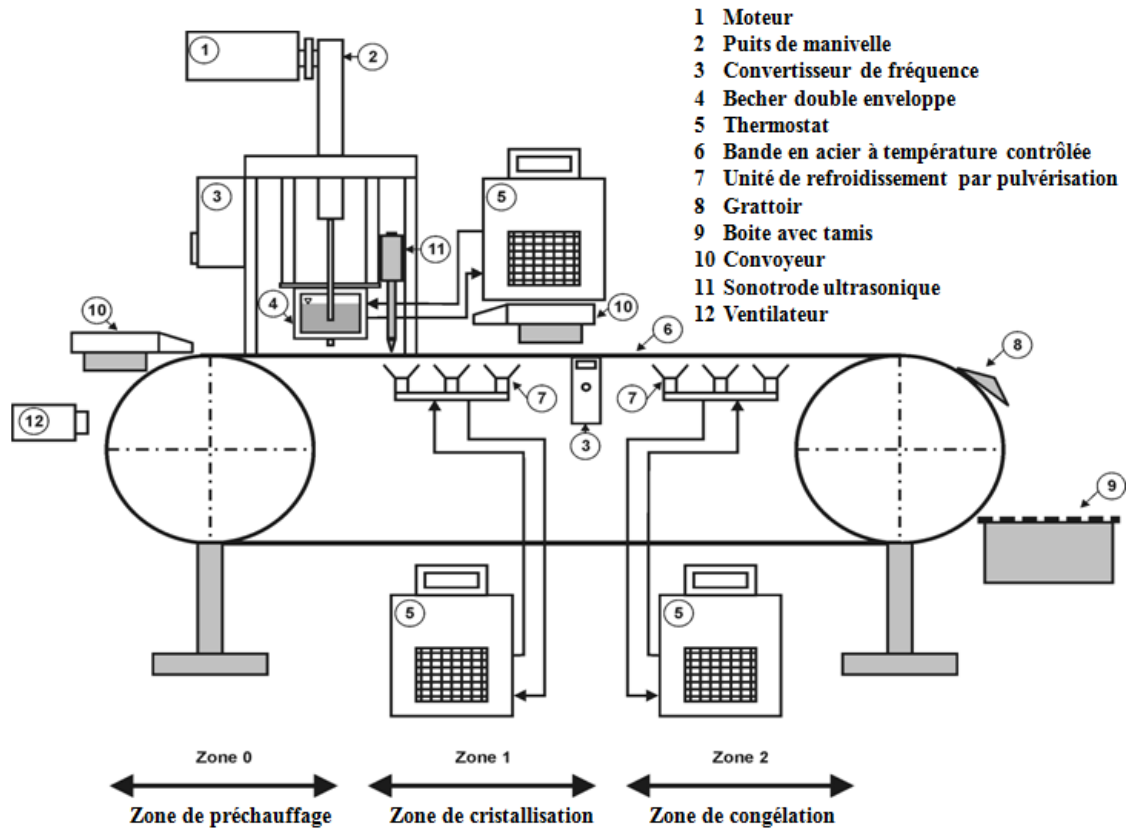


Figure 3.9 : Représentation schématique du dispositif de pastillation industrielle [17]

Les pastilles formées sont déposées sur une bande en acier (longueur de refroidissement effective 2,80 m, largeur de refroidissement effective 20 cm) avec une vitesse variable comprise entre $0,21 \text{ m.s}^{-1}$ et $7,5 \text{ m.s}^{-1}$. En outre, cette vitesse de déplacement peut être ajustée avec un contrôleur de fréquence numérique connecté aux deux rotors de la courroie. La ceinture est divisée en deux zones de température, contrôlées indépendamment par deux thermostats qui pulvérisent l'eau par en dessous. Des outils pour contrôler la nucléation sont ajoutés à cette configuration. L'ensemencement est possible grâce à deux unités d'ensemencement automatisées (bas et haut) contrôlables en ajustant la fréquence de vibration de leurs plates-formes. Elles permettent à l'utilisateur de contrôler la quantité de semences utilisées.

Par ailleurs, une sonotrode à ultrasons est fixée juste après le réservoir contenant la masse fondue avec une hauteur réglable. Un grattoir, fixé à la fin de la ceinture en acier, retire les pastilles solidifiées et les laisse tomber dans une boîte [17,41] Figure 3.9. Les étapes nécessaires pour tester l'applicabilité d'un procédé d'enrobage in situ d'un système binaire à l'échelle industrielle, selon Römbach [5], sont illustrées dans l'organigramme en Figure 3.10.

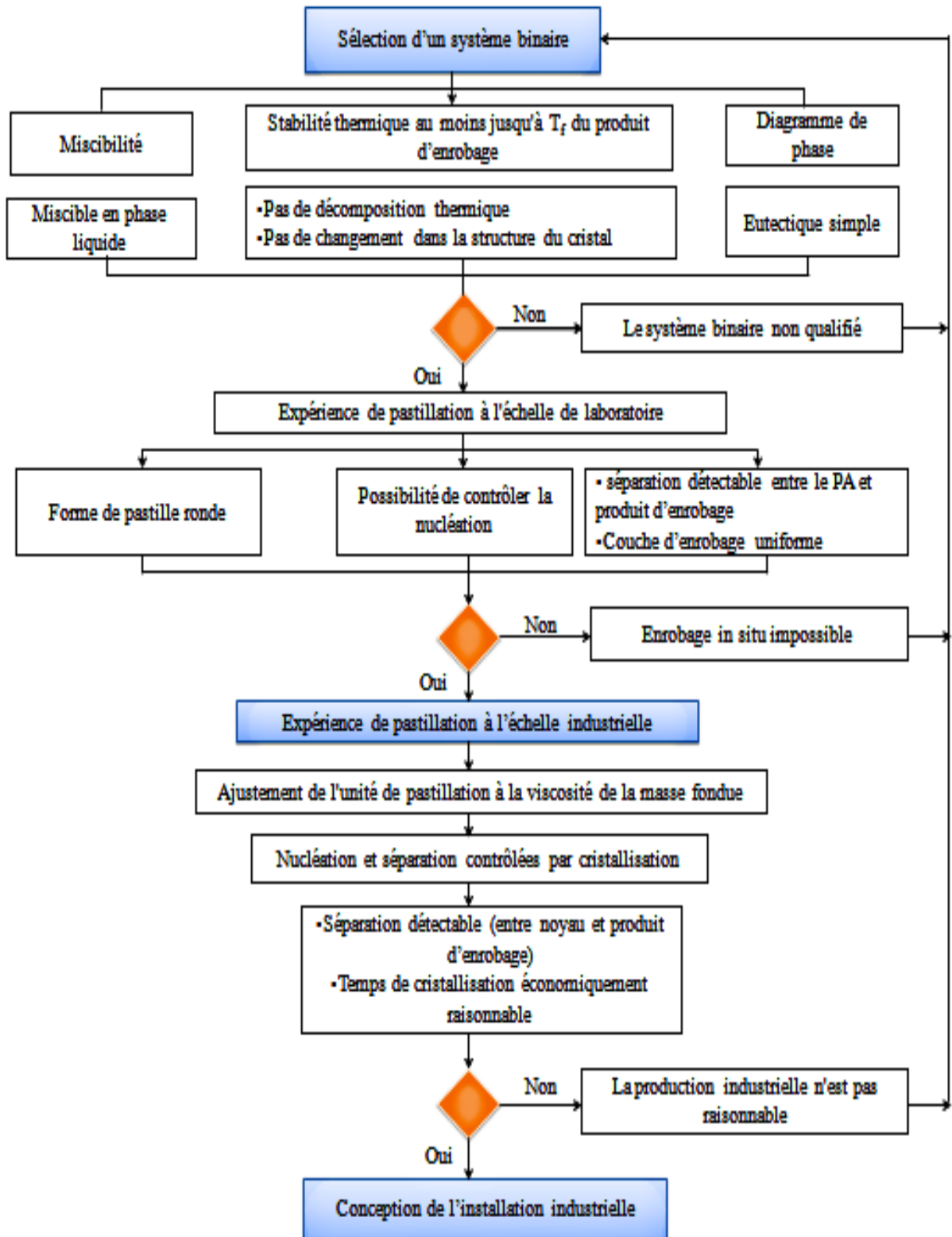


Figure 3.10 : Organigramme détaillant le développement d'un procédé d'enrobage in situ à l'échelle industrielle [17]

Comme le montre l'organigramme en Figure 3.10, la première étape d'enrobage in situ consiste à rechercher les substances pharmaceutiques appropriées pour l'application.

Une fois ces substances sélectionnées, deux autres étapes sont nécessaires. La première, consiste à effectuer des analyses préliminaires sur le système choisi, pour déterminer s'il a une nature eutectique grâce à l'analyse thermique par DSC. Ces mesures génèrent le diagramme de phase qui a une importance cruciale pour identifier les conditions de travail appropriées les plus susceptibles de produire des résultats. La deuxième étape consiste à analyser le système par thermogravimétrie (ATG) pour déterminer la stabilité thermique du système.

3. 8. Conclusion

Ce chapitre a présenté une synthèse bibliographique concernant, les grandeurs et les mécanismes de cristallisation à l'état fondu ainsi que les facteurs qui peuvent les influencer d'une part, et les caractéristiques du mécanisme d'enrobage in situ par cristallisation à l'état fondu, d'autre part. Nous avons décrit ce phénomène et avons abordé les différents mots clés relatifs à l'enrobage in situ par cristallisation à l'état fondu. Plusieurs étapes cruciales pour le développement du processus ont été prises en compte dans cette étude. Nous avons, en outre, présenté les aspects thermodynamiques de la cristallisation à l'état fondu à travers le diagramme de phase à eutectique simple.

Nous avons ensuite présenté dans une deuxième partie, les différentes techniques de contrôle d'un enrobage in situ par cristallisation à l'état fondu, la notion d'angle de contact et la technique de pastillation.

Références Bibliographiques

- [1] J. Ulrich, Is Melt Crystallization a Green Technology?, *Cryst. Growth Des.* 4 (2004) 7–8. doi:10.1021/cg0300432.
- [2] P.J. Jansens, M. Matsuoka, Melt Crystallization, in: *Encycl. Sep. Sci.*, Academic Press, 2000: pp. 966–975.
- [3] J. Ulrich, T. Stelzer, Melt Crystallization, in: *Cryst. Basic Concepts Ind. Appl.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013: pp. 289–304.
- [4] S. Petersen, A. Abouzeid, P.T.N. Nguyen, K. Wendt, J. Ulrich, Crystallization technology for product design, *Trends Heat Mass Transf.* 13 (2013) 97–105.
- [5] E. Römbach, J. Ulrich, Self-controlled coating process for drugs, *Cryst. Growth Des.* 7 (2007) 1618–1622. doi:10.1021/cg070071a.
- [6] T. Schaefer, P. Holm, H.G. Kristensen, Melt Granulation in a Laboratory Scale high shear mixer, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16 (1990) 1249–1277.
- [7] A. Johansen, T. Schæfer, H.G. Kristensen, Evaluation of melt agglomeration properties of polyethylene glycols using a mixer torque rheometer, *Int. J. Pharm.* 183 (1999) 155–164.
- [8] J.W. Kim, J. Ulrich, Prediction of degree of deformation and crystallization time of molten droplets in pastillation process, *Int. J. Pharm.* 257 (2003) 205–215. doi:10.1016/S0378-5173(03)00141-8.
- [9] A.R. Paradkar, M. Maheshwari, A.R. Ketkar, B. Chauhan, Preparation and evaluation of ibuprofen beads by melt solidification technique, *Int. J. Pharm.* 255 (2003) 33–42. doi:10.1016/S0378-5173(03)00081-4.
- [10] J. Ulrich, H.C. Bulaiü, Melt Crystallization, in: A.S. Myerson (Ed.), *Handb. Ind. Cryst.*, 2nd Ed., Elsevier Science & Technology Books, 2002: pp. 161–179.
- [11] K.J. Kim, Impurity distributions in crystalline solid layer in melt crystallization, Martin Luther University Halle-Wittenberg, 2001.
- [12] J. Ulrich, T. Stelzer, Melt crystallization, in: *Encycl. Sep. Sci.*, Academic Press, London, 2000: pp. 261–283. doi:10.1017/CBO9781107280427.
- [13] G. Katona, P. Sipos, P. Frohberg, J. Ulrich, P. Szabo-Révész, O. Jojart-

- Laczovich, Study of paracetamol-containing pastilles produced by melt technology, *J. Therm. Anal. Calorim.* 123 (2016) 2549–2559.
doi:10.1007/s10973-015-5223-7.
- [14] W.D. Callister, *Material Science and Engineering: An introduction*, 7th Ed., John Wiley & Sons, 2007.
- [15] A. Chianese, M. Parisi, *Kinetics: Fundamentals of Nucleation and Crystal Growth*, in: *Melt Cryst. Fundam. Equip. Appl.*, Shaker Verlag, Aachen, 2003: pp. 61–64.
- [16] E. Keszei, *Chemical Thermodynamics: An introduction*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2012.
- [17] K. Wendt, *Necessary requirements for an industrial application of the in situ coating process*, Martin-Luther-University, Halle-Wittenberg, 2014.
- [18] K.B. Radhakrishnan, A.R. Balakrishnan, Kinetics of melt crystallization of organic eutectic forming binary mixtures in non-flow systems, *Chem. Eng. Process.* 40 (2001) 71–81. doi:10.1016/S0255-2701(00)00113-6.
- [19] N.P. Wynn, Separate organics by melt crystallization, *Chem. Eng. Prog.* 88 (1992) 52–60.
- [20] J. Ulrich, Melt Crystallization of Organic Substances and Its Large Scale Applications, *Chem. Ing. Tech.* 57 (1985) 91–102.
- [21] E. Römbach, Reduktion der Prozessschritte durch unmittelbare Selbstbeschichtung von Partikeln, *Chemie Ing. Tech.* 79 (2007) 215–222.
doi:10.1002/cite.200600118.
- [22] J. Ulrich, A. Abouzeid, A. Hartwig, S. Petersen, K. Wendt, Geht es nicht einfacher? In situ Coating – Beschichtung direkt aus der Schmelze., *CIT Plus.* 3 (2015) 44–45.
- [23] A. Abouzeid, S. Petersen, J. Ulrich, Optimized Coating through Phase Separation in Tablets by Melt Crystallization, *Chem. Eng. Technol.* 37 (2014) 1369–1375. doi:10.1002/ceat.201400013.
- [24] A. Abouzeid, S. Petersen, J. Ulrich, Utilizing melt crystallization fundamentals in the development of a new tableting technology, *Front. Chem. Sci. Eng.* 8 (2014) 346–352. doi:10.1007/s11705-014-1443-9.

- [25] P. Froberg, T.N.P. Nguyen, J. Ulrich, New aspects in the formulation of drugs based on three case studies, *Molecules*. 21 (2016). doi:10.3390/molecules21050577.
- [26] E. Römbach, *Zur in situ Beschichtung-Voraussetzungen und Anwendbarkeit*, Martin-Luther University, Halle-Wittenberg, 2010.
- [27] J.W. Mullin, *Crystallization*, 4th Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford; Boston, 2001.
- [28] A. Chianese, H.J. Kramer, *Industrial Crystallization Process Monitoring and Control*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012.
- [29] S.K. Heffels, Seeding technology: an underestimated critical success factor for crystallization, in: 14th Int. Symp. Ind. Cryst., IChemE, 1999.
- [30] M. van der Gun, *Production and purification of crystalline particles in a melt*, Delft University of Technology, 2002.
- [31] K. Wendt, S. Petersen, J. Ulrich, Influence of seeding on concentration distribution within pastilles drop formed out of binary melts, *Chem. Eng. Sci.* 133 (2015) 70–74. doi:10.1016/j.ces.2015.01.007.
- [32] L. Qiu, L. Shi, Z. Liu, K. Xie, J. Wang, S. Zhang, et al., Effect of power ultrasound on crystallization characteristics of magnesium ammonium phosphate, *Ultrason. Sonochem.* 36 (2017) 123–128. doi:10.1016/j.ultsonch.2016.11.019.
- [33] L. Otero, M. Martino, N. Zaritzky, M. Solas, P.D. Sanz, Preservation of microstructure in peach and mango during high-pressure-shift freezing, *J. Food Sci.* 65 (2000) 466–470. doi:10.1111/j.1365-2621.2000.tb16029.x.
- [34] F. Chemat, Zill-E-Huma, M.K. Khan, Applications of ultrasound in food technology: Processing, preservation and extraction, in: *Ultrason. Sonochem.*, Elsevier B.V., 2011: pp. 813–835. doi:10.1016/j.ultsonch.2010.11.023.
- [35] M.D. Luque de Castro, F. Priego-Capote, Ultrasound-assisted crystallization (sonocrystallization), *Ultrason. Sonochem.* 14 (2007) 717–724. doi:10.1016/j.ultsonch.2006.12.004.
- [36] P.R. Gogate, A.B. Pandit, Sonocrystallization and Its Application in Food and Bioprocessing, in: *Ultrasound Technol. Food Bioprocess.*, Springer

- Science+Business Media, 2011: pp. 467–493. doi:10.1007/978-1-4419-7472-3.
- [37] M.J.W. Povey, Current Opinion in Colloid & Interface Science Applications of ultrasonics in food science - novel control of fat crystallization and structuring, COCIS. 28 (2017) 1–6. doi:10.1016/j.cocis.2016.12.001.
- [38] M. Saclier, R. Peczalski, J. Andrieu, Ultrasonics Sonochemistry A theoretical model for ice primary nucleation induced by acoustic cavitation, Ultrason. - Sonochemistry. 17 (2010) 98–105. doi:10.1016/j.ultsonch.2009.04.008.
- [39] J.W. Kim, Manufacture and characteristics of pastilles and their coating by crystallization process, Martin Luther University, Halle-Wittenberg, 2003. http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/03/04H037/of_index.htm.
- [40] V.G. Dubrovskii, Nucleation Theory and Growth of Nanostructures, Springer-Verlag, 2004.
- [41] A. Abouzeid, Application of a new technology utilizing melt crystallization for the production of coated tablets, Martin-Luther-University, Halle-Wittenberg, 2015.
- [42] H.C. Bülau, A. Robens, Melt solidification and granulation technology, in: Melt Cryst. Equip. Appl., Shaker Verlag, 2003: pp. 227–251.
- [43] Sandvik Process Systems: Rotoform-Verfahren zur Herstellung von Pastillen, Die Chem. Produktion 3. (1988) 50–52.

CHAPITRE IV

Techniques de caractérisation

Techniques de caractérisation

Sommaire

4.1. Introduction.....	81
4.2. Techniques de caractérisation	81
4.2.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	81
4.2.2. Analyse thermogravimétrique (TGA)	83
4.2.3. Turbidimétrie.....	84
4.2.4. Mesure de Viscosité	87
4.2.5. Mesure de tension superficielle.....	89
4.2.6. Réfractométrie	90
4.2.7. Microscopie.....	92
4.2.8. Spectroscopie (UV/Vis)	94
4.2.9. Ultrasons.....	96
4.3. Conclusion	97
Références bibliographiques.....	98

4.1. Introduction

Dans ce travail, l'enrobage d'un principe actif par deux aspects différents de la cristallisation (cristallisation en solution et cristallisation à l'état fondu) a été étudié. Dans le premier cas, des comprimés nus d'ibuprofène, fabriqués en Algérie, ont été enrobés par saccharose en utilisant l'enrobage par cristallisation en solution. Dans le second cas, l'enrobage utilisant la technique de cristallisation à partir d'une masse fondue a été appliqué au système binaire Ibuprofène – Polyéthylène glycol 6000. L'enrobage in situ nécessite l'étude préliminaire du comportement thermique du mélange considéré. Par ailleurs, la qualité du revêtement, réalisé par cristallisation en solution ou par enrobage in situ, a un rôle primordial et doit être assurée par des analyses à posteriori ou en cours de l'opération. Ce chapitre a donc pour but de présenter et décrire les différentes techniques d'analyse et de caractérisation utilisées.

4.2. Techniques de caractérisation

4.2.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Les méthodes d'analyse thermique sont appliquées à l'industrie pharmaceutique, depuis 1970, particulièrement pour le contrôle de la qualité. La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) est largement utilisée pour la détermination des propriétés des ingrédients actifs, telles que le point de fusion, le polymorphisme, le diagramme de phase et la nature des interactions entre le médicament et l'excipient. De plus, la DSC peut donner une bonne indication sur la pureté du produit [1–3].

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) est une méthode thermique utile pour fournir des informations sur le transfert de chaleur (exothermique ou endothermique), se produisant dans un matériau qui change chimiquement ou physiquement. Cependant, la mise au point d'une méthodologie de caractérisation, via la DSC, nécessite des expériences préliminaires permettant de mesurer les températures de transitions de phases comme la température de transition vitreuse, la température de fusion et la température de cristallisation.

La Figure 4.1 illustre un thermogramme classique de DSC obtenu au cours d'une analyse thermique. Les événements thermiques couramment observés dans un thermogramme sont la fusion (endothermique), la cristallisation (exothermique), la transition de phase (endothermique ou exothermique) et la transition vitreuse. La surface sous un pic pour un événement thermique donné sera proportionnelle à la chaleur échangée au cours du processus. Par conséquent, un étalonnage approprié permet de déterminer quantitativement des propriétés telles que l'enthalpie de fusion ou de transition [4].

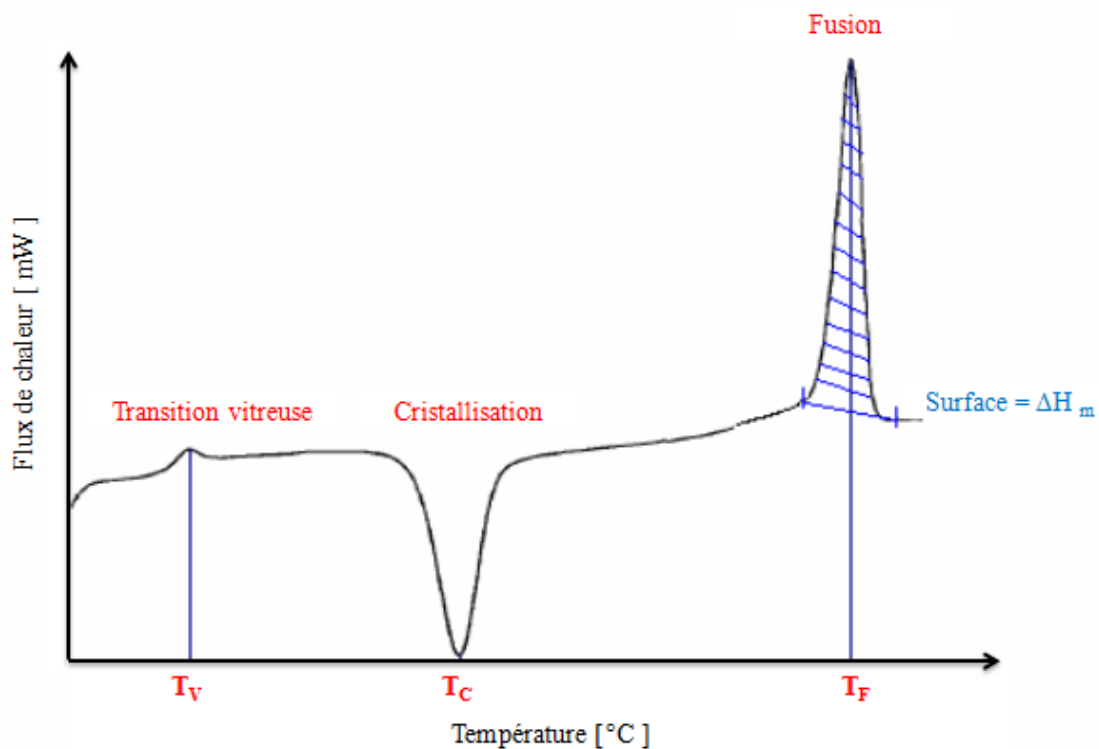


Figure 4.1 : Thermogramme classique d'analyse par DSC

Avant l'analyse par DSC, une méthode d'étalonnage a été effectuée en utilisant deux creusets vides et en choisissant un intervalle de température comme référence. Ensuite, deux creusets en aluminium, l'un vide et constituant la référence et l'autre rempli par l'échantillon à analyser, sont introduits dans un four et exposés à un programme de température défini sous les mêmes conditions (intervalle et vitesse de chauffage ou de refroidissement). Si la fusion du produit a lieu, on analyse alors la différence de température entre les deux creusets [5], comme représenté dans la Figure 4.2.

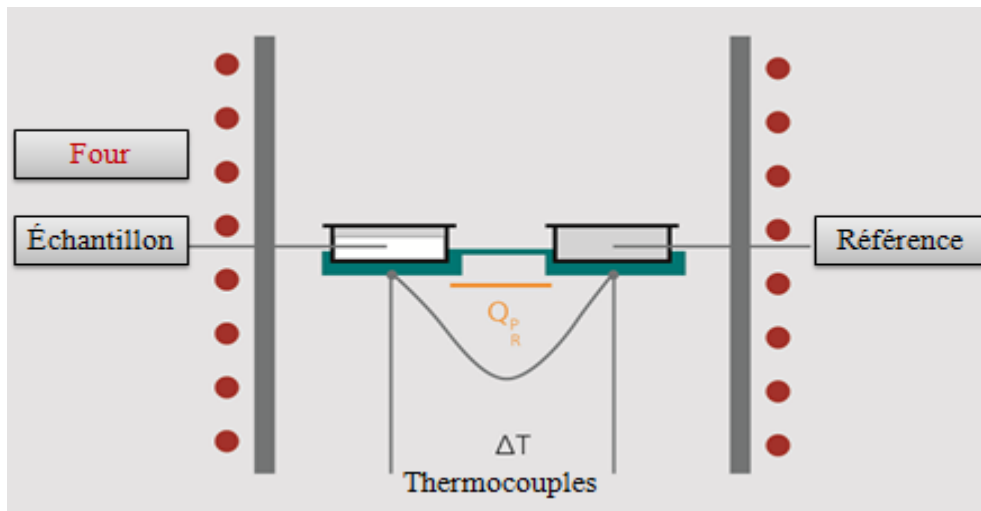


Figure 4.2 : Schéma d'un four de DSC [4]

La différence de température détermine l'intensité de l'échange thermique avec l'environnement sur un trajet de conduction thermique défini avec une résistance thermique définie. La différence de température peut être détectée par une différence de potentiel, qui est proportionnelle à la différence de débit thermique de l'échantillon et de la référence.

4.2.2. Analyse thermogravimétrique (TGA)

La thermogravimétrie est une méthode qui permet de détecter la perte de masse d'un échantillon en fonction de la température [5].

La Figure 4.3 montre le dispositif correspondant appelé thermobalance. Celui-ci est constitué d'un four qui permet de chauffer l'échantillon tandis qu'une microbalance sensible permet d'enregistrer la perte ou le gain de masse de l'échantillon dû aux réactions chimiques, à la décomposition et à l'évaporation du solvant ou de l'eau.

La thermogravimétrie est un outil intéressant, particulièrement lorsqu'elle est couplée avec d'autres méthodes thermiques telles que la DSC. Elle permet dans ce cas d'identifier les différents événements thermiques observés.

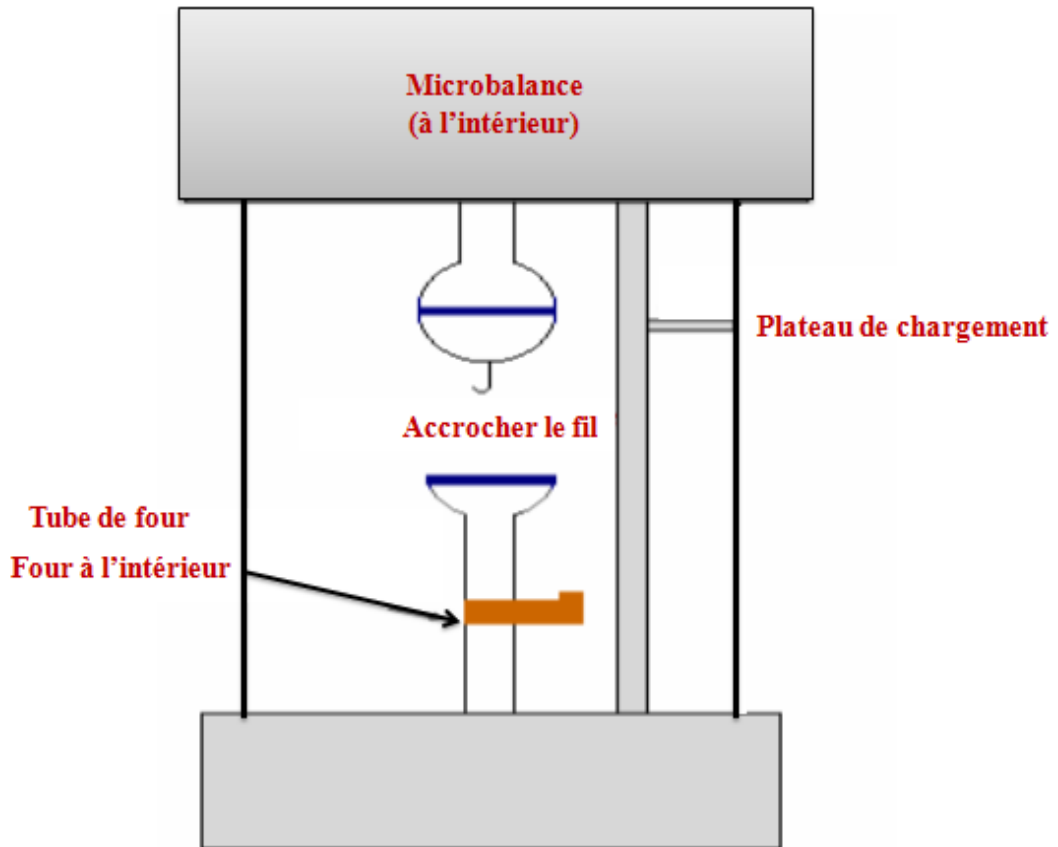


Figure 4.3 : Schéma de principe d'une thermobalance (TGA) [4]

4.2.3. Turbidimétrie

La turbidité d'un milieu est causée par la présence de particules en suspension qui changent les propriétés optiques du milieu. Dans un milieu contenant des particules solides, on peut distinguer trois phénomènes (Figure 4.4) :

- Absorption d'énergie lumineuse par les particules
- diffusion de la lumière réfléchie sur les particules
- transmission du rayon incident

La somme des intensités des rayons diffusés, absorbée et transmise devant être égale à l'intensité des rayons incidents, on a coutume de considérer que la turbidité n'est générée que par deux phénomènes : l'absorption et la diffusion [6].

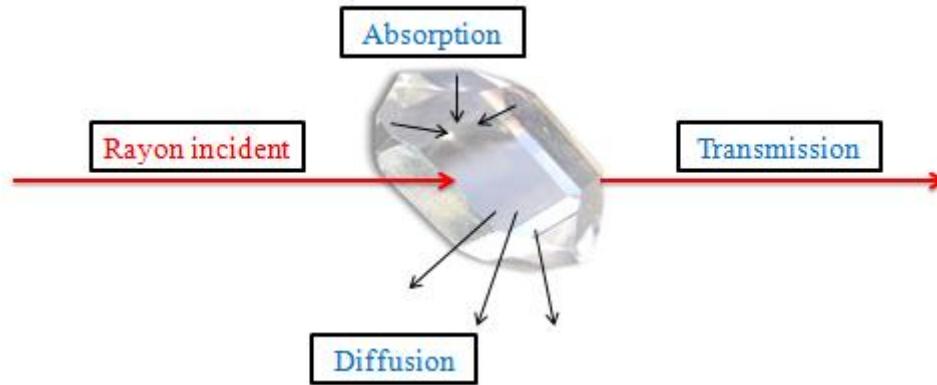


Figure 4.4 : Schéma montrant la diffusion de la lumière par une particule

La turbidité est une grandeur sensible au nombre de particules, à leur taille, ainsi qu'aux indices de réfraction des particules et de la solution. La turbidimétrie a été largement appliquée pendant ces dernières années dans l'étude de la cristallisation de différents produits tels que la dihydroxy-acétone [7], le chlorure d'ammonium NH_4Cl [8] ou les protéines [9].

L'intervalle de taille des particules pouvant être détectées est compris entre 0,3 μm et 3 μm [10]. Grâce à sa sensibilité à la taille des particules [11], la turbidimétrie est une technique très simple et courante pour déterminer la masse cristalline ou la concentration en particules insolubles en suspension dans une phase liquide. En cristallisation, elle est utilisée pour la détermination des courbes de solubilité (premier point de dissolution d'un cristal) ainsi que pour le suivi des phénomènes de nucléation primaire (premier point d'apparition d'un cristal) [12]. Elle est aussi largement utilisée pour étudier la zone métastable [7,13].

Le principe de turbidité τ repose sur la mesure de l'atténuation de la lumière diffusée par une suspension de particules. Ce phénomène est lié à la fois à l'absorption de l'énergie lumineuse dans l'axe optique et à la diffusion de la lumière provenant des particules. Pour une suspension de particules, ce phénomène d'extinction est décrit par la turbidité τ [6].

$$\tau = \frac{1}{L_0} \ln \left(\frac{I}{I_0} \right) \quad 4.1$$

L_0 : longueur du trajet optique

I_0 : intensité du rayon incident

I : intensité du rayon transmis, dans la direction du faisceau

Le rapport entre les intensités de la lumière incidente et de la lumière transmise est habituellement appelé absorbance de la lumière («ABS») et s'exprime ici dans le terme logarithmique, comme $\ln(I_0 / I)$.

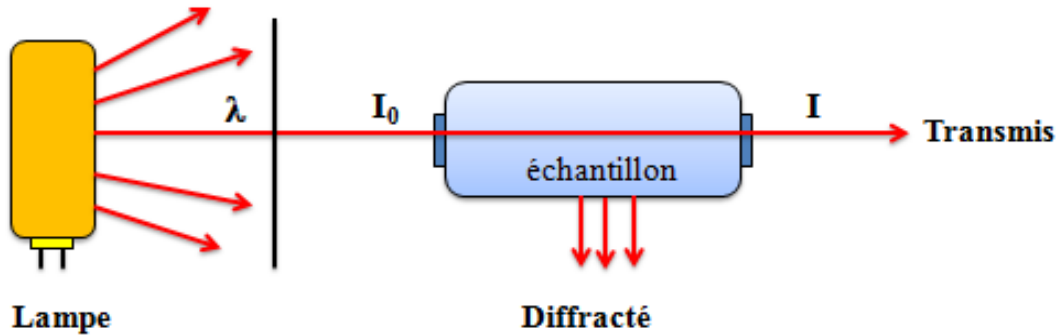


Figure 4.5 : Schéma de principe de turbidité

Dans ce travail, les mesures de turbidité sont effectuées à l'aide d'un dispositif (ITA instruments KG Hettenthalheim) illustré dans la Figure 4.6. Ce dernier, opérant par refroidissement et basé sur la mesure de turbidité, permet la détermination de plusieurs points de dissolution. Il peut accueillir plusieurs flacons différents et peut donc être largement utilisé pour le criblage de solvants. Le principe de cette méthode consiste en l'application d'un signal infrarouge (IR) à travers la solution et la détection des changements dans le signal produits dans le mélange et causés par les changements thermiques. Lorsque la solution est claire, le signal de transmission est de 100%. Lorsque la solution est refroidie et que la température de nucléation est atteinte, la transmission diminue en raison de la diffusion du signal par les particules formées dans la solution [14].

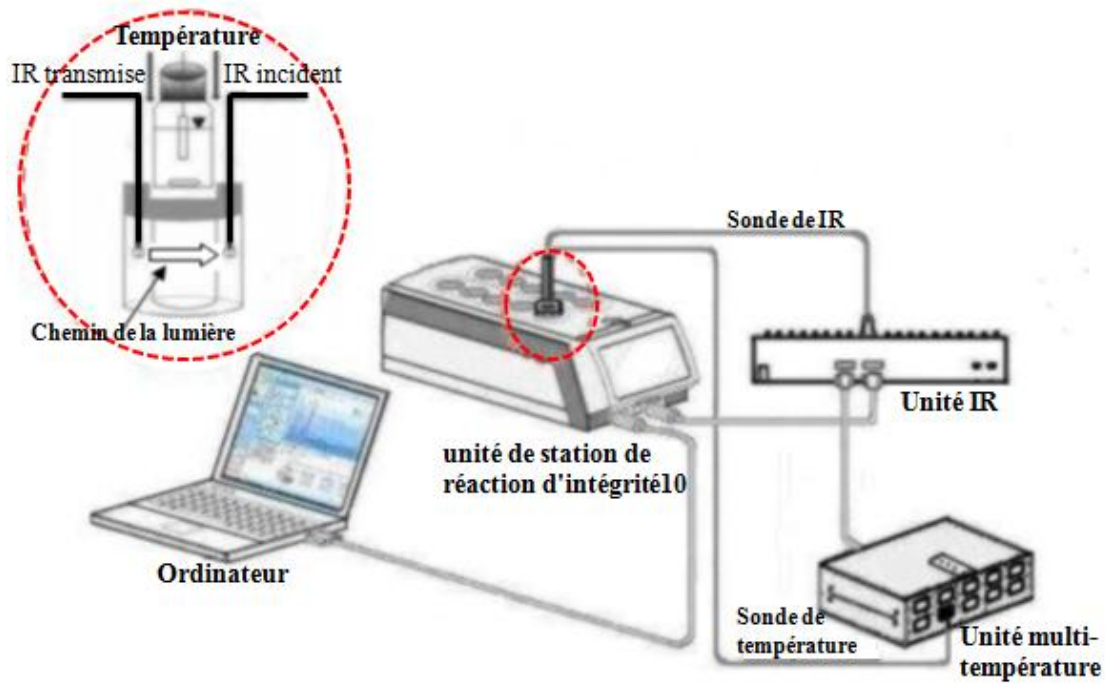


Figure 4.6 : Schéma du dispositif de turbidimétrie (ITA instruments KG Hettenleidelheim) [14]

Ce dispositif peut exécuter jusqu'à 10 expériences (une expérience par cellule) en même temps avec un contrôle indépendant de la température et de la vitesse d'agitation. Les plages de fonctionnement du dispositif sont de 250 à 1200 tr / min pour la vitesse d'agitation, de -30 à 150 °C pour la température et de 5 °C / min pour les vitesses maximales de refroidissement et de chauffage [14].

4.2.4. Mesure de Viscosité

La viscosité (η) constitue un paramètre très important aussi bien dans la technologie d'enrobage in situ que dans l'enrobage des comprimés nus par cristallisation en solution [15]. En effet, il est connu d'après la littérature qu'une viscosité élevée empêche le transfert de masse. Par conséquent, une viscosité élevée inhibera la vitesse de cristallisation dans l'enrobage par cristallisation en solution. Or dans le cas de l'enrobage par cristallisation à l'état fondu, le transfert de masse est nécessaire pour que la séparation de phase solide s'effectue favorablement dans le mélange de gouttes fondues en cours de solidification [16].

La loi fondamentale du viscosimètre, décrivant le comportement d'écoulement d'un liquide idéal, a été développée par Isaac Newton :

$$\tau_0 = \frac{F_0}{A_0} = \eta * D \quad 4.2$$

Où τ_0 est la contrainte de cisaillement [mPa], F_0 est la force appliquée [N], A_0 est la surface où la force F_0 appliquée à, η est la viscosité dynamique [mPa * s] et D est le taux de cisaillement [s^{-1}].

Dans ce travail, la viscosité est mesurée à l'aide d'un viscosimètre rotatif ViscoTester 550 (Cylindre VT550 DIN / ISO, HAAKE muni d'un cylindre coaxial en acier inoxydable qui permet de mesurer la viscosité dynamique de la solution et/ou du mélange fondu. Le viscosimètre rotatif est conçu avec un capteur de vitesse de rotation et mesure la résistance d'écoulement d'un échantillon. La Figure 4.7 illustre le montage d'une cellule d'un viscosimètre rotatif.

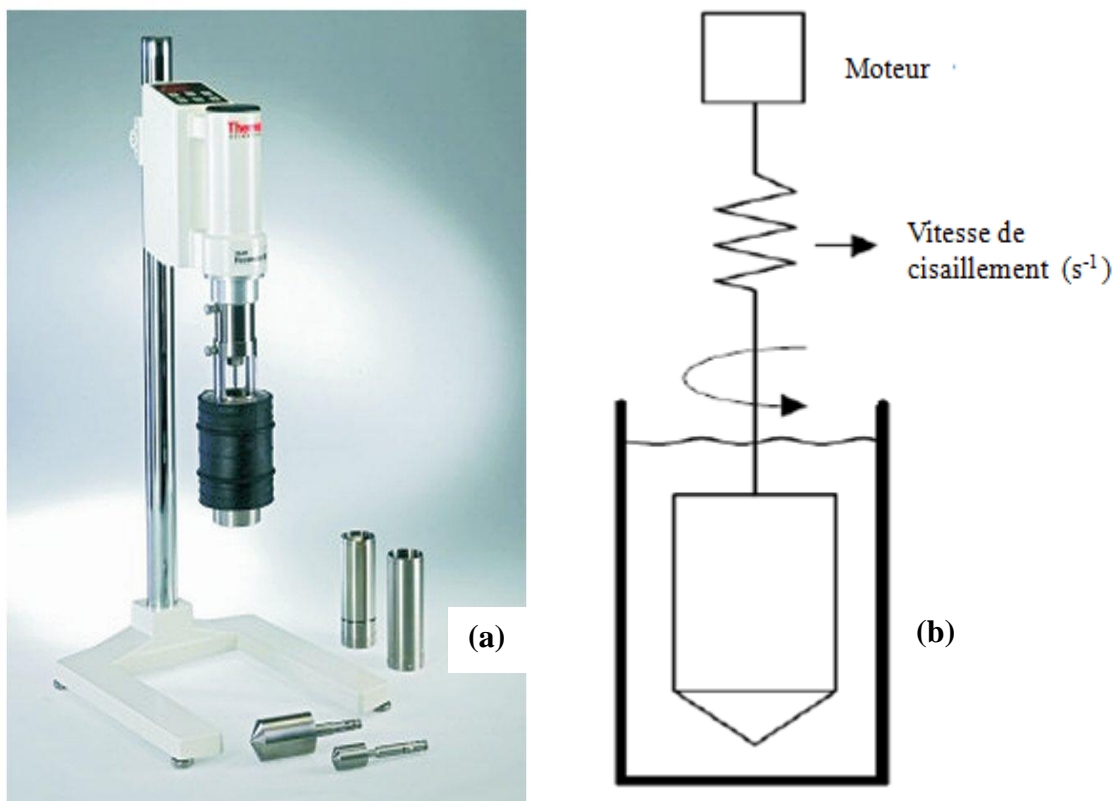


Figure 4.7 : Viscosimètre rotatif ViscoTester 550 (a) et Montage de sa cellule (b) [17]

La substance à mesurer se situe dans l'espace de mesure du système de détection. Le rotor tourne à une vitesse prédéfinie (n). La substance exerce une résistance à ce mouvement de rotation. L'ordinateur intégré calcule les valeurs de mesures pertinentes telles que : viscosité η [mPa.s], vitesse de cisaillement D [s^{-1}], contrainte de cisaillement τ_0 [Pa]. Un thermostat est connecté au viscosimètre pour contrôler la température des systèmes étudiés. La température T est également déterminée par un capteur attaché [17].

4.2.5. Mesure de tension superficielle

La tension superficielle est un paramètre de qualité important dans l'industrie pharmaceutique. On peut trouver la tension de surface dans un large éventail d'applications, telles que l'enrobage.

Le tensiomètre digital (K10ST KRUSS GmbH) (Figure 4.8.a) a été utilisé pour déterminer la tension superficielle des solutions. Ce type de tensiomètre utilise un anneau de platine (Figure 4.8.b) immergé dans la solution.

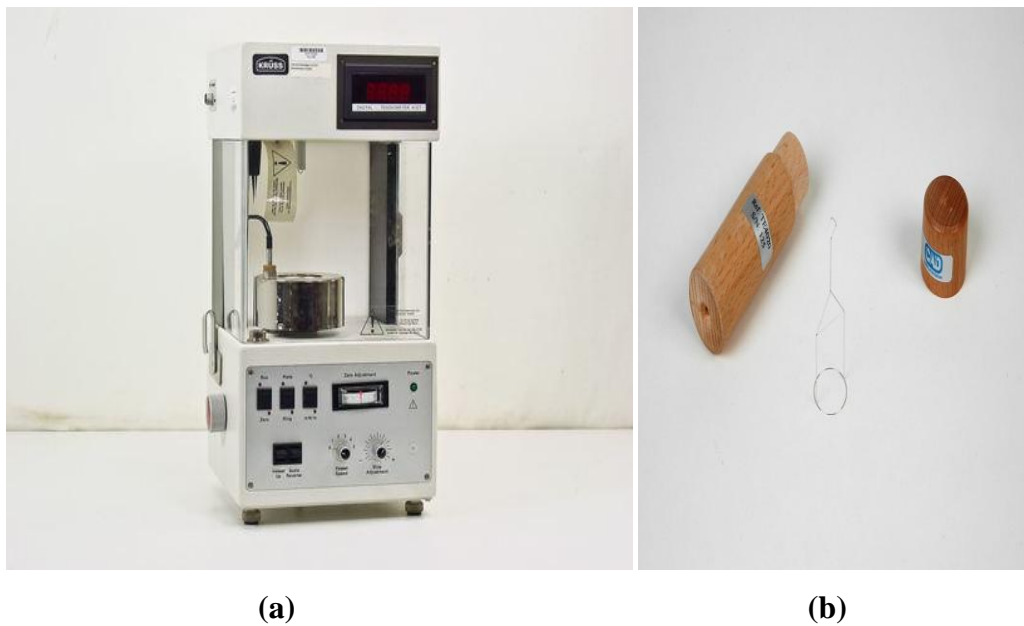


Figure 4.8 : Tensiomètre digital (K10ST KRUSS GmbH)

Les principales composantes de la procédure d'essai sont :

- l'anneau qui doit être mouillé par le liquide est suspendu horizontalement dans la surface plane du liquide d'essai.

- un dispositif permettant de mesurer la force nécessaire pour séparer l'anneau du liquide.

Afin de déterminer la tension de surface du liquide, de nombreuses mesures sont prises pour déterminer la force maximale nécessaire pour détacher un anneau de la surface d'un liquide, comme illustré sur la figure 4.9.

La tension superficielle, σ , égale à la force maximale par cm, multipliée par un facteur de correction, s'exprime par l'équation suivante :

$$\sigma = \frac{F}{4\pi R_0} * K_0 \quad 4.3$$

F : force totale sur l'anneau (N)

K_0 : coefficient de correction ($N.m^{-1}$)

R_0 : rayon de l'anneau (m)



Figure 4.9 : Schéma illustrant la mesure de la force maximale nécessaire pour détacher un anneau de la surface d'un liquide

4.2.6. Réfractométrie

La réfractométrie est l'un des moyens les plus précis pour estimer une concentration de soluté. Elle est basée sur la mesure de l'indice de réfraction (RI) d'une solution. Pendant des décennies, le réfractomètre a été utilisé dans l'industrie sucrière pour mesurer avec précision la quantité de saccharose dans l'eau. L'indice de

réfraction mesuré, affecté par les cristaux et les bulles d'air présents dans le cristalliseur, peut donc être correctement utilisé pour estimer la concentration de la liqueur mère (la matière dissoute). Le réfractomètre détermine le changement de la vitesse de la lumière lorsque la lumière passe d'un milieu à un autre (Figure 4.10), par exemple de l'air à l'eau, l'angle de réfraction va changer [18].

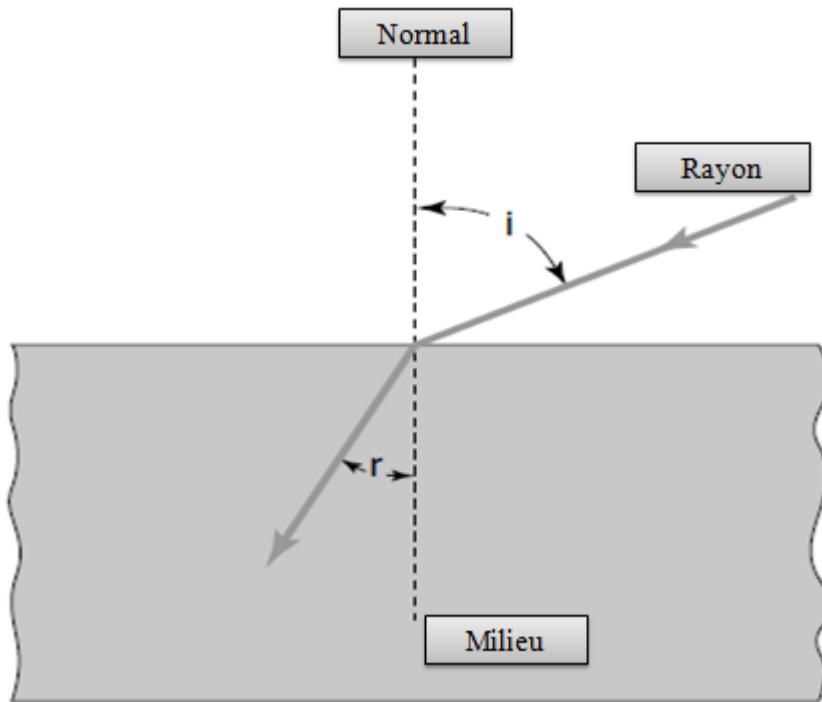


Figure 4. 10 : Réfraction de la lumière (i : angle d'incidence ; r : angle de réfraction) [18]

L'indice de réfraction (symbolisé par RI), selon la loi de Snell, est défini comme la vitesse de la lumière dans l'air, divisée par la vitesse de la lumière dans le milieu. Cette dernière indique que le rapport des sinus des angles d'incidence et de réfraction est équivalent au rapport des vitesses de deux milieux, ou équivalent au rapport opposé des indices de réfraction [19,20].

Dans ce travail, la solubilité est déterminée en mesurant l'indice de réfraction des solutions préparées à l'aide d'un réfractomètre Mettler Toledo RE 40, présenté sur la Figure 4.11.

Une courbe d'étalonnage doit être réalisée, au préalable, à partir de solutions de concentrations connues. Cette courbe d'étalonnage permet alors d'obtenir la concentration d'un soluté dans un solvant inconnu.



Figure 4.11 : Réfractomètre (Mettler Toledo RE 40)

4.2.7. Microscopie

La microscopie est un outil très important pour la caractérisation des cristaux. Les microscopies optique (MO) et électronique à balayage (MEB) ont un champ d'application très large pour la caractérisation des cristaux et peuvent fournir des informations sur le faciès cristallin (crystal habit)[21,22].

La microscopie optique (MO), l'outil le plus simple, est très utile pour contrôler la taille et la forme du cristal dans un processus de cristallisation même si son grossissement est relativement faible. Outre son utilisation facile et sa rapide mise en œuvre, la MO présente également l'avantage de faciliter la préparation de l'échantillon.

La structure du microscope optique est représentée sur la Figure 4.12 [4,22].

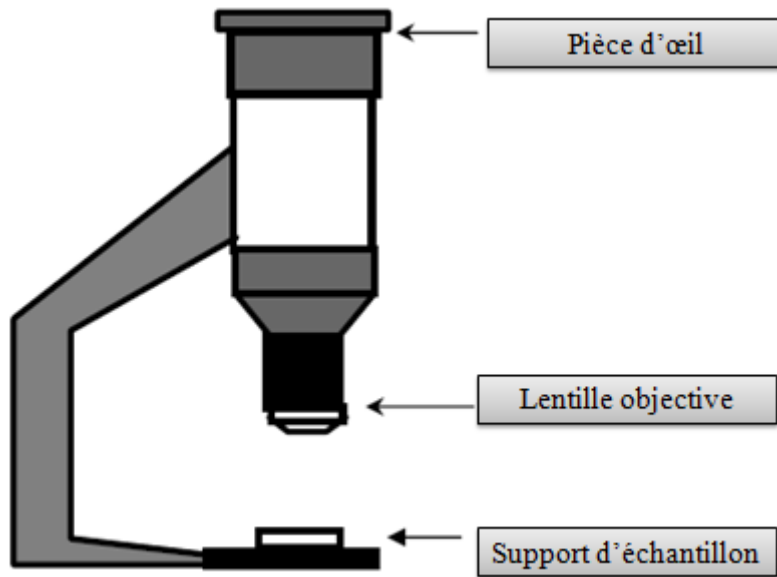


Figure 4.12 : Structure d'un microscope optique [4]

La microscopie électronique à balayage (MEB) permet des résolutions plus importantes que le microscope optique et ses images tridimensionnelles permettent d'observer l'aspect extérieur des cristaux, leur morphologie ainsi que la composition cristallographique des échantillons [23,24]. Cependant, l'échantillon en microscopie MEB doit être complètement séché et revêtu de platine ou de carbone pour le rendre électriquement conducteur. A l'inverse, la MO peut capturer des images d'un échantillon humide ou même en solution.

Les gammes d'échelles correspondant à chacune des méthodes de microscopie sont représentées sur la Figure 4.13.

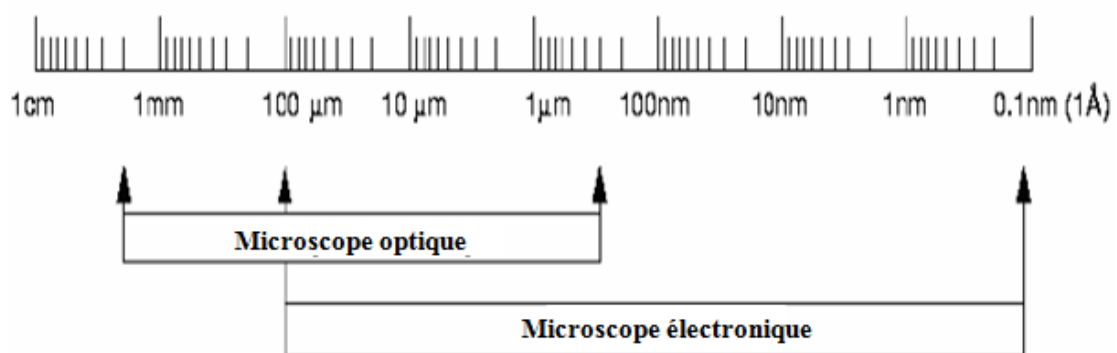


Figure 4.13 : Gammes d'échelles de la microscopie optique et du microscope électronique

Dans cette étude, un microscope optique numérique (VH-Z100, Keyence) (Figure 4.14) a été utilisé pour suivre l'évolution de l'épaisseur d'enrobage ainsi que le contrôle de la morphologie à sa surface. Les images fournies par la MO sont alors traitées à l'aide du logiciel de traitement d'image (Olympus) pour évaluer l'épaisseur et la vitesse de croissance de la couche d'enrobage.

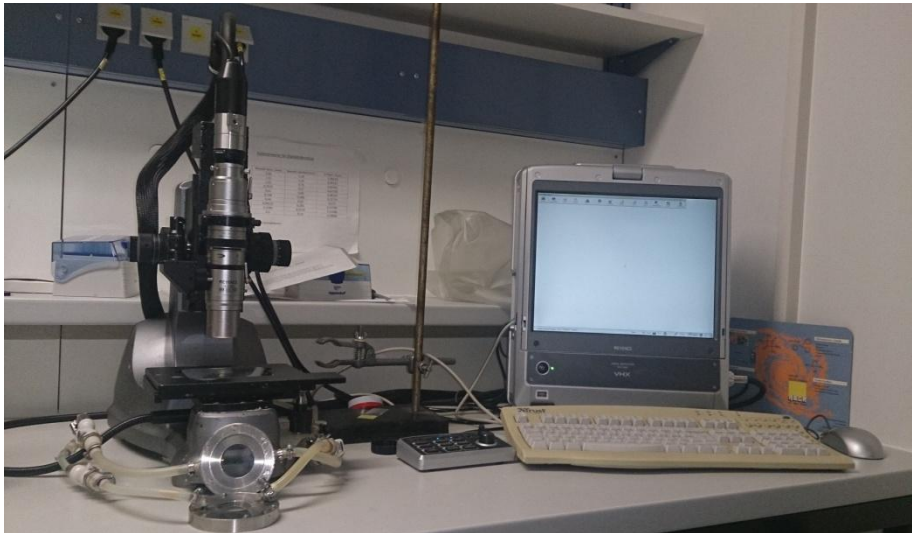


Figure 4.14 : Montage expérimental d'un microscope optique

4.2.8. Spectroscopie (UV/Vis)

L'application de la spectroscopie UV/Vis, pour la détermination de concentration est très courante dans l'industrie pharmaceutique [25]. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée. Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm. Mais pour les composés organiques, la longueur d'onde d'adsorption est de 2×10^{-7} m (200 nm) à 4×10^{-7} m (400 nm) dans la gamme ultraviolette [26].

Cette méthode utilise l'excitation des électrons par la lumière dans la gamme ultraviolette ou visible. En raison de l'absorption de la lumière d'une fréquence appropriée, une molécule passera de l'état fondamental électronique M à un état excité M* [27].

La loi de Beer- Lambert exprime la relation entre l'absorbance A_{ab} d'un échantillon et sa concentration (C_{ab}) selon l'équation suivante :

$$A_{ab} = \text{Log} \frac{I_0}{I} = \varepsilon * C_{ab} * d \quad 4.4$$

Où I_0 et I sont définis comme les intensités de la lumière incidente et transmise respectivement, ε le coefficient d'extinction molaire d'absorption, d l'épaisseur de la cuve et C_{ab} la concentration molaire du composant absorbant dans la solution.

Cependant, cette loi s'applique pour des radiations monochromatiques et est valable seulement à très faible concentration (solutions diluées) pour ne pas modifier les propriétés des molécules (association, complexation...).

La Figure 4.15 montre un schéma de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV-visible.

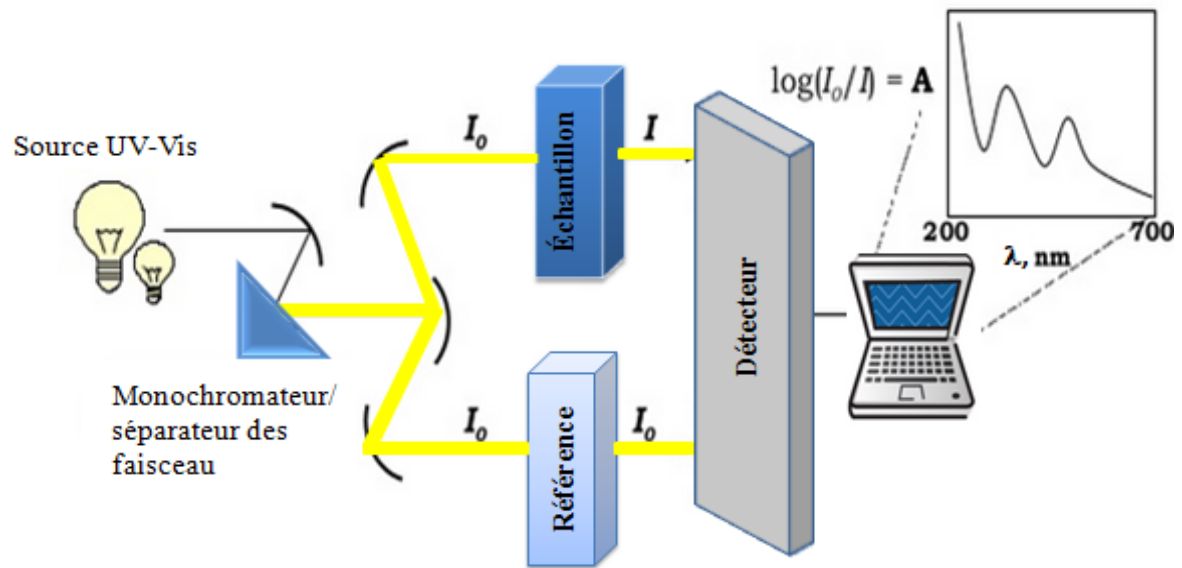


Figure 4. 15 : Schéma de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV/Visible

Dans ce travail, un spectroscope UV/Vis SPECORD 40 Analytik Jena AG, muni de cuvettes UV-Cuvette micro de Brand GmbH & Co KG, a été utilisé pour étudier la séparation entre le principe actif et le produit d'enrobage à l'intérieur des comprimés formés par pastillation et enrobés in situ.

Pour vérifier la loi de Beer-Lambert, des solutions diluées de concentrations connues, ont été utilisées pour déterminer l'absorbance et tracer la courbe d'étalonnage $A_{ab} = f(C_{ab})$ à une longueur d'onde spécifique. La concentration des échantillons inconnus peut être calculée en détectant l'absorbance et en interpolant la courbe d'étalonnage.

4.2.9. Ultrasons

Ces dernières années, l'application des ultrasons dans des opérations de cristallisation a fait l'objet de nombreux travaux. Certaines études ont ainsi montré qu'elle permettait d'accélérer la formation du solide, de réduire le temps d'induction et la largeur de la zone métastable et d'assurer un meilleur contrôle de certaines caractéristiques des cristaux obtenus telles que la taille (distribution de taille plus étroite), la forme, le nombre (un grand nombre de nuclei dans un temps plus court) et la structure cristalline [28,29]. En outre, les ultrasons pourraient représenter une alternative à l'ensemencement souvent utilisé industriellement [30].

Dans le procédé d'enrobage par cristallisation à l'état fondu, étudié ici, les ultrasons de puissance ont été utilisés durant l'étape de pastillation pour induire la nucléation. Ceci a été réalisé avec un homogénéisateur à ultrasons Sonopuls HD 3100 de Bandelin electronic GmbH & Co. KG avec une fréquence de 20 kHz, représenté sur la Figure 4.16. Le tube de la sonotrode MS 72 et MS 73 de Bandelin, avec des micropointes de 2 et 3 mm de diamètre, a été mis en contact avec la surface extérieure de la pastille directement après la déposition de celle-ci sur la surface de la plaque de refroidissement. Une multi-sonde avec 12 microtubes de 2 mm de diamètre a été également testée dans cette étude pour la déposition de plusieurs pastilles simultanément sur la surface refroidie.

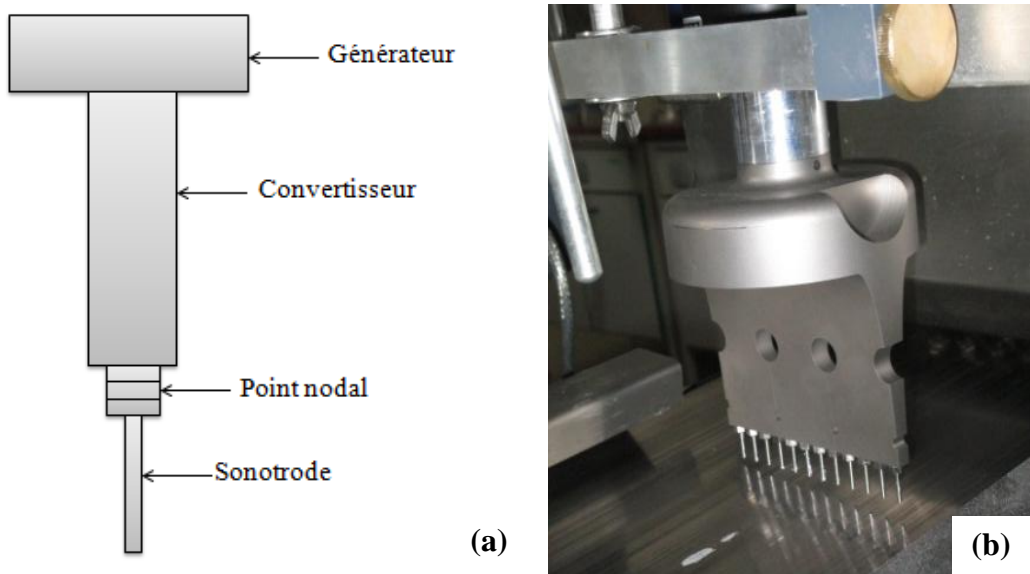


Figure 4.16 : Schéma d'un homogénéisateur à ultrasons (a) et multi-sonde (b)

Le générateur du dispositif utilisé transforme l'énergie électrique en un signal électrique de haute fréquence converti ensuite en un signal ultrasonore grâce à un convertisseur. Au point nodal de la vibration, des sonotrodes de différentes géométries peuvent être fixées. L'utilisation de sonotrodes permet une amplification de l'amplitude ultrasonore et donc une augmentation de l'intensité [31].

4.3. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit les différentes méthodes analytiques et caractérisation de tous les produits aussi bien purs que ceux issus des opérations d'enrobage (par cristallisation en solution et à l'état fondu). Dans le chapitre suivant, nous nous intéressons à la faisabilité de l'enrobage de l'ibuprofène par cristallisation en solution.

Références bibliographiques

- [1] X. Pan, T. Julian, L. Augsburger, Quantitative measurement of indomethacin crystallinity in indomethacin-silica gel binary system using differential scanning calorimetry and X-ray powder diffractometry., *AAPS PharmSciTech.* 7 (2006) E11. doi:10.1208/pt070111.
- [2] D. Giron, Thermal analysis characterisation and calorimetric of polymorphs methods in the and solvates, *Thermochim. Acta.* 248 (1995) 1–59.
- [3] D. Giron, Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry, *J. Therm. Anal. Calorim.* 68 (2002) 335–357. doi:10.1023/A:1016015113795.
- [4] Y.H. Chen, T. Lee, Initial solvent-screening of racemic (R/S) (\pm)-ibuprofen and crystallization kinetics of ibuprofen sodium salts, National Central university, 1996.
- [5] H. Karl, M. Epple, AUFSATZE Grundlagen der Thermischen Analysetechniken und ihre Anwendungen in der präparativen Chemie, 1284 (1995).
- [6] W. El Bazi, Cristallisation discontinue et semi- continue de la Glycine, Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM), 2011.
- [7] Y. Zhu, D. Youssef, C. Porte, A. Rannou, M.P. Delplancke-Ogletree, B.L. Mi Lung-Somarrriba, Study of the solubility and the metastable zone of 1,3-dihydroxyacetone for the drowning-out process, *J. Cryst. Growth.* 257 (2003) 370–377. doi:10.1016/S0022-0248(03)01463-5.
- [8] I. Seyssiecq, S. Veessler, D. Mangin, J.P. Klein, R. Boistelle, Modelling gibbsite agglomeration in a constant supersaturation crystallizer, *Chem. Eng. Sci.* 55 (2000) 5565–5578. doi:10.1016/S0009-2509(00)00185-8.
- [9] A. Moreno, J. Mas-Oliva, M. Soriano-García, C. Oliver Salvador, V. Martín Bolaños-García, Turbidity as a useful optical parameter to predict protein crystallization by dynamic light scattering, *J. Mol. Struct.* 519 (2000) 243–256.

- doi:10.1016/S0022-2860(99)00318-X.
- [10] G.M. Crawley, F. Gruy, M. Cournil, In-line study of crystal fragmentation in a stirred reactor, *Chem. Eng. Sci.* 51 (1996) 4537–4550. doi:10.1016/0009-2509(96)00279-5.
- [11] M. Raphael, S. Rohani, On-line estimation of solids concentrations and mean particle size using a turbidimetry method, *Powder Technol.* 89 (1996) 157–163. doi:10.1016/S0032-5910(96)03177-4.
- [12] M. Moscossa-Santillon, O. Bals, H. Fauduet, C. Porte, A. Delacroix, Study of batch crystallization and determination of an alternative temperature-time profile by on-line turbidity analysis - application to glycine crystallization, *Chem. Eng. Sci.* 55 (2000) 3759–3770. doi:10.1016/S0009-2509(00)00045-2.
- [13] L.A. Smith, K.J. Roberts, D. Machin, G. McLeod, An examination of the solution phase and nucleation properties of sodium, potassium and rubidium dodecyl sulphates, *J. Cryst. Growth.* 226 (2001) 158–167. doi:10.1016/S0022-0248(01)01368-9.
- [14] S. Maosoongnern, V. Diaz Borbon, A.E. Flood, J. Ulrich, Introducing a fast method to determine the solubility and metastable zone width for proteins: Case study lysozyme, *Ind. Eng. Chem. Res.* 51 (2012) 15251–15257. doi:10.1021/ie300799d.
- [15] F. Mameri, O. Koutchoukali, M. Bouhelassa, A. Hartwig, L. Nemdili, J. Ulrich, The feasibility of coating by cooling crystallization on ibuprofen naked tablets, *Front. Chem. Sci. Eng.* 11 (2017) 211–219. doi:10.1007/s11705-017-1619-1.
- [16] A. Abouzeid, Application of a new technology utilizing melt crystallization for the production of coated tablets, Martin-Luther-University, Halle-Wittenberg, 2015.
- [17] T.N.P. Nguyen, Freeze casting a new formulation for fast dissolving tablets or foods, Martin-Luther-University, Halle-Wittenberg, 2015. <https://d-nb.info/107921769X/34>.
- [18] A. Chianese, H.J. Kramer, *Industrial Crystallization Process Monitoring and Control*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012.
- [19] J. Groetsch, Refractive Index analysers, in: *Anal. Instrum.*, Instrument Society

- of America, Research Triangle Park, NC, 1996: pp. 269–282.
- [20] J. Clevett, Measurement of refractive index, in: *Process Anal. Technol.*, John Wiley & Sons, 1986: pp. 707–725.
- [21] H.G. Brittain, Spectral methods for the characterization of polymorphs and solvates, *J. Pharm. Sci.* 86 (1997) 405–412. doi:10.1021/js960238e.
- [22] T. Lee, C.S. Kuo, *Crystallization studies of Acetaminophen: Screening of Solvents, Interfaces and Solid Dispersions*, National Central University, 2006.
- [23] M.L. Ramos, J.F. Tyson, D.J. Curran, Determination of acetaminophen by flow injection with on-line chemical derivatization: Investigations using visible and FTIR spectrophotometry, *Anal. Chim. Acta.* 364 (1998) 107–116. doi:10.1016/S0003-2670(98)00146-9.
- [24] K. Park, J.M.B. Evans, A.S. Myerson, J.M. B, Determination of Solubility of Polymorphs Using Differential Scanning Calorimetry Determination of Solubility of Polymorphs Using Differential Scanning Calorimetry, *Cryst. Growth Des.* (2003) 0–4. doi:10.1021/cg0340502.
- [25] M.J.A. Cañada, M.I.P. Reguera, A.M. Díaz, L.F. Capitán-Vallvey, Solid-phase UV spectroscopic multisensor for the simultaneous determination of caffeine, dimenhydrinate and acetaminophen by using partial least squares multicalibration, *Talanta.* 49 (1999) 691–701. doi:10.1016/S0039-9140(99)00065-X.
- [26] A.K. Tiwary, Modification of crystal habit and its role in dosage form performance, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27 (2001) 699–709. doi:10.1081/DDC-100107327.
- [27] K. Wendt, *Necessary requirements for an industrial application of the in situ coating process*, Martin-Luther-University, Halle-Wittenberg, 2014.
- [28] N. Lyczko, F. Espitalier, O. Louisnard, J. Schwartzentruber, Effect of ultrasound on the induction time and the metastable zone widths of potassium sulphate, *Chem. Eng. J.* 86 (2002) 233–241. doi:10.1016/S1385-8947(01)00164-4.
- [29] J.A. Dodds, F. Espitalier, O. Louisnard, R. Grossier, R. David, M. Hassoun, et al., The effect of ultrasound on crystallisation-precipitation processes : Some

- examples and a new segregation model, Part. Part. Syst. Charact. 24 (2007) 18–28.
- [30] C.J. Price, Take some solid steps to improve crystallization, Chem. Eng. Prog. 93 (1997) 34–43.
- [31] B. Ratsimba, B. Biscans, H. Delmas, J. Jean, Sonocrystallization: The End of Empiricism?, Kona. 17 (1999) 38–48. doi:10.14356/kona.1999010.

CHAPITRE V

Etude de faisabilité de l'enrobage par cristallisation en solution

Etude de faisabilité de l'enrobage d'ibuprofène par cristallisation en solution

Sommaire

5.1. Introduction.....	105
5.2. Matériels et méthodes	107
5.2.1. Matériels.....	107
5.2.1.1. Saccharose	107
5.2.1.2. Comprimé nu d'ibuprofène (Ubactive 200 mg)	107
5.2.2 Méthodes	109
5.2.2.1. Mesure de la solubilité.....	109
5.2.2.2. Mesure de largeur de la LZM du produit d'enrobage	110
5.2.2.3. Mesure de viscosité	111
5.2.2.4. Mesure de la tension superficielle et de l'angle de contact	111
5.2.2.6. Montage expérimental d'enrobage par cristallisation batch par refroidissement	112
5.3. Résultats et discussions.....	114
5.3.1. Solubilité de solution d'enrobage.....	114
5.3.2. Largeur de la zone métastable de la solution d'enrobage	115

5.3.3. Etude paramétrique des conditions opératoires	117
5.3.3.1. Effet de la viscosité du produit d'enrobage	117
5.3.3.2. Effet des propriétés de surface	119
5.3.3.3. Effet de la concentration	122
5.3.3.4. Effet de degré de sous-refroidissement	123
5.3.3.5. Effet de la vitesse d'agitation	124
5.3.4. Cinétique de croissance cristalline sur la surface du comprimé d'ibuprofène	125
5.4. Conclusion	128
Références bibliographiques	131

5.1. Introduction

L'enrobage est l'un des plus anciens procédés pharmaceutiques, encore pratiqué aujourd'hui. Il peut être considéré comme l'application d'une "peinture comestible" à la surface d'une forme pharmaceutique. Les formes galéniques solides, incluant comprimés, granules, pilules, billes et sphérules sont souvent enrobés pour diverses raisons telles que :

- protection du médicament contre l'humidité et la lumière pour améliorer la stabilité.
- amélioration de l'aspect organoleptique (gout, odeur, couleur).
- protection contre les acides gastriques d'estomac [1–5]

Durant les dernières décennies, le procédé d'enrobage en sucre par atomisation a été largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique [6–10]. Cependant, ce procédé présente plusieurs inconvénients tels que, la non uniformité dans l'épaisseur d'enrobage, la formation de fissures sur la surface des particules résultant la formation des couches non cristallines (enrobage amorphe).

Les enrobages amorphes ne sont pas souhaitables pour contrôler le taux de libération des substances médicamenteuses car leur vitesse de dissolution est rapide. Des enrobages cristallins et uniformes seraient donc plus adaptés dans l'industrie pharmaceutique constamment à la recherche de produits galéniques à libération prolongée [10].

La technologie de cristallisation discontinue (batch) est largement utilisée dans la production de produits chimiques pharmaceutiques de grande valeur, en particulier dans le contrôle de la taille et la forme des particules. Le premier procédé d'enrobage par cristallisation sur des produits pharmaceutiques a été rapporté par Kim et *al.*[10–12]. Ils ont utilisé l'isomaltulose ou l'acide ascorbique pour enrober des pastilles hémisphériques de bisacodyle ($C_{22}H_{19}NO_4$) produites par un procédé de solidification à l'état fondu. Celles-ci constituaient des semences hétérogènes dans les deux solutions de revêtement. Un enrobage de structure cristalline homogène a été obtenu par ce procédé [12]. Un procédé similaire a été développé par Jung et *al.* [13] pour enrober des produits autres que les principes actifs, par exemple l'explosif HMX (cyclotétraméthylènetétranitramine), avec la 3-nitro-1,2,4-triazole-5-one. Plus tard, et toujours dans le but d'améliorer le

procédé de revêtement, Römbach et Ulrich [14] ont produit des pastilles enrobées en utilisant un procédé d'enrobage *in situ* dans lequel un mélange (ingrédient actif + produit de revêtement) a été fondu et solidifié. Plus récemment, Ulrich et *al.* [15] ont utilisé un autre concept de revêtement, dans lequel certaines substances actives peuvent être incorporées et incluses, par cristallisation, au sein d'aiguilles creuses d'autres principes actifs pharmaceutiques tels que, le monohydrate de théophylline et la carbamazépine dihydrate.

L'enrobage par cristallisation en solution, basé sur le refroidissement de celle-ci, est un procédé simple qui présente plusieurs avantages par rapport aux autres techniques. Il utilise un équipement compact, ne nécessite pas l'utilisation de liants ou d'additifs et permet d'obtenir une épaisseur d'enrobage facile à contrôler [10].

Dans ce travail, nous appliquons le procédé d'enrobage par cristallisation en solution, sur des "comprimés nus" d'ibuprofène, en utilisant une solution sursaturée de saccharose comme produit de revêtement. Les comprimés nus, servent ici comme produit d'ensemencement. Cette étude a montré, à travers les résultats expérimentaux réalisés, que contrairement aux autres solutions de sucre, la viscosité du saccharose diminue lorsque la solubilité augmente. Cette observation a été également rapportée par Bensouissi et *al.* [16] et Mathlouthi et *al.* [17,18]. Par conséquent, nous avons effectué le procédé d'enrobage à une viscosité modérée de la solution sursaturée de sucre pour s'assurer que les comprimés nus ne se dissolvent pas dans cette solution.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la faisabilité de cette nouvelle technologie sur les comprimés nus d'ibuprofène pour produire une couche d'enrobage mince, cristalline et uniforme.

Dans ce but, nous avons étudié la viscosité, la solubilité et la largeur de la zone métastable (LZM) de la solution de saccharose ainsi que la nucléation de surface et la vitesse de croissance cristalline sur la surface du comprimé nu d'ibuprofène. D'autres paramètres expérimentaux tels que le degré de sous-refroidissement, la vitesse d'agitation, le temps de rétention et les propriétés de surface des comprimés utilisés (tension superficielle, angle de contact) ont également été étudiés.

5.2. Matériels et méthodes

5.2.1. Matériels

5.2.1.1. Saccharose

Le saccharose (β -D-fructofuranosyl-(2 \leftrightarrow 1)- α -D-glucoopyranoside) est un disaccharide de formule chimique brute $C_{12}H_{22}O_{11}$. Il est constitué d'une unité glucose et d'une unité fructose. Sa structure chimique est représentée dans la figure 5 .1

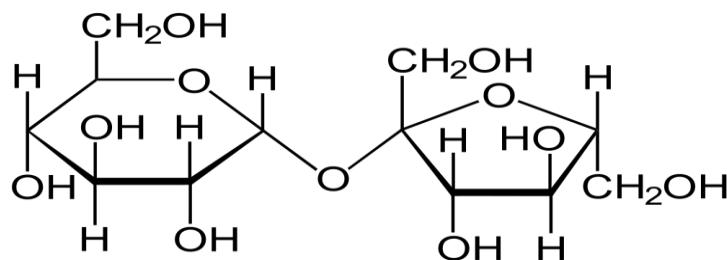


Figure 5.1 : Structure chimique du saccharose

Le saccharose est un solide blanc cristallisé, soluble dans l'eau mais insoluble dans l'éthanol. Il joue un rôle important et varié dans différentes industries alimentaire et pharmaceutique Le saccharose est couramment utilisé comme excipient pour masquer le goût amer des produits pharmaceutiques. Avec son goût agréable et sucré, le saccharose constitue un ingrédient indispensable dans le domaine alimentaire de la confiserie (bonbons, boissons, gâteaux, etc...). En outre, il est largement utilisé dans la formulation pharmaceutique orale dans diverses catégories fonctionnelles : base pour la confiserie médicamenteuse, agent de revêtement, agent édulcorant, agent permettant d'augmenter la viscosité. Dans la production des comprimés, il peut être appliqué en tant que liant, diluant de capsules ou comme agent d'enrobage [19].

5.2.1.2. Comprimé nu d'ibuprofène (Ubactive 200 mg)

L'Ubactive 200 mg contient un anti-inflammatoire stéroïdien l'ibuprofène (principe actif) et un mélange d'excipient (amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, glycolate d'amidon sodique, eau purifiée, silice colloïdale anhydre et acide

stéarique). Il est indiqué, chez l'adulte, dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

L'organigramme suivant montre les étapes de production des comprimés nus d'ibuprofène (Ubactive 200 mg)

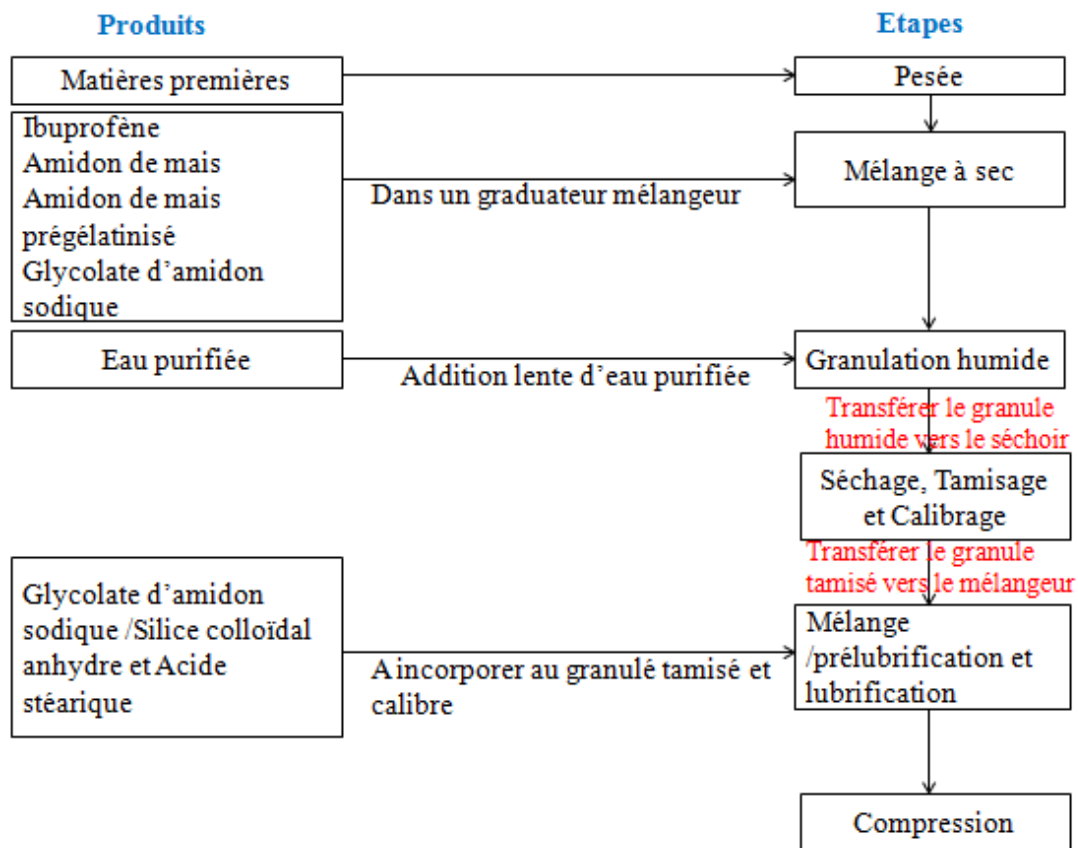


Figure 5.2 : Etapes de production de l'Ubactive 200 mg

L'Ubactive est un comprimé vrac nu, blanc à blanc cassé, rond, sécable, biconvexe et présentant un trait de sécabilité à la surface. Ses paramètres de contrôle sont résumés ci-dessous :

- Masse moyenne : $328 \pm 5\%$ [311,6 -344,4] mg
- Diamètre : [10-10,4] mm
- Epaisseur : [4-5] mm
- Dureté moyenne des comprimés : [5-12] Kp
- Friabilité : la perte de masse effectuée sur 6,5g $\leq 1\%$

- Désagrégation ≤ 15 min
- Dissolution : ibuprofène $Q+5 \geq 85\%$ en 60 min
- Dosage du PA par HPLC : 200mg ibuprofène $\pm 10\%$ [180 - 220] mg [90 - 110] %
- Identification du PA (HPLC) : le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution test correspond à celui du standard de travail de l'ibuprofène.

Les comprimés nus d'ibuprofène, produits par compression et fabriqués par Nadpharmadic ont été utilisés comme semences hétérogènes. Le saccharose ($C_{12}H_{22}O_{11}$) a été utilisé comme produit d'enrobage et l'eau distillée comme solvant.

L'ensemble des produits utilisés, ainsi que leur utilité dans les opérations d'enrobage par cristallisation en solution, sont résumés dans le tableau 5.1

Tableau 5.1 : Propriétés des produits

Nom de la substance	Fournisseur	Utilisation
<i>Saccharose</i>	Sudzucker AG	Enrobant
<i>Comprimés nus d'ibuprofène</i>	NAD pharmadic	semences hétérogènes

5.2.2 Méthodes

5.2.2.1. Mesure de la solubilité

La solubilité du saccharose dans l'eau distillée a été mesurée dans l'intervalle de température [15-70] °C, en utilisant une méthode polytherme [20].

Trois béchers similaires à double enveloppe (Julabo MH), scellés, avec un contrôle de la température, ont été utilisés. Dix millilitres d'eau distillée sont placés dans les béchers avec un excès de saccharose, munis d'un barreau magnétique pour assurer une bonne agitation. Pour s'assurer que l'équilibre solide-liquide est atteint, les solutions sont agitées pendant plus de 24 h. L'excès de matière solide (saccharose) non dissous est séparé de la solution saturée. La concentration des échantillons est alors déterminée à l'aide d'un réfractomètre (Mettler Toledo RE 40 réfractomètre) en utilisant une courbe d'étalonnage réalisée au préalable avec des fractions massiques connues.

5.2.2.2. Mesure de largeur de la LZM du produit d'enrobage

Des solutions aqueuses de saccharose à différentes concentrations ont été utilisées pour déterminer le point de nucléation et de solubilité du système. Ces derniers sont détectés par les changements de turbidité dans les solutions provoqués par des variations de température.



Figure 5.3 : Turbidimétrie (ITA instruments KG Hettenthal)

Pour réaliser l'expérience, une solution aqueuse de saccharose (de concentration connue) est introduite dans un épi-tube en verre. Ce dernier est placé dans la cellule d'une station de réaction dont le couvercle est équipé d'une sonde de turbidité IR et d'une sonde de température.

Les solutions sont chauffées à 10 K au-dessus de la température de solubilité pour assurer l'homogénéité des solutions, puis refroidis lentement à vitesse constante. Au bout de 20 min environ, ils sont chauffés, à nouveau, jusqu'à la température initiale de la solution. Les mélanges binaires, agités à 250 tr / min, sont refroidis et chauffés avec la même vitesse (0,1 K / min). La station de réaction est contrôlée par le logiciel STEM Integrity 10. Chaque expérience est répétée au moins deux fois. La courbe de transmission en fonction de la température donne des informations claires sur les points de nucléation et de solubilité comme l'illustre la Figure 5.4.

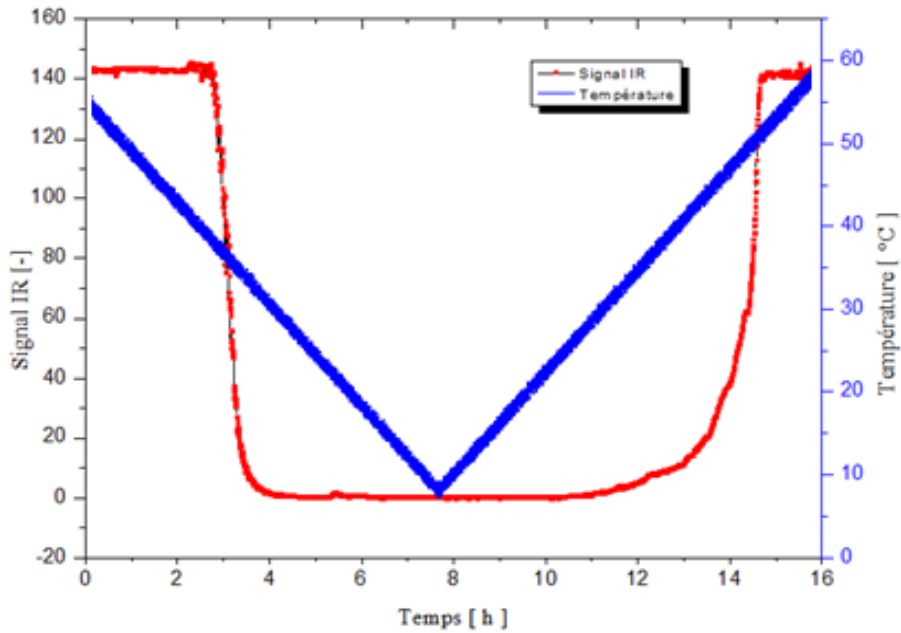


Figure 5.4 : Signal de turbidité en fonction de la température

5.2.2.3. Mesure de viscosité

La viscosité des solutions aqueuses de saccharose a été mesurée en fonction de la température pour différentes concentrations de saturation allant de 67,83 à 76,72% en poids. Ensuite, pour une concentration à saturation particulière, correspondant à 72,36% en poids et à 50 °C, la viscosité a été déterminée en fonction de la température pour différents degrés de sous-refroidissement à l'aide d'un dispositif HAAKE Viscotester VT550. Tous les échantillons ont été soumis à la même vitesse de cisaillement de 100 m^{-1} .

5.2.2.4. Mesure de la tension superficielle et de l'angle de contact

La tension superficielle du produit de revêtement a été mesurée, pour différentes solutions sursaturées de saccharose, à un degré de sous-refroidissement ($\Delta T = 10 \text{ K}$) en utilisant un tensiomètre numérique (K10ST KRUSS GmbH). La méthode de la goutte est une technique optique, dans laquelle une gouttelette d'une solution sursaturée de tension superficielle connue (σ) est placée sur la surface d'un solide (ici le comprimé nu), comme illustré sur la Figure 5.5.

L'angle de contact (θ) est obtenu en traçant la tangente le long du bord où la gouttelette de liquide, les phases gazeuse et solide se rencontrent à l'aide d'une caméra. Les perles en verre ont été utilisées également comme semences hétérogènes, pour examiner l'effet des propriétés de surface (tension superficielle et angle de contact) sur le processus d'enrobage, donc sur la nucléation de surface, la vitesse de croissance et la morphologie cristalline.

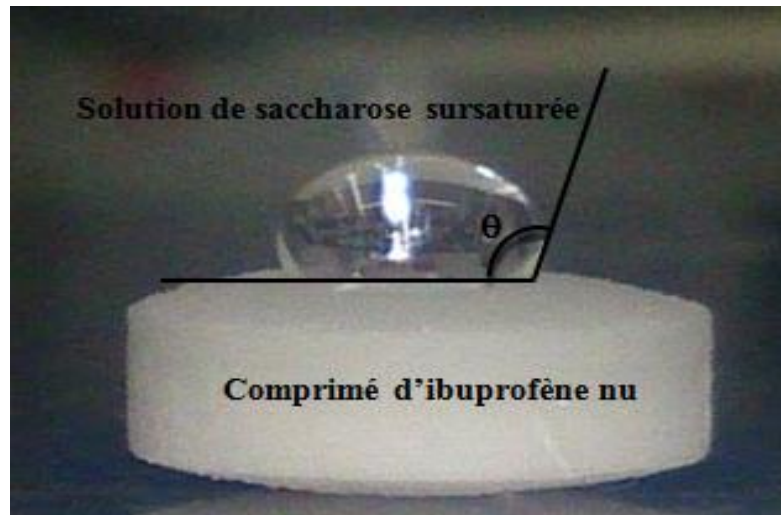


Figure 5.5 : Principe de mesure de l'angle de contact entre une goutte de solution sursaturée de saccharose et un comprimé d'ibuprofène nu

5.2.2.6. Montage expérimental d'enrobage par cristallisation batch par refroidissement

Pour étudier la faisabilité de nouvelle technologie d'enrobage par cristallisation sur des comprimés nus, le montage expérimental utilisé dans cette étude est schématisé sur la Figure 5.6. Il se compose d'un cristalliseur double enveloppe (100 ml), d'un bain thermostaté programmable, d'un agitateur de dimension de 4 cmx1 cm et d'un tamis pour la séparation des comprimés enrobés de la solution mère (solution de revêtement).

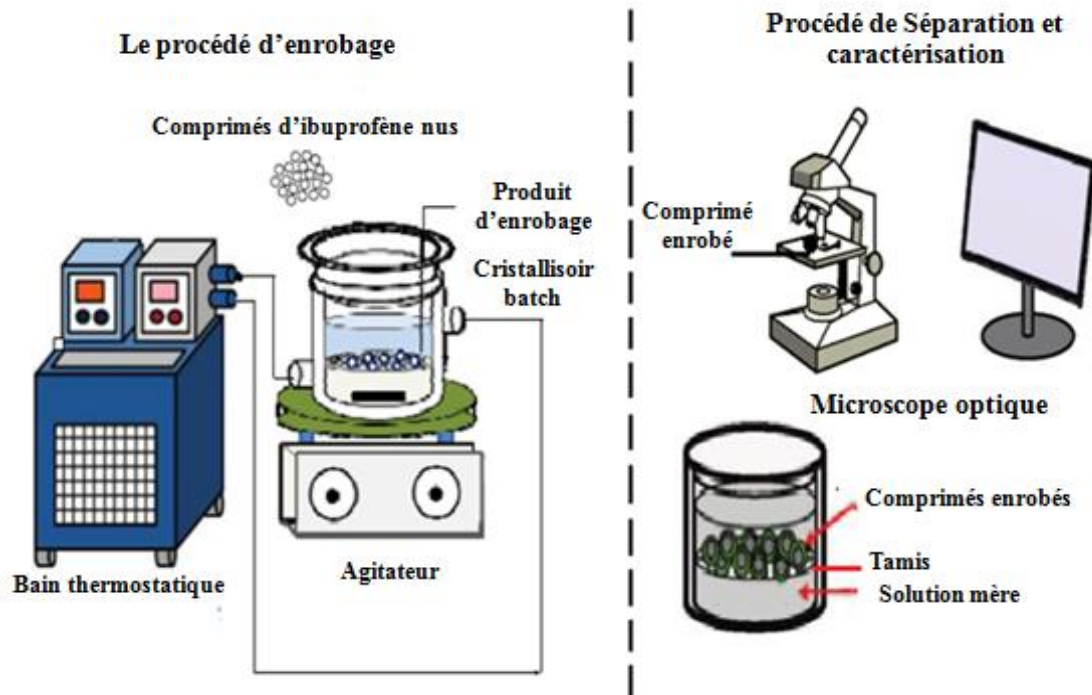


Figure 5.6 : Schéma du montage expérimental d'enrobage par cristallisation en solution

La solution d'enrobage a été préparée dans le cristalliseur et chauffée jusqu'à la température de saturation jusqu'à dissolution complète du saccharose dans l'eau. La solution homogène a été refroidie à l'aide d'un thermostat programmable à une vitesse de refroidissement de 0,1 K / min jusqu'à atteindre la température de sursaturation désirée. Ensuite, deux comprimés nus d'ibuprofène, utilisés comme semences hétérogènes, sont introduits dans la solution de saccharose sursaturée dans un intervalle bien déterminé de viscosité (viscosité optimale).

Lors du refroidissement, des germes de saccharose sont générés sur la surface des comprimés nus et se mettent ensuite à croître sur leur surface. A la fin du procédé, les comprimés d'ibuprofène enrobés sont séparés de la solution mère grâce un tamis.

Des images de microscopie optique ont été utilisées pour suivre l'évolution de la couche d'enrobage, en termes d'épaisseur et de morphologie en fonction du temps de rétention. Cette même technique a été utilisée pour observer la morphologie de surface des semences (comprimés nus et perles en verre).

Par ailleurs, la morphologie de la surface externe des comprimés enrobés a été observée par microscopie électronique à balayage (MEB).

Le procédé d'enrobage a été réalisé sous différentes conditions opératoires incluant la concentration des solutions de saccharose, leur viscosité, les propriétés de surface des particules d'ensemencement, le degré de sous-refroidissement et le temps de rétention. Ces conditions opératoires sont résumées dans le Tableau 5.2.

Tableau 5.2 : Conditions opératoires d'enrobage des comprimés d'ibuprofène

Conditions expérimentales	
Solvant	eau distillée
Produit d'enrobage	Saccharose
Semences hétérogènes	comprimés d'ibuprofène, perles en verre
Température de solubilité (°C)	(15-70)
Vitesse d'agitation (tr/min)	200
Intervalle de viscosité (mPas.s)	[101,11 - 473,23]
Vitesse de refroidissement (K/min)	0,1
Degré de sous refroidissement (ΔT) (°C)	[5-20]
Concentration (% pds)	[67,83 - 74,39]
Temps de rétention (min)	10 – 180

5.3. Résultats et discussions

5.3.1. Solubilité de solution d'enrobage

La solubilité expérimentale des solutions aqueuses de saccharose ont été déterminées au moyen d'un réfractomètre.

La courbe d'étalonnage du saccharose obtenue à 45 °C admet pour équation linéaire :

$$IR = 0,205 C + 1,31483 \quad 5.1$$

C : fraction massique du saccharose dans l'eau

IR : indice de réfraction

La solubilité expérimentale des solutions aqueuses de saccharose mesurée à différentes températures est représentée sur la Figure 5.7. Elle montre un bon accord avec les valeurs

de la littérature [18]. Le saccharose est très soluble dans l'eau et sa solubilité augmente avec la température.

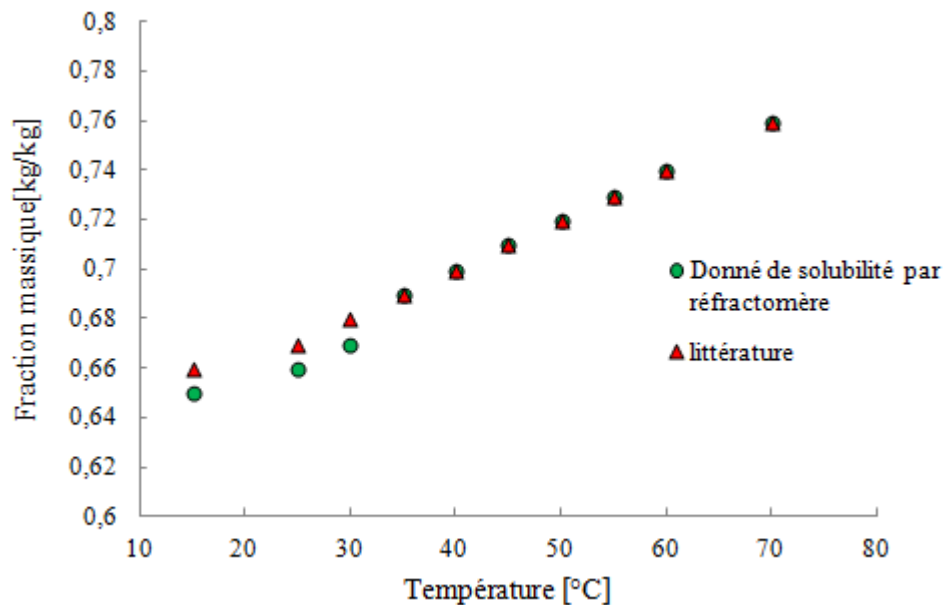


Figure 5.7 : Solubilité du saccharose en fonction de la température par réfractométrie

5.3.2. Largeur de la zone métastable de la solution d'enrobage

La largeur de la zone métastable (LZM) des solutions saccharose-eau, a été déterminée à une vitesse de refroidissement de 0,1 K / min. Cette zone dépend de la concentration de la solution, de la vitesse d'agitation et de la vitesse de refroidissement. Comme on peut le voir sur la Figure 5.8, elle est proportionnelle à la concentration de la solution. Ainsi, une LZM étroite a été observée pour le saccharose à faibles concentrations et une LZM large à concentrations élevées dans des conditions similaires. La limite de la LZM du système binaire saccharose-eau est, par ailleurs, directement proportionnelle à l'augmentation de la température. Par conséquent, la LZM du saccharose est influencée par un certain nombre des paramètres incluant la température de saturation, la vitesse de génération de la sursaturation, les impuretés (présence ou non de semences), l'agitation et l'historique de la solution [20]. Les paramètres du procédé d'enrobage sont décidés par la LZM. Il est donc très important de bien caractériser cette dernière par la méthode de turbidité selon un ensemble spécifique de conditions

opératoires, car elle est étroitement liée aux conditions finales d'enrobage des comprimés par cristallisation.

Une LZM suffisamment large constitue un paramètre important pour réaliser un bon enrobage des comprimés nus par cristallisation. En effet, dans ce cas, la nucléation qui se produit à la surface des semences et la vitesse de croissance peuvent être facilement contrôlées.

Le choix des paramètres expérimentaux a conduit à une concentration de saccharose en termes de fraction massique allant de (0,6783 à 0,7439 g / g). Une concentration à saturation de saccharose supérieure à 0,7439 g / g, correspond à des températures élevées qui peuvent affecter la surface du comprimé. Une telle solution a également une LZM étroite qui peut influencer le contrôle de la vitesse de croissance.

Une concentration inférieure à 0,6783 g / g conduit à une solution très visqueuse.

La viscosité à la température de saturation est de 157,87 mPa.s, ce qui réduit le coefficient de diffusion dans la solution de saccharose et par conséquent la cristallisation. Il est bien connu que le coefficient de diffusion est inversement proportionnel à la viscosité. Ces résultats montrent que la LZM du saccharose diminue avec la viscosité de la solution et est proportionnel à la température ou à la concentration.

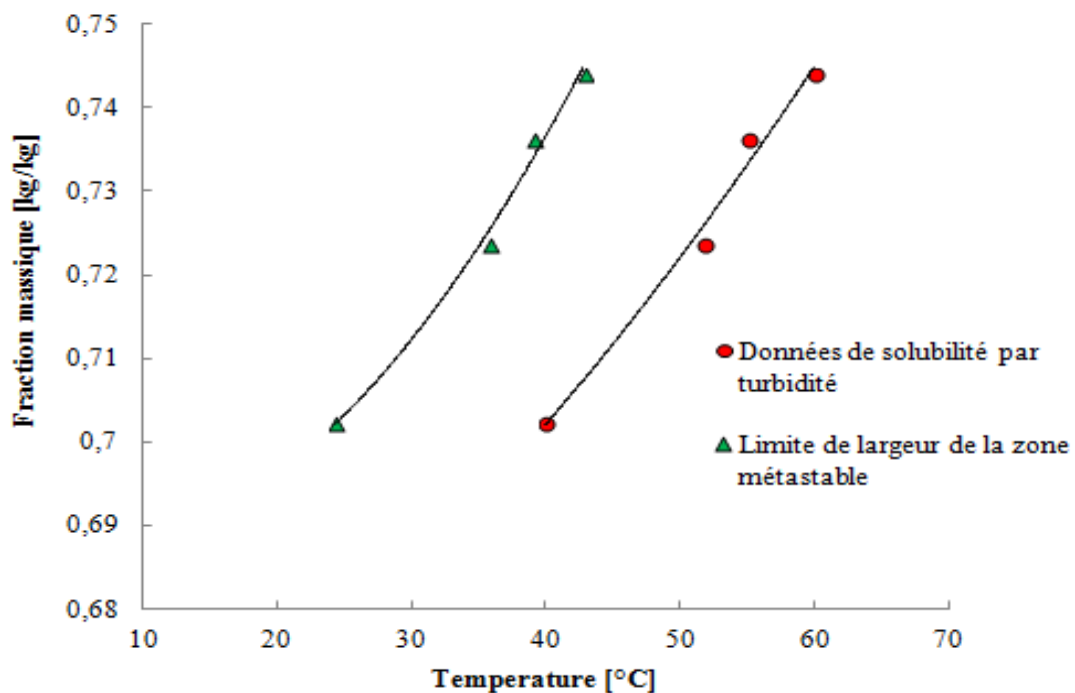


Figure 5.8 : largeur de la zone métastable du système binaire saccharose-eau en fonction de la température par turbidimétrie (vitesse d'agitation : 250 tr / min, vitesse de refroidissement et de chauffage : 0,1 K / min)

5.3.3. Etude paramétrique des conditions opératoires

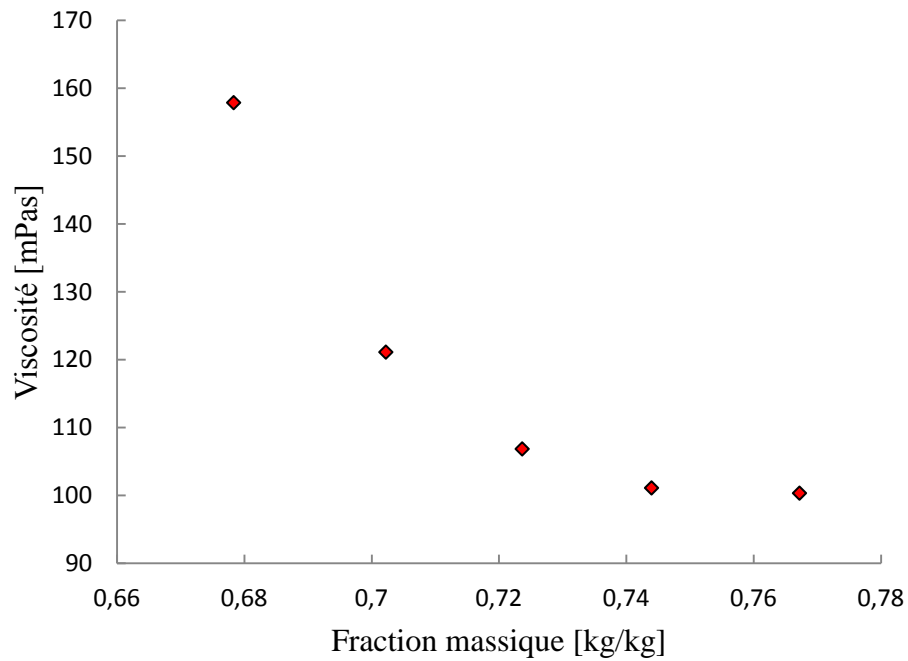
5.3.3.1. Effet de la viscosité du produit d'enrobage

La viscosité du système saccharose-eau a été mesurée à différentes températures de saturation (concentrations à saturation) en fonction de la température. Les courbes de la figure 5.9 montrent la variation de la viscosité à une température de saturation à 50 °C (concentration à saturation 72,36% en pds) de saccharose à différents degrés de sous-refroidissement. En raison de la nature newtonienne de la solution de saccharose, les mesures ont été effectuées à une vitesse de cisaillement constante (100 min^{-1}).

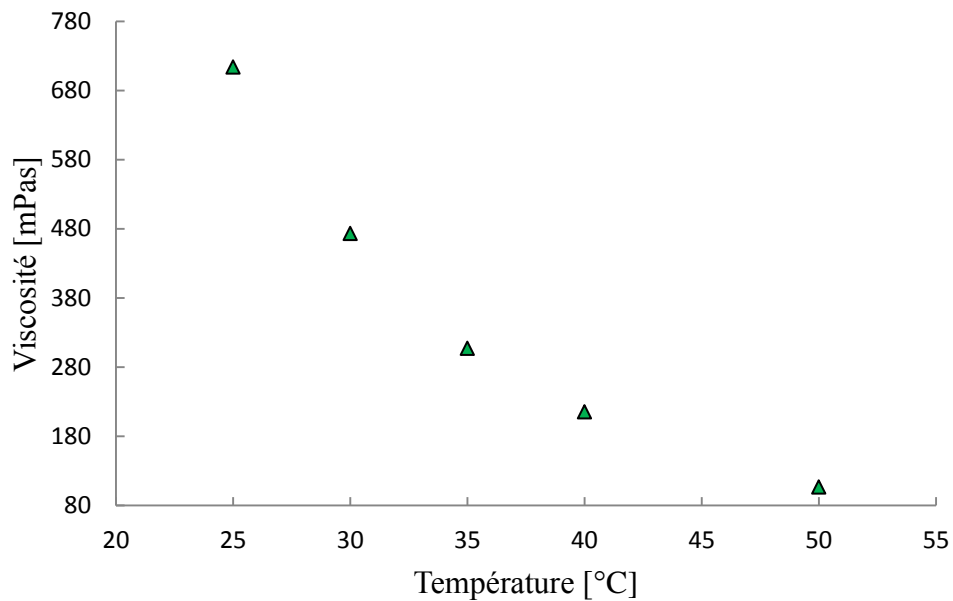
Contrairement à d'autres solutions de sucre, pour lesquelles la viscosité augmente lorsque la solubilité augmente ; pour le saccharose, la viscosité des solutions saturées diminue lorsque la solubilité augmente. Ceci peut être observé sur la Figure 5.9 (a). De plus, la Figure 5.9 (b) montre que la viscosité du saccharose augmente avec le degré de sous-refroidissement. Bensouissi et *al.* [17] ont interprété cette différence par rapport aux autres sucres par la conformation du saccharose dans les solutions concentrées ainsi que ses interactions avec l'eau. En effet, le saccharose adopte dans de telles solutions une conformation moléculaire avec des liaisons hydrogène intramoléculaires [18,19]. En outre, une faible solubilité du saccharose implique une viscosité à saturation élevée qui inhibe la diffusion dans la solution. Lorsque la viscosité de la solution saturée de saccharose dépasse une valeur limite de 473,23 mPa.s, la vitesse de croissance est inhibée et la cristallisation également.

Dans ce procédé d'enrobage par cristallisation utilisant la solution de saccharose, l'augmentation de la sursaturation (force motrice de la cristallisation) favorise la croissance cristalline tandis que l'augmentation de la viscosité tend à l'inhiber [21]. Mais travailler aussi à faible viscosité et donc à température élevée (Figure 5.9) conduirait à la dissolution des comprimés nus d'ibuprofène en raison de leur composants hydrosolubles tels que l'amidon de maïs et le glycolate d'amidon sodique. En raison de la viscosité, du temps de rétention et de la tension interfaciale, les comprimés d'ibuprofène nus seraient dissous avant que le phénomène de cristallisation n'ait lieu. Les expériences réalisées ont

montré que le procédé est possible pour une viscosité de la solution allant de 101,11 à 473,23 mPa.s. En effet, pour des viscosités inférieures à 101,11 mPa.s, les comprimés nus ont été dissouts.



(a)



(b)

Figure 5.9 : Viscosité des solutions de saccharose saturées en fonction de la température (vitesse de cisaillement : 100 min⁻¹ ; vitesse de refroidissement : de 0,1 K / min). (a)

viscosité des solutions saturées de saccharose différentes concentrations de saturation ;
(b) Viscosité des solutions de saccharose sursaturées fonction de la température pour différents degrés de sous – refroidissement à partir de la concentration de saturation à 50 °C

5.3.3.2. Effet des propriétés de surface

La vitesse de croissance et la nucléation de surface sont des paramètres importants pour la formation de comprimés enrobés uniformes et cristallins par cristallisation par refroidissement. La nucléation de surface dépend de divers paramètres tels que la tension superficielle de la solution sursaturée et les caractéristiques de surface des semences utilisées (angle de contact).

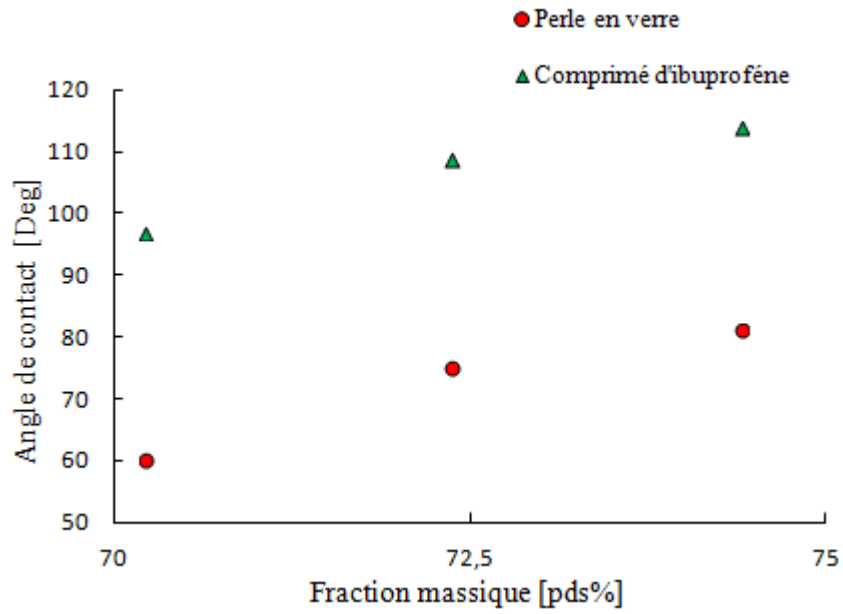
La nucléation de surface peut être initialisée par le contact avec des surfaces solides (nucléation secondaire). Le début de la nucléation est caractérisé par les interactions entre le liquide et la surface solide des semences hétérogènes utilisé, donc l'angle de contact entre le saccharose sursaturé et la surface du comprimé nu.

L'angle de contact dépend de la tension superficielle du produit d'enrobage et des comprimés nus, la tension interfaciale entre la solution de saccharose et les comprimés à enrobé sont également influencées par la rugosité des semences utilisées.

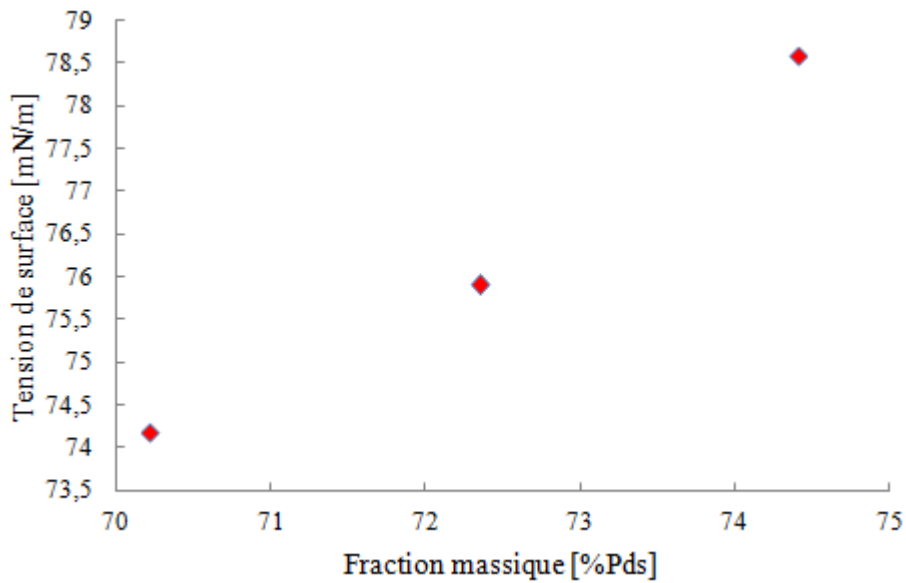
Les caractéristiques de surface des semences ont un effet sur la nucléation de surface, la vitesse de croissance et la morphologie du revêtement.

Pour étudier l'effet de l'angle de contact et la tension superficielle sur la nucléation de surface, le taux de croissance et la morphologie de surface d'enrobage, deux caractéristiques de surface différentes sont utilisées, des comprimés nus d'ibuprofène et des perles en verre de forme sphérique.

L'angle de contact ($\theta = 75^\circ$) est faible quand la surface du substrat est lisse (surface des perles en verre). La rugosité des comprimés nus donne un grand angle de contact ($\theta = 109^\circ$) et une tension de surface du saccharose de 75mN /m, comme le montre la Figure 5.10 (a). L'augmentation de la tension de surface avec l'augmentation de la concentration est représentée dans la Figure 5.10 (b).



(a)



(b)

Figure 5.10 : Angle de contact et tension superficielle pour différentes concentration à sursaturations de saccharose. (a) Angle de contact à différentes caractéristiques de surface, (b) Tension de surface de solutions sursaturées de saccharose à un degré de sous-refroidissement de 10 K

Normalement, la morphologie de la surface de revêtement est influencée par les caractéristiques de surface des semences hétérogènes. Les Figures 5.11 (a-1) et (b-1) montrent les images au microscope de semences enrobées (comprimés nus d'ibuprofène et perles sphériques en verre) à un temps de rétention de 60 min. Comme on peut le voir, peu des germes sont présents sur la surface lisse des perles sphériques en verre, alors qu'un grand nombre de germes (nuclei) se sont agglomérés sur la surface rugueuse des comprimés nus d'ibuprofène. Ce résultat montre que la nucléation de surface pourrait être améliorée par un grand angle de contact et une surface rugueuse des particules de semences. Par ailleurs, la Figure 5.11 (a-2) montre que la morphologie du cristal augmente en fonction du temps de rétention. Comme on peut voir sur la Figure 5.11 (b-2), il n'y a pas de grande différence dans la morphologie cristalline sur les perles en verre (surface lisse) à 180 min et 120 min. A partir de ces résultats, on peut conclure que l'angle de contact (caractéristiques de surface des semences, tension de surface) a un grand effet sur la morphologie de surface et la vitesse de croissance.

Le taux de croissance G est l'évolution de l'épaisseur d'enrobage L sur les semences hétérogènes utilisées par le temps Δt :

$$G = \frac{\Delta L}{\Delta t} = K_g \Delta C^g \quad 5.2$$

Où K_g est le coefficient de croissance cristalline, ΔC est la sursaturation et g est l'ordre de la vitesse de croissance des cristaux. Ici, l'augmentation de l'épaisseur est mesurée par des images au microscope optique.

Sur la Figure 5.11, les effets des caractéristiques de surface sont représentés par rapport à la vitesse de croissance. L'angle de contact augmente quand la surface des semences utilisées devient plus rugueuse. Les vitesses de croissance des cristaux, sur la surface des comprimés d'ibuprofène ayant un angle de contact élevé, sont plus importantes que celles sur la surface des perles en verre, avec un angle de contact plus faible.

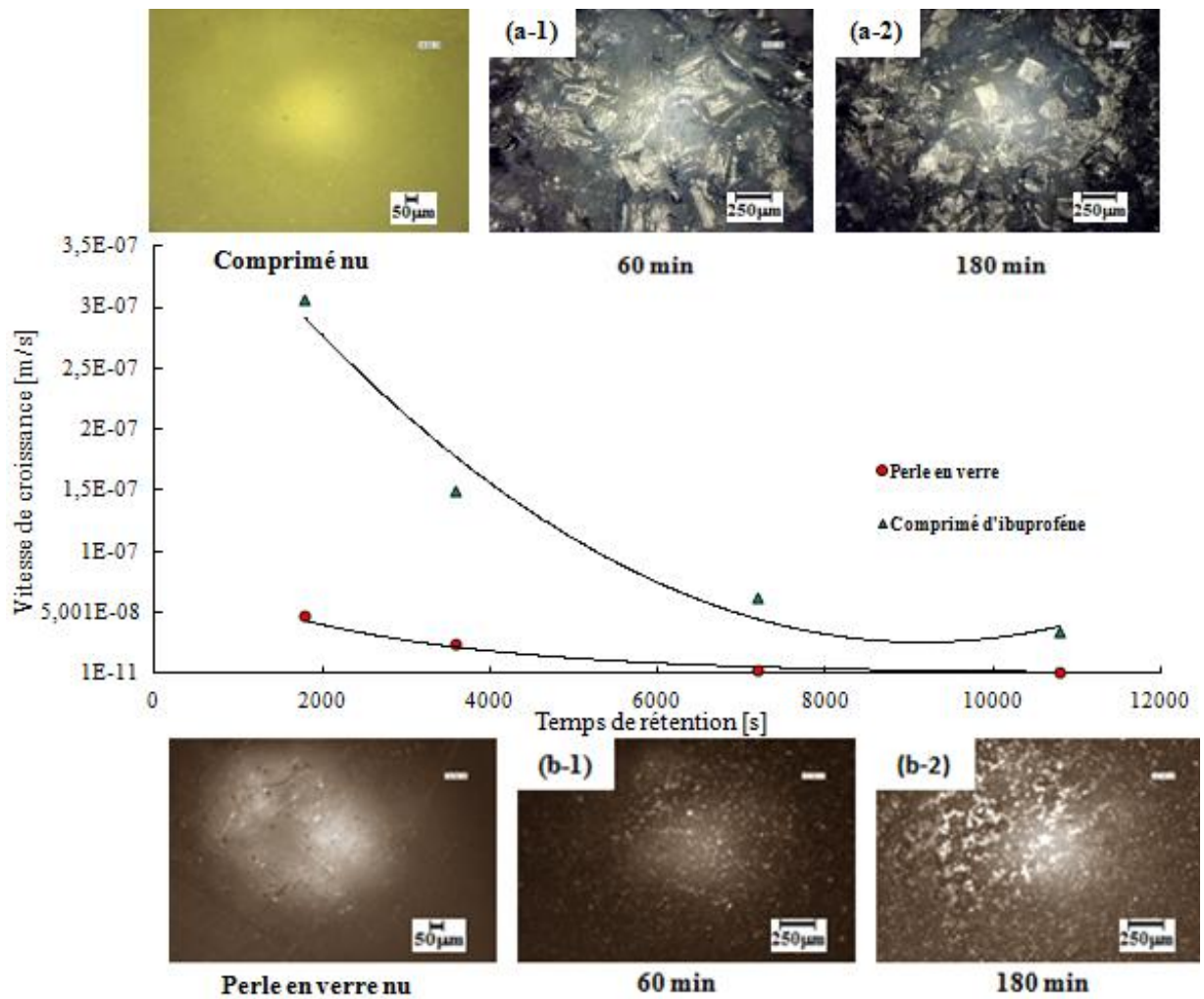


Figure 5.11 : Vitesses de croissance et morphologies de la surface d'enrobage des particules de semences, (a) comprimé d'ibuprofène enrobé, (b) perle en verre enrobées, dans les conditions opératoires optimales (Concentration du produit d'enrobage : 72,36% en pds, degré de refroidissement 10 K, vitesse d'agitation 200 tr/min, temps de rétention 180 min)

5.3.3.3. Effet de la concentration

La qualité du revêtement par cristallisation des comprimés est également affectée par la concentration des solutions de sucre et le degré de sous-refroidissement.

Les vitesses de croissance à différentes concentrations de saccharose sont présentées sur la Figure 5.12. On y note que la vitesse de croissance diminue lorsque le temps de rétention augmente et ce pour n'importe quelle concentration en saccharose. Par ailleurs, on note que les valeurs de la vitesse de croissance augmentent lorsque la

concentration du saccharose augmente de 67,83 à 72,36% en poids, probablement parce que la viscosité diminue et que la diffusion augmente.

En revanche, pour la concentration correspondant à 74,39% en poids, la vitesse de croissance commence à diminuer. Ceci s'explique par le fait que, à une concentration trop élevée, le nombre de germes (nuclei) généré en solution, c'est-à-dire au sein du cristalliseur, est plus important que celui-généré sur la surface des particules de semence.

Kim *et al.* [10] et Lee [21] ont rapporté que la LZM est faible à des concentrations élevées de saccharose (environ de 74,39% en pourcentage massique), alors la possibilité de nucléation sur la surface de la particule de semence est faible à de faibles concentrations (environ de 67,83% en pourcentage massique).

Les différents résultats observés dans cette étude suggèrent que la cinétique de croissance cristalline du saccharose sur la surface des comprimés nus d'ibuprofène dépend de la composition du saccharose, des caractéristiques de surface des semences utilisées et du degré de sous-refroidissement.

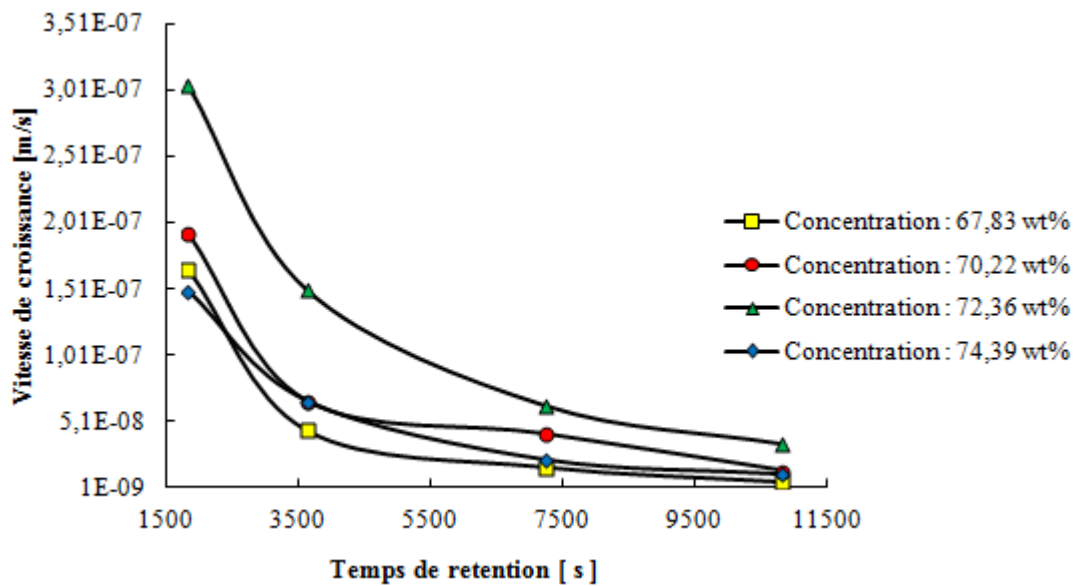


Figure 5.12 : Vitesse de croissance du saccharose sur des comprimés nus d'ibuprofène en fonction du temps de rétention à différentes concentrations

5.3.3.4. Effet de degré de sous-refroidissement

La Figure 5.13 montre l'effet du degré de sous-refroidissement sur la vitesse de croissance, dans les mêmes conditions, à différents temps de rétention. Le taux de

croissance augmente lorsque le degré de sous-refroidissement passe de 5 à 10 K, probablement en raison d'une augmentation de la sursaturation (force motrice). Une diminution de la vitesse de croissance a été observée lorsque le degré de sous-refroidissement atteint 15 K. En effet, un degré de sous-refroidissement trop élevé ($\Delta T > 10$ K) génère un nombre élevé de germes (nuclei) spontanés dans le cristalliseur, plutôt que sur la surface des comprimés nus d'ibuprofène, conduisant ainsi à une diminution de la vitesse de croissance. On donc peut conclure que la couche d'enrobage la plus épaisse est obtenue avec une faible vitesse de croissance si le temps de rétention est prolongé, tandis que l'augmentation de l'épaisseur d'enrobage réduit la vitesse de croissance.

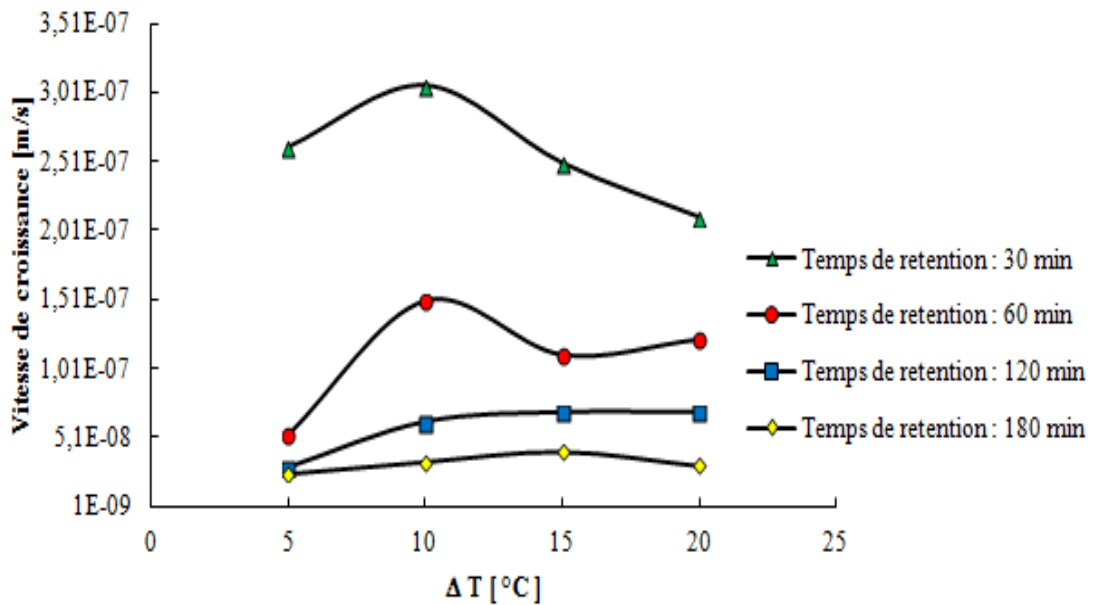


Figure 5.13 : Vitesse de croissance du saccharose sur des comprimés nus d'ibuprofène en fonction du temps de rétention à différents degrés de sous-refroidissement

5.3.3.5. Effet de la vitesse d'agitation

La vitesse d'agitation influe sur la croissance des cristaux et peut donc affecter la qualité du revêtement. La vitesse d'agitation optimale a été déterminée à 200 tr / min. Si elle est inférieure à cette valeur, les comprimés d'ibuprofène nus restent au fond de la solution d'enrobage, si elle lui est supérieure la surface des comprimés est fragmentée par l'agitateur.

5.3.4. Cinétique de croissance cristalline sur la surface du comprimé d'ibuprofène

La figure 5.14 montre les variations de la vitesse de croissance sur la surface de comprimés nus en fonction de la sursaturation absolue des solutions de saccharose. L'excès de soluté dans le liquide, exprimé par la sursaturation ΔC , peut être déposé sur la surface de comprimés nus et est représenté par la quantité de saccharose sec sur cette surface (échantillon revêtu). Ce revêtement peut être récupéré en grattant légèrement les comprimés sur les surfaces supérieure et inférieure.

La sursaturation ΔC a été mesurée à l'aide d'un réfractomètre en utilisant la relation linéaire :

$$RI = 1,554 C + 1,3321 \quad 5.3$$

L'étalonnage a été réalisé avec une solution aqueuse de saccharose contenant entre 0 et 20% en poids.

La vitesse de croissance, à la surface des comprimés utilisés, augmente lorsque la sursaturation augmente. L'équation 5.2 de la vitesse de croissance en fonction de la sursaturation exprimée en termes de log népérien peut-être réécrite sous la forme :

$$\ln G = g \ln \Delta C + \ln K_g \quad 5.4$$

La représentation graphique donnant $\ln G$ en fonction de $\ln \Delta C$ à partir de l'équation 5.4 permet d'obtenir la pente correspondant à l'ordre de croissance $g = 1,0634$ et l'ordonnée à l'origine qui fournit la constante cinétique de croissance cristalline $K_g = 1,05 \times 10^{-4}$. En conséquence, l'expression de la vitesse de croissance cristalline en fonction la sursaturation est donnée par l'équation suivante :

$$G = (1,05 \times 10^{-4}) \Delta C^{1,0634} \quad 5.5$$

L'ordre de croissance obtenue sur la surface des comprimés nus [101,11 - 473,23] est plus faible que celui des cristaux croissant librement au sein de la solution dans le cristalliseur, qui est d'environ 5,7 [13]. L'une des raisons est qu'un nombre élevé de nuclei ou de germes ne sont pas produits sur la surface des comprimés (particules de semence) mais plutôt dans le cœur de la solution. La deuxième raison est que la croissance sur les

comprimés nus s'effectue dans une seule direction, tandis que celle des germes en solution peut se développer dans toutes les directions [13].

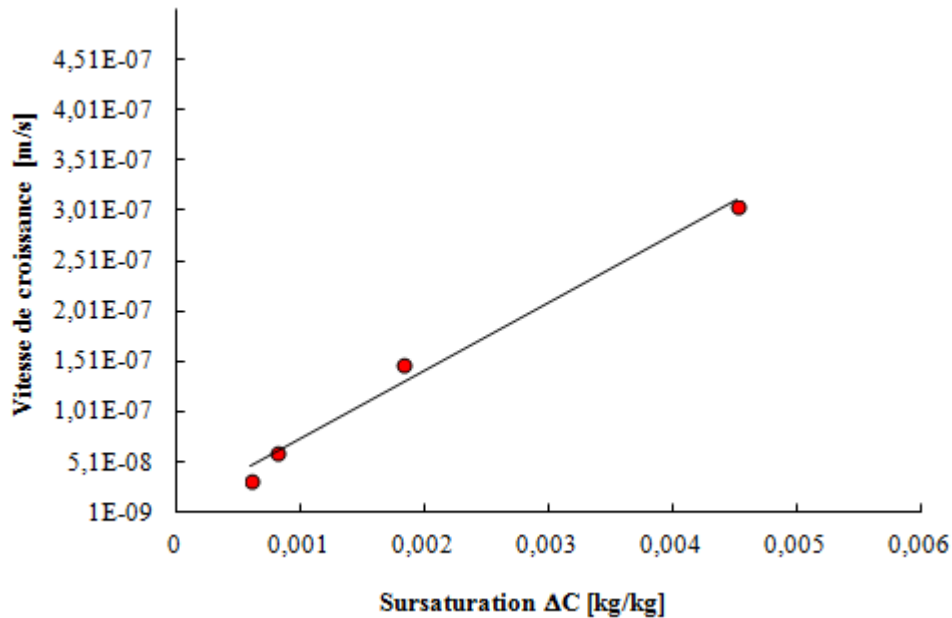


Figure 5.14 : Vitesse de croissance sur la surface d'un comprimé nu d'ibuprofène en fonction de la sursaturation absolue de saccharose

Pour contrôler le temps de dissolution d'une substance médicamenteuse dans l'estomac, l'épaisseur et l'uniformité d'un revêtement constituent les paramètres les plus importants. Aussi, des images microscopiques de la morphologie des cristaux de saccharose sur la surface des comprimés nus d'ibuprofène ont été prises à différents temps de rétention et sont données en figure 5.15. Au bout d'un temps de rétention de 10 min, la nucléation commence à se produire sur la surface des semences utilisées comme illustré sur la figure 5.15 (a). Ensuite, à partir du temps de rétention de 30 min la croissance cristalline s'effectue progressivement, couche après couche jusqu'au temps de rétention correspondant à 180 min. A cet instant-là, la morphologie des cristaux devient complètement uniforme et cristalline comme le montre la figure 5.15 (f) Au-delà de ce temps de rétention de 180 min, la morphologie du cristal ne change plus, mais l'épaisseur du revêtement augmente. La Figure 5.15 (g) montre une surface de revêtement formé par cristallisation uniforme, cristalline et très compacte.

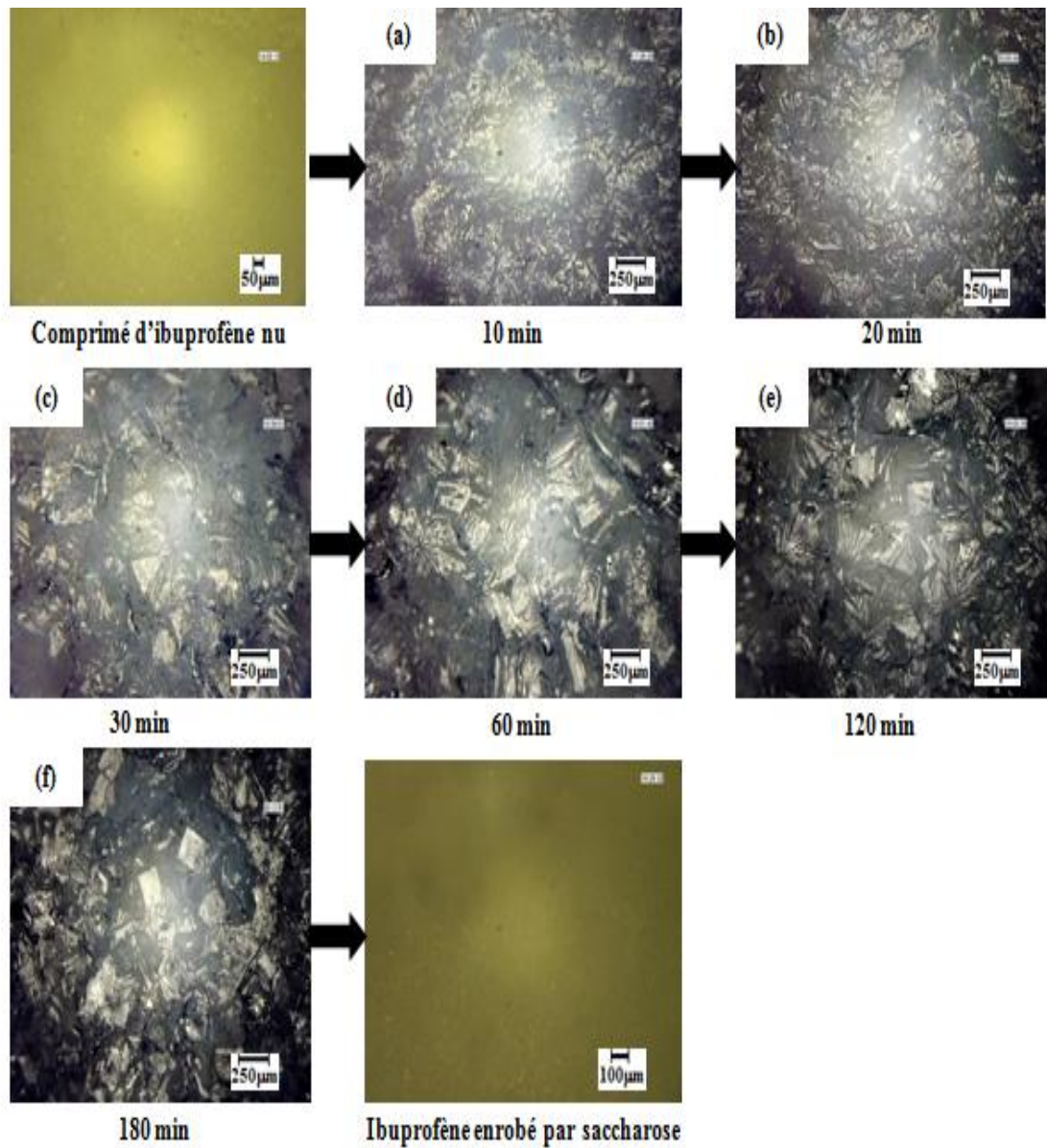


Figure 5.15 : Images microscopiques de la surface enrobée en fonction du temps de rétention dans les conditions opératoire optimales

Les conditions optimales pour réaliser l'enrobage des comprimés d'ibuprofène par un procédé de cristallisation en solution sont donc les suivants :

- concentration du produit d'enrobage 72,36% en poids
- degré de sous-refroidissement 10 K
- vitesse d'agitation 200 tr / min
- temps de rétention 180 min.

La faisabilité de ce procédé a été prouvée par l'épaisseur et la morphologie de la surface externe du revêtement. Comme le montre la Figure 5.16 (a), la morphologie de surface externe de l'enrobage formé est uniforme et très compacte. Sur la figure 5.16 (b), on peut clairement distinguer le comprimé nu de la nouvelle couche d'enrobage formé. La croissance cristalline s'effectue dans une seule direction et, comme le montre la Figure 5.16 (c), la morphologie de la surface ne présente ni fissuration ni craquage.

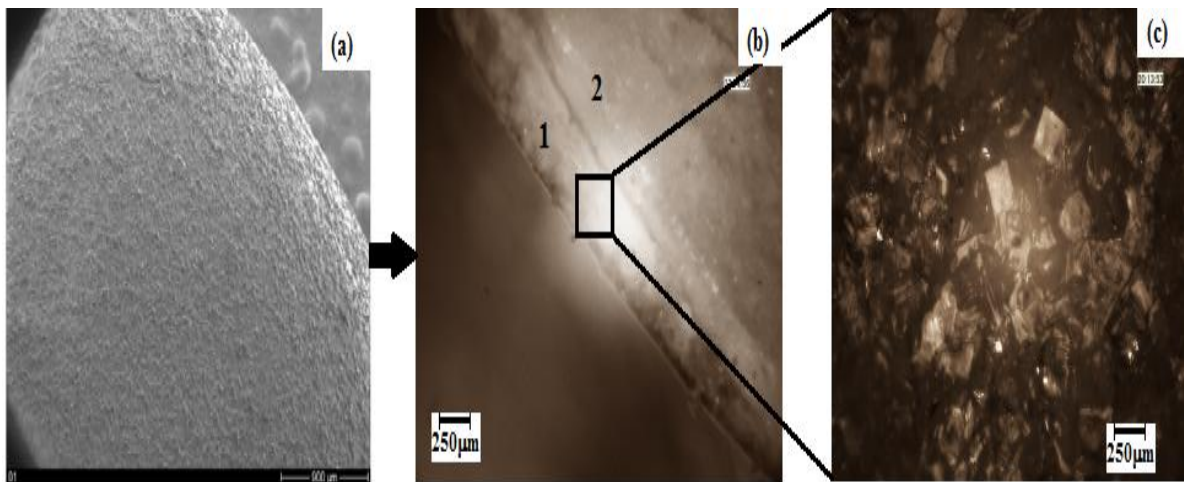


Figure 5.16 : (a) image MEB de la morphologie de surface externe finale d'un comprimé d'ibuprofène enrobé ; (b) image microscopique d'une section transversale d'ibuprofène enrobé : (b1) épaisseur d'enrobage, et (b2) section transversale de l'ibuprofène nu; (c) image microscopique de la morphologie cristalline de la surface enrobée

5.4. Conclusion

Nous avons démontré, dans ce travail, que les comprimés d'ibuprofène nus pouvaient être enrobés par un procédé de cristallisation en solution. Ce dernier consiste à refroidir une solution aqueuse de saccharose, considéré comme produit de revêtement, dans laquelle sont introduits les comprimés d'ibuprofène. L'enrobage résultant est cristallin, uniforme et sans fissures. L'étude de la solubilité et de la LZM du saccharose dans l'eau, nous a permis de constater qu'à faible viscosité des solutions aqueuses de saccharose, les comprimés d'ibuprofène nus se dissolvaient. Ceci, en raison d'une part, de leurs composants solubles dans l'eau (amidon de maïs et glycolate d'amidon sodique), et d'autre part, de la tension interfaciale et d'un long temps de rétention.

L'étude a, par ailleurs, révélé que le taux de croissance et la morphologie de surface du revêtement sont influencées par l'angle de contact, lui-même dépendant des propriétés de surface des semences utilisées et de la concentration du saccharose. Lorsque l'angle de contact augmente, la croissance des germes à la surface des comprimés devient plus rapide et la morphologie de surface plus uniforme. La vitesse de croissance d'enrobage augmente également avec le degré de sous-refroidissement jusqu'à 10 K, valeur pour laquelle elle atteint une valeur maximale. Elle diminue ensuite généralement au-delà pour des valeurs de sous-refroidissement comprises entre 10 et 15 K.

En fin de compte, les conditions optimales pour ce nouveau procédé, appliqué sur des comprimés nus d'ibuprofène, ont été déterminées expérimentalement et en montrent la faisabilité

Références bibliographiques

- [1] G. Cole, J. Hogan, M. Holton, *Pharmaceutical Coating Technology*, 1st Ed., Taylor & Francis, 1995.
- [2] R.E. Sparks, I.C. Jacobs, N.S. Mason, *Pharmaceutical Unit Operations: Coating*, Taylor & Francis, 2013.
- [3] E. Kleinbach, T. Riede, Coating of solids, *Chem. Eng. Process.* 34 (1995) 329–337.
- [4] Coating of Pharmaceutical Dosage forms, in: *Remingt. Sci. Pract. Pharm.*, 21 st Ed., Lippincott Williams Wilkins, 2005: p. 929.
- [5] H. Kage, T. Takahashi, T. Yoshida, H. Ogura, Y. Matsuno, Coating efficiency of seed particles in a fluidized bed by atomization of a powder suspension, *Powder Technol.* 86 (1996) 243–250. doi:10.1016/0032-5910(95)03066-2.
- [6] Y.L. Lin, T.J. Wang, Y. Jin, Surface characteristics of hydrous silica-coated TiO₂ particles, *Powder Technol.* 123 (2002) 194–198. doi:10.1016/S0032-5910(01)00470-3.
- [7] M. Ruotsalainen, J. Heinämäki, J. Rantanen, J. Yliruusi, Development of an automation system for a tablet coater., *AAPS PharmSciTech.* 3 (2002) E14. doi:10.1208/pt030214.
- [8] K. Jono, H. Ichikawa, M. Miyamoto, Y. Fukumori, A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating, *Powder Technol.* 113 (2000) 269–277. doi:10.1016/S0032-5910(00)00310-7.
- [9] C. Wu, J.W. McGinity, Influence of ibuprofen as a solid-state plasticizer in Eudragit® RS 30 D on the physicochemical properties of coated beads, *AAPS PharmSciTech.* 2 (2001). doi:10.1007/BF02830564.
- [10] J.W. Kim, J. Ulrich, Coating of Pastilles by Crystallization, *Chemie Ing. Tech.* (2003) 719–724.
- [11] J.W. Kim, *Manufacture and characteristics of pastilles and their coating by crystallization process*, Martin Luther University, Halle-Wittenberg, 2003. http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/03/04H037/of_index.htm.
- [12] J.W. Kim, J. Ulrich, Development of a New Coating process in Pharmaceutical Industry by Crystallization, *Eng. Life Sci.* 3 (2003) 121–126. doi:10.1002/elsc.200390014.

- [13] J. Jung, K. Kim, Effect of Supersaturation on the Morphology of Coated Surface in Coating by Solution Crystallization, *Ind. Eng. Chem. Res.* 50 (2011) 3475–3482. doi:10.1021/ie102099a.
- [14] E. Römbach, J. Ulrich, Self-controlled coating process for drugs, *Cryst. Growth Des.* 7 (2007) 1618–1622. doi:10.1021/cg070071a.
- [15] J. Ulrich, A. Schuster, T. Stelzer, Crystalline coats or hollow crystals as tools for product design in pharmaceutical industry, *J. Cryst. Growth.* 362 (2013) 235–237. doi:10.1016/j.jcrysgro.2011.10.060.
- [16] A. Bensouissi, B. Roge, M. Mathlouthi, Effect of conformation and water interactions of sucrose , maltitol , mannitol and xylitol on their metastable zone width and ease of nucleation, *Food Chem.* 122 (2010) 443–446. doi:10.1016/j.foodchem.2009.03.075.
- [17] M. Mathlouthi, X-ray diffraction study of the molecular association in aqueous solutions of D-fructose, D-glucose and sucrose, *Carbohydr. Res.* 91 (1981) 113–123.
- [18] M. Mathlouthi, P. Reiser, *Sucrose: Properties and Applications*, 1 st Ed., Springer Science+Business Media, 1995. doi:10.1007/978-1-4615-2676-6_5.
- [19] T.N.P. Nguyen, Freeze casting a new formulation for fast dissolving tablets or foods, Martin-Luther-University, Halle-Wittenberg, 2015. <https://d-nb.info/107921769X/34>.
- [20] J. Nývlt, Kinetics of nucleation in solutions, *J. Cryst. Growth.* 3–4 (1968) 377–383. doi:10.1016/0022-0248(68)90179-6.
- [21] K.S. Lee, J. Ulrich, Formation of crystalline coatings by solution, in: 18th Int. Symp. Ind. Cryst., 2011: pp. 1–4. www.aidic.it/isic18/webpapers/106Lee.pdf.

CHAPITRE VI

Fabrication de comprimés d'ibuprofène par enrobage in situ

Fabrication de comprimés d'ibuprofène par enrobage in situ

Sommaire

6.1. Introduction.....	136
6.2. Produits et procédure expérimentale.....	138
6.2.1. Produits.....	138
6.2.1.1. Polyéthylène Glycol 6000	138
6.2.1.2. Ibuprofène.....	139
6.2.2. Procédure expérimentale	140
6.2.2.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	140
6.2.2.2. Stabilité thermique.....	141
6.2.2.3. Mesure de viscosité	142
6.2.2.4. Procédé de pastillation pour la production de comprimés enrobés	143
6.2.2.5. Initiation contrôlée de la nucléation	145
6.2.2.6. Dosage de l'ibuprofène dans la couche d'enrobage par spectroscopie UV / vis	146
6.3. Résultats et Discussions	147
6.3.1. Diagramme de phase	147
6.3.3. Stabilité thermique	149

6.3.4. Etude paramétrique des conditions opératoires.....	150
6.3.4.1. Effet de la viscosité.....	150
6.3.4.2. Effet de la nucléation induite sur les caractéristiques des pastilles	154
6.3.4.3. Effet de la température de la plaque de refroidissement sur la séparation de phase	156
6.3.5. Croissance cristalline à la surface des pastilles pendant la cristallisation de la masse fondue	159
6.3.6. Analyse du revêtement	161
6.4. Conclusion	163
Références bibliographiques	165

6.1. Introduction

Les formes médicamenteuses solides dominent le marché du médicament et se présentent essentiellement sous forme de gélules, de pastilles, de capsules et de comprimés. L'amélioration de ces formes posologiques pharmaceutiques, pour un meilleur système de délivrance des médicaments et la rentabilité (efficacité des coûts), est d'une grande importance dans les techniques de formulation [1]. Les industries pharmaceutiques développent, de plus en plus, de nouvelles technologies pour améliorer l'efficacité thérapeutique, et particulièrement celle des comprimés enrobés qui constituent la forme galénique la plus répandue.

La production de comprimés enrobés nécessite de nombreuses étapes telles que le mélange, la granulation, le séchage, la compression et l'enrobage [2]. Ainsi, la production de comprimés enrobés, souvent associée à une étape supplémentaire dans le procédé de fabrication, conduit à des coûts élevés et à des temps de production longs [3]. Cependant, les comprimés obtenus ne sont pas toujours dans une condition optimale puisqu'ils peuvent présenter une instabilité, une dissolution rapide du principe actif et des problèmes liés au choix des additifs (liants et excipients) tels que les effets secondaires indésirables [4]. Lors du processus d'enrobage par pulvérisation, le plus fréquemment utilisé pour produire des comprimés enrobés, d'autres inconvénients peuvent apparaître. On peut citer parmi ceux-ci des irrégularités dans l'épaisseur du revêtement, des fissures sur la surface et la formation d'enrobages amorphes [5–9].

Récemment, afin de surmonter les limites susmentionnées, mieux contrôler les vitesses de dissolution et améliorer la stabilité des comprimés enrobés, deux nouvelles technologies d'enrobage ont été développées [10,11].

La première concerne l'enrobage par cristallisation en solution par refroidissement [9], la deuxième l'enrobage in situ par cristallisation à l'état fondu [12].

Au cours du développement du procédé de revêtement par cristallisation en solution, Kim et *al.* [13] ont utilisé différents produits d'enrobage, l'isomaltulose ou l'acide ascorbique, pour enrober avec succès des pastilles de bisacodyle produites au préalable. Plus récemment, Mameri et *al.* [14] ont démontré que les comprimés d'ibuprofène nus pouvaient être enrobés par cristallisation par refroidissement en utilisant du saccharose comme enrobant. Les expériences ont donné lieu à une couche d'enrobage uniforme, cristalline et sans fissures.

Les principes, les avantages et les conditions préalables du procédé d'enrobage in situ ont été introduits par Römbach et *al.* [15]. Au cours de leur étude, les auteurs ont utilisé avec succès la technique pour produire des pastilles enrobées par cristallisation d'un mélange fondu d'ibuprofène et de cire de carnauba. Par la suite, Wendt et *al.* [16] ont appliqué le procédé, dans le domaine alimentaire, pour produire des bonbons durs, en utilisant les mélanges polyéthylène glycol-acide benzoïque et xylitol-isomaltulose. Par ailleurs, Abouzeid et *al.* [17] ont mené une étude similaire sur des mélanges sorbitol-ibuprofène et lutrol-ibuprofène.

La technologie d'enrobage in situ combine, en une seule étape, la fabrication des comprimés et leur enrobage. La réduction du nombre d'étapes intervenant durant le processus augmente significativement la rentabilité de l'ensemble du processus de production et fournit un enrobage cristallin avec une vitesse d'administration du principe actif adaptée [1, 17–19].

Au cours de ce processus, l'utilisation d'équipements simples tels que la pastillation directe, permet, en déposant des gouttes de masse fondue sur une surface refroidie, d'obtenir des formes galéniques cristallines (pastilles) [13, 20–22]. La pastillation est optimale lorsque les pastilles produites ont une forme hémisphérique [24]. De plus, la séparation est efficace si le produit de revêtement cristallise en premier tandis que le noyau s'enrichit en mélange eutectique à l'intérieur de la pastille [15].

Les conditions préalables, les plus importantes pour le processus d'enrobage in situ, sont la stabilité du système binaire étudié et l'existence d'un point eutectique dans le diagramme de phase.

Dans un premier temps, une présélection sur la base des travaux de Römbach [12] a été réalisée pour trouver un système à deux composants pouvant être utilisé pour l'application du procédé d'enrobage in situ. Dans ce travail, le choix s'est porté sur le mélange ibuprofène-polyéthylène glycol 6000 (PEG 6000) en vue de produire des comprimés d'ibuprofène enrobés in situ au PEG 6000.

La première étape de cette étude a consisté à effectuer les analyses thermophysiques préliminaires du mélange étudié. Pour s'assurer que le mélange ibuprofène-PEG 6000 possède un point eutectique simple, une analyse thermique par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a été réalisée pour différentes compositions du mélange. Ensuite, comme le système étudié doit être stable dans la plage de température de fusion, une analyse thermogravimétrique du mélange de composition sélectionné a été effectuée.

L'efficacité de la séparation et l'épaisseur du revêtement sont des composantes essentielles pour la qualité de la forme enrobée. A cet effet, ces deux caractéristiques ont été contrôlées et suivies en ligne à travers des images microscopiques en coupe transversale. Ces dernières sont prises, aussitôt la goutte de mélange fondu déposée sur la plaque de refroidissement. Pour vérifier l'efficacité de la séparation des phases, une analyse DSC a également été réalisée sur les pastilles produites.

6.2. Produits et procédure expérimentale

6.2.1. Produits

6.2.1.1. Polyéthylène Glycol 6000

Les polyéthylène-glycols sont des polymères d'oxyde d'éthylène dont la masse moléculaire varie entre 200 et 300000. Leur structure chimique est représentée sur la Figure 6.1.

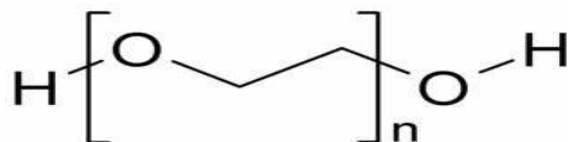


Figure 6. 1 : Structure chimique du polyéthylène glycol

Les polyéthylène-glycols sont souvent utilisés dans la formulation des dispersions car ils présentent une bonne solubilité dans l'eau, combinée à une solubilité correcte dans un bon nombre de solvants organiques. Par ailleurs leur point de fusion est relativement bas (65°C en moyenne) et ils permettent de solubiliser un bon nombre de principes actifs [25].

Le PEG 6000 est le plus largement utilisé pour différentes applications industrielles, cosmétiques ou pharmaceutiques. Il est souvent utilisé, par exemple, pour l'enrobage par film. Selon sa longueur de chaîne carbonée, le PEG est disponible sous forme liquide ou solide. Si $n > 1000$ la forme du PEG est solide. Dans cette étude, le PEG 6000 est utilisé dans la technologie d'enrobage *in situ* en tant que produit de revêtement.

6.2.1.2. Ibuprofène

L'ibuprofène [acide 2- (4-isobutyl-phényl) -propionique], de formule chimique brute $C_{13}H_{18}O_2$, est un produit pharmaceutique analgésique et antipyrétique. C'est un produit de poids moléculaire 206,27 et de point de fusion 75-77 °C. Il est insoluble dans l'eau mais très soluble dans les solvants organiques [26–28].

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), largement utilisé pour traiter de nombreuses maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose. Il agit également comme un analgésique pour soulager la douleur, les symptômes de la fièvre et la migraine douloureuse. Il est commercialisé par les industries pharmaceutiques sous plusieurs noms commerciaux différents par exemple, Advil, Nurofen, Upfen... Chez l'homme, en tant que médicament hydrophile, l'ibuprofène peut avoir une très faible biodisponibilité et une incidence dans la toxicité gastro-intestinale et l'ulcération. Son numéro CAS (Chemical Abstracts Service) est 15687-27-1.

La structure chimique de l'ibuprofène est représentée sur la Figure 6.2.

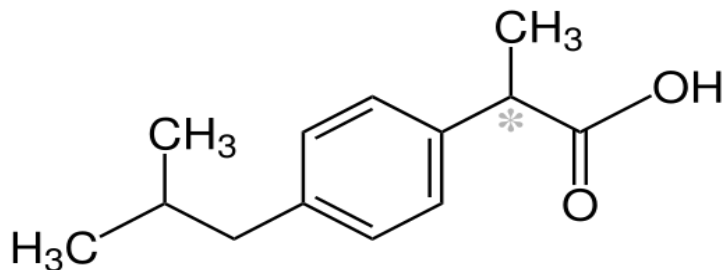


Figure 6. 2 : Structure chimique de l'ibuprofène

L'ibuprofène possède un carbone chiral (asymétrique) et existe sous la forme d'un mélange racémique de deux énantiomères R et S. Cependant, seul l'énantiomère S possède une activité médicamenteuse efficace [29].

L'ibuprofène conduit souvent à la formation de mélanges eutectiques avec d'autres substances [29].

L'ibuprofène, acheté auprès de CEALO (Hilden, Allemagne) avec une pureté de 99%, a été utilisé comme noyau (core material). Le PEG 6000, acheté chez Carl Roth GmbH & Co. KG (Karlsruhe, Allemagne), a été utilisé comme produit de revêtement. Une poudre fine de PEG 6000 a été utilisée comme produit d'ensemencement.

6.2.2. Procédure expérimentale

6.2.2.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Les résultats de l'analyse par DSC permettent d'obtenir le diagramme de phase. La construction de ce dernier est une étape préalable nécessaire dans le procédé d'enrobage in situ pour estimer si la séparation des deux composés du mélange sélectionné est possible.

A cet effet, des mélanges Ibuprofène-PEG 6000, à différentes compositions, sont broyés en une poudre fine, puis analysés à l'aide d'un calorimètre différentiel (Netzsch DSC 204 d'Erich Netzsch GmbH & Co. Holding KG) (Figure 6.3).

Pour chaque mélange, une masse de $7 \pm 0,1$ mg a été pesée dans des creusets en aluminium. Cette masse a ensuite été chauffée de 20 à 100 °C puis refroidie à nouveau à 25 °C avec une vitesse constante (refroidissement / chauffage) de 2 K / min sous un débit d'azote constant de 30 mL / min. Les températures de fusion ont été déterminées à partir des températures endset.



Figure 6.3 : Calorimètre DSC (Netzsch DSC 204 de Erich Netzsch GmbH & Co. Holding KG)

6.2.2.2. Stabilité thermique

L'analyse thermogravimétrique (ATG) a été utilisée pour s'assurer que le mélange étudié ici (ibuprofène-PEG 6000) est approprié pour des processus de fusion ultérieurs et dans quelle gamme de température il est applicable. La stabilité thermique du mélange correspondant à 10% en poids d'ibuprofène a été étudiée à l'aide du dispositif ((STA 409, Erich Netzsch GmbH & Co. Holding KG) Figure 6.4. Cet appareil est conçu pour des mesures simultanées ATG-DSC, autrement dit, à côté du changement de masse, le signal DSC correspondant est également détecté. Par la détection simultanée des deux signaux, une corrélation directe entre la perte de masse apparente et l'incident thermique (décrit par un pic dans la courbe DSC) est possible [16].

Le principe de mesure de l'analyse thermogravimétrique est relativement simple. Un échantillon de 10 mg, placé à l'intérieur du creuset, est maintenu à 20 °C pendant 10 minutes. Ensuite, après cette étape isotherme, l'échantillon est chauffé avec une vitesse de 5 K / min jusqu'à une température supérieure à son point de fusion. Il est maintenu à cette température pendant deux heures. Le gaz de purge est constitué par l'hélium avec un débit de 80 ml / min. Toutes les mesures sont corrigées à la ligne de base [16].



Figure 6.4 : Dispositif STA 409, Erich Netzsch GmbH & Co, Holding KG

6.2.2.3. Mesure de viscosité

La viscosité est un paramètre très important, dans l'enrobage par cristallisation à l'état fondu, car elle a une influence considérable sur la forme de pastilles produites ainsi que sur la qualité de la séparation à l'intérieur des pastilles.

Dans ce travail, la viscosité est mesurée à l'aide d'un viscosimètre rotatif Viscotester 550 (Cylindre VT550 DIN / ISO, HAAKE) muni d'un cylindre coaxial en acier inoxydable qui permet de mesurer la viscosité dynamique de la solution et/ou du mélange fondu. Le viscosimètre rotatif est conçu avec un capteur de vitesse de rotation et mesure la résistance d'écoulement d'un échantillon. La Figure 6.5 illustre le montage d'une cellule d'un viscosimètre rotatif.

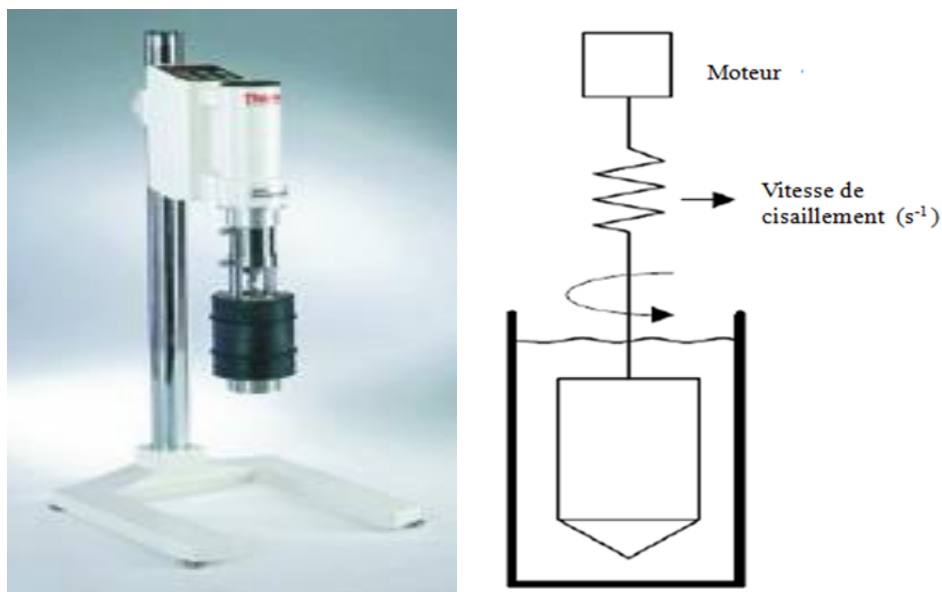


Figure 6. 5 : Viscotester 550 rotatif et montage de la cellule de mesure

La viscosité (η) du mélange binaire sélectionné, contenant 10% en poids d'ibuprofène, a été mesurée dans l'intervalle de température 59,1-100 °C avec une vitesse de chauffage de 0,1 K / min. Tous les échantillons ont été soumis à une vitesse de cisaillement de 150 s⁻¹.

6.2.2.4. Procédé de pastillation pour la production de comprimés enrobés

La production des comprimés d'ibuprofène enrobés par le procédé *in situ*, est réalisée en utilisant le montage expérimental schématisé sur la Figure 6.6. Celui-ci est constitué d'un dispositif de pastillation, contrôlé par un microscope optique qui permet de suivre la croissance cristalline au sein de la pastille pendant le processus de cristallisation. Le mélange étudié contenant 10% en poids d'ibuprofène est placé dans un cristalliseur double enveloppe puis chauffé, sous agitation continue, à 80 °C à l'aide d'un thermostat programmable. La température est maintenue constante pendant 1 heure pour assurer la fusion complète et l'homogénéité du mélange.

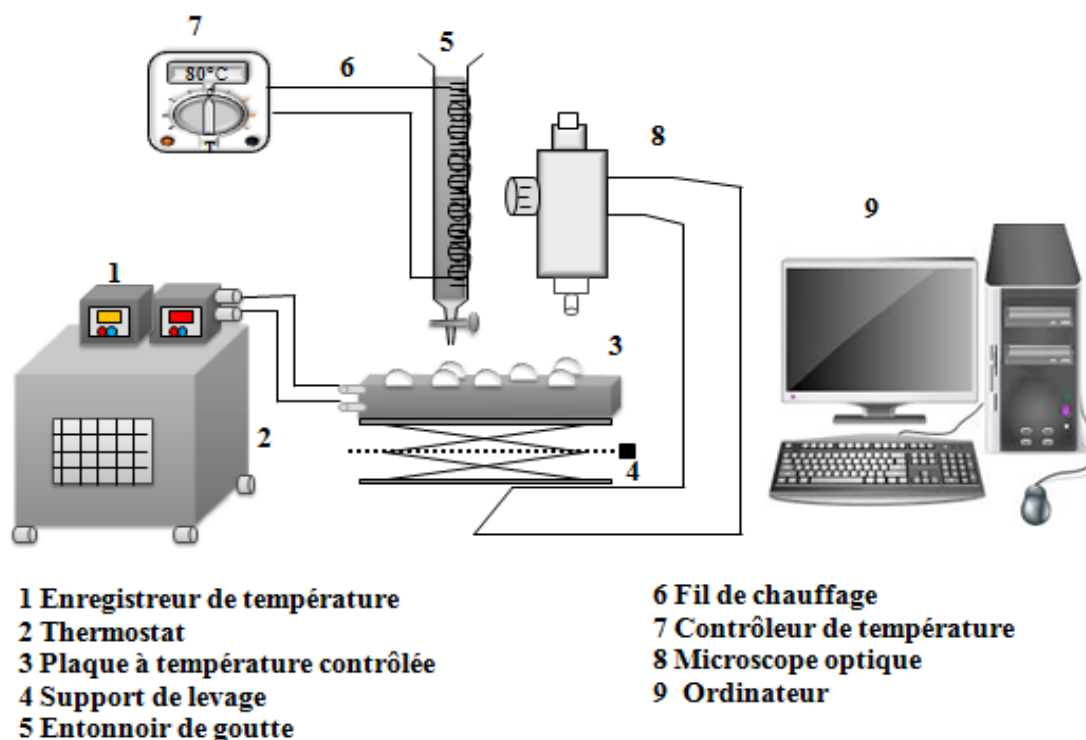


Figure 6.6 : Dispositif expérimental de pastillation à une goutte, contrôlé par un microscope optique

La production des pastilles consiste à générer des gouttes de mélange fondu à l'aide d'un entonnoir à goutte muni d'un robinet et relié à un système de contrôle de température, puis à les déposer sur une plaque de refroidissement maintenue à température constante de 25 °C à l'aide d'un thermostat. La surface de la plaque de refroidissement est recouverte au préalable de cristaux fins de PEG 6000 utilisés comme matière de semence. Pour avoir une géométrie de pastille optimale, la distance entre l'entonnoir et la plaque de refroidissement a été fixée à 5 mm. Les détails des conditions expérimentales d'enrobage *in situ* sont résumés dans le tableau 6.1.

Tableau 6.1. Conditions expérimentales du procédé d'enrobage in situ

Conditions expérimentales

Principe Actif (noyau)	Ibuprofène
Produit d'enrobage	PEG 6000
Composition (ibuprofène)	[10 % poids]
Température de fusion	[65–80 °C]
Température de la plaque de refroidissement	[25–35 °C]
Ensemencement	Poudre fine PEG 6000
Puissance ultrasonique	10 %
Viscosité du mélange	[271,772–434,53 mPas]
Distance de chute entre la plaque de refroidissement et l'entonnoir	5 mm

6.2.2.5. Initiation contrôlée de la nucléation

Pour initier la nucléation, contrôler la cristallisation et améliorer la séparation entre le noyau et l'enrobant, deux techniques bien connues telles que l'ensemencement et l'irradiation aux ultrasons peuvent être appliquées séparément ou en combinant les deux [24].

L'ensemencement peut se faire, en dessous des gouttes déposées, en recouvrant la surface de la plaque de refroidissement avec une poudre fine du produit d'enrobage (PEG 6000). Il peut être également réalisé à la surface supérieure des gouttes en les saupoudrant, dès leur formation, avec la même poudre.

Pour fournir un apport d'énergie supplémentaire capable de forcer la nucléation du produit d'enrobage (PEG 6000) à la surface de la goutte, le tuyau d'une sonotrode à ultrasons de puissance (diamètre 3 mm ; fréquence 20 kHz (US) (Bandelin electronicGmbH® Bandelin Sonopuls HD 3100 homogénéisateur à

ultrasons & Co. KG, Berlin, Allemagne) a été mis en contact avec la surface supérieure de la goutte juste après sa déposition sur la plaque de refroidissement.

Plusieurs combinaisons de ces conditions expérimentales ont été réalisées, sans ensemencement, avec ensemencement au-dessus et / ou en dessous de la pastille, en utilisant les ultrasons de puissance et l'ensemencement de manière séparée ou une combinaison des deux.

6.2.2.6. Dosage de l'ibuprofène dans la couche d'enrobage par spectroscopie UV / vis

Selon une approche conventionnelle, la fin de l'opération d'enrobage est déterminée à partir de prélèvements. Dans le cas de l'enrobage in situ, il est très important de vérifier que la concentration de l'ingrédient actif ibuprofène est minimale dans la couche de revêtement formé et ainsi s'assurer que la séparation des phases est efficace. Par ailleurs, on doit également déterminer comment cette concentration évolue en fonction des conditions opératoire telles que la viscosité, la température de la plaque de refroidissement, l'ensemencement et la puissance des ultrasons. A cet effet, un spectrophotomètre spectral UV SPECORD 40 (Analytik Jena AG, Iéna, Allemagne) avec un pas de 1 nm, une vitesse de 50 nm / s et une plage de longueurs d'onde (206-225 nm) a été utilisé.

La courbe d'étalonnage a été obtenue en utilisant des solutions de mélanges d'ibuprofène-PEG 6000 dissous dans le méthanol. La composition de l'ibuprofène, dans les mélanges utilisés, varie entre 0 et 20% en poids et la concentration de la solution finale est fixée à 0,1 mg / ml. La longueur d'onde obtenue pour chaque solution est de (220 ± 1) nm. L'absorbance des solutions préparées a été mesurée à la même longueur d'onde et dans les mêmes conditions de vitesse et de taille de pas. Pour chaque mesure, un échantillon blanc a été utilisé comme référence. Chaque mesure a été effectuée trois fois et une valeur d'absorbance moyenne a été utilisée pour tracer la courbe d'étalonnage.

Les parties supérieure et inférieure de la coque, entourant les pastilles, ont été grattés couche par couche. Cette opération a été réalisée sous un microscope optique

(analyse des sections transversales des pastilles), pour s'assurer que la couche d'enrobage a été complètement récupérée.

Les échantillons prélevés ont été dissous dans le méthanol dans un rapport d'échantillon $m_{\text{soluté}} / V_{\text{solvant}} = 0,1 \text{ mg} / \text{ml}$. Ensuite, l'absorbance et la concentration de l'ibuprofène dans les échantillons grattés ont été déterminées en utilisant la courbe d'étalonnage précédemment établie.

6.3. Résultats et Discussions

6.3.1. Diagramme de phase

Les courbes d'analyse thermique des produits purs ibuprofène et PEG 6000 ainsi que celle de leurs mélanges binaires à différentes compositions (10, 20, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 80, 90% en poids) sont présentées sur la Figure 6.5. La température de fusion de l'ibuprofène pur obtenue (77,5 °C) est tout à fait comparable à celle trouvée dans la littérature [30]. Le PEG 6000 pur présente un point de fusion à 62 °C. Cette valeur est également similaire à celle déterminé précédemment par Wendt et *al.* [31].

L'évolution des courbes d'analyse thermique sur la figure 6.7 montrent des changements progressifs notables dans les points de fusion lorsque la composition du mélange binaire varie. Les données des courbes DSC ont été utilisées pour construire le diagramme de phase et en extraire le point eutectique.

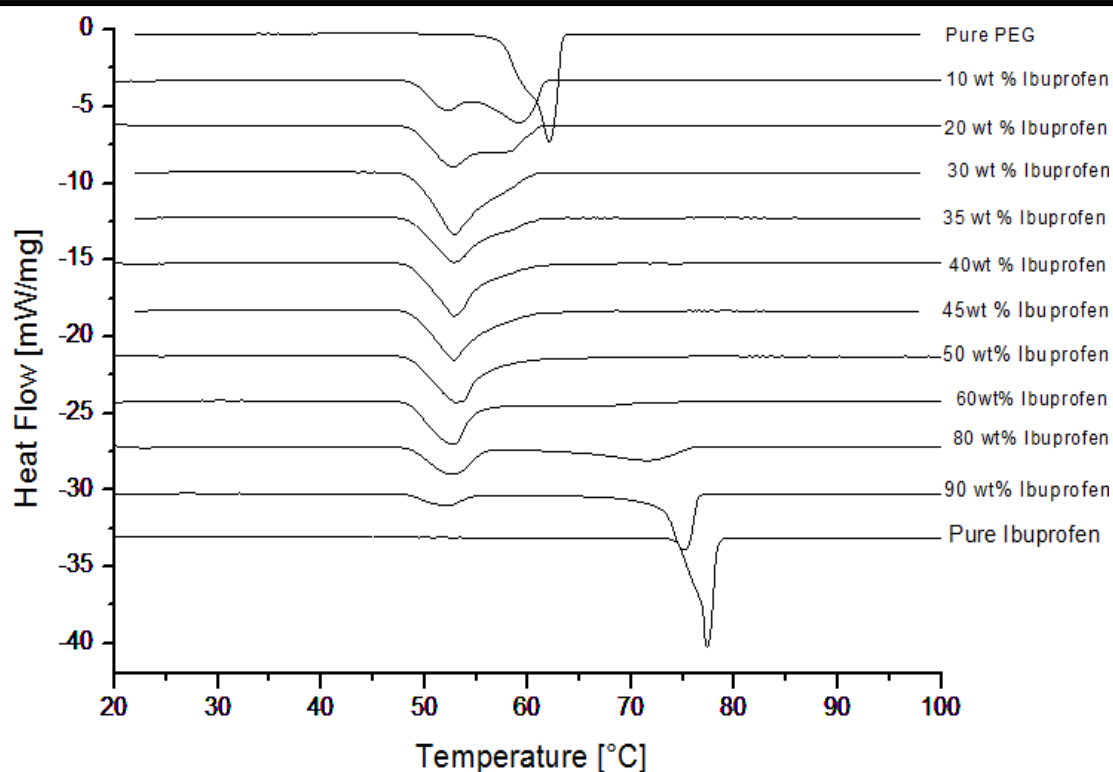


Figure 6.7 : Courbes DSC de l'ibuprofène pur, du PEG 6000 pur et des mélanges binaires à différentes compositions.

Ces résultats ont permis de représenter le diagramme de phase du système binaire (ibuprofène-PEG 6000) représenté sur la figure 6.8. Celui-ci fait apparaître un eutectique simple (30% en poids, 52 °C) correspondant au point d'intersection des deux courbes du liquidus.

La présence d'un eutectique simple dans le système considéré (ibuprofène-PEG 6000) entrevoit la possibilité de séparation des deux composés par un procédé de cristallisation à l'état fondu. Sur la base des résultats du diagramme de phase, on constate que cette séparation par cristallisation à l'état fondu peut être réalisée dans deux zones. Pour une composition inférieure à celle du point eutectique, l'ibuprofène cristallise à l'intérieur de la pastille sous forme de mélange eutectique (noyau) tandis que le PEG 6000 forme la surface de la pastille (enrobage). En revanche, pour une composition supérieure à celle de l'eutectique, le PEG 6000 cristallise au cœur de la pastille dans le mélange eutectique tandis que l'ibuprofène pur constitue la couche

externe de la pastille. En d'autres termes, l'objectif étant de produire des pastilles d'ibuprofène revêtues au PEG 6000 pur, le mélange fondu doit avoir une composition supérieure à 70% en poids de PEG 6000. La composition optimale pour le mélange fondu a été déterminée comme correspondant à 10% en poids d'ibuprofène.

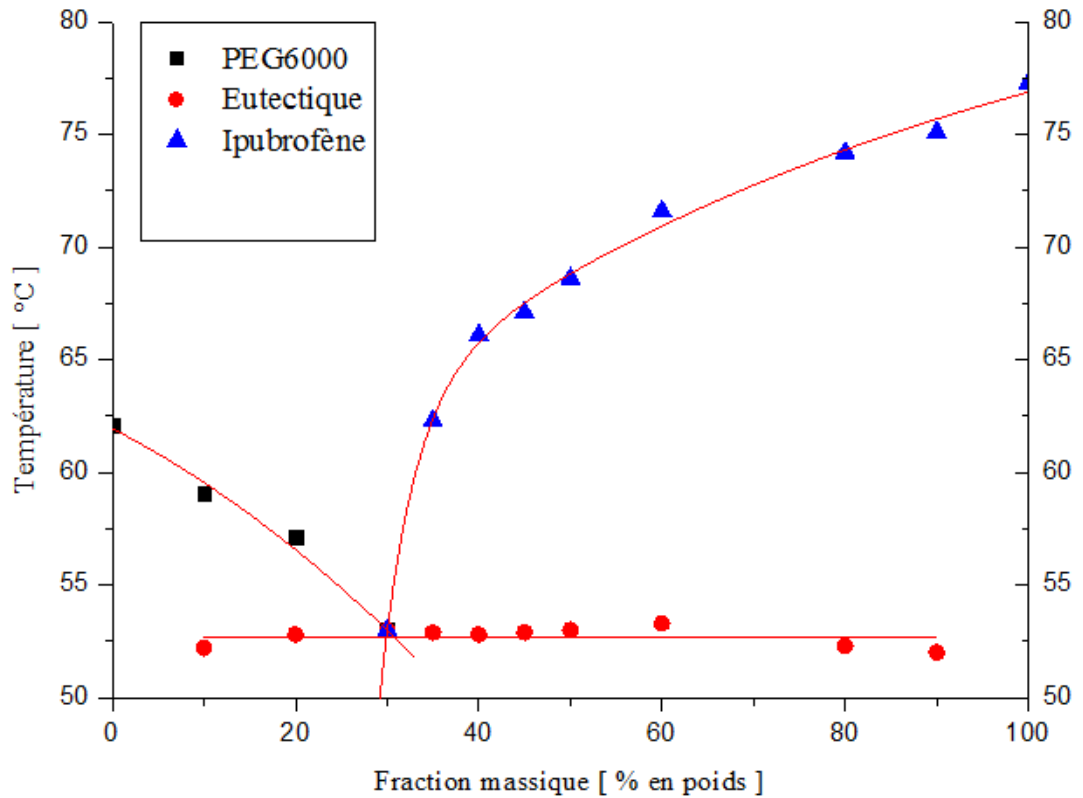


Figure 6.8 : Diagramme de phase du mélange binaire ibuprofène-PEG 6000

6.3.2. Stabilité thermique

La présence d'un point eutectique dans le diagramme de phase est une condition nécessaire mais non suffisante pour l'enrobage *in situ* du système choisi. En effet, le système étudié doit être également thermiquement stable dans la plage de température de fusion.

La stabilité thermique de l'ibuprofène pur et du PEG 6000, déjà étudiée par [32], a donné une stabilité thermique maximale de 152,6 °C pour l'ibuprofène et de 150 °C pour le PEG 6000. La stabilité thermique du mélange binaire à 10% en poids d'ibuprofène a été déterminée dans cette étude par analyse thermogravimétrique dans

l'intervalle de température [25-100 °C] comme illustré sur la Figure 6.9. Les résultats indiquent que le système étudié est thermiquement stable car aucune perte de masse ne se produit dans la plage de température de fusion.

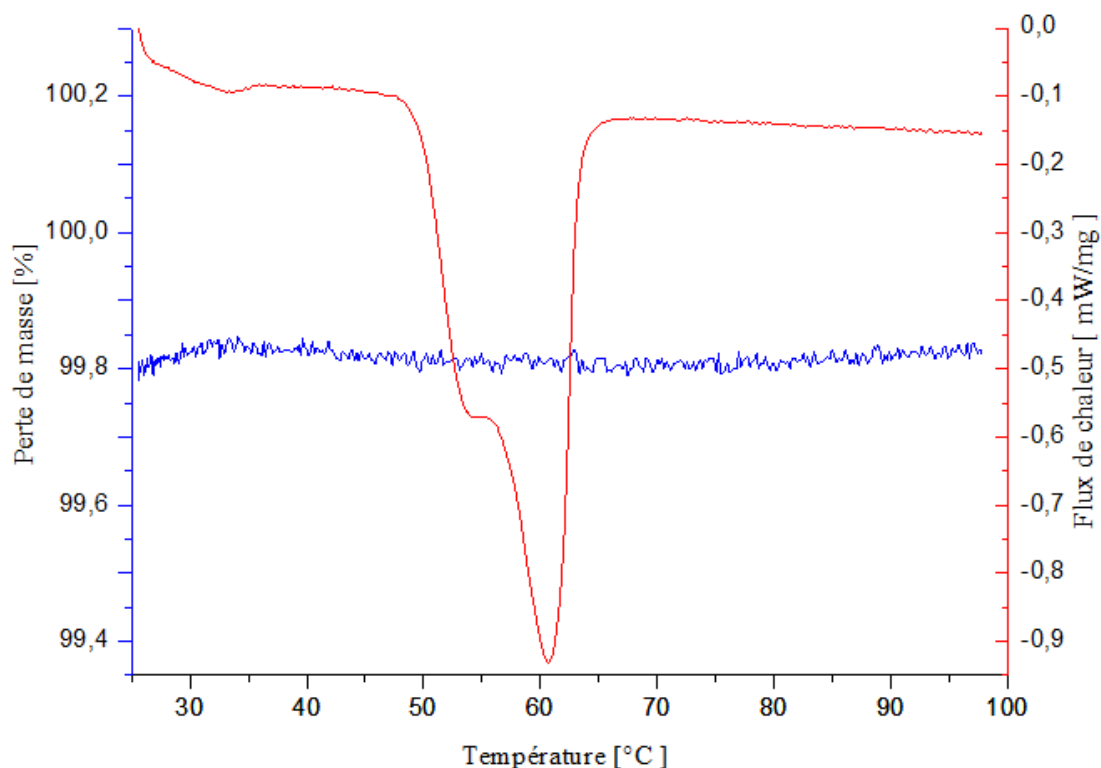


Figure 6.9 : Stabilité thermique du mélange à 10% en poids d'ibuprofène, mesurée avec ATG pendant le chauffage jusqu'à 100 °C

6.3.3. Etude paramétrique des conditions opératoires

6.3.3.1. Effet de la viscosité

La variation de la viscosité du mélange étudié à l'état fondu en fonction de la température, représentée sur la figure 6.10, montre que la viscosité diminue lorsque la température augmente. Le transfert de masse est fortement influencé par la viscosité du milieu, de sorte que ce dernier aura un effet sur la séparation entre le noyau (principe actif) et le produit d'enrobage. Une viscosité modérée favorise la formation d'un enrobage pur et épais dans la pastille formée. L'analyse microscopique confirme qu'à une viscosité optimale (271,77 mPas), la séparation entre le PEG 6000 et

l'ibuprofène a été obtenue. Cependant, une valeur de viscosité élevée (434,53 mPas) empêche le transfert de masse et donc la séparation.

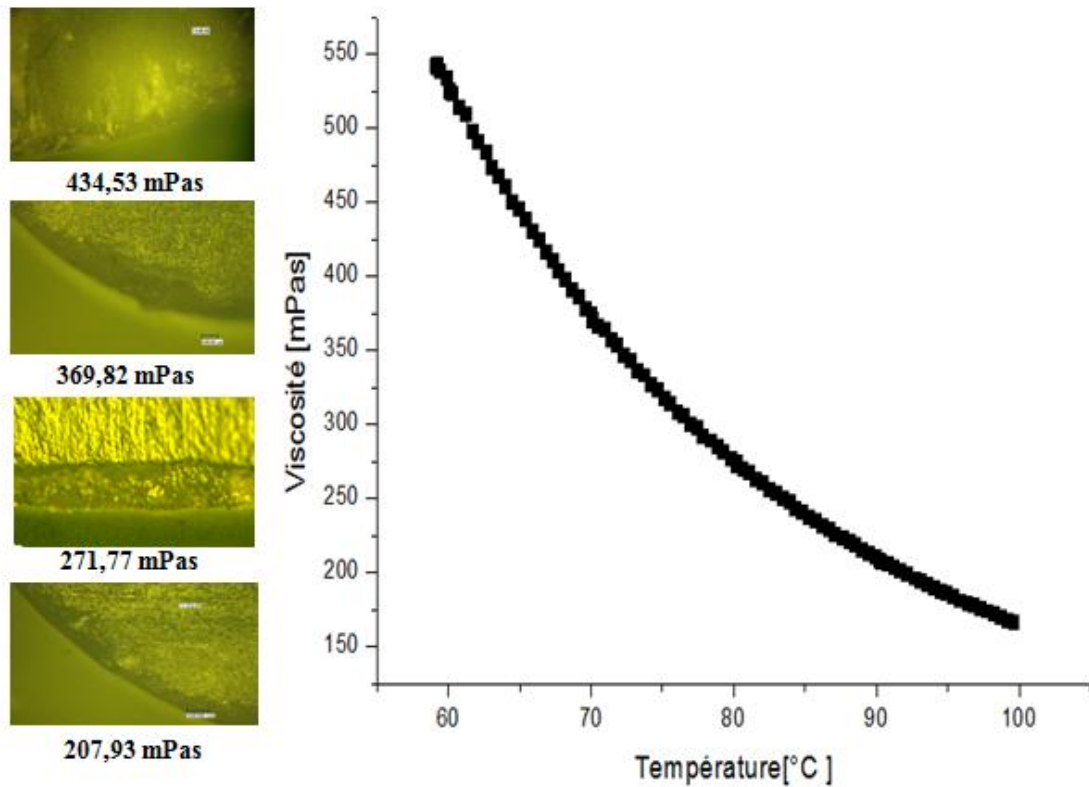


Figure 6.10 : Variation de la viscosité du mélange fondu à 10 % en poids d'ibuprofène en fonction de la température

Dosage de la concentration en ibuprofène par UV/Vis

La courbe d'étalonnage représentée sur la Figure 6.11 a permis de déterminer les concentrations en ibuprofène dans le revêtement des pastilles (parties supérieure et inférieure) à différentes conditions opératoires. La courbe d'étalonnage représente l'équation linéaire reliant l'absorbance à la concentration en ibuprofène et donnée par:

:

$$\text{Abs} = 0,04 * C_{\text{ibuprofène}} + 0,175$$

Avec:

Abs : absorbance

C_{ibuprofène} : concentration en ibuprofène.

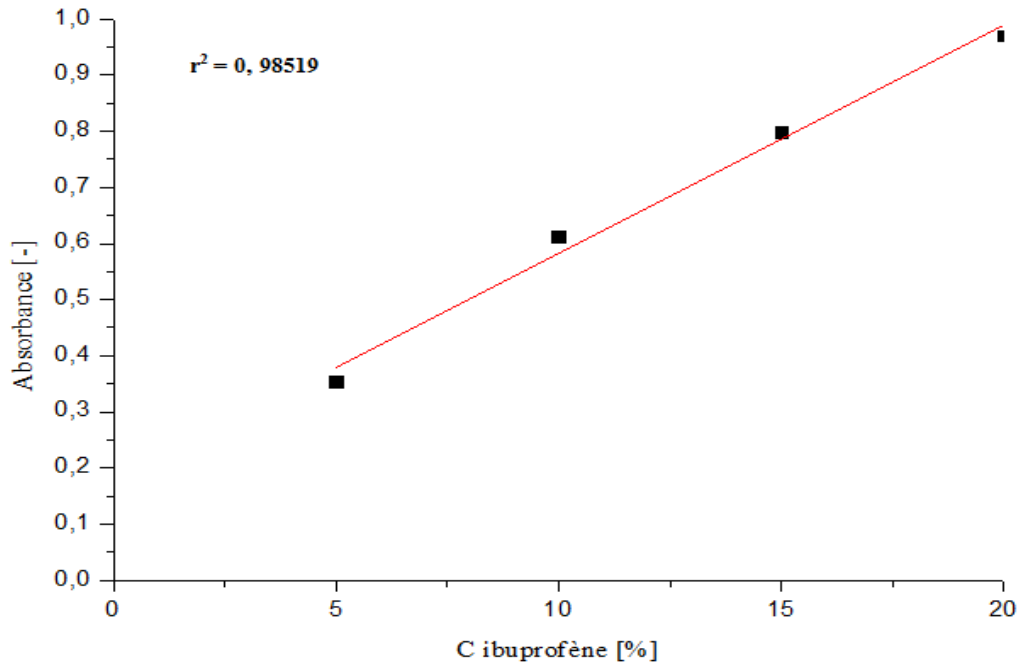


Figure 6. 11 : Courbe d'étalonnage du système binaire ibuprofène - PEG 6000

Les caractéristiques d'un enrobage in situ de bonne qualité doit satisfaire les conditions suivantes :

- une forme hémisphérique des pastilles,
- une couche d'enrobage épaisse et cristalline
- une concentration minimale en ibuprofène dans cette couche.

La Figure 6.12 montre l'effet de la viscosité sur la concentration en ibuprofène dans les parties inférieure et supérieure du revêtement de la pastille. La concentration en ibuprofène diminue lorsque la viscosité augmente et atteint une valeur minimale pour une viscosité de 271,93 mPas. Ensuite, cette concentration augmente à nouveau

pour des viscosités plus élevées. En effet, une forte viscosité inhibe la séparation entre l'ibuprofène et le produit d'enrobage.

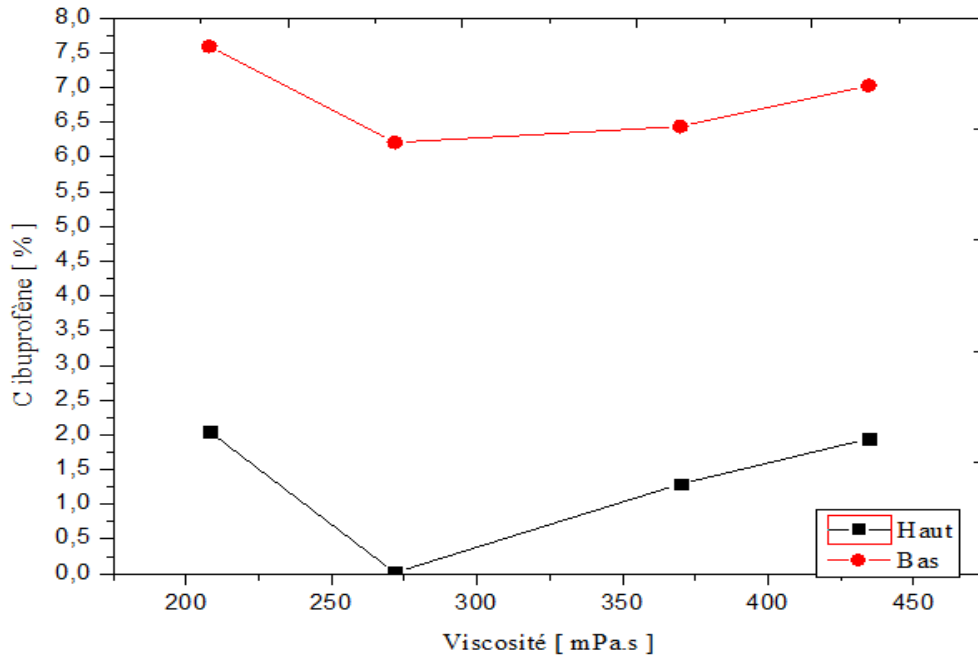


Figure 6.12 : Effet de la viscosité sur la concentration en ibuprofène dans la coquille en haut et en bas de la pastille enrobée

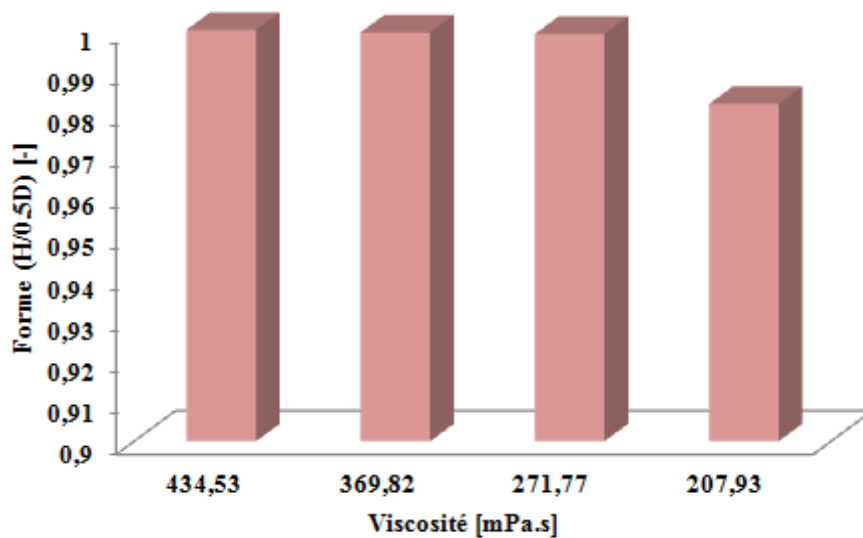


Figure 6.13 : Effet de la viscosité sur la forme des pastilles

La Figure 6.13 montre l'effet de la viscosité sur la forme des pastilles obtenues. Celles-ci ont une forme hémisphérique pour des viscosités élevées et supérieures à 271,77 mPas, en revanche, pour les valeurs inférieures à ce seuil, la forme est aplatie.

6.3.3.2. Effet de la nucléation induite sur les caractéristiques des pastilles

Dans cette partie du travail, nous voulons étudier l'influence de certaines techniques permettant d'initier la nucléation telles que l'ensemencement et les ultrasons de puissance sur la qualité des pastilles produites par un dispositif de pastillation. Les gouttes déposées sur une plaque de refroidissement en acier à température contrôlée sont soumises soit, séparément aux ultrasons et à l'ensemencement, soit conjointement.

❖ Effet sur la concentration en ibuprofène dans le revêtement

La Figure 6.14 montre l'effet des techniques de nucléation contrôlée sur la concentration en ibuprofène présent dans la couche d'enrobage. Comme on peut le remarquer, la concentration en ibuprofène est maximale, dans le revêtement, lorsque les gouttes ne sont soumises à aucune technique d'initiation de la nucléation ou lorsqu'elles sont seulement assujetties aux ultrasons de puissance. Dans le cas où aucune technique d'initiation de nucléation n'est utilisée, la cristallisation commence dans la partie inférieure de la goutte et ce, en raison du transfert de chaleur par convection entre la plaque de refroidissement et la goutte fondue. La plus faible concentration en ibuprofène dans la couche de revêtement est observée lorsqu'il y a ensemencement et en particulier lorsque celui-ci est effectué, à la fois, au-dessus de la goutte et sur la plaque de refroidissement.

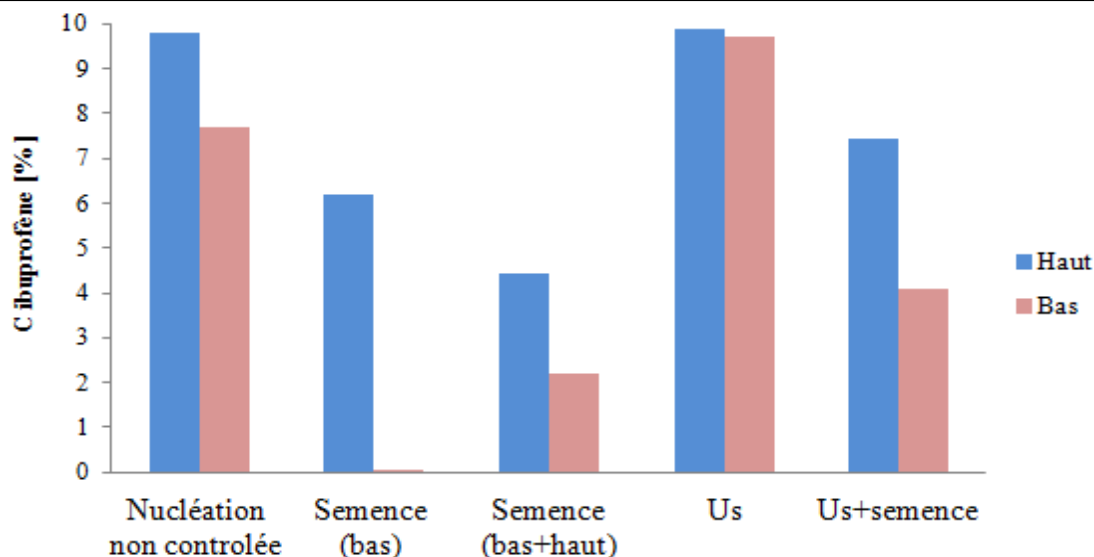


Figure 6.14 : Effet des techniques d'initiation contrôlée de la nucléation sur la concentration en ibuprofène dans les parties supérieure et inférieure du revêtement

❖ *Effet sur la forme des pastilles*

Les techniques d'initiation de la nucléation peuvent également affecter la forme des pastilles produites. Comme on peut le voir sur la figure 6.15, la forme des pastilles produites est hémisphérique lorsque la nucléation est initiée par ensemencement (partie inférieure, parties inférieure et supérieure) ou en combinaison avec les ultrasons de puissance. Le diamètre moyen de la pastille est de $8,29 \pm 0,31$ mm et sa hauteur moyenne de $4,13 \pm 0,23$ mm.

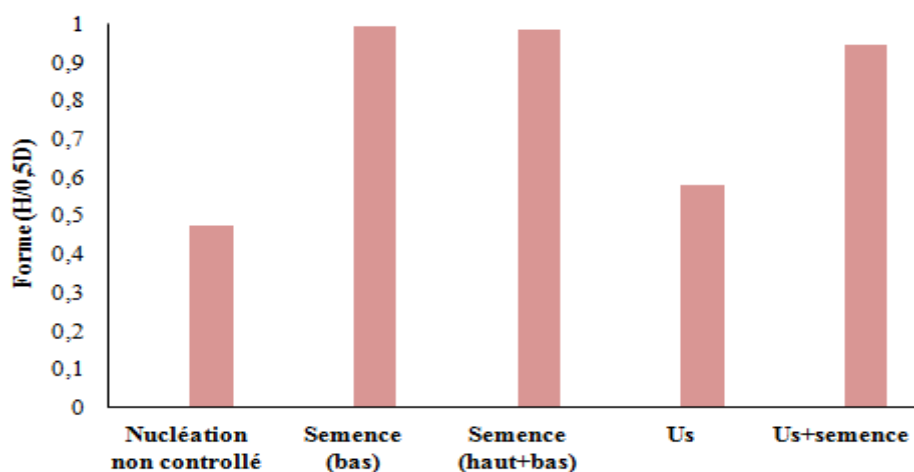


Figure 6. 15 : Effet des techniques d'initiation de la nucléation sur la forme des pastilles

Par conséquent, on peut conclure que si l'ensemencement est appliqué sur les surfaces supérieure et inférieure des pastilles, alors il affecte positivement la pureté du revêtement. En revanche, les ultrasons de puissance, seuls, n'ont aucun effet positif sur la pureté de la couche d'enrobage et de plus, leur effet est inversement proportionnel à la forme des pastilles produites.

6.3.3.3. Effet de la température de la plaque de refroidissement sur la séparation de phase

Les caractéristiques des pastilles produites, en termes de géométrie, de séparation et de pureté de la couche d'enrobage, peuvent être également affectées par la température de la plaque de refroidissement.

La concentration en ibuprofène qui renseigne sur le degré de pureté du revêtement est représentée pour différentes températures de la plaque de refroidissement. On constate d'après la Figure 6.16 que la pureté du revêtement est la plus élevée (autrement dit la plus faible concentration en ibuprofène) lorsque la température de la plaque de refroidissement est maintenue à 25 °C et ce, pour la partie inférieure de la coque.

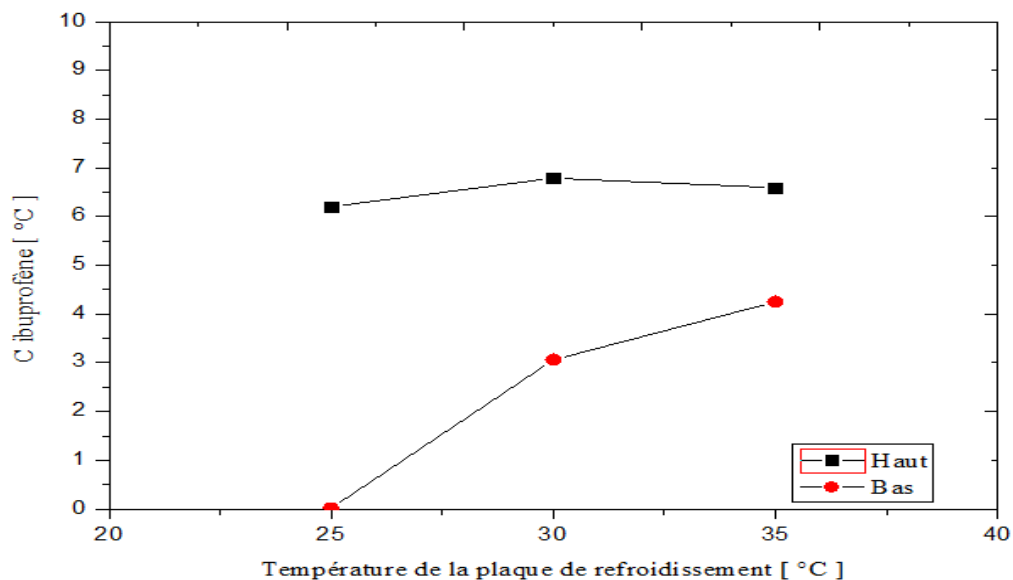


Figure 6.16 : Effet de la température de la plaque de refroidissement sur la concentration en ibuprofène sur les parties supérieure et inférieure du revêtement.

La Figure 6.17 illustre la géométrie des comprimés produits à différentes températures de la plaque de refroidissement. On peut noter, à travers cette figure, qu'au fur et à mesure que la température augmente, la forme des pastilles se détériore. A 35 °C, par exemple, on observe des pastilles quasiment plates. En revanche, une forme hémisphérique est obtenue lorsque la température de la plaque est de 25 °C.

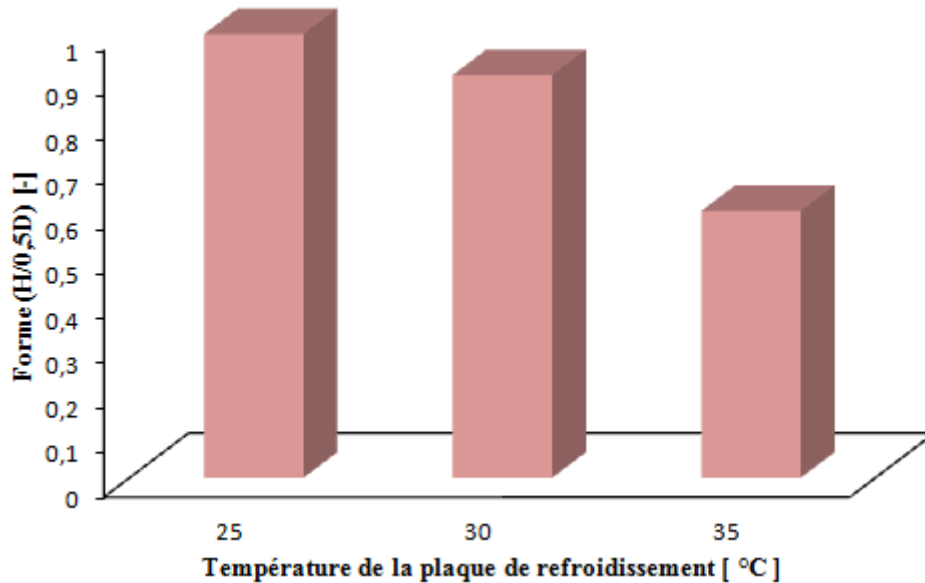


Figure 6.17 : Effet de la température de la plaque de refroidissement sur la forme des pastilles

Grâce à des coupes microscopiques, prises à partir de comprimés, produits à trois températures différentes, on peut observer sur la figure 6.18 qu'à la température de la plaque de refroidissement la plus basse (25 °C) correspond la couche d'enrobage de la coquille la plus épaisse. Cette température de refroidissement optimale conduit à la meilleure géométrie des comprimés et à une séparation de phase efficace. La température la plus élevée (30 °C) de la plaque de refroidissement inhibe le transfert de masse et de ce fait le procédé même de cristallisation à l'état fondu.

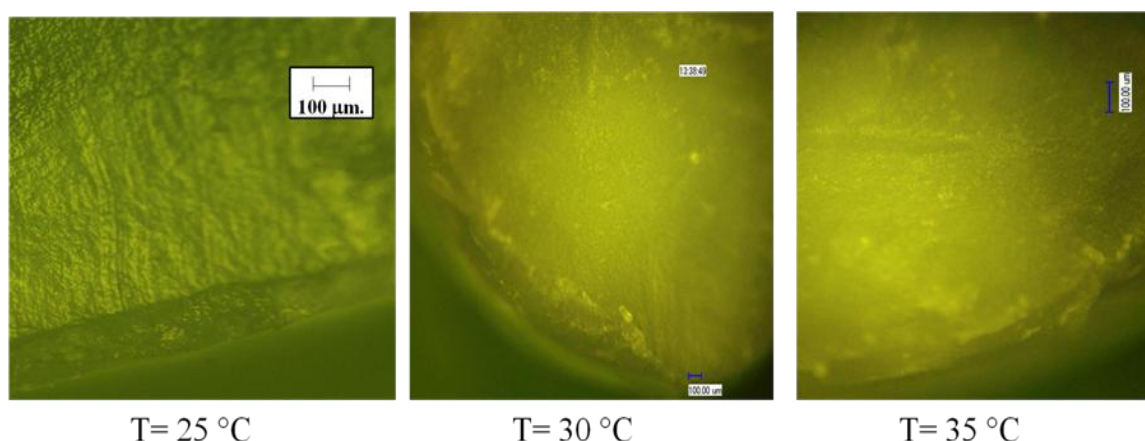


Figure 6.18 : Effet de la température de la plaque de refroidissement sur la séparation de phase entre le noyau (PA) et le produit d'enrobage

Lorsque la température de consigne de la plaque de refroidissement est optimale, autrement dit à 25 °C, une sursaturation (force motrice) est générée. Cette dernière, provoque alors au sein des gouttes le phénomène de nucléation suivi du phénomène de croissance cristalline. Ensuite, la séparation de phase au sein de la pastille entre le PEG 6000 et l'ibuprofène peut être réalisée par sous-refroidissement.

L'enrobage *in situ* par cristallisation à l'état fondu, appliqué à un mélange binaire (ibuprofène-PEG 6000) à 10% en poids d'ibuprofène a été réalisé en tenant compte de différentes conditions opératoires se rapportant à :

- La viscosité,
- La température de la plaque de refroidissement,
- Les techniques d'initiation de la nucléation (ensemencement, ultrasons)

L'étude de ces différents paramètres a permis de dégager les conditions opératoires optimales pour obtenir une séparation efficace et une géométrie satisfaisante (hémisphérique) des pastilles. Celles-ci se résument comme suit :

- Viscosité optimale de 271,77 mPas
- Température de la plaque de refroidissement à 25 °C
- Ensemencement simultané de la surface supérieure et inférieure des gouttes avec une poudre fine de PEG 6000

6.3.4. Croissance cristalline à la surface des pastilles pendant la cristallisation de la masse fondue

Une nucléation suivie d'une croissance cristalline se produit au sein des gouttes fondues lorsqu'elles sont déposées sur la surface de la plaque de refroidissement. La force motrice (sursaturation) exprimée par la différence entre la température des gouttes fondues (80 °C) et celle de la plaque de refroidissement (25 °C) provoque la cristallisation du système. Par conséquent, la technique in situ est contrôlée par un phénomène de transfert de chaleur. Le changement de phase de l'état liquide (dans le mélange fondu) à l'état solide (dans les pastilles) est un phénomène important à contrôler. Pour cela, un microscope optique en ligne avec un fort grossissement a été utilisé.

La Figure 6.19 montre la solidification de gouttes du mélange fondu ibuprofène-PEG 6000 en fonction du temps. Le temps de cristallisation global des gouttes est seulement de 3 min 30 s.

On peut également observer, à travers les images de la Figure 6.17, que lorsque les gouttes entrent en contact avec la plaque de refroidissement (après 11 s), elles commencent à s'étendre et à rebondir [24]. La nucléation est initiée dans les gouttes fondues, suivie par la croissance des cristaux jusqu'à la solidification complète de la pastille. La solidification commence à la surface extérieure de la pastille se trouvant en contact avec la plaque de refroidissement puis se propage progressivement vers l'intérieur. Les pastilles finales ont une forme hémisphérique avec un diamètre de 7,4 mm et une hauteur de 3,71 mm.

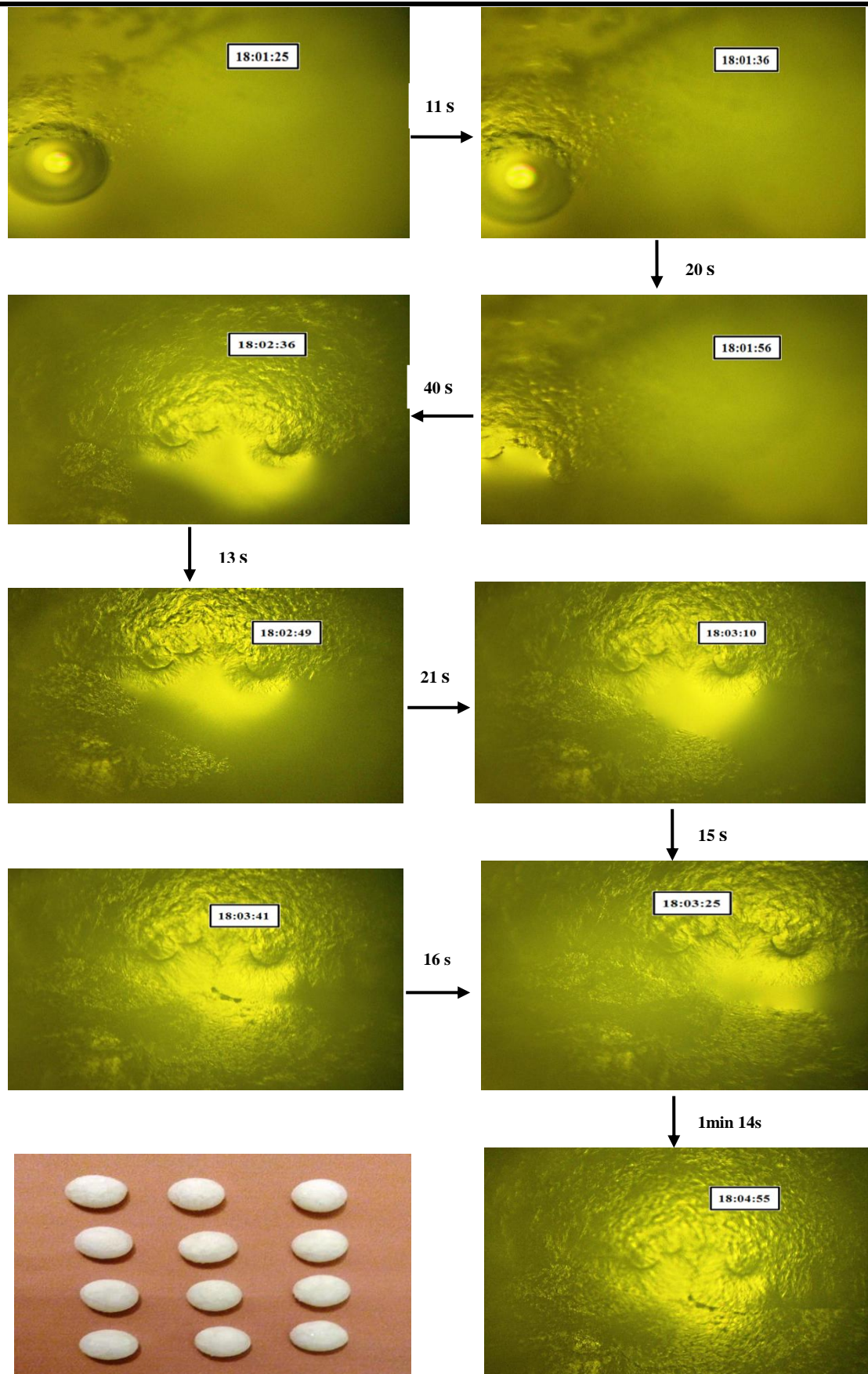


Figure 6.19 : Images de croissance de cristaux dans la pastille pendant la cristallisation de la masse fondue contrôlée par un microscope optique en ligne

6.3.5. Analyse du revêtement

❖ *Analyse par DSC*

Pour analyser la pureté du revêtement réalisé durant le procédé et donc la qualité de la séparation de phases, des analyses thermiques par DSC ont été effectuées.

Un échantillon a été prélevé de la couche de revêtement sur les surfaces supérieure et inférieure de la pastille. Ensuite, 7 mg de cet échantillon ont été pesés dans le creuset et analysés par DSC selon les mêmes étapes décrites précédemment. Cependant, pour s'assurer que l'échantillon ne provient que des couches supérieure et inférieure du revêtement, la procédure de grattage est réalisée sous un microscope optique. Pour comparer les résultats de cette analyse, deux autres échantillons ont également subi une analyse thermique. Il s'agit du PEG 6000 pur et du mélange binaire (ibuprofène-PEG 6000) à 10% en poids d'ibuprofène.

Comme le montre la Figure 6.20, le mélange, à 10% en poids d'ibuprofène, présente deux pics. Le premier, à 59,1 °C, correspond à la température de fusion du mélange à 10% en poids d'ibuprofène, le second à la température eutectique, préalablement déterminée à 52 °C.

La courbe d'analyse thermique du PEG 6000 pur fait apparaître une température de fusion à 62,1 °C. La courbe DSC de l'échantillon prélevé sur le revêtement montre un point de fusion à la même température (62 °C). Ceci confirme que la couche d'enrobage est constituée de PEG 6000 pur.

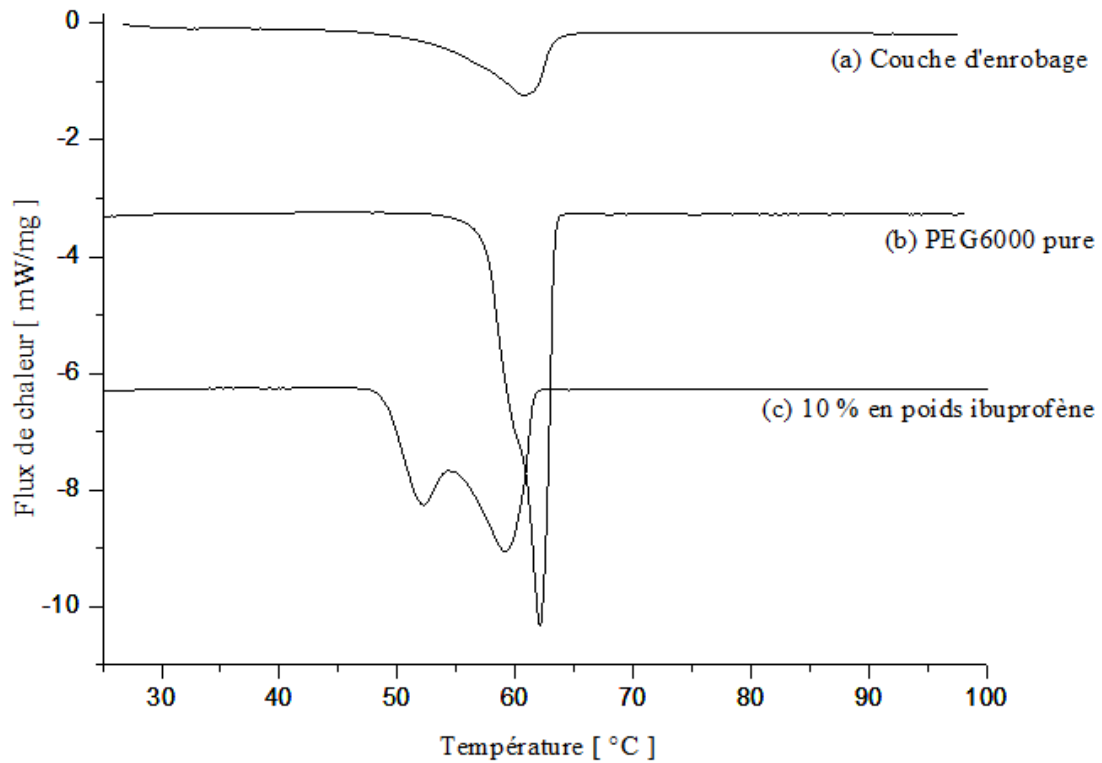


Figure 6.20 : Courbes DSC de (a) couche de revêtement, (b) PEG 6000 pur et (c) mélange à 10% en poids d'ibuprofène

❖ *Analyse par Microscope optique (MO)*

Des sections microscopiques transversales des pastilles produites par ensemencement, sont présentées sur la Figure 6.21. Elles montrent que la séparation se produit efficacement entre les deux composés du mélange binaire étudié (ibuprofène-PEG 6000) et un noyau de pastille compact, uniforme et sans pores. En outre, on peut observer à travers ces images un revêtement continu, cristallin, d'épaisseur uniforme et régulière sur toutes les parties de la pastille (supérieure, latérale et inférieure). L'épaisseur du revêtement mesurée par ces images est approximativement de 150 μm .

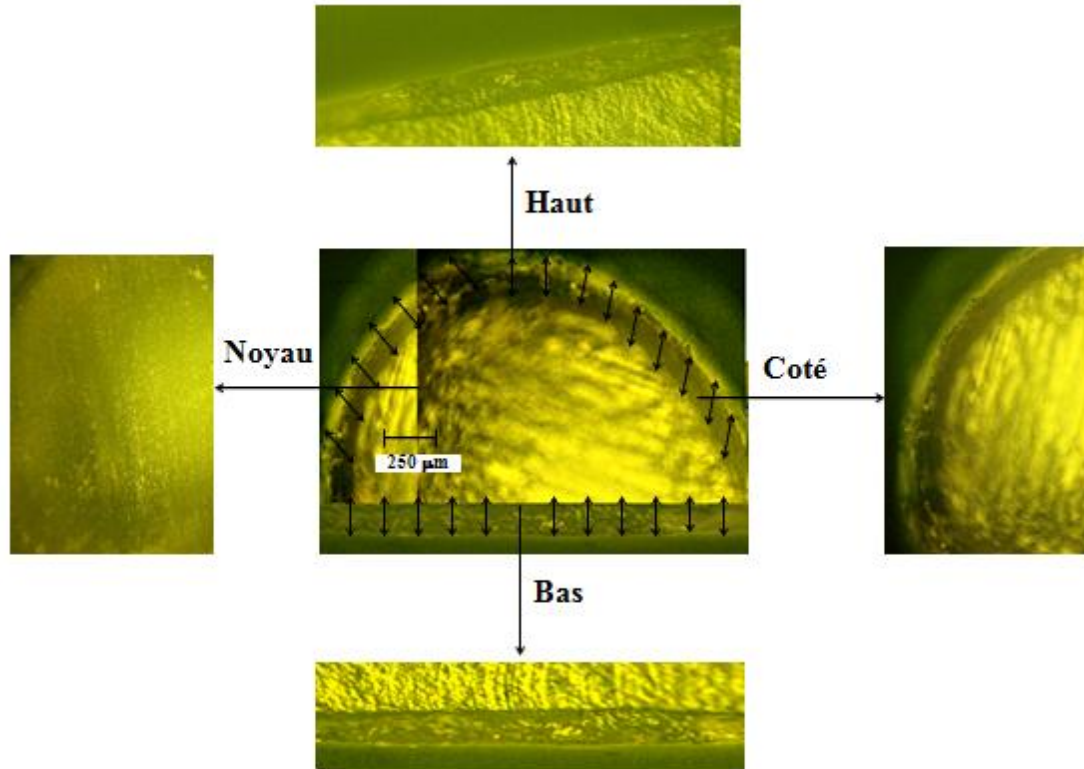


Figure 6.21 : Images microscopiques des sections transversales d'une pastille enrobée

6.4. Conclusion

La technologie d'enrobage *in situ*, basée sur le procédé de cristallisation à l'état fondu, dépend des propriétés thermophysiques des composés constituant le mélange. Dans ce chapitre nous avons étudié la faisabilité du procédé sur un mélange constitué d'ibuprofène et de PEG 6000, en vue de produire des comprimés d'ibuprofène enrobés en une seule étape. Nous avons, par conséquent, d'abord étudié les caractéristiques thermophysiques du système, condition nécessaire préalable. Le diagramme de phase du mélange étudié a fait apparaître un eutectique simple, correspondant à 30% en poids d'ibuprofène et à une température eutectique 52 °C. Par ailleurs, l'analyse thermogravimétrique n'a détecté aucune perte de masse du mélange sélectionné, dans la plage de température de fusion, et aucune dégradation de celui-ci lors de son exposition à 100 °C.

En plus des expériences précédentes confirmant la faisabilité du procédé, d'autres expériences ont été menées pour étudier les effets des variables du procédé sur la qualité des pastilles produites par cristallisation à l'état fondu.

Les résultats de cette étude paramétrique montrent que :

- L'ensemencement, effectué à la fois sur la plaque de refroidissement et la surface supérieure des pastilles, donne une forme optimale hémisphérique de diamètre 7,4 mm et d'une hauteur de 3,71 mm ainsi qu'une bonne séparation entre le noyau et le produit d'enrobage.
- La température optimale pour la plaque de refroidissement à 25 °C permet également d'obtenir la meilleure géométrie des comprimés et une meilleure séparation des phases.
- Le traitement supplémentaire aux ultrasons de puissance ne conduit à aucune amélioration significative de la séparation.
- La viscosité optimale correspondant à la meilleure géométrie et une concentration minimale en ibuprofène dans la couche de revêtement est d'environ 271,77 mPa.

La cristallisation *in situ* des pastilles d'ibuprofène a été alors réalisée selon les conditions optimales déterminées et suivie en ligne par microscopie optique. Cette dernière montre que la croissance cristalline débute à l'extérieur de la pastille pour atteindre ensuite progressivement l'intérieur. La durée globale de cristallisation d'une goutte est de 3 mn 30 s. Les analyses DSC et les observations au microscope optique confirment une couche d'enrobage épaisse et pure.

On peut donc conclure que la technologie d'enrobage *in situ* par cristallisation à l'état fondu est réalisable, pour la production de comprimés d'ibuprofène enrobés au PEG 6000, dans les conditions opératoires optimales déterminées dans cette étude.

Références bibliographiques

- [1] P. Frohberg, T.N.P. Nguyen, J. Ulrich, New aspects in the formulation of drugs based on three case studies, *Molecules*. 21 (2016). doi:10.3390/molecules21050577.
- [2] H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 2nd Ed., Informa Healthcare, New York, 1989. doi:10.1002/14356007.a19_241.
- [3] Voigt, R. *Pharmazeutische Technologie*, Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2000.
- [4] J.W. Kim, Y.H. Cheon, D. Donchev, S.H. Kim, J. Ulrich, Investigation of entrapped pore in the pastilles by a mercury porosimetry technique, *Int. J. Pharm.* 288 (2005) 305–314. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.10.018.
- [5] Y.L. Lin, T.J. Wang, Y. Jin, Surface characteristics of hydrous silica-coated TiO₂ particles, *Powder Technol.* 123 (2002) 194–198. doi:10.1016/S0032-5910(01)00470-3.
- [6] M. Ruotsalainen, J. Heinämäki, J. Rantanen, J. Yliruusi, Development of an automation system for a tablet coater., *AAPS PharmSciTech.* 3 (2002) E14. doi:10.1208/pt030214.
- [7] K. Jono, H. Ichikawa, M. Miyamoto, Y. Fukumori, A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating, *Powder Technol.* 113 (2000) 269–277. doi:10.1016/S0032-5910(00)00310-7.
- [8] C. Wu, J.W. McGinity, Influence of ibuprofen as a solid-state plasticizer in Eudragit RS 30 D on the physicochemical properties of coated beads., *AAPS PharmSciTech.* 2 (2001) 1–9. doi:10.1007/BF02830564.
- [9] J.W. Kim, J. Ulrich, Coating of Pastilles by Crystallization, *Chemie Ing. Tech.* (2003) 719–724.
- [10] E. Römbach, J. Ulrich, Solid Drug Formulation by In Situ Coating, in: 16th Int.

- Symp. Ind. Cryst., VDI Verlag GmbH: Düsseldorf, 2005: pp. 701–705.
- [11] E. Römbach, J. Ulrich, I. Hirasawa, J. Ulrich, in: *Cryst. Meets Pharm.*, Waseda University, Tokyo, 2005: pp. 1–6.
- [12] E. Römbach, J. Ulrich, Self-controlled coating process for drugs, *Cryst. Growth Des.* 7 (2007) 1618–1622. doi:10.1021/cg070071a.
- [13] J.W. Kim, *Manufacture and characteristics of pastilles and their coating by crystallization process*, Martin Luther University, Halle-Wittenberg, 2003. http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/03/04H037/of_index.htm.
- [14] F. Mameri, O. Koutchoukali, M. Bouhelassa, A. Hartwig, L. Nemdili, J. Ulrich, The feasibility of coating by cooling crystallization on ibuprofen naked tablets, *Front. Chem. Sci. Eng.* 11 (2017) 211–219. doi:10.1007/s11705-017-1619-1.
- [15] E. Römbach, J. Ulrich, Self-controlled coating process for drugs, in: *Cryst. Growth Des.*, 2007: pp. 1618–1622. doi:10.1021/cg070071a.
- [16] K. Wendt, *Necessary requirements for an industrial application of the in situ coating process*, Martin-Luther-University, Halle-Wittenberg, 2014.
- [17] A. Abouzeid, *Application of a new technology utilizing melt crystallization for the production of coated tablets*, Martin-Luther-University, Halle-Wittenberg, 2015.
- [18] A. Abouzeid, S. Petersen, J. Ulrich, Optimized Coating through Phase Separation in Tablets by Melt Crystallization, *Chem. Eng. Technol.* 37 (2014) 1369–1375. doi:10.1002/ceat.201400013.
- [19] K. Wendt, S. Petersen, J. Ulrich, Application of In Situ Coating on a Two-Compound System, *Chem. Eng. Technol.* 37 (2014) 1408–1412. doi:10.1002/ceat.201400022.
- [20] J. Ulrich, A. Abouzeid, A. Hartwig, S. Petersen, K. Wendt, Geht es nicht einfacher? In situ. Coating—Beschichtung direkt aus der Schmelze, *CIT Plus.* 18 (2015) 44–45.
- [21] Sandvik Proce Systems, Rotoform-Verfahren zur Herstellung von Pastillen, *Die Chemische Produktion*, 3 (1988) 50–52.

- [22] H.C. Bülau, A. Robens, J. Ulrich, H. Glade, Melt solidification and granulation technology, in: *Melt Cryst. Appl.*, Shaker Verlag, 2003: pp. 227–251.
- [23] G. Kaiser, H. Kaiser, *Pastillieren, Verfahrenstechnik*. 9 (1976) 390–394.
- [24] J.W. Kim, J. Ulrich, Prediction of degree of deformation and crystallization time of molten droplets in pastillation process, *Int. J. Pharm.* 257 (2003) 205–215. doi:10.1016/S0378-5173(03)00141-8.
- [25] H. Safine, *Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale*, Université Henri Poincaré, Nancy, 2002. http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2002_SAFINE_HICHAM.pdf.
- [26] A. Rashid, E.T. White, T. Howes, J.D. Litster, I. Marziano, Crystallization Kinetics of Ibuprofen from Ethanol and Aqueous Ethanol, *Chem. Eng. Trans.* 24 (2011) 631–636. doi:10.3303/CET1124106.
- [27] A. Abouzeid, S. Petersen, J. Ulrich, Drop Forming as a Basis for Scaling Up of the In Situ Coating Process, 94 (2016) 733–737. doi:10.1002/cjce.22446.
- [28] L.C. Garzón, F. Martínez, Temperature dependence of solubility for ibuprofen in some organic and aqueous solvents, *J. Solution Chem.* 33 (2004) 1379–1395. doi:10.1007/s10953-004-1051-2.
- [29] C. Kumaresan, S + Ibuprofen (Dexibuprofen): The Superior Non Steroidal Anti-Inflammatory Agents For Development of Pharmaceuticals, *Int. J. Curr. Pharm. Res.* 2 (2010) 6–8.
- [30] A. Abouzeid, S. Petersen, J. Ulrich, Utilizing melt crystallization fundamentals in the development of a new tableting technology, *Front. Chem. Sci. Eng.* 8 (2014) 346–352. doi:10.1007/s11705-014-1443-9.
- [31] K. Wendt, S. Petersen, J. Ulrich, Influence of seeding on concentration distribution within pastilles drop formed out of binary melts, *Chem. Eng. Sci.* 133 (2015) 70–74. doi:10.1016/j.ces.2015.01.007.
- [32] S. Ramukutty, E. Ramachandran, Reaction Rate Models for the Thermal Decomposition of Ibuprofen Crystals, *J. Cryst. Process Technol.* 04 (2014) 71–78. doi:10.4236/jcpt.2014.42010.

Conclusion générale

La voie orale reste de nos jours, la voie d'administration privilégiée des formes médicamenteuses, parmi lesquelles, le comprimé enrobé ou pelliculé reste la forme la plus utilisée.

Dans le but d'optimiser l'absorption du ou des principes actifs contenus dans les comprimés, de nombreuses recherches ont été réalisées concernant l'enrobage. Différents types d'enrobage ont été proposés et particulièrement ceux à libération contrôlée.

L'enjeu actuel consiste à conférer à la forme pharmaceutique solide, un enrobage qui se solubiliserait de manière sélective dans le site d'action (organe malade) et qui contrôlerait l'absorption de la substance active en fonction de la pathologie. L'augmentation de la solubilité du principe actif peut se faire soit, en le modifiant chimiquement par formation de sels, puisque sous forme ionisé le principe actif est plus soluble en milieu aqueux, soit par enrobage à l'aide de produits hydrophiles, soit encore par formation d'eutectiques ou de dispersions solides.

L'objectif de ce travail de thèse a été d'étudier l'applicabilité de deux approches différentes du procédé d'enrobage récemment développées, basées sur la cristallisation. La première approche, consiste en l'enrobage par cristallisation en solution, par ensemencement, dans laquelle le principe actif est utilisé comme semence au sein d'une solution de revêtement. La deuxième approche consiste à enrober (in situ), par solidification à l'état fondu, un mélange eutectique constitué à la fois par le principe actif et le produit de revêtement.

Dans la première approche, nous avons démontré que des comprimés nus d'ibuprofène pouvaient être enrobés, par cristallisation par refroidissement, en utilisant du saccharose comme produit de revêtement. Dans ce but, nous avons commencé par étudier la solubilité et la LZM du saccharose dans l'eau. Nous avons alors constaté, qu'à une faible viscosité du saccharose, les comprimés d'ibuprofène nus se dissolvaient et ce, probablement en raison, de leurs composants solubles dans l'eau (amidon de maïs et glycolate d'amidon sodique), d'une part, et du temps de rétention

et de la tension interfaciale, d'autre part. Outre ces facteurs, l'angle de contact, lié aux propriétés de surface des semences utilisées et à la concentration de saccharose, a une influence sur la vitesse de croissance des cristaux et sur la morphologie de la surface d'enrobage. L'augmentation de l'angle de contact favorise la vitesse de croissance des cristaux et donne une morphologie de surface uniforme. La vitesse de croissance d'enrobage augmente également avec le degré de sous-refroidissement jusqu'à ce que celui-ci atteigne une valeur de 10 K, et pour lequel elle atteint une valeur maximale. Au-delà de cette valeur, la vitesse de croissance diminue. Les différentes conditions optimales pour ce procédé ont été réalisées et déterminées expérimentalement. L'enrobage obtenu par cette première approche (procédé de cristallisation en solution) est cristallin, uniforme et sans fissures comme le confirment les images au microscope optique et au microscope électronique à balayage.

Dans la deuxième approche, nous avons étudié la faisabilité de la technologie d'enrobage *in situ*, par cristallisation à l'état fondu, d'un mélange ibuprofène-PEG6000. Comme la réalisation du procédé dépend avant tout des propriétés thermophysiques des composés sélectionnés, nous avons déterminé, dans un premier temps, à l'aide d'analyses par DSC, le diagramme de phase du système qui a révélé un point eutectique à 30% en poids d'ibuprofène. Par ailleurs, une analyse thermogravimétrique a montré qu'il n'y a pas de perte de masse du mélange sélectionné dans la plage de température de fusion et aucune dégradation n'a été détectée lorsque l'échantillon a été exposé à 100 °C. Plusieurs expériences ont été menées pour étudier les effets des variables du procédé sur la production de pastilles d'ibuprofène enrobées par cristallisation à l'état fondu.

Les résultats de cette étude paramétrique montrent que :

- L'ensemencement, effectué sur la plaque de refroidissement et sur le sommet des pastilles, donne une forme hémisphérique optimale avec un diamètre de 7,4 mm et une hauteur de 3,71 mm et une bonne séparation entre le noyau et le produit d'enrobage.
- Une température de refroidissement optimale à 25 °C permet également d'obtenir la meilleure géométrie des comprimés et une meilleure séparation des phases.

- Un traitement supplémentaire avec les ultrasons de puissance n'a pas conduit à une amélioration supplémentaire de la séparation.
- La viscosité optimale est d'environ 271,77 mPa et correspond à la meilleure géométrie et à la concentration minimale d'ibuprofène dans la couche de revêtement.

Une fois les conditions optimales atteintes, la cristallisation in situ des pastilles d'ibuprofène a été suivie en ligne par microscopie optique. Ce suivi montre que la croissance cristalline commence à l'extérieur des pastilles pour en atteindre progressivement l'intérieur. Le temps de cristallisation global d'une goutte est de 3 mn 30 s. Les analyses par calorimétrie DSC et au microscope optique ont confirmé une couche d'enrobage pure et épaisse. On peut conclure que l'enrobage in situ par la technologie de cristallisation à l'état fondu avec le PEG 6000 est faisable pour la production de comprimés enrobés d'ibuprofène, si les conditions expérimentales optimales sont réalisées.

L'ensemble des résultats présentés dans cette étude, démontre que l'enrobage de substances actives pharmaceutiques, peut se faire via le procédé de cristallisation (en solution ou à l'état fondu) avec des dispositifs expérimentaux très simples.

En ce qui concerne les perspectives de ce travail, il serait utile d'étudier le comportement du revêtement de l'ibuprofène ou d'autres substances actives en utilisant d'autres polymères pour la cristallisation in situ et d'autres solutions de sucres pour la cristallisation en solution.

Liste des publications

Liste des publications

Les articles

- 1) Mameri F, Koutchoukali O, Bouhelassa M, Hartwig A, Nemdili L, Ulrich J. **The feasibility of coating by cooling crystallization on ibuprofen naked tablets**, *Frontiers of Chemical Science & Engineering journal*.2016.
- 2) Mameri F, Koutchoukali O, Koutchoukali S, Hartwig A. Nemdili L. Ulrich J. **Optimum operating conditions for manufacturing ibuprofen tablets coated with polyethylene glycol by melt crystallization process**, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2018.

Les Conférences

- 3) Mameri F, Koutchoukali O, Hartwig A. Ulrich J. **Coating of ibuprofen tablets by a cooling crystallization process**, *Asian crystallization Technology Symposium, ACTS 2016. Tianjin, China*
- 4) Mameri F, Koutchoukali O, Hartwig A. Ulrich J. **The in-situ coating process applied on ibuprofen tablets**, *BIWIC 2016, 23 rd International Workshop on Industrial Crystallization, Dortmund, Germany*.
- 5) Mameri F, Koutchoukali O, Ulrich J. **Parametric study of coating by cooling crystallization**, *Third International Conference on Energy, Materials, Applied Energeticq and Pollution, ICEMAEP 2016.Constantine , Algeria*.
- 6) Mameri F, Koutchoukali O, Nemdili L,Ulrich J. **Determination of solubility and metastable zone width of isomaltulose by Ultrasonic method**, *BIWIC 2018, 25 rd International Workshop on Industrial Crystallization, Rouen, France*.

ARTICLE I

The feasibility of coating by cooling crystallization on ibuprofen naked tablets

Fatima Mameri (✉)¹, Ouahiba Koutchoukali (✉)¹, Mohamed Bouhelassa¹, Anne Hartwig²,
Leila Nemdili¹, Joachim Ulrich²

¹ University Constantine 3, Engineering Faculty of Pharmaceutical Processes, 25000 Constantine, Algeria

² Martin Luther University Halle-Wittenberg, Center of Engineering Science, Thermal Process Engineering, D-06099 Halle, Germany

© Higher Education Press and Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract Sugar spray coating is a frequently used process in the pharmaceutical industry. However, this process presents the disadvantage to form an amorphous coating around the active ingredient. A crystalline coating formed on the surface of a tablet is highly desirable. Recently, a new process of coating by cooling crystallization has been developed and applied on bisacodyl pastilles obtained by melt crystallization. In this work, we investigated the feasibility of coating by cooling crystallization on ibuprofen “naked tablets” manufactured by compression. In the first part of this work, the solubility and the metastable zone width have been determined experimentally for the coating solution because they are essential factors for any crystallization process. In the second part, the coating process is investigated on the operating conditions that affect the surface morphology and the crystal growth rate. These experimental conditions include concentration of the coating solution, degree of sub-cooling, agitation speed, retention time, and surface properties of the naked ibuprofen tablets. The results show that naked tablet coating by cooling crystallization is feasible and can be applied in the pharmaceutical industry.

Keywords coating, solution crystallization, ibuprofen tablets, sucrose

1 Introduction

Coating is one of the oldest pharmaceutical methods still practiced today. Pharmaceutical solid dosage forms include tablets, pellets, pills, beads, and spherules, which

are often coated for various reasons such as the release of the active ingredient, masking of the taste or unpleasant odor of the drug, the improvement in the appearance, the increase in the mechanical strength of the product, the prevention of its destruction by gastric acid, and the protection from moisture and light [1–5].

Until now, the sugar coating process with spray atomizers is employed most frequently to produce coatings in the pharmaceutical industry [6–10]. But this process has many disadvantages such as non-uniformities in the coating thickness, cracks on the surface of the coating, and most important results in formation of amorphous coatings in sugar coating. The amorphous coatings are not desirable in controlling the drug release rate because they result in fast dissolution rates. Thus, pharmaceutical industries need crystalline and uniform coatings [10]. The batch crystallization technology is widely used in the production of high-value bulk pharmaceutical chemicals, especially, in size and shape control of particles and in separation and purification processes. Unfortunately, only few researchers have applied this process to achieve coatings as for example Dorozhkin [11] did.

The first coating process by crystallization on pharmaceuticals has been reported by Kim and Ulrich [10,12], who used isomaltulose or ascorbic acid as coating materials and hemi-spherical pastilles from bisacodyl ($C_{22}H_{19}NO_4$), produced by a melt solidification process, as heterogeneous seeds. A homogeneous crystalline-formed coating was obtained by this process. The coated seed was very uniform and the surface was consistent crystalline [13]. Later, Römbach and Ulrich [14] achieved coated particles utilizing an *in-situ* coating process in which a mixture of the pharmaceutical active compound and the coating material was molten and solidified. More recently, Ulrich et al. [15] used a new technique of coating by crystallization to form hollow theophylline monohydrate and carbamazepine dihydrate needles. Compact

Received September 1, 2016; accepted October 25, 2016

E-mails: fati201116@live.com (Mameri F), ouahiba.koutchoukali@yahoo.fr (Koutchoukali O)

and non-porous layers could be crystallized on the material during a batch crystallization process. A similar process was developed by Jung [16] to coat other products than active ingredients, such as an explosive material HMX (cyclotetramethylenetetranitramine), with 3-nitro-1,2,4-triazole-5-one by solution crystallization in two steps. Furthermore, compared to other techniques, coating by cooling crystallization is such a simple process that the coating thickness is easy to control, a compact equipment is used, and binders or additives other than the product coating is not required [10]. Tablet coating can be summarized as the application of an “edible paint” to the surface of a pharmaceutical dosage form. Herein, we report a new coating process by crystallization on “naked tablets” using a supersaturated solution of sucrose as the coating material and heterogeneous seeds (naked tablets) as the core material. Bensouissi et al. [17], and Mathlouthi et al. [18,19] have reported that, in contrast to other sugar solutions, sucrose viscosity decreases when the solubility increases. Therefore, we carried out the coating process at a moderate viscosity of the supersaturated coating solution.

The main objective of this work is to study the feasibility of this new coating technology in cooling crystallization for ibuprofen naked tablets to produce thin, crystalline and uniform coatings. We investigated the effects of the viscosity, solubility, and metastable zone width (MSZW) of the coating solution (sucrose), surface nucleation, and crystal growth rate on the surface on the ibuprofen naked tablet. Some experimental parameters such as sub-cooling degree, agitation speed, retention time and surface properties of used seeds (surface tension, contact angle), were also investigated.

2 Materials and experimental setup

Naked tablets of ibuprofen (200 mg) produced by compression (average diameter 10 mm, average weight 328 mg, $\pm 5\%$) and manufactured by Nadpharmad Production were used as heterogeneous seeds. Besides the water-insoluble API ibuprofen, the tablets contain water-soluble components like corn starch, sodium starch glycolate and colloidal anhydrous silica. Sucrose ($C_{12}H_{22}O_{11}$) was used as coating material and distilled water as solvent.

The solubility of sucrose in water was measured over the temperature range from 15 °C to 70 °C using an isothermal method. Covered double jacketed beakers with a temperature control (JULABO MH) were used. Ten milliliters of distilled water and stir bars were placed in a beaker to ensure a proper mixing. Sucrose was added until the expected solubility limit is reached. To ensure that the solid-liquid equilibrium was reached, solutions were stirred for more than 24 h. The excess of the insoluble solids were separated from the saturated solution. The concentration of sucrose was determined with a refract-

ometer (METTLER TOLEDO RE 40 Refractometer) previously standardized with sucrose at known weight concentrations.

To determine the nucleation and solubility point, cooling crystallization and dissolution experiments of different sucrose concentrations were conducted by a turbidity method (ITA instruments KG Hettenleidelheim). The temperature was controlled by a water circulator equipped with a thermal couple and a temperature ramping profile with the same heating and cooling rate (0.1 K/min). Each experiment was repeated at least twice.

Viscosity of sucrose was measured *versus* temperature for different saturation concentrations ranging from 67.83 to 76.72 wt-%. Then for a particular saturation concentration 72.36 wt-% at 50 °C, the viscosity was determined *versus* temperature for a different degree of sub-cooling by a HAAKE Viscotester VT550 device. All samples were subjected to the shear rate of 100 min^{-1} .

The surface tension of the coating materials was measured for different supersaturated sucrose solutions at a degree of sub-cooling ($\Delta T = 10$ K) using a digital tensiometer (K10ST KRUSS GmbH). To examine the effect of surface properties (surface tension and contact angle) on the coating process, hence on the surface nucleation, growth rate and crystal morphology, another type of heterogeneous seeds (glass beads) was used. For the drop method, an optical technique, a droplet of supersaturated coating material with known surface tension (σ) is placed on the surface of the naked ibuprofen tablet, as is shown in Fig. 1. The contact angle θ is obtained by drawing a tangent along the droplet edge where the solid, liquid, gaseous phases meet by using a camera.

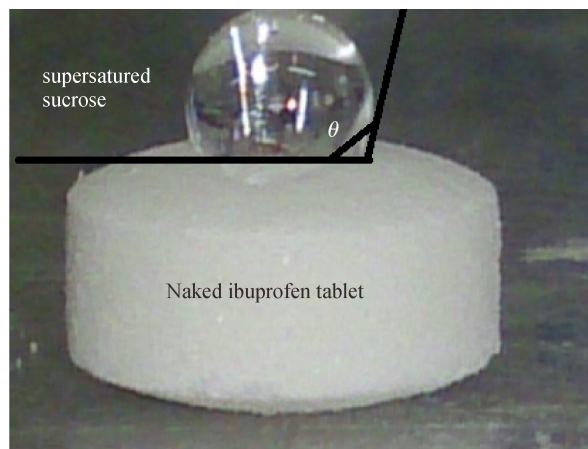


Fig. 1 Contact angle between supersaturated sucrose solution and the used seed material

The experimental apparatus is described in Fig. 2. It consists of a double jacketed crystallizer (100 mL), a programmed thermostatic bath, a stirrer of 4 cm \times 1 cm dimension, and a sieve for the separation of coated tablets out of the mother liquid.

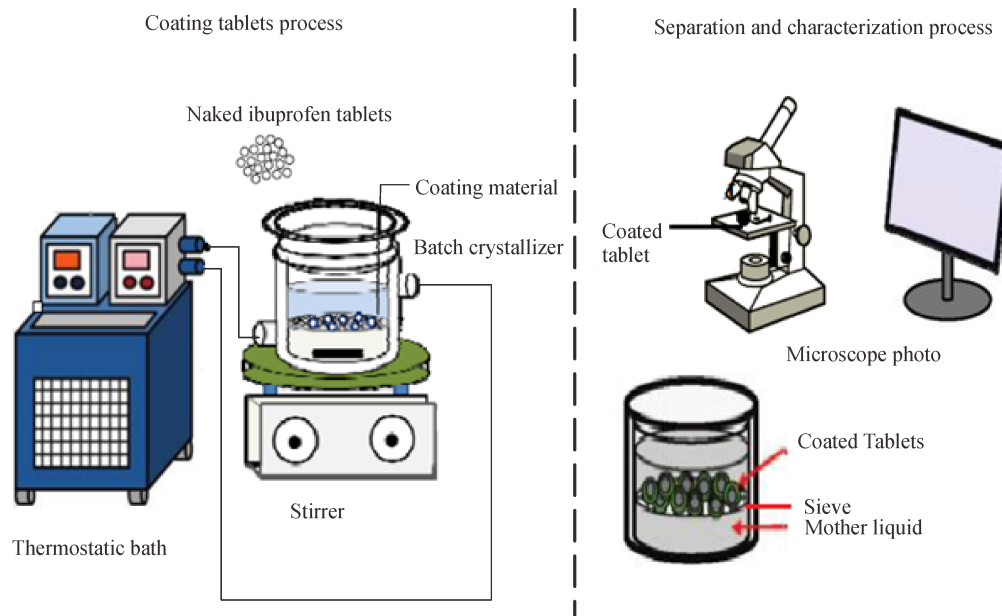


Fig. 2 Schematic diagram of experimental setup

The coating solution was prepared in the crystallizer and heated up to the saturation temperature until a complete dissolution of the sucrose in water. The homogeneous solution was cooled down using a programmed thermostat at a cooling rate of 0.1 K/min until reaching the desired temperature. Then, two naked tablets of ibuprofen as heterogeneous seeds (core materials) were added to the supersaturated sucrose solution with the optimal viscosity. When the temperature of the coating solution was decreased at a constant cooling rate and optimal agitation speed, sucrose nuclei were generated on the surface of heterogeneous seeds. Sucrose crystals were formed and grown on the surface of ibuprofen naked tablets. At the end of the coating process, the coated ibuprofen tablets were separated with a sieve from the mother liquid.

Optical microscope images were used to investigate the coating layer thickness and the surface morphology of the coatings against the retention time. This technique was also used in the observation of the morphology of the core material surface. Further observations were carried out on the external surface morphology of the coated tablets by the scanning electron microscopy (SEM).

3 Results and discussion

3.1 Solubility and metastable zone width of the coating material

The experimental solubility of sucrose in pure water was determined by a refractometer. This method is based on the direct relation between the concentration and the refractive index (RI) at constant temperature. The linear equation of

the calibration curve of sucrose at 45 °C is

$$RI = 0.205C + 1.31483, \quad (1)$$

where C is the mass fraction of sucrose in water. The solubility of sucrose in water measured at different temperatures is presented in Fig. 3(a) and shows good agreement with literature values [18]. Sucrose is highly soluble in water and its solubility increases with increasing temperature.

The MSZW of sucrose-water solutions was determined at a cooling rate 0.1 K/min and the result is shown in Fig. 3(b). As can be seen, the MSZW is proportional to the solution concentration. Thus, a narrow MSZW was observed for sucrose at low concentrations and a wide MSZW at high concentrations was observed under similar conditions. The upper limit of the MSZW of the sucrose-water system is directly proportional to the increasing temperature. Hence, the MSZW of sucrose is influenced by a variety of process parameters including saturation temperature, rate of supersaturation generation, impurity level (presence or absence of the seeds), mixing and history of the solution [20]. The parameters to be used in the tablet coating process are decided by the MSZW. This latter is important to be characterized by the turbidity method according to a specific set of operating conditions, because it is closely related to the coating conditions of tablets by crystallization. A big width of the MSZW is an important parameter for a good coated tablet by a crystallization process, since the nucleation occurs on the surface of the seeds and the growth rate may be readily controlled.

The selected parameters lead to a region of the sucrose weight percent ranging from 0.6783 to 0.7439 g/g. A

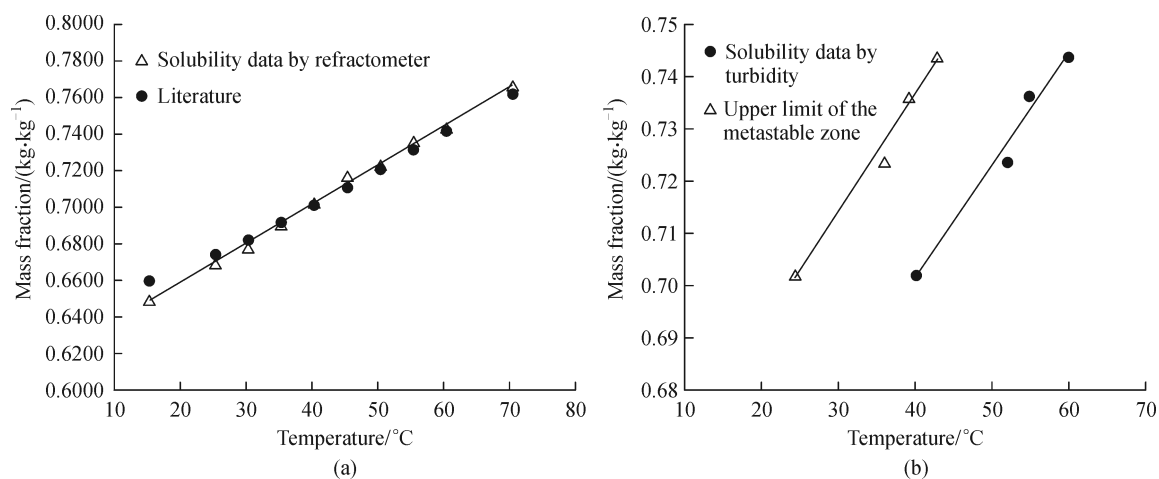


Fig. 3 (a) The solubility of sucrose by refractometer *versus* temperature and (b) the metastable zone width of the binary system sucrose-water *versus* temperature by turbidity at an agitation speed of 250 r/min, and a cooling and heating rate of 0.1 K/min

solution containing sucrose more than 0.7439 g/g has a saturation concentration at a high temperature which affects the tablet surface. Such a solution has also a narrow MSZW that can influence the control of growth rate. However, a solution containing sucrose less than 0.6783 g/g led to a highly viscous solution. The viscosity at the saturation temperature is 157.87 mPa·s which reduces the diffusion coefficient in the sucrose solution and consequently the crystallization. These results show that the MSZW of sucrose decreases with the solution viscosity and is proportional to temperature or concentration.

3.2 Parametric study of process operating conditions

3.2.1 Effect of the viscosity of coating material

The curves in Fig. 4 show the change of viscosity of the sucrose-water system as function of temperature. It was measured at different saturation temperatures (different saturated concentrations) and at one saturation temperature at 50 °C (saturation concentration 72.36 wt-%) of sucrose at different degrees of sub-cooling. Due to the Newtonian nature of the sucrose solution, the measurements were made at a constant shear rate (100 min⁻¹).

Contrary to other sugar solutions, for which viscosity increases with increasing solubility, for sucrose, the viscosity of saturated solutions decreases when the solubility increases, as may be observed in Fig. 4(a). Furthermore, as seen in Fig. 4(b), sucrose viscosity increases with increasing degree of sub-cooling. Ben-souissi et al. [17] have shown that such difference may result from the difference in sucrose conformation in concentrated solutions and also from their interactions with water. Indeed, sucrose adopts a molecule conformation with intramolecular hydrogen bonds [18,19].

Moreover, low sucrose solubility implies a high saturated viscosity which inhibits the diffusivity in

solution. Hence, the viscosity is inversely proportional to the diffusion coefficient. When the viscosity exceeds a limit value of 473.23 mPa·s of supersaturated sucrose, the growth rate is inhibited that means the crystallization is inhibited, too. In sucrose crystallization two forces act against each other, supersaturation (as driving force) and viscosity (as opposing force) with respect to the crystal growth. The factor that tends to inhibit the crystallization rate is the viscosity [21]. The higher the viscosity the lower is the crystallization rate. Other factors such as a temperature and concentration play an important role during the coating by crystallization, too.

Increasing of supersaturation means an increase in crystal growth rate, but at the same time an increase in viscosity means a decrease in growth rate. Working at low viscosity and high temperature would lead to dissolution of the naked ibuprofen tablets because of their water-soluble components (e.g., corn starch and sodium starch glycolate). The naked ibuprofen tablets (heterogeneous seeds) would be dissolved before the crystallization phenomenon takes place due to the viscosity, retention time and interfacial tension.

Ibuprofen naked tablets coating by crystallization is possible for a viscosity of the solution ranging from 101.11 to 473.23 mPa·s. At viscosity values less than 101.11 mPa·s the naked tablets were dissolved.

3.2.2 Effect of surface characteristics

Growth rates and surface nucleation are important parameters for the formation of uniform and crystalline coated tablets by cooling crystallization. The surface nucleation depends on various parameters such as the surface tension of the supersaturated solution and the surface characteristics of the used seeds (contact angle).

Normally the surface morphology of the coating was influenced by the surface characteristics of heterogeneous

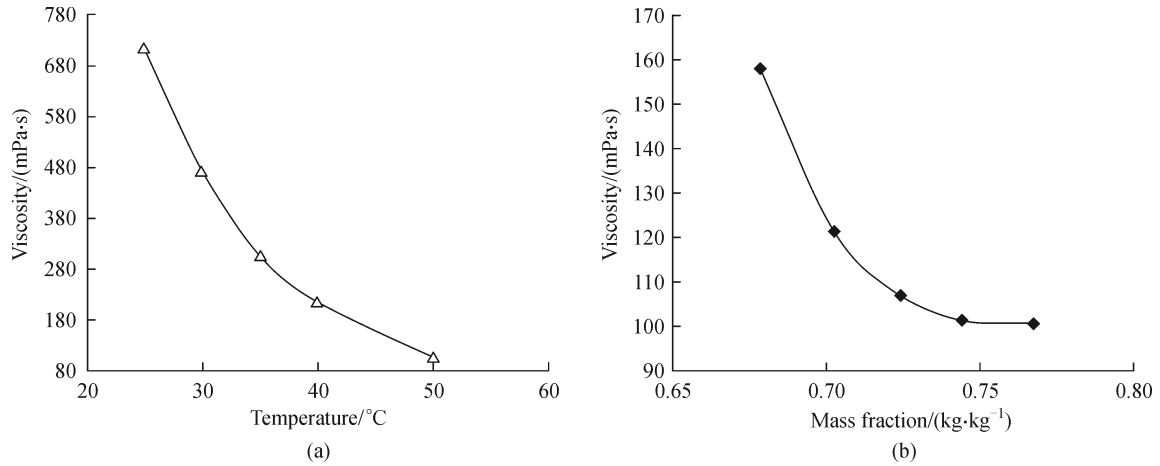


Fig. 4 Viscosity of saturated sucrose solutions *versus* temperature at a shear rate of 100 min⁻¹ and a cooling rate of 0.1 K/min. (a) Viscosity of supersaturated sucrose solution *versus* temperature for different degree of sub-cooling starting from saturation concentration at 50 °C; (b) viscosity of saturated sucrose solutions *versus* different saturation concentrations

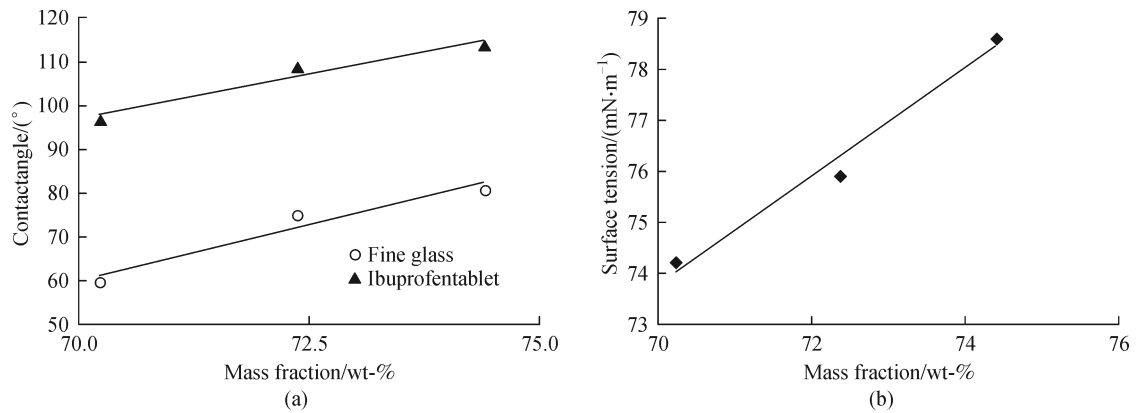


Fig. 5 Contact angle and surface tension as function of different supersaturated sucrose concentration: (a) contact angle at different surface characteristics, (b) surface tension of supersaturated sucrose at a degree of sub-cooling 10 K

seeds. Figures 6(a-1) and (b-1) show the microscope images of the coated seeds (ibuprofen naked tablets and spherical glass beads) at a retention time of 60 min. As can be seen, there are few nuclei on the smooth surface of glass beads, whereas a high number of nuclei agglomerate on the rough surface of naked ibuprofen tablets, indicating that the surface nucleation could be improved by the larger contact angle and rougher surface of the seed particles.

As shown in Fig. 6(a-2), the crystal morphology is growing against the retention time. As can be seen in Fig. 6(b-2), there is no big difference in the crystal morphology on the glass beads (smooth surface) at 180 min and 120 min. From these results, it can be concluded that, the contact angle (surface characteristics of seeds, surface tension) has a big effect on the surface morphology and the growth rate.

Growth rate G is the evolution of the coating thickness L on the used heterogeneous seeds by elapsed time Δt :

$$G = \frac{\Delta L}{\Delta t} = K_g \Delta C g, \quad (2)$$

where K_g is crystal growth coefficient, ΔC is supersaturation and g is order of crystal growth rate. Here the increasing of the thickness is measured by microscope images.

In Fig. 6 the effects of the surface characteristics are shown with respect to the growth rate. The contact angle increases as the surface of used seeds gets rougher. The crystal growth rates on the surface of the ibuprofen tablets with a high contact angle are higher than those on the surface of the glass beads with a lower contact angle.

3.2.3 Effect of concentration and degree of sub-cooling

The quality of the tablet coating by crystallization is also affected by the concentration of sucrose and the degree of

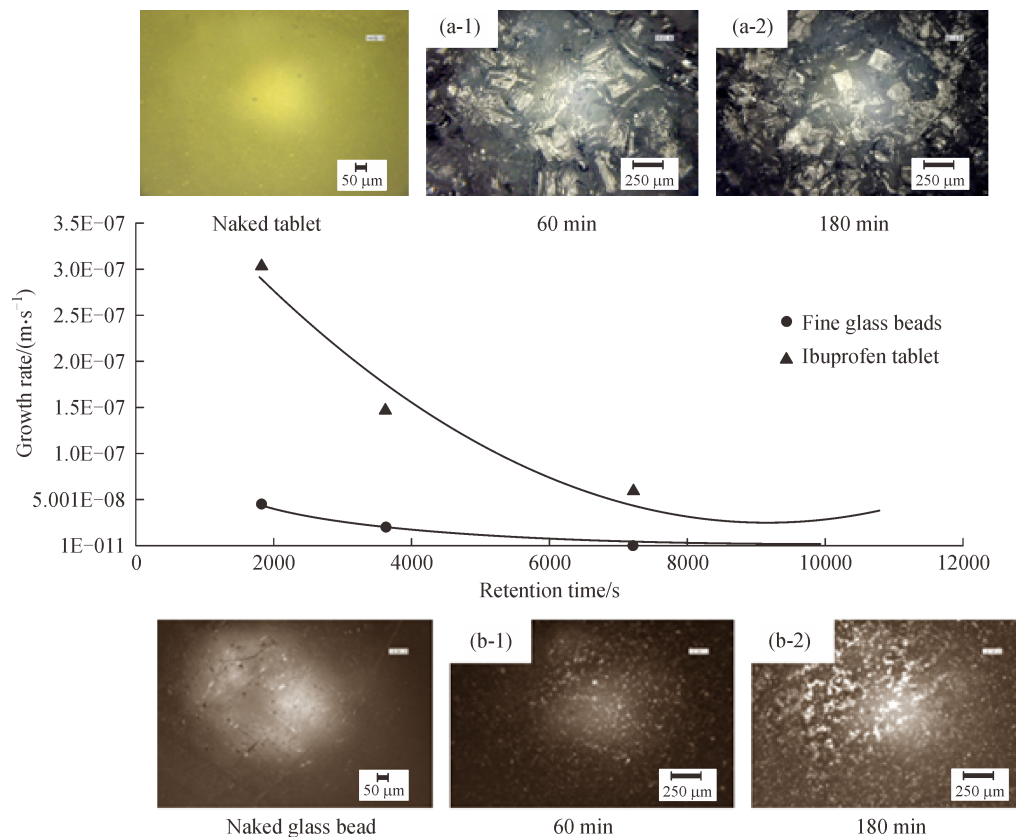


Fig. 6 Growth rates and surface morphologies of seed particles and their coatings: (a) coated ibuprofen tablet, and (b) coated glass beads. Operating conditions: concentration of coating material 72.36 wt-%, degree of sub-cooling 10 K, agitation speed 200 r/min, retention time 180 min, and spatial resolution (100)

sub-cooling. The growth rates at different sucrose concentrations are presented in Fig. 7(a). The growth rate increases as the sucrose concentration increases from 67.83 to 72.36 wt-% probably because the viscosity decreases and the diffusion increases. At the highest concentration of 74.39 wt-%, the growth rate begins to decrease because at a too high concentration many nuclei do not occur on the seed particle surface, but in the bulk. Kim et al. [10] and Lee et al.¹⁾ have reported that the MSZW is low at high concentrations of sucrose (about 74.39 wt-%), so the possibility of nucleation on the surface of the seed particle is low at low concentrations (about 67.83 wt-%).

Various results observed in this study suggested that the kinetics of the crystal growth behavior of sucrose on the ibuprofen naked tablet surface depends on the sucrose composition, the surface characteristics of used seeds and the degree of sub-cooling. Figure 7(b) shows the effect of degree of sub-cooling on the growth rate under the same conditions at different retention times. These growth rates increase with increasing degree of sub-cooling from $\Delta T = 5$ K to $\Delta T = 10$ K probably due to an increase in the

supersaturation (driving force). A decrease in the growth rate was observed when the sub-cooling degree reaches 15 K, possibly because a too high degree of sub-cooling ($\Delta T > 10$ K) generates a high number of spontaneous nuclei in the bulk rather than on the surface of naked ibuprofen tablets, leading to a decrease of the growth rate. It can be concluded that the thickest coating is achieved with a low growth rate if the retention time is prolonged, whereas the increase in the coating thickness reduces the growth rate.

3.2.4 Effect of agitation speed

The agitation speed affects the generation of nuclei, the crystal growth, and the formation of a good quality of coating. The optimal agitation speed was determined to be 200 r/min. If less than 200 r/min, the naked ibuprofen tablets stay on the bottom of the coating solution and do not circulate in the crystallizer; if greater than 200 r/min, the naked tablet surface is fragmented by the stirrer.

1) Lee K S, Ulrich J. Formation of crystalline coatings by solution. 18th International Symposium on Industrial Crystallization, 2011: pp. 1-4. www.aicd.it/isc18/webpapers/106Lee.pdf

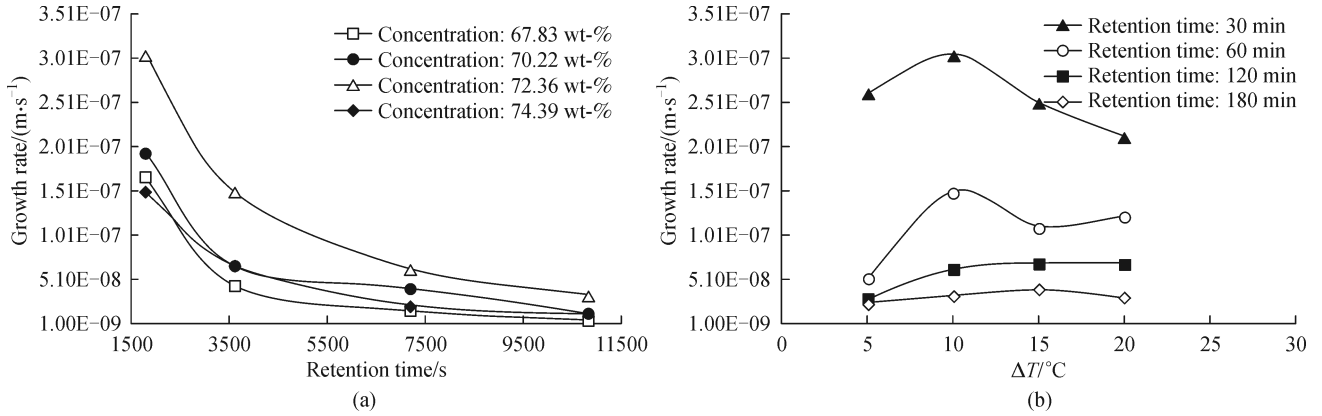


Fig. 7 Growth rates of sucrose on ibuprofen naked tablets *versus* retention time at (a) different concentrations and (b) different degree of sub-cooling

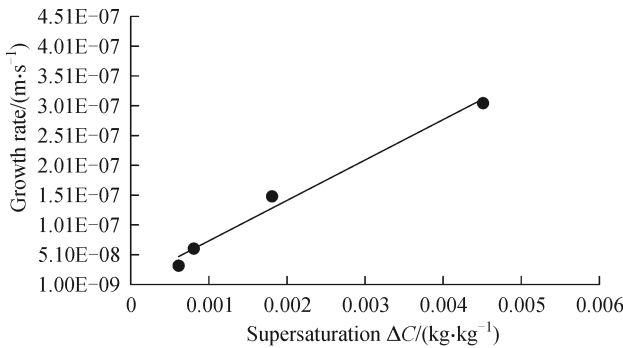


Fig. 8 Growth rate *versus* sucrose supersaturation on the surface of ibuprofen naked tablet

3.2.5 Kinetic crystal growth on ibuprofen tablet surface

Figure 8 shows the relationship between the growth rate and the supersaturation on the surface of naked tablets. The solute excess, expressed by supersaturation ΔC , in the liquid can be deposited on the surface of naked tablets and can be represented by the amount of dry sucrose on this surface (coated sample). Moreover, the coated sample is separated by slightly scratching the tablets from the top and bottom parts. The supersaturation ΔC was measured with a refractometer using the linear relationship: $RI = 1.554C + 1.3321$. The calibration was made with a sucrose solution containing 0 to 20 wt-% of sucrose. The growth rate increased with increasing supersaturation on the surface of the used tablets. The ln-ln plot of Eq. 3 giving crystal growth rate *versus* supersaturation can be expressed by

$$\ln G = g \ln \Delta C + \ln K_g \quad (3)$$

The graphical representation of equation 3 gives the power of supersaturation $g = 1.0634$ as the slope and the coefficient of crystal growth $K_g = 1.05 \times 10^{-4}$ as the intercept. Then, the crystal growth rate expression against supersaturation is given according to the following

equation:

$$G = (1.05 \times 10^{-4}) \Delta C^{1.0634} \quad (4)$$

The supersaturation power on the naked tablets surface obtained in this case is much smaller than the supersaturation power of crystals growing freely in bulk liquid of crystallizers which is about 5.7 [13]. One reason is that a high number of nuclei do not occur on the seed particle surface, but stay in the bulk. Another reason is that crystals on the naked tablet grow only into one direction while crystals in the bulk can grow in all directions [13].

The thickness and uniformity of coating are the most important parameters to control the drug dissolution time in the stomach. The optimal conditions for the coating of ibuprofen tablets by crystallization are: concentration of coating material 72.36 wt-%, degree of sub-cooling 10 K, agitation speed 200 r/min, and retention time 180 min. The microscope images of the sucrose crystal morphology on the ibuprofen naked tablet surfaces at different retentions times are shown in Fig. 9. At a retention time of 10 min, first the nucleation occurs on the surface of the used seeds as shown in Fig. 9(a), then the crystal growth takes place to form layer by layer from 30 to 180 min. The crystal morphology is completely uniform and crystalline at 180 min as shown in Fig. 9(f). After a retention time of 180 min, the crystal morphology does not change, but the thickness of coating is increased per time during the process. As shown in Fig. 9(g), the surface morphology of the formed coating by cooling crystallization is uniform, crystalline and very compact.

The feasibility of this method has been proven by the thickness and external surface morphology. As shown in Fig. 10(a), the external surface morphology of a formed coating is uniform and very compact. In Fig. 10(b), one can see the clear distinction between the naked tablet and the newly formed coating layer. The crystalline layer is grown in one direction without any splitting or cracking. As shown in Fig. 10(c), the surface morphology is consistent

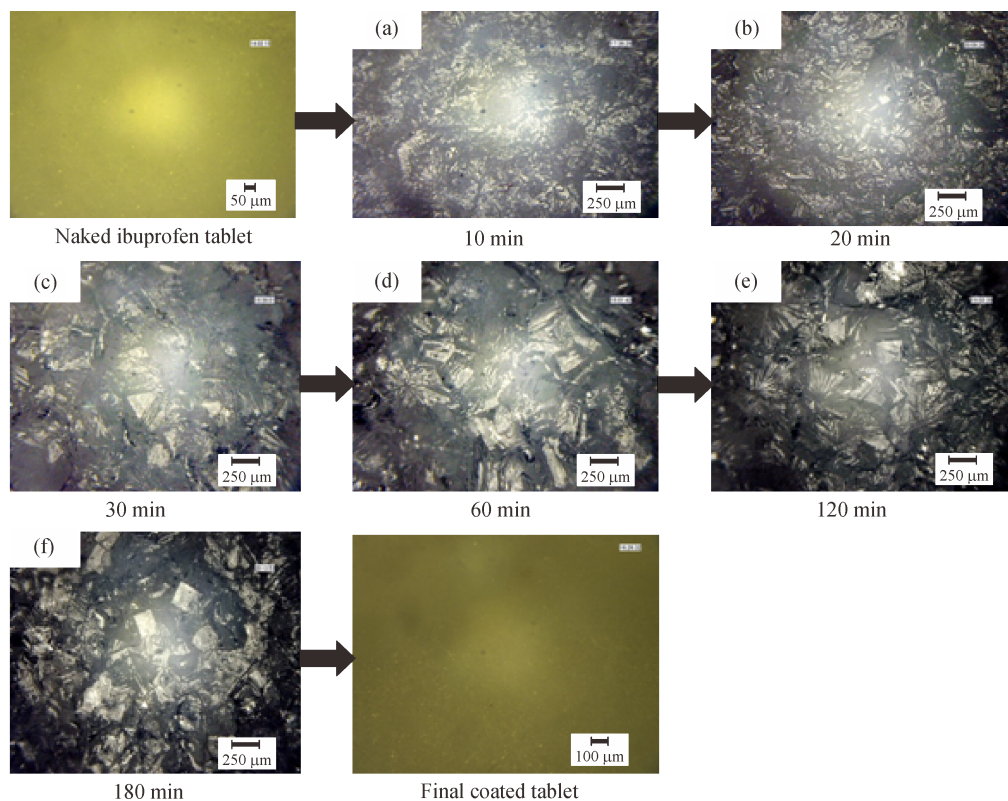


Fig. 9 Microscope images of the coated surface *versus* retention times at optimal operating conditions, spatial resolution (100)

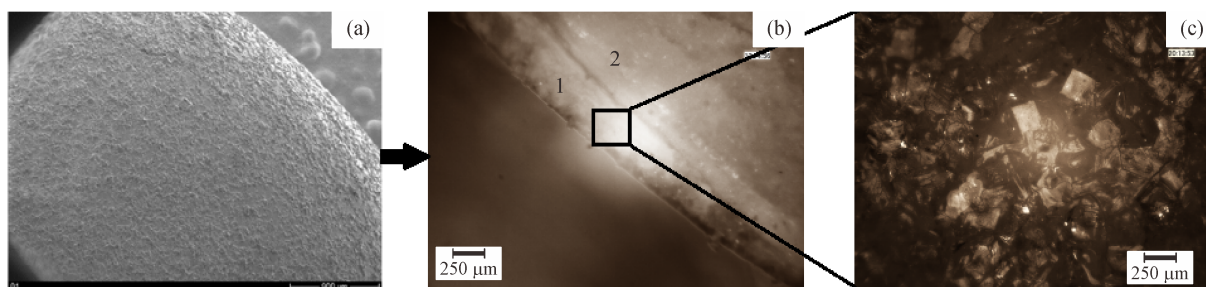


Fig. 10 (a) An SEM image of the external surface morphology of a final coated ibuprofen tablet at spatial resolution (100); (b) a microscope image of a coated ibuprofen cross section: (b1) thickness of coating, and (b2) cross section of naked ibuprofen; (c) a microscope image of crystal morphology of coated surface

crystalline.

4 Conclusions

We have demonstrated that the naked ibuprofen tablets can be coated by cooling crystallization using sucrose as the coating material to form a uniform and crystalline coating without cracks. After investigating the solubility and MSZW of sucrose in water, we found that at a lower viscosity of sucrose, the naked ibuprofen tablets were dissolved probably due to their water-soluble components (e.g., corn starch and sodium starch glycolate), the long

retention time and the interfacial tension. The crystal growth rate and the surface morphology of the coating are influenced by the contact angle related to the surface properties of the used seeds and the concentration of sucrose. The increase of the contact angle increases both the crystal growth rate and uniform surface morphologies. The growth rate of the coating increases with increasing sub-cooling degree to 10 K, and after reaching a maximum value, decreases with increasing sub-cooling degree from 10 to 15 K. Finally, the optimal conditions for this new process were achieved and determined experimentally.

Acknowledgements The authors are grateful to Nadpharmadic production Laboratory, for providing the sample of ibuprofen naked tablets. One of the authors is grateful to Martin Luther University Halle-Wittenberg, Center for Engineering, Thermal Process Engineering to host her and for the experimental support. She would also like to acknowledge the financial support of University Constantine 3 scholarship.

References

1. Cole G, Hogan J, Holton M. *Pharmaceutical Coating Technology*. London: Taylor & Francis, 1995, 1–2
2. Sparks R E, Jacobs I C, Mason N S. *Pharmaceutical Unit Operations: Coating*. Abingdon: Taylor & Francis, 2013, 1
3. Kleinbach E, Riede T. Coating of solids. *Chemical Engineering and Processing Process Intensification*, 1995, 34(3): 329–337
4. Gennaro A R. *The Science and Practice of Pharmacy*. 21st Edition. Indian Edition: Lippincot Williams and Wilkins, 2005, 889
5. Kage H, Takahashi T, Yoshida T, Ogura H, Matsuno Y. Coating efficiency of seed particles in a fluidized bed by atomization of a powder suspension. *Powder Technology*, 1996, 86(3): 243–250
6. Lin Y L, Wang T J, Jin Y. Surface characteristics of hydrous silica-coated TiO₂ particles. *Powder Technology*, 2002, 123(2-3): 194–198
7. Ruotsalainen M, Heinämäki J, Rantanen J, Yliruusi J. Development of an automation system for a tablet coater. *AAPS PharmSciTech*, 2002, 3(2): 75–86
8. Jono K, Ichikawa H, Miyamoto M, Fukumori Y. A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating. *Powder Technology*, 2000, 113(3): 269–277
9. Wu C, McGinity J W. Influence of ibuprofen as a solid-state plasticizer in eudragit RS 30 D on the physicochemical properties of coated beads. *AAPS PharmSciTech*, 2001, 2(4): 35–43
10. Kim J W, Ulrich J. Coating of pastilles by crystallization. *Chemieingenieurtechnik (Weinheim)*, 2003, 75(6): 719–724
11. Dorozhkin S V. *Fundamentals of the wet-process phosphoric acid production*. 2. Kinetics and mechanism of CaSO₄·0.5H₂O surface crystallization and coating formation. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 1997, 36(2): 467–473
12. Kim J W. *Manufacture and characteristics of pastilles and their coating by crystallization process*. Dissertation for the Doctoral Degree. Saxony-Anhalt: Martin Luther University Halle-Wittenberg, 2003
13. Kim J W, Ulrich J. Development of a new coating process in pharmaceutical industry by crystallization. *Engineering in Life Sciences*, 2003, 3(3): 121–126
14. Römbach E, Ulrich J. Self-controlled coating process for drugs. *Crystal Growth & Design*, 2007, 7(9): 1618–1622
15. Ulrich J, Schuster A, Stelzer T. Crystalline coats or hollow crystals as tools for product design in pharmaceutical industry. *Crystal Growth*, 2013, 362(1): 235–237
16. Jung J W, Kim K J. Effect of supersaturation on the morphology of coated surface in coating by solution crystallization. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2011, 50(6): 3475–3482
17. Bensouissi A, Roge B, Mathlouthi M. Effect of conformation and water interactions of sucrose, maltitol, mannitol and xylitol on their metastable zone width and ease of nucleation. *Food Chemistry*, 2010, 122(2): 443–446
18. Mathlouthi M. X-ray diffraction study of the molecular association in aqueous solutions of D-fructose, D-glucose, and sucrose. *Carbohydrate Research*, 1981, 91(2): 113–123
19. Mathlouthi M, Cedus P R. *Sucrose Properties and applications*. 1st ed. Springer Science + Business Media, 1995, 69–71, 90, 121, 161
20. Schmidt C, Jones M J, Ulrich J. The influence of additives and impurities on crystallization. *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications*, 2013, 105–127
21. Goetschius K L. *The effect of composition on the viscosity, crystallization and dissolution of simple borate glasses and compositional design of borate based bioactive glasses*. Dissertation for the Doctoral Degree. Missouri: Missouri University of Science and Technology, 2014

ARTICLE II



Optimum operating conditions for manufacturing ibuprofen tablets coated with polyethylene glycol by melt crystallization process

Fatima Mameri¹ · Ouahiba Koutchoukali¹ · Mohamed Salah Koutchoukali¹ · Anne Hartwig² · Leila Nemdili¹ · Joachim Ulrich³

Received: 29 December 2017 / Accepted: 15 August 2018
© Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2018

Abstract

The aim of this work is to apply the melt crystallization technology to manufacture ibuprofen tablets coated with polyethylene glycol in a single step. This technology, based on a pastillation process, allows in situ separation between two components (active ingredient and coating material). The design and application of this technique depend on the thermo-physical properties of the substances used, as well as on the existence of a eutectic point in the phase diagram. To evaluate the prerequisite conditions, first, DSC curves, allowing the construction of the phase diagram of the binary system, were investigated and the eutectic point was determined (30 mass% ibuprofen, 52 °C). Then, the stability of the selected mixture (10:90 mass% of ibuprofen, PEG6000) was studied by thermogravimetric analysis. Finally, the coating quality was investigated under different operating conditions including viscosity, cooling plate temperature, the power of ultrasound and seeding. This parametric study showed that seeding with PEG6000 is necessary to obtain a hemispherical pastille shape, a suitable separation and a pure and thick coating layer. In addition to the optimization of operating conditions of the in situ coating process, it was possible to determine the optimum viscosity and the cooling plate temperature (271.77 m Pa s, 25 °C) to obtain a uniform and crystalline coating. During the deposition of molten drops on the cooled surface, the progression of crystal growth was monitored online by optical microscopy. According to the good separation achieved and to the purity and thickness of the microscopic cross-sectional material, the in situ coating process is conceivable for the production of PEG6000-coated ibuprofen tablets.

Keywords Ibuprofen · PEG6000 · Eutectic mixture · In situ coating · Melt crystallization · Pastillation

Introduction

The improvement in pharmaceutical dosage forms, such as tablets, toward drug delivery control and cost efficiency is of great importance in formulation technologies [1]. Among these dosage forms, coated complex tablets are commonly used in the production of pharmaceutical materials to control the drug dissolution rate. The production of coated tablets requires many steps such as mixing, granulation, drying, compression and spray coating [2]. The solid complex is, however, still not always in an optimal condition for the medicine since there can be problems such as instability of tablets and selection of binders and excipients (additives) which can lead to undesirable side effects [3]. During the spray coating process, which is frequently used to produce coated tablets, many disadvantages such as nonuniformities in the coating thickness, cracks on the coating surface and formation of

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10973-018-7667-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Fatima Mameri
fati201116@live.com

¹ Faculty of Engineering Processes, University of Salah Boubnider Constantine 3, Nouvelle Ville Ali Mendjeli BP: 67A, Constantine, Algeria

² Physical Chemistry-innoFSPEC, University of Potsdam, 14476 Potsdam, Germany

³ Center of Engineering Science, Thermal Process Engineering, Martin Luther University Halle – Wittenberg, 06099 Halle, Germany

amorphous coatings (in sugar coating) can occur [4–8]. Thus, the production of coated tablets is often associated with high costs and long production times [9].

Recently, in order to overcome the above-mentioned limitations of tableting and coating technology, new efforts have been made to develop two new coating process technologies to control dissolution rates and improve the stability [10, 11].

The first one concerns the coating by cooling solution crystallization [8] and the second one concerns the in situ coating by melt crystallization [12]. During the development of the coating process by solution crystallization, Kim et al. [13] used different coating materials, isomaltulose or ascorbic acid, to successfully coat bisacodyl pastilles. More recently, Mameri et al. [14] demonstrated that the naked ibuprofen tablets can be coated by cooling crystallization using sucrose as the coating material to form a uniform and crystalline coating without cracks.

For the in situ coating, the principles, the benefits and the preconditions of the process were introduced by Römbach et al. [12]. After that, the authors used the technique to manufacture coated pastilles by crystallization of molten drops containing ibuprofen and carnauba wax. Abouzeid et al. [15] also applied this new technology on sorbitol–ibuprofen and lutrol–ibuprofen mixtures to produce coated tablets, while Wendt et al. [16] used the same process in the foodstuff field using polyethylene glycol–benzoic acid and xylitol–isomalt mixtures. Frohberg et al. applied melt technology for the formulation of pastilles containing paracetamol in a solid dispersion with two sugar alcohols (xylitol and manitol) and polyethylene glycol 6000 [17].

The in situ coating technology combines tableting and coating in one single step and uses smallest and simplest equipment of a pastillation process. This reduction in the number of process steps significantly increases the cost efficiency of the whole production process and provides a crystalline coating for a tailored drug delivery rate [1, 18–20].

The main goal of melt crystallization in the in situ coating technology is separation and purification between the core and the coating material. During this process, the use of direct pastillation, by depositing generated drops on a cooled surface, brings a melt in defined shape of crystalline dosage forms (pastilles) [13, 21–23]. A good pastillation is achieved when the formed pastilles have a hemispherical shape [24]. Additionally, the separation occurs efficiently if the coating material crystallizes first, while the core material is enriched with the outer compound inside the pastille [12].

The most important preconditions for the in situ coating process are the stability of the binary system studied and the existence of a eutectic point in the phase diagram.

Several other criteria (thermo-physical behavior) should be realized to achieve a good quality of coated tablets such as hemispherical pastilles in terms of shape, a pure coating layer of good thickness and an efficient separation between core and coating materials.

Herein, we report a potential production of coated ibuprofen tablets by in situ coating process using ibuprofen as core material and polyethylene glycol 6000 (PEG6000) as coating material.

Therefore, the first step of this study was the preliminary thermo-physical analysis of the selected binary mixture. To ensure that ibuprofen–PEG6000 mixture has a eutectic point, thermal analysis by differential scanning calorimetry (DSC), for different compositions, was carried out. Furthermore, since the system under investigation must be stable within the melting temperature range, thermogravimetric analysis of the selected composition mixture was performed.

The separation effect and thickness of the coating material were monitored online through microscopic cross-section pictures. The microscopic images were taken once the molten mixture drop has been deposited on the controlled cooling plate. To check the phase separation, DSC analysis of the formed pastilles was also performed.

Materials and methods

Materials

Ibuprofen (2-(4-isobutylphenyl) propanoic acid) purchased from CEALO (Hilden, Germany) with a purity of 99% was used as a core material. PEG6000 polyethylene glycol purchased from Carl Roth GmbH & Co. KG (Karlsruhe, Germany) was used as a coating material. Each composition was milled and mixed to achieve a fine and homogeneous mixture. Fine powder of PEG6000 was used as seed material. Different mixtures of ibuprofen and PEG6000 were prepared in the composition range of 0–100 mass% of ibuprofen.

Thermo-physical characterization

Differential scanning calorimetry (DSC)

The DSC measurements were carried out using differential scanning calorimetry (DSC) (Netzsch DSC 204, Erich Netzsch GmbH & Co, Holding KG). Curves for different compositions of ibuprofen–PEG6000 mixtures were obtained after calibration. The sample mass of 7 ± 0.1 mg of each mixture was weighted in aluminum crucibles, heated from 20 to 100 °C and cooled down again to 25 °C with a constant cooling/heating rate of 2 °C min^{-1} under

30 mL min⁻¹ constant nitrogen flow. The melting temperatures for the phase diagram were taken from the endest temperatures of the DSC curves [25].

Thermal stability

The thermal stability analyses of both pure compounds, ibuprofen and PEG6000, and the mixture with 10 mass% ibuprofen were investigated using thermogravimetric analysis (Netzsch STA 409, Erich Netzsch GmbH & Co. Holding KG). The sample mass of 10 ± 0.1 mg of the mixture was placed in an aluminum crucible. The samples were held at 25 °C for 10 min. Then, they were heated up to 100 °C with a heating rate of 5 °C min⁻¹ and maintained at this temperature for 2 h. All measurements were baseline-corrected under a constant helium flow of 80 mL min⁻¹.

Viscosity measurements

Viscosity (η) measurements of the selected binary mixture containing 10 mass% of ibuprofen were carried out using the HAAKE Viscotester VT55 controlled in temperature. This viscosity measurement was performed over a temperature range of 59.1–100 °C with an increasing heating rate of 0.1 °C min⁻¹. All samples were subjected to a shear rate of 150 s⁻¹. In Newtonian fluids, the viscosity over the temperature range is not dependent on the shear rate. It is worth stating from the beginning that the ethylene glycol is a Newtonian fluid [26].

Pastillation process for the production of coated tablets

To produce coated ibuprofen tablets by in situ coating process, a one-drop pastillation device controlled by an online microscope was used. The experimental setup presented as supplementary material shown in Supplementary Fig. 1 allows following up the crystal growth within the pastille during the crystallization process. The selected powder mixture containing 10 mass% ibuprofen and 90 mass% PEG6000 was placed in a temperature-controlled double-jacketed vessel and molten under continuous stirring at a constant temperature of 80 °C. The temperature was kept constant for 1 h to ensure the complete melting and the homogeneity of the molten mixture.

The production of pastilles involves two steps. The first one consists of the formation of molten mixture drops with the help of a dropping funnel connected to a controlled temperature system. The second one concerns the deposition of these droplets on a tempered cooling plate maintained at 25 °C. The surface of the cooling plate was covered with fine crystals of PEG6000 used as seed

material. The distance between the funnel and the cooling plate was set to 5 mm to ensure optimal pastille geometry. Details of the experimental conditions of in situ coating are summarized in Table 1.

Controlled crystallization by initiation of nucleation

To initiate nucleation, control crystallization and improve separation between the core and the coating material, two well-known techniques such as seeding and ultrasonic radiation can be applied separately or by combining both [27].

Seeding is done from the bottom of the deposited drops by covering the cooling surface with a powder of coating material (PEG6000). It is also done from the top of the drops by sprinkling them as soon as they are dropped, with the same coating material powder.

To provide additional energy input capable of forcing the nucleation of the coating material (PEG6000) at the drop's surface, the sonotrode tip of the power ultrasound (Bandelin electronic GmbH[®] Bandelin Sonopuls HD 3100 ultrasonic homogenizer & Co. KG, Berlin, Germany) with a frequency of 20 kHz and a diameter of 3 mm was brought into contact with the upper surface of the pastille after dropping.

Several combinations of these experimental conditions have been made, without seeding, with seeding on the top and/or the bottom of the pastille, using power ultrasound and seeding separately or a combination of both.

Dosage of ibuprofen in the coating layer by UV/vis spectroscopy

It is very important to determine the concentration of the active ingredient ibuprofen in the coating layer of the tablets produced to verify that the phase separation is effective and how it evolves according to operating conditions such as viscosity, temperature of the cooling plate, seeding and power ultrasound. For this purpose, a SPECORD 40 spectral UV spectrophotometer (Analytik Jena AG, Jena, Germany) with a step size of 1 nm, a speed of 50 nm s⁻¹ and a wavelength range (206–225 nm) was used.

The calibration curve was obtained using solutions of ibuprofen–PEG6000 mixtures dissolved in methanol. The composition of ibuprofen, in the mixtures used, varied between 0 and 20 mass% ibuprofen, and the concentration of the final solution was set at 0.1 g mL⁻¹. The wavelength obtained for each solution is 220 ± 1 nm. The absorbance of the solutions prepared was measured at the same wavelength and under the same conditions of speed and step size. For each measurement, a blank sample was used as a reference. Each measurement was performed three

Table 1 Experimental conditions of in situ coating process

Experimental conditions	
Core material	Ibuprofen
Coating material	PEG6000
Composition (ibuprofen–PEG6000)	10:90 mass%
Temperature of melting	[65–80 °C]
Temperature of cooling plate	[25–35 °C]
Seeding	Fine powder of PEG6000
Power ultrasound intensity	10%
Viscosity of melt	[271.772–434.53 m Pa s]
Dropping distance between the cooling plate and the funnel	5 mm

times, and an average absorbance value was used to plot the calibration curve.

The top and bottom parts of the shell surrounding the pastilles were scraped layer by layer. To ensure that the coating layer was recovered completely, the sections of these pastilles were analyzed under an optical microscope. Then, the absorbance and mass fraction of ibuprofen in the scratched samples were determined using the previously established calibration curve.

Results and discussion

Phase diagram

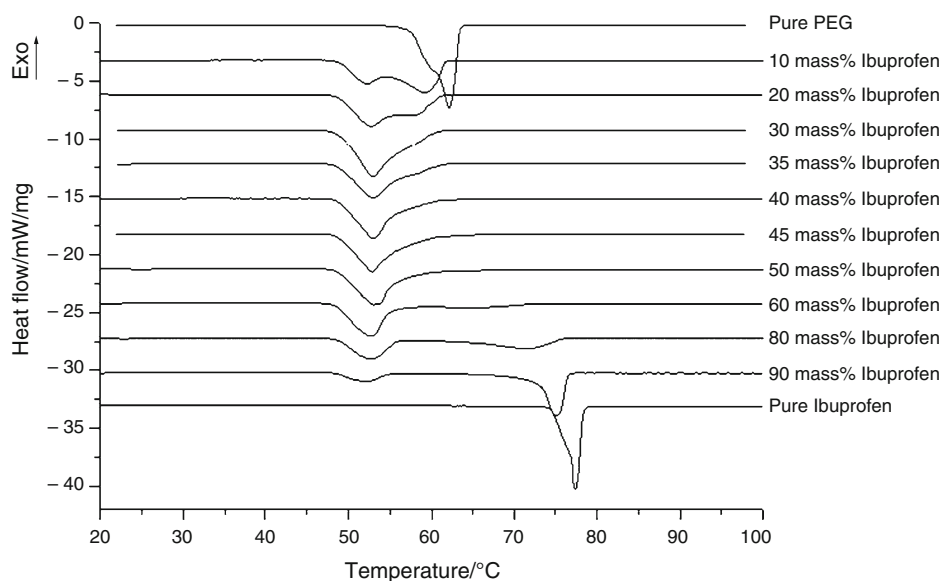
To determine the phase diagram of the binary system ibuprofen–PEG6000, DSC measurements were performed. Thermal analyses of ibuprofen, PEG6000 and their binary mixtures at different compositions with ibuprofen contents of 10, 20, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 80 and 90 mass% are shown in Fig. 1. During the heating step, the melting

temperature of pure ibuprofen was found to be 77.5 °C. This value agrees well with the value found in the literature [27]. The pure PEG6000 shows a melting point at 62 °C similar to that determined previously by Wendt et al. [28]. The melting point data from DSC curves were used to construct the phase diagram and hence to extract the eutectic point.

The phase diagram of the binary system ibuprofen–PEG6000 is shown in Fig. 2. In this diagram, an increase in the mass fraction of ibuprofen leads to a decrease in the melting point of the binary mixture to a minimum value (30 mass% ibuprofen, 52 °C) where the two liquidus curves intersect. This point, corresponding to the eutectic temperature 52 °C, can be determined by using the linear fit with a slope of zero.

The presence of a eutectic point in the ibuprofen–PEG6000 system confirms the possibility of separation of the two compounds leading to the separation of the core and the coat materials as well as the formation of pure shell coating in the tablets during the pastillation. Based on the phase diagram results, this separation by melt

Fig. 1 DSC peaks of pure ibuprofen, pure PEG6000 and different binary mixtures at different concentrations versus compositions



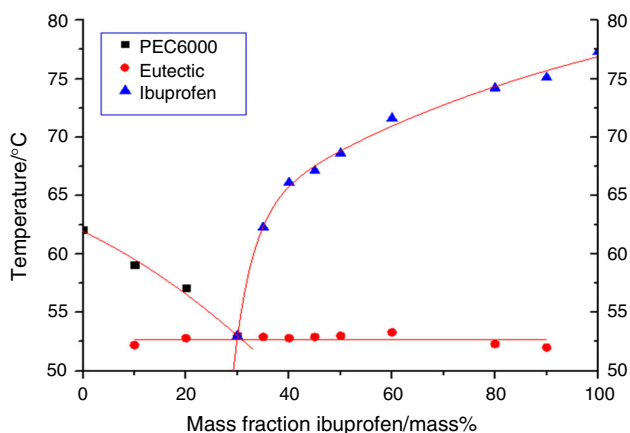


Fig. 2 Phase diagram of binary mixture ibuprofen–PEG6000

crystallization of molten drops can be realized in two zones. For the region lower than the eutectic point composition, ibuprofen is inside the pastille (core), while the PEG6000 is around the pastille (coating). In contrast, for the region higher than eutectic composition, PEG6000 is in the core of the pastille, while ibuprofen constitutes coating around the pastille. To ensure that the shell coating of the formed pastille is practically pure PEG6000, the molten mixture should have a composition more than 70 mass% of PEG6000. Evidently, in this case, the core of the coated pastille consists of the eutectic mixture.

The optimal chosen composition for the molten mixture in this range (0 mass% ibuprofen eutectic point) corresponds to 10 mass% ibuprofen and 90 mass% PEG6000.

Thermal stability analyses

The presence of a eutectic point in the phase diagram is a necessary condition but not sufficient for the in situ coating of the selected system. Indeed, the studied system should be thermally stable in the melting temperature range. Thermal stability of pure ibuprofen and PEG6000, already studied by [29], has given a maximum temperature stability of 152.6 °C and 150 °C for ibuprofen and PEG6000, respectively. Additionally, thermal stability of the binary mixture 10 mass% ibuprofen was controlled using thermogravimetric analysis in the melting range temperature 25–100 °C. This is illustrated in Fig. 3. The results indicate that the studied system is thermally stable since no mass loss occurs in the melting temperature range.

Parametric study of process operating conditions

Effect of viscosity

From Fig. 4, expressing the variation of the viscosity of the melt as a function of temperature, we noticed that the

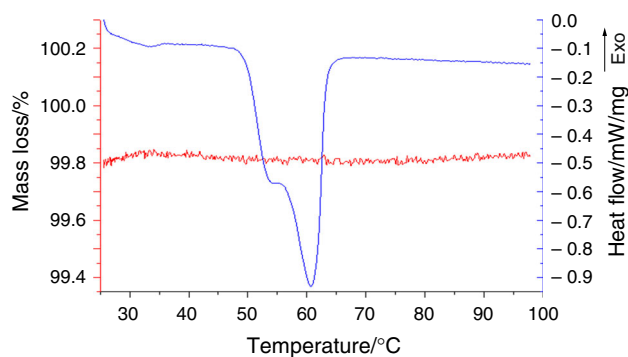


Fig. 3 Thermal stability analyses of mixture containing 10 mass% ibuprofen and 90 mass% PEG6000 measured with TGA during heating up to 150 °C

viscosity decreases as the temperature increases. The mass transfer is strongly influenced by the viscosity of the medium, so the latter will have an effect on the separation between the core and the coating material. A moderate viscosity promotes the formation of a pure and thick coating in the formed pellets. Microscopic analysis confirms that at an optimal viscosity (271.77 m Pa s), a successful separation between PEG6000 and ibuprofen was achieved. However, a high viscosity value (434.53 m Pa s) impedes mass transfer and hence the separation.

The calibration curve (Fig. 5) allowed for the determination of ibuprofen concentrations in the pastille's shell coating (both top and bottom parts) produced at different operating conditions. The linear equation of the calibration curve is:

$$\text{Abs} = 0.04 * X_{\text{ibuprofen}} + 0.175 \quad (1)$$

where Abs is the absorbance and $X_{\text{ibuprofen}}$ is the ibuprofen mass fraction.

In order to obtain a quality in situ coating, the following conditions must be fulfilled: a spherical shape of the pellets, a thick and crystalline coating layer and a minimum ibuprofen concentration in this layer.

Figure 6a shows the effect of viscosity on the concentration of ibuprofen in the shell coating, in both the bottom and top parts. The concentration of ibuprofen decreases as the viscosity increases and reaches a minimum value for a viscosity of 271.93 m Pa s. Then, this concentration increases again for higher viscosities. Indeed, a high viscosity inhibits the separation between ibuprofen and the coating material. Figure 6b shows the effect of viscosity on the shape of the pastilles obtained. These have a hemispherical shape for high viscosities greater than 271.77 m Pa s. However, for values below this threshold, the shape is flattened.

Fig. 4 Viscosity change in molten mixture (10 mass% ibuprofen–90 mass% PEG6000) versus temperature

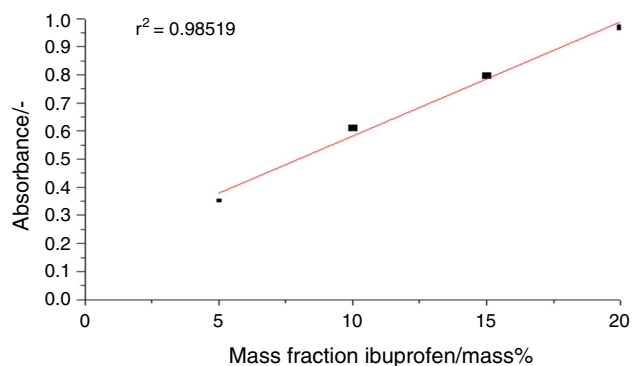
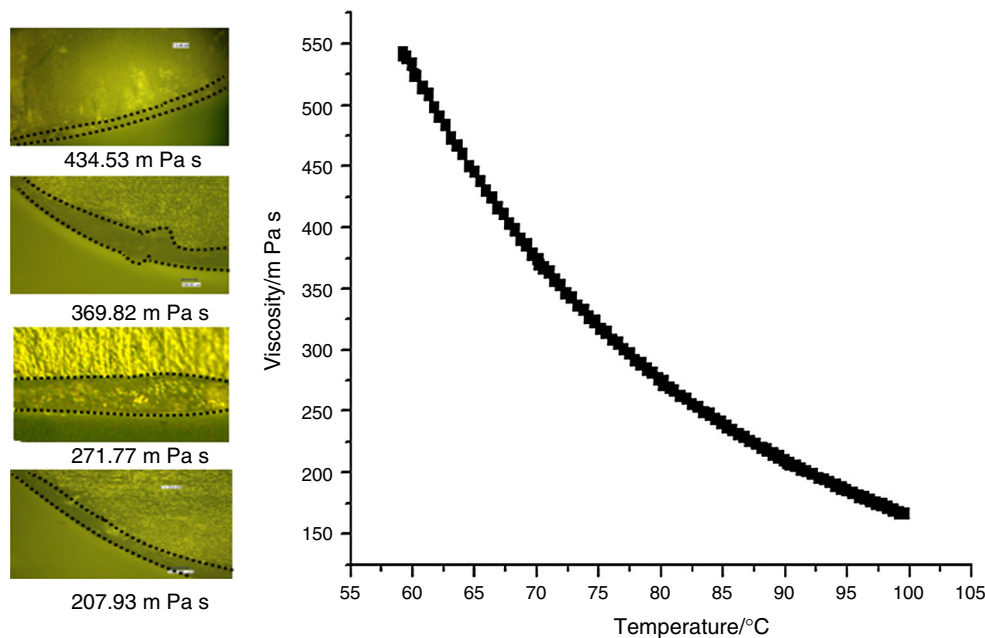


Fig. 5 Calibration curve of binary system ibuprofen–PEG6000

Effect of controlled crystallization on the separation

Figure 7a, b depicts the effect of controlled crystallization on the ibuprofen concentration in the coating layer and the shape of the pastilles produced, respectively. As seen from Fig. 7a, the maximum concentration of ibuprofen is obtained, in the coating layer, when the drops are not subjected to any crystallization control or only to ultrasonic power processing. On the other hand, the lowest concentration of ibuprofen was reached when the drops were crystallized with seeding and in particular when both the cooling plate and the top part of the pastilles are covered with seeds.

As seen in Fig. 7b, the shape of produced pastilles is hemispherical when controlled crystallization is conducted under seeding (bottom part, bottom and top parts) or combining with power ultrasound. The mean pastille

diameter is 8.29 ± 0.31 mm, and the mean pastille height is 4.13 ± 0.23 mm.

$$\text{Shape} = \frac{H}{0.5D} \quad (2)$$

where H is the height and D is the diameter of the pastille.

Therefore, it can be concluded that seeding, particularly when applied at the bottom and top of the pastilles, positively affects the purity of the coating layer. In contrast, power ultrasound has no positive effect on the concentration of ibuprofen in the coating layer and furthermore, their effect is inversely proportional to the shape of the produced pastilles.

Effect of cooling plate temperature on the phase separation

The quality of the pastilles produced in terms of geometry, separation and purity of the coating layer can also be affected by the temperature of the cooling plate.

Figure 8a shows the ibuprofen concentrations in the top and bottom of pastille if deposited on various cooling plates varying in temperature. The ibuprofen concentration increases with increasing temperature of the cooling plate. At 25 °C, the amount of ibuprofen in the shell coating layer is the lowest compared to other cooling plate temperatures, especially for the bottom of the shell. Furthermore, Fig. 8b shows the geometry of tablets produced at different cooling plate temperatures; the shape of the pastilles deteriorates when the temperature of the cooling plate increases. The increase in temperature leads to the shape deformation of the formed pastilles; at a temperature of 35 °C, a flat shape of the formed pastilles could be observed. Hence, the larger

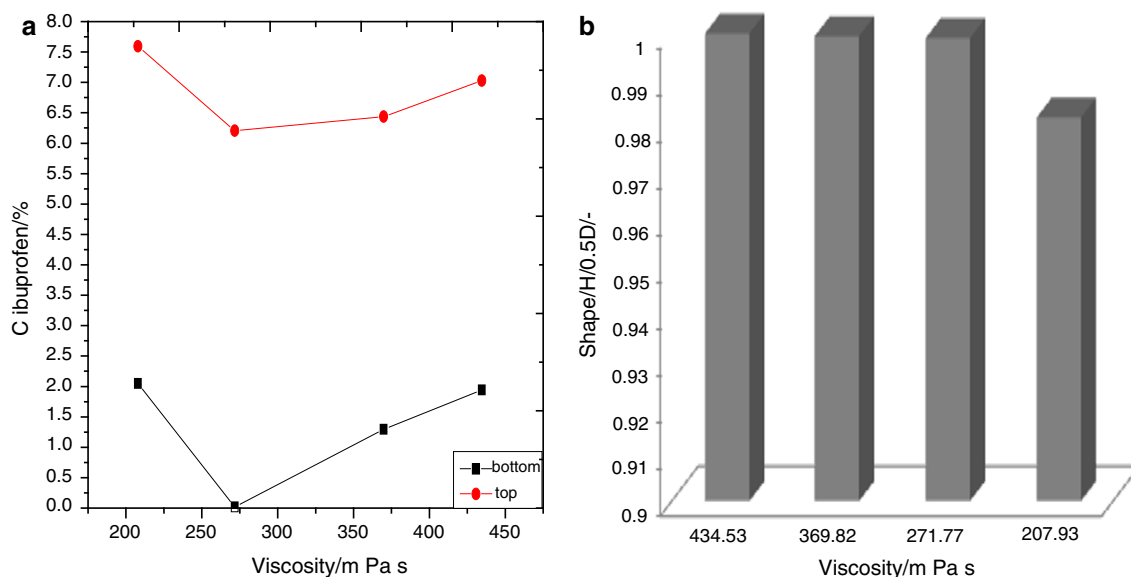


Fig. 6 **a** Effect of viscosity on the ibuprofen concentration in the top and the bottom parts of the shell, **b** effect of viscosity on the shape of pastille

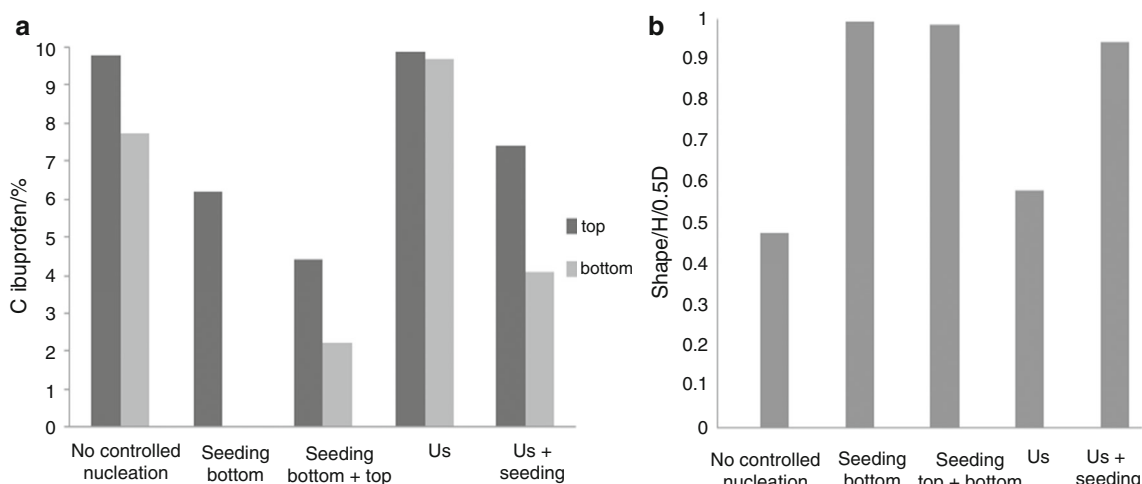


Fig. 7 **a** Effect of controlled crystallization on the ibuprofen concentration in the top and the bottom parts of the shell, **b** effect of controlled crystallization on the shape of pastille

diameter and the lower thickness of produced tablets could be achieved at the highest cooling plate temperature. On the other hand, the best tablet's geometry with hemispherical shape could be obtained when the controlled cooling plate was set to 25 °C.

The mass transfer should be increased at higher temperatures and not inhibited due to a decreased viscosity. I assume that a thicker coating is achieved due to faster crystallization processes. I would write:

Microscopic cross-sections taken from the tablets produced at different cooling plate temperatures show the phase separation and can be seen in Supplementary Fig. 2. A lower temperature of 25 °C leads to a thicker shell

coating due to faster crystallization processes compared to a higher temperature of 35 °C. Thus, 25 °C was found to be the optimum cooling plate temperature to obtain best tablet geometries and an effective phase separation.

When the temperature of the cooling plate is set to 25 °C which is below the melting temperature of the mixture of 80 °C, a supersaturation (driving force) is generated. Afterward, the nucleation and crystal growth started on the cooling plate. Then, the phase separation within the pastille between PEG6000 and ibuprofen can be achieved by subcooling.

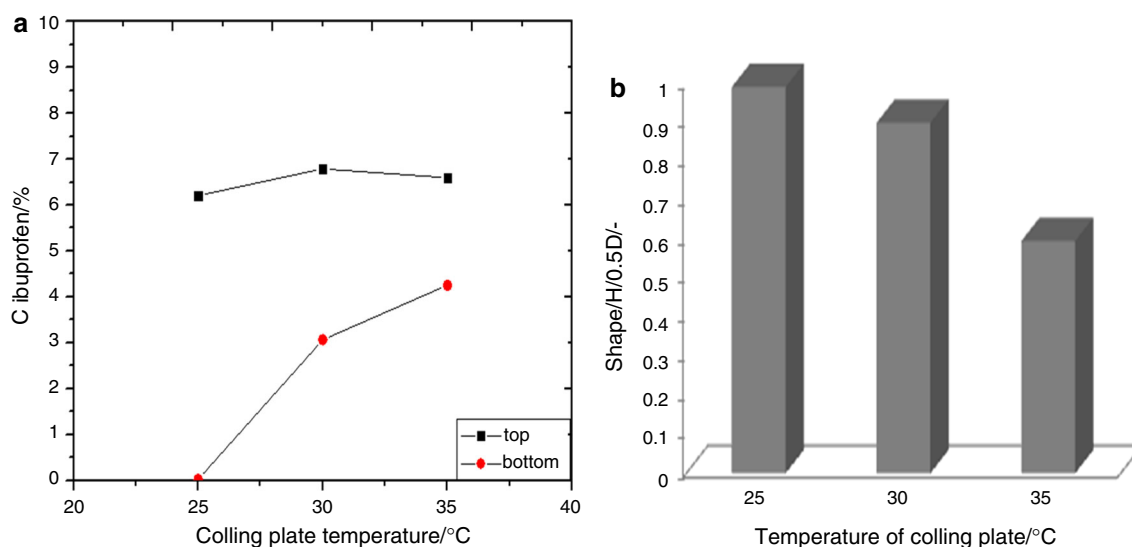


Fig. 8 **a** Effect of cooling plate temperature on the ibuprofen concentration in top and bottom parts of the shell, **b** effect of cooling plate on the shape of pastille

Crystal growth within the pastille during melt crystallization

The kinetics of crystallization is an important phenomenon in the formation of coated tablets by the in situ coating technology. Nucleation followed by crystal growth occurs during the solidification of molten drops when they are deposited on a cooling plate surface. In order to induce nucleation and improve the shape of the pastilles as well as separation between core and coating materials, the cooling plate was covered with fine powder of PEG6000 seeds.

The melting temperature of the binary mixture was set to 80 °C and the cooling plate temperature was 25 °C. To control crystallization of the drop-formed pastilles, an online optical microscope with a high magnification was used. The phase change from liquid state in the molten mixture to solid state in the pastilles is an important phenomenon to control. Furthermore, the shape of the pastilles depends on the properties of the selected binary mixture and the temperature of the cooling plate.

Supplementary Figure 3 shows the solidification of drops from molten mixture ibuprofen–PEG6000 versus time. Crystallization time is an important parameter in the pastille formation and phase separation. The solidification should be fast. The overall crystallization time of the drops is just 3 min 30 s. The driving force (supersaturation) expressed as the difference between the temperature of the molten drops (80 °C) and the temperature of cooling plate (25 °C) causes the crystallization of the system. Hence, the in situ technique is controlled by heat transfer phenomena. As shown in Supplementary Fig. 3, once the drops get in contact with the cooling plate (after 11 s), they start to spread and rebound [24]. Nucleation is initiated in the

molten drops, followed by crystal growth until the complete solidification of the pastille. The solidification starts from the external side of the formed drops, which is in contact with the cooling plate, toward the inside. Final produced pastilles have a hemispheric shape with a diameter of 7.4 mm and a height of 3.71 mm.

DSC analyses to check the phase separation

To control the phase separation within formed pastilles of a mixture containing 10 mass% ibuprofen, DSC thermal analyses and optical microscopy were used.

A coat sample is slightly scratched from the top and bottom parts of the pastille. Then, 7 mg of this sample was weighed in the crucible and analyzed by DSC with the same steps mentioned above. However, to ensure that the sample is only from the top and bottom layers, an optical microscope was used to control (follow) the scratching operation. Three thermal analyses have been performed: pure PEG6000, a mixture containing 10 mass% ibuprofen and a scratched sample from the pastille's shell.

As shown in Fig. 9, the melting behavior of the mixture shows two peaks. The first one, at 59.1 °C, corresponds to the melting temperature of a 10 mass% ibuprofen mixture. The second one corresponds to the eutectic temperature, previously determined at 52 °C.

For the pure PEG6000, the DSC curve shows a melting temperature at 62.1 °C. Crystals of the coating start to melt at 62 °C which corresponds to the melting temperature of pure PEG6000. Therefore, the shell coating consists of pure PEG6000.

Microscopic sections of the pastilles, produced by seeding to induce nucleation, are shown in Supplementary

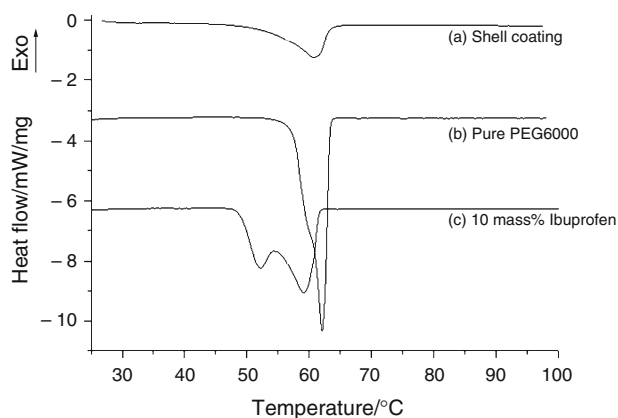


Fig. 9 DSC curves of a scratched shell of coating, b pure PEG6000 and c 10 mass% of ibuprofen mixture

Fig. 4. They confirm that separation occurs efficiently between ibuprofen and PEG6000 and show a compact, uniform and pore-free pastille core. In addition, these images show the formation of a uniform and crystalline coating on the top, side and bottom parts of the pastilles. The thickness of the coating measured by these images is approximately 150 μm .

Conclusions

The study of the feasibility of in situ coating technology by the melt crystallization process depends on the thermo-physical properties of the selected compounds. For the ibuprofen–PEG6000 mixture studied here, the phase diagram reveals a eutectic point at 30 mass% ibuprofen. In addition, thermogravimetric analysis shows that there is no loss of mass of the selected mixture in the melting temperature range and no degradation was detected when the sample was exposed to 100 $^{\circ}\text{C}$.

Several experiments have been carried out to investigate the effects of the process variables on the production of coated ibuprofen pastilles by melt crystallization.

The results of this parametric study show that:

- Seeding, carried out on both the cooling plate and the top of the pellets, gives an optimal hemispherical shape with a diameter of 7.4 mm and a height of 3.71 mm and a good separation between the core and the coating material.
- An optimal cooling temperature of 25 $^{\circ}\text{C}$ also leads to obtain the best tablets' geometry and effective phase separation.
- An additional treatment with power ultrasound did not lead to a further improvement in the separation.

- The optimal viscosity is about 271.77 m Pa s and corresponds to the best geometry and minimum ibuprofen concentration in the coating layer.

Once the optimal conditions were achieved, the in situ crystallization of the ibuprofen pastilles was followed online by optical microscopy. The latter shows that the crystal growth starts from the outside to reach the inside of the pastilles. The overall crystallization time of the drop is 3 min 30 s. DSC and optical microscope analyses confirmed a thick and pure shell coating.

It can be concluded that the in situ coating via melt crystallization technology is feasible for the production of coated ibuprofen tablets if optimal experimental parameters are achieved.

Acknowledgements One of the authors is grateful to Martin Luther University Halle-Wittenberg, Center for Engineering, Thermal Process Engineering, for hosting her and for the experimental support. She would also like to acknowledge the financial support of University Constantine 3 scholarship.

References

1. Froberg P, Nguyen TNP, Ulrich J. New aspects in the formulation of drugs based on three case studies. *Molecules*. 2016;21:577. <https://doi.org/10.3390/molecules21050577>.
2. Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB. *Pharmaceutical dosage forms: tables*, 2nd ed. New York; 1989.
3. Kim JW, Cheon YH, Donchev D, Kim SH, Ulrich J. Investigation of entrapped pore in the pastilles by a mercury porosimetry technique. *Int J Pharm*. 2005;288:305–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.10.018>.
4. Lin YL, Wang TJ, Jin Y. Surface characteristics of hydrous silica-coated TiO_2 particles. *Powder Technol*. 2002;123:194–8. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(01\)00470-3](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(01)00470-3).
5. Ruotsalainen M, Heinämäki J, Rantanen J, Yliruusi J. Development of an automation system for a tablet coater. *AAPS PharmSciTech*. 2002;3:E14. <https://doi.org/10.1208/pt030214>.
6. Jono K, Ichikawa H, Miyamoto M, Fukumori Y. A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating. *Powder Technol*. 2000;113:269–77. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(00\)00310-7](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(00)00310-7).
7. Wu C, McGinity JW. Influence of ibuprofen as a solid-state plasticizer in Eudragit RS 30 D on the physicochemical properties of coated beads. *AAPS PharmSciTech*. 2001;2:1–9. <https://doi.org/10.1007/BF02830564>.
8. Kim J, Ulrich J. Coating of pastilles by crystallization. *Chem Ing Tech*. 2003;75:719–24.
9. Voigt, *Pharmazeutische Technologie R*, Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart; 2000.
10. Römbach E, Ulrich J, Hirasawa I, Ulrich J. In: *Crystallization meets pharmacy*. Waseda University, Tokyo. 2005.
11. Römbach E, Ulrich J. In: *16th international symposium on industrial crystallization*. Düsseldorf: VDI Verlag GmbH; 2005. p. 701–5.
12. Römbach E, Ulrich J. Self-controlled coating process for drugs. *Cryst Growth Des*. 2007;7:1618–22. <https://doi.org/10.1021/cg070071a>.

13. Kim J. Manufacture and characteristics of pastilles and their coating by crystallization process. http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/03/04H037/of_index.htm (2003).
14. Mameri F, Koutchoukali O, Bouhelassa M, Hartwig A. The feasibility of coating by cooling crystallization on ibuprofen naked tablets. *Front Chem Sci Eng*. 2016. <https://doi.org/10.1007/s11705-017-1619-1>.
15. Abouzeid A. Application of a new technology utilizing melt crystallization for the production of coated tablets. Dissertation for the doctoral degree. Martin Luther University Halle-Wittenberg. 2015.
16. Wendt K. Necessary requirements for an industrial application of the in situ coating process. Dissertation for the doctoral degree. Martin Luther University Halle-Wittenberg. 2014.
17. Froberg P, Ulrich J, Szabo OJP. Study of paracetamol-containing pastilles produced by melt technology. *J Therm Anal Calorim*. 2016;123:2549–59. <https://doi.org/10.1007/s10973-015-5223-7>.
18. Abouzeid A, Petersen S, Ulrich J. Optimized coating through phase separation in tablets by melt crystallization. *Chem Eng Technol*. 2014;37:1369–75. <https://doi.org/10.1002/ceat.201400013>.
19. Wendt K. Application of in situ coating on a two-compound system. *Chem Eng Technol*. 2014;37:1408–12. <https://doi.org/10.1002/ceat.201400022>.
20. Ulrich J, Abouzeid A, Hartwig A, Petersen S, Wendt K. Geht es nicht einfacher? In situ. Coating—Beschichtung direkt aus der Schmelze. *CIT Plus*. 2015;18:1844–5.
21. Sandvik Proces Systems. Rotoform-Verfahren zur Herstellung von Pastillen. *Die Chemische Produktion*. 1988;3:50–2.
22. Büllau H, Robens A, Ulrich J, Glade H. Melt solidification and granulation technology, Melt Crystallization-Fundamentals, Equipment and Application. Aachen: Shaker; 2003. p. 227–51.
23. Kaiser G, Kaiser H. Pastillieren. *Verfahrenstechnik*. 1976;9:390–4.
24. Kim JW, Ulrich J. Prediction of degree of deformation and crystallization time of molten droplets in pastillation process. *Int J Pharm*. 2003;257:205–15. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(03\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00141-8).
25. Rycerz L. Practical remarks concerning phase diagrams determination on the basis of differential scanning calorimetry measurements. *J Therm Anal Calorim*. 2013;113:231–8. <https://doi.org/10.1007/s10973-013-3097-0>.
26. Moghaddari M, Yousefi F. Syntheses, characterization, measurement and modeling viscosity of nanofluids containing OH-functionalized MWCNTs and their composites with soft metal (Ag, Au and Pd) in water, ethylene glycol and water/ethylene glycol mixture. *J Therm Anal Calorim*. 2018;3456789:5–8. <https://doi.org/10.1007/s10973-018-7150-x>.
27. Abouzeid A, Petersen S, Ulrich J. Utilizing melt crystallization fundamentals in the development of a new tableting technology. *Front Chem Sci Eng*. 2014;8:346–52. <https://doi.org/10.1007/s11705-014-1443-9>.
28. Wendt K, Petersen S, Ulrich J. Influence of seeding on concentration distribution within pastilles drop formed out of binary melts. *Chem Eng Sci*. 2015;133:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2015.01.007>.
29. Ramukutty S, Ramachandran E. Reaction rate models for the thermal decomposition of ibuprofen crystals. *J Cryst Process Technol*. 2014;4:71–8. <https://doi.org/10.4236/jcpt.2014.42010>.