

Chapitre 3: Les équipements pour le mélangeage des liquides.

1. Importance du mélange

Très peu de produits pharmaceutiques ne contiennent qu'un seul composant. Dans la grande majorité des cas, plusieurs ingrédients sont nécessaires pour garantir que la forme posologique fonctionne comme requis. Si, par exemple, une société pharmaceutique souhaite produire une forme posologique de comprimés contenant un médicament dont le principe actif à une dose de 1 mg, d'autres composants seront nécessaires à la fois pour permettre au produit d'être fabriqué et qu'il soit manipulé par le patient.

L'étape de mélange est requise dans le processus de fabrication. Cela peut être pour assurer une distribution uniforme du ou des composants actifs, une apparence uniforme ou que la forme posologique libère le médicament au site correct et à la vitesse souhaitée. L'opération unitaire de mélange est donc dans la production de pratiquement toutes les préparations pharmaceutiques et le contrôle des processus de mélange est d'une importance critique pour assurer la qualité des produits pharmaceutiques.

2. Définition

Le mélange est une opération fondamentale, car elle intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. L'objectif est toujours de rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs produits qui peuvent être solides, pâteux, liquides ou gazeux.

Le résultat d'un mélange est une préparation qui porte aussi le nom de mélange, qu'il doit être homogène, c'est-à-dire que chaque fraction ou dose prélevée au

hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation.

On utilise aussi les termes **agitation**, pour l'opération se déroulant dans un réservoir ou réacteur agité par un élément rigide mobile, relatif au mélange des liquides à viscosité réduite ou des liquides avec solides, et **malaxage**, pour le mélange des milieux très visqueux.

Cette opération a pour buts:

- ✓ L'homogénéisation d'un système de plusieurs constituants au point de vue concentration et température.
- ✓ L'augmentation de l'échange thermique entre le liquide et la surface du récipient.
- ✓ La formation d'une suspension d'un solide dans le liquide.
- ✓ La dispersion de deux liquides non miscibles.
- ✓ La dispersion d'un gaz dans un liquide.
- ✓ Le mélange de deux ou plusieurs produits solides, tels que les poudres, pâtes ou granulés.

3. Intérêt

Pour la préparation de la plupart des formes pharmaceutiques, il est nécessaire d'effectuer un mélange, soit **parce qu'il y a plusieurs principes actifs**, soit parce qu'il faut ajouter des excipients **pour la réalisation de ces formes**.

4. Efficacité

L'opération de mélange se caractérise, par l'efficacité des mélange exprimée par un degré d'homogénéité bien défini.

Ces caractéristiques dépendent de nombreux paramètres tq :

- ✓ Les propriétés des matériaux qui se mélangent.
- ✓ Les conditions caractérisant le déroulement de l'opération.
- ✓ Les propriétés du produit.

5. Facteurs intervenant dans le choix d'un agitateur

Le type, la forme et la dimension de l'agitateur sont choisis selon les cas en fonction :

- ✓ Des quantités à traiter : quantité de solvant et quantité de corps à dissoudre.
- ✓ Du degré de division du corps à dissoudre.
- ✓ De la viscosité de l'ensemble.
- ✓ De la différence de densité entre le corps à dissoudre et le solvant.

6. Types de mélanges

Les mélanges peuvent être classés en trois types qui diffèrent fondamentalement par leur comportement.

6.1. Mélanges positifs

Les mélanges positifs sont formés de matériaux tels que des gaz ou des liquides miscibles qui se mélangent spontanément et de manière irréversible par diffusion et tendent à se rapprocher d'un mélange parfait. En général, les matériaux qui se mélangent par mélange positif ne présentent aucun problème lors de la fabrication du produit.

6.2. Mélanges négatifs

Avec des mélanges négatifs, les composants auront tendance à se séparer. Les mélanges négatifs sont généralement plus difficiles à former et à maintenir et

nécessitent un degré d'efficacité de mélange plus élevé que les mélanges positifs.

6.3. Mélanges neutres

On dit que les mélanges neutres ont un comportement statique, c'est-à-dire que les composants n'ont pas tendance à se mélanger spontanément ou à se séparer spontanément une fois qu'un travail a été effectué pour les mélanger. Les mélanges neutres sont capables de se démixer, mais cela nécessite un apport d'énergie.

Il convient de noter que le type de mélange peut changer au cours du traitement.

7. Mécanismes de mélange

7.1. Poudres

Il existe trois mécanismes principaux par lesquels le mélange de poudre se produit.

A. Le mélange par convection: se produit lorsqu'il y a transfert de groupes relativement importants de particules d'une partie du lit de poudre à une autre, par ex. comme cela peut se produire lorsqu'une pale ou une palette de mélangeur se déplace dans le mélange.

B. Le mélange par cisaillement: se produit lorsqu'une « couche » de matériau s'écoule sur une autre « couche », ce qui entraîne le déplacement des couches à des vitesses différentes et donc un mélange à l'interface des couches.

C. Le mélange diffusif: lorsqu'un lit de poudre est forcé de se déplacer, il va se « dilater ».

7.2. Liquides

Il existe trois principaux mécanismes par lesquels les liquides sont mélangés.

A. Le transport en vrac: implique le déplacement d'une quantité relativement importante de matériau d'une position dans le mélange à une autre.

B. Le mélange turbulent: résulte du mouvement aléatoire des molécules lorsqu'elles sont forcées de se déplacer de manière turbulente.

C. La diffusion moléculaire: se produira avec des fluides miscibles partout où un gradient de concentration existe et produira finalement un produit bien mélangé.

Dans la plupart des mélangeurs, les trois mécanismes se produiront, le transport en vrac et la turbulence résultant du mouvement d'un agitateur ou d'une palette de mélangeur réglé à une vitesse appropriée.

8. Les mélangeurs de substances liquides

Pour de petites quantités, le mortier classique ou de forme haute est approprié. Pour des préparations de quantités plus importantes, voire de taille industrielle, des appareils comme les agitateurs à palettes, à hélices ou à turbine, sont utilisés.

Les systèmes d'agitation sont de formes et de tailles variables. Ils plongent au sein de la cuve qui contient les substances à mélanger.

Ces agitateurs sont utilisés pour la préparation de solutions, d'émulsions et de suspensions peu visqueuses. Il existe d'autres appareils plus sophistiqués tels les agitateurs électromagnétiques et les agitateurs à ultrasons pour des préparations fluides.

Le choix des méthodes de mélange et des appareils nécessaire dépend de l'état d'agrégat des matières à mélangés.

Le mélange des liquides peut être réalisé par deux manières :

- ✓ Mécaniquement.
- ✓ Par barbotage.

8.1. Le mélange mécanique

Il est réalisé à l'aide des agitateurs ; les agitateurs se diffèrent par leurs palettes fixées sur l'arbre tournant. Selon la forme et l'installation des palettes on distingue :

A. Les agitateurs à palettes

Se sont les plus anciens, les plus simples, et largement utilisés.

- ✓ **Agitateurs à palette verticale:** il peut avoir 2 à 3 palettes, la vitesse de ce type d'agitateur varie entre 20 et 80 tr/min.
- ✓ **Agitateur à palette inclinées:** on utilise cet agitateur pour mélanger le liquide horizontalement et verticalement. La direction verticale du liquide dépend de l'angle de l'installation de la palette, si la palette est mise sous l'angle $\alpha < 90^\circ$ l'extrémité extérieure de la palette passe en avant et le liquide sera poussé en bas, mais si la palette est mise sous l'angle $\alpha > 90^\circ$ l'extrémité inférieure passe en avant mais le liquide est poussé en haut ainsi en variant la position de la palette sous différents angles on peut mélanger le liquide plus.
- ✓ **Agitateur à trois paires de palettes:** si on augmente le nombre de palettes on peut créer des courants croisés qui favorisent un bon mélange, il est utilisé pour le mélange des liquides visqueux.

- ✓ **Agitateur d'encre:** par cet agitateur on peut mélanger une pâte ou un liquide plus visqueux avec une vitesse de 80tr/min.
- ✓ **Agitateur planétaire:** dans cet agitateur le mélange se réalise horizontalement et verticalement, il est composé d'un agitateur principal qui se trouve au centre et deux agitateurs latéraux, ces derniers ont un double tournage, un tournage avec l'agitateur principal et le tournage particulier au tour de son arbre. Les palettes des agitateurs latéraux se trouvent sur différents plans que les palettes d'agitateur principal.

L'avantage de cet agitateur est de pouvoir agiter des volumes de liquide important.

B. Les agitateurs à hélices

Les palettes de cet agitateur ont une inclinaison sur l'angle de rayon et cette inclinaison varie de 0° et 90° à l'extrémité de la palette.

On rapport avec les différentes partie de palette on pousse le liquide sous des angles différentes.

La vitesse de tournage peut être très grande de 400 – 1650tr/min

C. Les agitateurs à turbine

Ces agitateurs sont composés par une ou quelque roue fixés sur un arbre verticale, sur la roue sont fixés des palettes de 6 jusqu'à 16 palettes, ces palettes peuvent être plates ou inclinés ou recourbés comme les agitateurs à hélice. Le choix de turbine dépend du caractère du liquide à mélangé ainsi lors de mélange des liquides mobile on utilise les turbines à palettes droites (a) ; pour les liquides visqueux ou celles contenant des particules solides suspensionnés on utilise des turbines à palettes inclinés (b) ou curviligne (c). Leur vitesse

varie entre 70 et 150tr/min; ils sont utilisés pour le mélange des suspensions, et des émulsions.

8.2. Le barbotage

Le processus de mélange des liquides à l'aide des petites bulles de gaz est appelé barbotage, cette manière de mélange est très efficace mais elle n'est utilisé que dans les cas où ne se passe pas des réactions secondaires entre le liquide et le gaz.

8.3. Agitateur magnétique

Instrument quasi-indispensable dans un laboratoire de chimie, l'agitateur magnétique comme son nom l'indique permet d'agiter une solution en utilisant la force magnétique.

A. Principe de l'agitateur magnétique

De nombreux modèles existent sur le marché. Sur la plupart d'entre eux, un moteur électrique dont la vitesse est réglée électroniquement entraîne un disque ou un cylindre magnétique qui à son tour entraîne un barreau aimanté. La vitesse de rotation varie généralement de 60 à 1200 tours/minute.

B. Critères de choix de l'agitateur

- ✓ Le matériau de la plaque.
- ✓ La capacité en litre de volume à agiter.
- ✓ La taille et la forme de la plaque.
- ✓ L'encombrement.
- ✓ Minuterie.
- ✓ Le chauffage.

C. Choix du barreau magnétique

Le barreau aimanté est un petit cylindre magnétique généralement. Sa longueur dépend de la taille du récipient. Elle doit être comprise entre la moitié et les $\frac{2}{3}$ du diamètre du récipient.

8.4. Agitateur ultrason

Les ultrasons, sont des ondes mécaniques, c'est-à-dire des vibrations d'un milieu. La différence entre un son et un ultrason est la fréquence à laquelle le milieu vibre, qui se mesure en Hertz. On parle d'ultrasons quand la vibration se fait entre 16000 Hertz et 100 millions d'Hertz.

