

## Abréviations

AC : Article de Conditionnement.

AQ : Assurance Qualité.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

CEP : Commission Européenne de pharmacopée.

MP : Matière Première.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Principe Actif.

PVC : Polyvinylchloride.

PVDC : Polyvinylidene Chloride.

QC : Contrôle Qualité.

rpm : rotation par minute.

USP : Pharmacopée Américaine.

## Listes de figures

**Figure 1** : organigramme Pfizer ElJadida.

**Figure 2**: Diagramme d'Ishikawa (5M).

**Figure 3** : Structure chimique de célécoxib.

**Figure 4**: Brûlure chimique après exposition à une solution d'hydroxyde de sodium.

**Figure 5** : CO<sub>2</sub> et effet de serre.

**Figure 6**: Dispositif pour la dissolution de CO<sub>2</sub> dans la solution de NaOH.

**Figure 7** : Suivie de la concentration de la solution de NaOH au cours de 2 mois.

**Figure 8**: Dosage de NaOH par HCl 26/3/15.

**Figure 9**: Dosage de NaOH par HCl 19/5/15.

**Figure 10**: Spectre infra-rouge du précipité.

**Figure 11**: Montage de Calcimètre de Bernard.

**Figure 12**: Images MEB du précipité.

**Figure 13**: Spectre DRX du précipité.

## Table de matière

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 (Présentation de Pfizer)</b> .....	<b>11</b>
<b>I. Pfizer dans le monde</b> .....	<b>11</b>
1. Chiffre-clés .....	12
2. Activités de Pfizer .....	12
3. Produits vedettes de Pfizer .....	13
<b>II. Pfizer el Jadida</b> .....	<b>13</b>
1. Fiche signalétique .....	14
2. Organigramme Pfizer el Jadida .....	14
<b>Chapitre 2 (Qualité chez Pfizer)</b> .....	<b>16</b>
Introduction .....	16
<b>I. Département de qualité (Gestion de la qualité)</b> .....	<b>16</b>
1. Assurances qualité .....	16
2. Contrôle qualité (QC) .....	17
<b>II. Opérations de contrôles</b> .....	<b>19</b>
1. Contrôle de qualité des MP et AC .....	19
2. Contrôle qualité sur les Produits Fini (PF) .....	21
3. Contrôle de microbiologie .....	21
4. Contrôle de stabilité .....	21
<b>III. Généralités sur les médicaments</b> .....	<b>22</b>
1. Composants principaux des médicaments .....	22
2. Formes galéniques des médicaments .....	22
<b>IV. Tests effectués au laboratoire Q.C</b> .....	<b>23</b>
1. Dissolution test .....	23
2. Dureté .....	26
3. Friabilité des comprimés non enrobé .....	27
4. Uniformité de poids .....	28
5. Détermination de la teneur en eau .....	28
<b>Chapitre 3 (partie bibliographique)</b> .....	<b>30</b>
<b>I. Généralité sur le stockage des produits chimique</b> .....	<b>30</b>

1. Introduction.....	31
2. Problématique .....	31
<b>II.Hydroxyde de sodium (NaOH).....</b>	<b>31</b>
1. Historique .....	31
2. Définition.....	32
3. Propriété physico-chimique .....	33
4. Utilisation de NaOH.....	33
5. Sécurité (Effets et Précaution d'utilisation de NaOH).....	34
6. Effets sur l'environnement .....	34
<b>III.Dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) .....</b>	<b>35</b>
1. Définition :.....	35
2. CO <sub>2</sub> et l'effet de serre.....	35
3. Principale utilisation.....	36
4. Propriétés physico-chimique et thermodynamique du dioxyde de carbone CO <sub>2</sub> .....	36
<b>IV.Effet de CO<sub>2</sub> sur la solution de NaOH.....</b>	<b>37</b>
1. Carbonatation minérale.....	37
2. Principaux types de la carbonatation minérale .....	37
<b>V.Carbonatation de la solution de soude.....</b>	<b>38</b>
1. Dissolution du gaz carbonique dans les solutions .....	39
<b>Chapitre 4 (Pratique).....</b>	<b>40</b>
<b>I.Généralité sur la séquestration minérale .....</b>	<b>40</b>
<i>Introduction .....</i>	<i>40</i>
<b>II.Dosage acido-basique .....</b>	<b>42</b>
1. Suivie du Dosage de la solution de soude .....	43
2. Préparations des solutions.....	44
3. Résultats : .....	44
- Dosage de NaOH par HCl 1M : .....	45
<b>III.Méthode d'analyse analytique effectuée .....</b>	<b>47</b>
1. Spectroscopie Infra-Rouge.....	47
2. Analyse par calcimètre de Bernard.....	49
3. Microscopie Electronique à Balayage (MEB).....	51
4. Diffraction des Rayons X.....	52



Conclusion .....54

## Introduction

L'industrie pharmaceutique comme tout établissement industriel crée dans un but lucratif, constitue d'un élément primordial et pesant dans la balance économique de la plupart des pays du monde, d'autant plus qu'une population en bonne santé est à la base de tout système économique performant et reproductible.

Dans un monde ultra compétitif ou le client est devenu plus exigeant, les industries pharmaceutiques ont amenées à établir une politique d'amélioration continue de la qualité, la sécurité et l'efficacité de leurs produits et une gestion qui passe par un esprit d'innovation. Ils doivent avoir le souci permanent de mieux faire pour surmonter le non qualité dans le but de prévenir traiter les évènements indésirables liés à leur activité.

La qualité, la performance, l'innovation font partie des valeurs de Pfizer qui cherche constamment l'amélioration continue tout en mesurant ses performances. Dans l'optique d'atteindre l'excellence opérationnelle visée. C'est pour cette raison les 4 mois de stage que j'ai effectué au sein du laboratoire contrôle qualité de Pfizer est de résoudre une problématique concernant la préparation et le stockage des réactifs.

D'après les procédures de préparation et de stockage des réactifs chez Pfizer, chaque réactif doit avoir une durée de vie de 6 mois à partir de la date de préparation de ce dernier. Cependant ils ont remarqué la formation d'un précipité après environ 2 mois de stockage de la solution de NaOH.

Pour résoudre ce problème le chef de laboratoire m'a donné de trouver la nature de ce précipité formé, l'impact de ce précipité sur le titre de la solution et de proposer une solution contre la formation de ce précipité.

## Chapitre 1 (Présentation de Pfizer)

### I. Pfizer dans le monde

Pfizer est une société pharmaceutique américaine fondée en 1849. Elle est présente dans plus de 150 pays, le groupe est en 2009 le leader mondial dans son secteur avec un chiffre d'affaire s'élevant à 71,13 milliards de dollars US, une capitalisation boursière de 111 milliards de dollars US et des effectifs de 81800 employés dans le monde dont 3000 en France. Pfizer est aussi connu par ses fusions avec nombreuses sociétés concurrentes : Warner-Lambert en 2000, Pharmacia en 2003 et Wyeth en 2009.

Pfizer est le premier investisseur mondial privé en recherche biomédicale. 10000 chercheurs travaillent dans les centres de recherche du Groupe répartis aux Etats-Unis et en Europe. Même si les collaborateurs de la R&D, Pfizer de chaque centre utilisent des technologies uniques pour se concentrer sur des fonctions et des domaines thérapeutiques spécifiques au site. Ils constituent tous ensemble un réseau mondial intégré de découverte et de développement. Les bases de données mondiales et la rationalisation des processus contribuent à créer une synergie d'idées, d'outils et d'expertise qui mène à un pipeline solide et aide les chercheurs et les scientifiques. Pfizer a créé certains médicaments parmi les plus prometteurs pour contribuer à améliorer la santé et le bien-être des personnes partout dans le monde.

Les principaux produits issus pour la plupart de sa propre recherche se situent dans les domaines thérapeutiques tels que :

- La cancérologie (cancer du sein et du colon).
- Le cardiovasculaire (hypertension, insuffisance cardiaque, hypercholestérolémie).
- Le traitement de la douleur et de l'inflammation (dans l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde entre autre).
- L'urologie (la dysfonction érectile, l'hypertrophie de la prostate).
- La gastro-entérologie (la motilité intestinale, les hémorroïdes).
- Les infections bactériennes et fongiques.
- L'ophtalmologie et le système nerveux central (Maladie d'Alzheimer, anxiété et dépression nerveuse entre autre) avec l'association en pommade de la rifamycine et de la prednisolone.

Pfizer détient dans son portefeuille le troisième produit du marché marocain en termes de volume de vente.

## **1. Chiffre-clés**

Pfizer est à la fois le premier groupe biopharmaceutique mondial et le premier investisseur mondial en science de la vie :

- Fondé en 1849 à New York par Charles Pfizer et Charles Erhart.
- 3 activités : santé humaine, santé familiale, santé animale.
- Chiffre d'affaire 2009 : 50 milliards de dollars.
- 100000 collaborateurs.
- 75 sites de productions.
- Investissements R&D 2009 : 8 milliard de dollars.
- Plus de 500 partenariats scientifiques publics et privés.
- Principaux centre de recherche :
  - ✓ Californie : La Jolla, Rinat-San Francisco (Etats-Unis).
  - ✓ Connecticut : Groton et New London (Etas –unis).
  - ✓ Massachussets : Cambridge (Etats-Unis).
  - ✓ Missouri St-Luis (Etats-Unis).

## **2. Activités de Pfizer**

Le groupe Pfizer exerce dans 2 domaines d'activités :

- Santé humaine :

Les médicaments de prescription constituent la part essentielle des activités du groupe Pfizer, elle propose des produits d'automédication dans des catégories dans des catégories thérapeutique telle le sevrage tabagique (Champix), les affections ORL, la pneumologie (Musclar), stomatologie (Hextril). Pfizer santé grand public se place au deuxième rang mondial.

- Santé animale :

Les produits de santé animale de Pfizer sont utilisés pour les animaux d'élevages et de compagnie. Ils comprennent notamment des vaccins, des antibiotique, des antiparasitaire, des anti-

inflammatoires... plus de 200 références au total. Pfizer est devenu leader de la médecine vétérinaire en acquérant Wyeth en 2010.

### 3. Produits vedettes de Pfizer

❖ Usage Humain :

<u>Médicament</u>	<u>Principe Actif (PA)</u>	<u>Classe thérapeutique</u>
<b>Amlor</b>	Amlodipine	Traitement de l'hypertension
<b>Tahor</b>	Atorvastatine	Traitement de cholestérol
<b>Celebrex</b>	Celecoxib	Anti-inflammatoire
<b>Proctolog</b>	Trimébutine	Traitement des manifestations douloureuses et prurigineuses anales
<b>Viagra</b>	Sildenafil	Traitement de la dysfonction érectile
<b>Zoloft</b>	Sertraline	Antidépresseur
<b>Medrol</b>	Méthylprednisolone	Anti-inflammatoire
<b>Benadryl</b>	Diphényldramine	Anti-histaminique
<b>Hextril</b>	Hexitidine	Stomatologie

❖ Usage animale :

<u>Médicament</u>	<u>Principe Actif (PA)</u>	<u>Classe thérapeutique</u>
<b>Valbazen</b>	Albandazol	Anti-parasitaire
<b>Néo-terramycine</b>	Terramycine	antibiotique vitaminé

## II. Pfizer el Jadida

L'usine pharmaceutique d'El Jadida a été inaugurée en octobre 1963 par sa majesté le roi Hassan II sous le nom de « Petit Phar Maroc ». Cette première usine était dirigé par des Maroc-Italiens.

En 1985 le groupe Pfizer a acquis la majorité des parts, c'est alors qu'il cesse de commercialiser une partie des produits importé pour commencer à les fabriquer sur place.

Aujourd'hui, Pfizer au Maroc est située au troisième rang des industries pharmaceutiques marocaines produisant une soixantaine de produits (humains et vétérinaires) dont 10% de la production est exportés.

L'usine est certifiée ISO 9001, ISO 14001, OSHAS 18001.

Pfizer el Jadida assure la production des produits sous 3 différentes formes :

- Forme pâteuse (Pommade).
- Forme sèche (comprimé, gélule).
- Forme liquide (sirop, goutte).

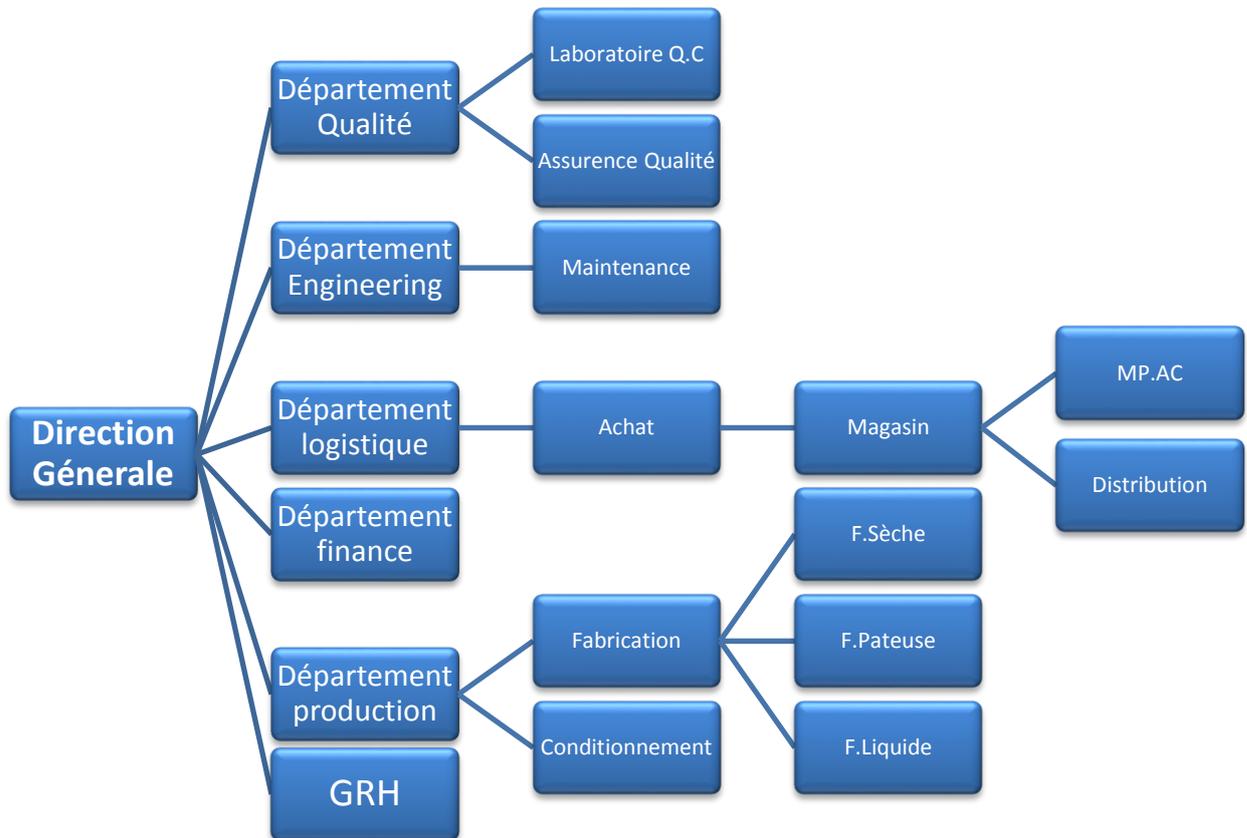
A côté de cela l'usine sous-traite aussi pour d'autres entreprises pharmaceutiques telles que Bayer et Roche.

### 1. Fiche signalétique

<b>Raison sociale</b>	<b>laboratoire Pfizer</b>
<b>forme juridique</b>	société anonyme
<b>Capital social</b>	43.000.000DH
<b>Chiffre d'affaire</b>	200 millions de MAD
<b>Capacité de production</b>	10 millions d'unité par an
<b>Patente :</b>	-Bureau : 34808892 -Usine : 43008050
<b>Identification fiscale :</b>	05700764
<b>Adresse :</b>	-Bureau : 280 : 280, BD Yacoub Al Mansour Casablanca -Usine : Route de Oualidia Km 0,5 El Jadida

### 2. Organigramme Pfizer el Jadida

L'organigramme de Pfizer est opérationnel et efficace, ce qui donne une grande rapidité d'informations, d'évaluations et de décision avec des arbitrages rendus quasiment en temps réel.



**Figure 1 : Organigramme Pfizer El Jadida**

### Engénierie (Engineering)

Le département d'engineering est chargé d'assurer la maintenance c'est à dire l'entretien des machines, la production de vapeur d'eau purifiée et la climatisation de l'usine.

Les systèmes en place sont :

- Station de purification d'eau.
- Chaudière.
- Système de climatisation.

## Chapitre 2 (Qualité chez Pfizer)

### Introduction

La qualité n'est jamais le fruit du hasard, maintenir un médicament au plus haut niveau suppose un effort permanent, collectif et organisé. C'est une exigence qui s'applique bien évidemment aux produits depuis la matière première jusqu'au produit fini mais aussi et de plus en plus à l'ensemble des services offerts aux clients et au consommateur. Au-delà des procédures la qualité chez Pfizer est un objectif, un état d'esprit partagé depuis toujours, à tout moment par chacun dans l'entreprise.

### **I. Département de qualité (Gestion de la qualité)**

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité.

Pour atteindre plus sûrement ces objectifs, l'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication (BPF), de contrôle de la qualité (QC) et de gestion du risque qualité tout en impliquant une participation active des responsables et du personnel des divers services.

Les concepts d'assurances de la qualité de bonnes pratiques de fabrication, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité sont intriqués.

### **1. Assurances qualité**

L'assurance qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Le système d'assurance qualité doit pouvoir garantir que :

- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de laboratoire et de fabrication.
- Tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations.

- Les produits finis ont été convenablement fabriqués et contrôlés selon les procédures définies.

## 2. Contrôle qualité (QC)

Le contrôle qualité (Q.C) concerne l'échantillonnage, l'établissement et l'analyse ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont été bien effectués. Il participe à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit.

Le laboratoire contrôle qualité de Pfizer a bâti sa démarche qualité en se basant sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et la pharmacopée européenne.

### a. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci. (1)

### b. Bonnes Pratique de Fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Les BPF représentent donc un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer dans les meilleures conditions de faisabilité la qualité d'un produit donné.

L'application des BPF se traduit par une série d'actions au niveau des 5 éléments essentiels (5M) qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit médicamenteux. (1)

Les exigences de base des BPF sont :

- Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience.
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées.
- Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis y compris :
  - ✓ Un personnel qualifié et formé de façon appropriée.

- ✓ Des locaux convenables et suffisamment spacieux.
  - ✓ Du matériel et des services adéquats.
  - ✓ Des produits, récipients et étiquettes corrects.
  - ✓ Des procédures et instructions approuvées.
  - ✓ Un stockage et des moyens de transport appropriés.
- Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté particulièrement adapté aux moyens fournis.
  - Les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures.
  - Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement pendant la fabrication, ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et quantitativement le produit obtenu est conforme à ses spécifications. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillé et examiné.
  - Des dossiers de fabrication et notamment de distribution (commerce en gros) sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot, ils sont rédigés de façon claire et restante facilement accessible. (1)

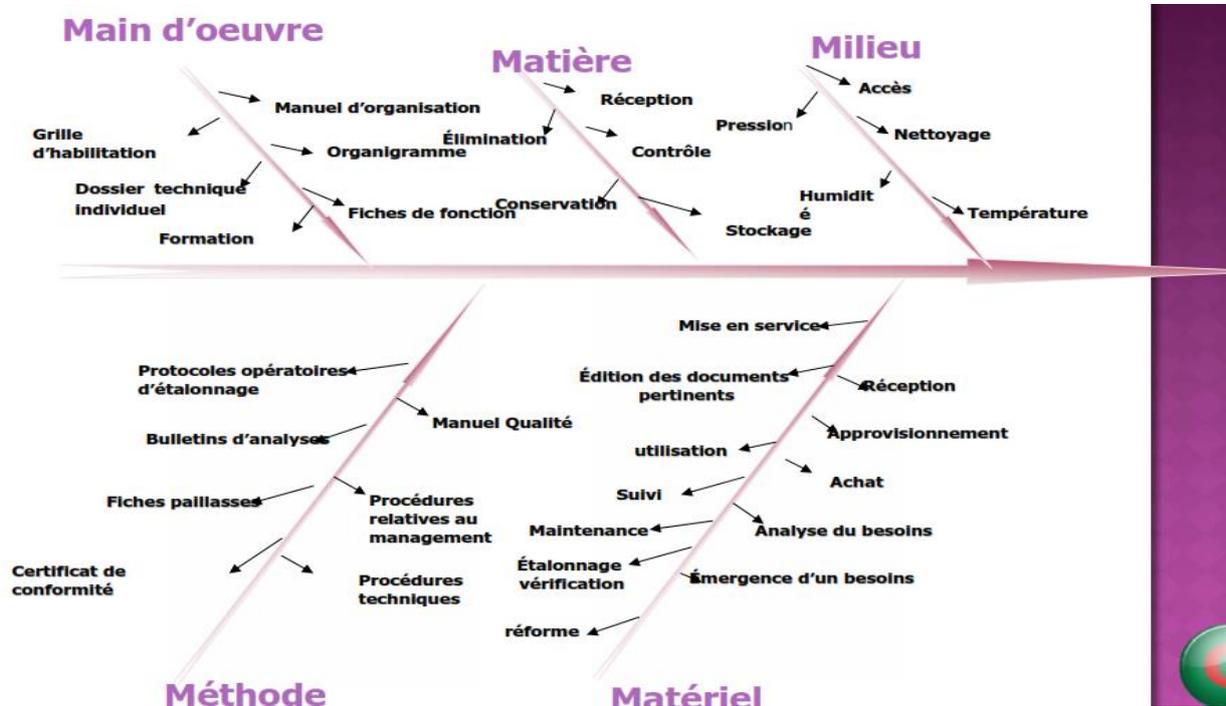


Figure 2: Diagramme d'Ishikawa (5M)

Le diagramme d'Ishikawa un outil de gestion de la qualité qui permet notamment la classification des « causes » d'un problème sur 5 catégories bien définis (5M).

### c. Pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné à utiliser par les professionnels de santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. Elle définit aussi les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.

L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales.

Le rôle de la pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières pharmaceutiques et les formes pharmaceutiques.

La pharmacopée est indispensable à tous les utilisateurs de matières premières pharmaceutiques, aux laboratoires chargés du contrôle qualité et aux services d'enregistrement des médicaments.

Il existe deux grandes pharmacopées reconnues sur le plan international, Il s'agit de la pharmacopée internationale publiée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et la pharmacopée européenne. Cette dernière est intégrée avec les pharmacopées américaine et japonaise dans le système d'harmonisation internationale des normes (ICH).

La pharmacopée européenne est le principal référentiel utilisé en matière de contrôle de qualité des médicaments au Maroc qui fait partie des observateurs de la Commission Européenne de Pharmacopée (CEP), cette dernière est la commission en charge de l'élaboration de la pharmacopée européenne. (1)

## II. Opérations de contrôles

### Matière première (MP) et article de conditionnement (AC) :

**Article de Conditionnement** : tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les Articles de Conditionnement sont appelés primaires ou secondaires selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

**Matière Première**: toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament à l'exclusion des articles de conditionnement.

### 1. Contrôle de qualité des MP et AC

Dans une approche des BPF et hygiène des médicaments ainsi que pour garantir la production et la sécurité des patients il est important de tenir compte de la qualité des MP. L'opération de contrôle de la matière première commence d'abord par des prélèvements faits à partir du magasin sous forme d'échantillon.

**NB:** **Prélèvement:**

Le personnel chargé de prélèvement des échantillons des MP et AC doit être conscient des risques de contamination et de mesure de sécurité.

- Contrôles du matière première :
  - ✓ Aspect visuel : couleur, apparence, granulométrie,...
  - ✓ Contrôle physique : pesé analytique, point de fusion, détermination du pH, identification des impuretés par HPLC.
  - ✓ Contrôle chimique : recherche des substances toxiques.
- Contrôles d'Article de Conditionnement :
  - ✓ AC primaire : qui sont en contacts direct avec le produit : les PVC/PVDC (blister du comprimé), aluminium, flacon.
  - ✓ AC secondaire : Boites, notice, étiquetage, cartons.

Les étapes critiques du procédé de fabrication de la spécialité X gélules sont : le mélange, la granulation, le remplissage.

- Les contrôles sur les mélanges pulvérulents portent sur la vérification de la régularité de masse unitaire, les caractères organoleptiques et l'écoulement.
- Les essais sur granulés ou grains portent sur la vérification de la régularité de masse unitaire, la granulométrie, la forme, la densité le volume apparent, la fluidité, l'humidité résiduelle, mouillabilité et la dissolution.
- Lors du remplissage des gélules, la machine doit libérer 35000 à 38000 gélules par heure. le poids unitaire des gélules est contrôlé toutes les 15 minutes. Le teste est ensuite effectué sur un échantillon de 20 gélules. Les poids doivent tous rentrer dans la fourchette donnée dans le dossier technique de fabrication. Après 1 heure ils déterminent le poids total de 20 gélules.

## **2. Contrôle qualité sur les Produits Fini (PF)**

Les tests obligatoires sont :

- L'uniformité de masse.
- L'uniformité de teneur.
- Le test de dissolution.

## **3. Contrôle de microbiologie**

Les contrôles effectués au laboratoire de la microbiologie assurent que les produits sont fabriqués dans un environnement microbiologique satisfaisant et dans le respect de la réglementation en vigueur.

Les principales activités :

- Contrôle microbiologique des MP.
- Contrôle d'environnements des zones stériles pendant la répartition.
- Contrôle de la stérilité sur les produits fini.
- Contrôle de particule dans les produits fini.
- Identification des micro-organismes que l'on trouve sur les contrôles d'environnement.

## **4. Contrôle de stabilité**

Programme suivi de la stabilité :

Après la mise des médicaments sur le marché, la stabilité doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème de stabilité. (Ex : tout changement du taux des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.

L'objet du programme de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il reste toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockages indiqués sur l'étiquetage.

### **III. Généralités sur les médicaments**

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologique en exercent une action pharmacologique ou métabolique. (3)

#### **1. Composants principaux des médicaments**

Le médicament incorpore un principe actif qui est l'élément porteur de la capacité de traitement ou de prévention recherchée. Le principe actif est une substance d'origine chimique ou d'origine naturelle, caractérisée par un mécanisme d'action précis dans l'organisme. (4)

A ce principe actif sont associés des éléments qui facilitent l'emploi du médicament : les excipients, Ceux-ci sont également des substances d'origine chimique ou naturelle mais qui individuellement ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. Ces éléments sont inertes mais néanmoins essentiels car ils rendent possible l'utilisation du médicament.

L'ensemble destinée à être administrée à l'homme comme par exemple le comprimé pour une administration par voie orale ou le soluté injectable pour une administration par voie parentérale.

Le médicament est accompagné d'une notice d'utilisation et d'un étiquetage spécifique afin de donner les informations utiles à son utilisation dans les conditions les plus adaptées possibles.

#### **2. Formes galéniques des médicaments**

La forme galénique désigne la forme d'un médicament : comprimé, sirop, suppositoire, gélule... On parle aussi de forme médicamenteuse. La forme galénique de chaque médicament est choisie avec soin par les fabricants. (5)

Le but du galénique est de présenter la molécule thérapeutique sous une forme qui en assure l'efficacité une fois que le patient a pris son médicament. Ainsi, certaines substances ne sont pas solubles dans l'eau, ou bien sont inactivées dans le tube digestif. La forme galénique permettra de trouver le moyen pour que le médicament aille là où il doit agir.

## **IV. Tests effectués au laboratoire Q.C**

### **1. Dissolution test**



#### **But :**

La dissolution des formes solides a pour but de déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales aux exigences de dissolution. (2)

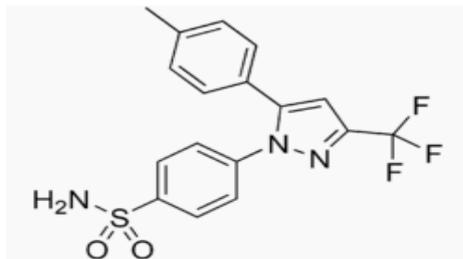
#### **Descriptif de l'appareil :**

- L'appareil est composé d'un récipient qui peut être couvert en verre ou autre matériau transparent inerte, un moteur, un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'un panier cylindrique.
- Le récipient est particulièrement immergé dans un bain d'eau thermostat de taille appropriée ou chauffé par un dispositif chauffant permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution.

#### **Exemple de test de dissolution CELEBREX gélules 200mg :**

##### **❖ Principe actif :**

le célécoxib est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des coxib (inhibiteur sélectif (arthrose et polyarthrite rhumatoïde)-classe thérapeutique : anti inflammatoire. de la cyclo-oxygénase-2) utilisé essentiellement dans le traitement symptomatique d'affections rhumatismales.



**Figure 3 : Structure chimique du Célecoxib (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)**

- excipient : lactose, sodium laurylsulfate (E487), providone (E1201), croscarmellose sodique (E468).
- Enveloppe de la gélule : gélatine, titane dioxyde (E171).
- Statut : Médicament soumis à prescription médicale.
- Aspect et forme : Gélule blanche et opaque.

#### **Le test de dissolution est effectué par HPLC :**

##### **❖ Préparation des solutions :**

###### **✓ Milieu de dissolution :**

Préparation d'une solution de sodium phosphate tribasique 0,04 M contenant 1% de sodium lauryl sulfate : le pH du mélange est ajusté à 12 avec l'hydroxyde de sodium 1N.

###### **✓ Phase mobile :**

La phase mobile est préparée à partir d'une solution de triméthylamine mélangée à une solution d'acétonitrile, le pH est ajusté à 7 avec l'acide phosphorique concentré.

###### **✓ Préparation du standard :**

Préparation d'une solution standard dans le milieu de dissolution contenant du CELECOXIB.

#### **Procédure de dissolution:**

Le test de dissolution est réalisé dans un appareil de type USP2 (paddles).

Le milieu est composé d'une solution de 0,04M de sodium lauryl sulfate (pH=12) maintenant à (37±0,5°C) la vitesse de rotation de paddles est de 50 rpm.

On place une gélule dans chacun des béchers on met en marche l'appareil pendant 45 min et on filtre si nécessaire.

**Condition chromatographique :**

Colonne	zorbax SB-C8,35 microns (7,5 cm*4,6 mm)
Température de la colonne	Ambiante
Phase mobile	acétonitrile/triéthylamine (55/45) v/v ajuster à pH=7
Débit	1,5 ml/min
Volume injecté	5µl
Détection	UV environ 256 nm

**Calculs :****Pourcentage de dissolution pour chaque échantillon :**

$$\% \text{ dissolution} = (R_A * C_S * 100) / (R_S * C_A)$$

$R_A$  : réponse du pic de l'échantillon.

$R_S$  : réponse du pic standard.

$C_S$  : concentration de CELECOXIB du standard mg/ml.

$C_A$  : concentration théorique de CELEBREX dans l'échantillon à 100% dissout mg/ml.

## 2. Dureté



### Intérêt :

Le test de dureté permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures. (2)

### Principe :

La détermination de la dureté d'un comprimé se fait en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement

### Mode opératoire :

Ils placent le comprimé entre les mâchoires en tenant compte le cas échéant de sa forme de la barre de cassure et de la gravure.

Pour chaque détermination, il faut orienter le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force.

Ils effectuent la mesure sur 10 comprimés, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimé avant chaque détermination.

### Expression des résultats :

- Expression des résultats donne la valeur moyenne les valeurs minimale et maximale des forces mesurées toutes exprimées en newton.
- Indication du type d'appareil et le cas échéant, l'orientation des comprimés.

### 3. Friabilité des comprimés non enrobés



#### Intérêt :

Le test de friabilité permet de s'assurer que les comprimés non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante pour que leurs surfaces ne soit pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation.

#### Principe :

Le test de friabilité appliqué à un certain nombre de comprimé non enrobés, consiste à apprécier la perte de masse de ces comprimés sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions.

#### Mode opératoire :

Dans le cas de comprimé de masse unitaire inférieure ou égale à 0,65 g, ils prélèvent un échantillon de 20 comprimés, dans le cas de comprimé de masse unitaire supérieure à 0,65 g, ils prélèvent 10 comprimés. Ils placent les comprimés sur un tamis n° 1000 suivi d'élimination de la poussière libre au moyen d'une brosse douce. Ils pèsent précisément les comprimés et ils les places dans le tambour de l'appareil du test de friabilité, en procédant à 100 rotations, puis sortir les comprimés du tambour.

En règle générale, l'essai est effectué sans répétition. Toutefois, si les résultats sont ambigus ou si la perte de masse est supérieure à 1%, il faut répéter l'essai à 2 reprises et calculer la moyenne des 3 résultats.

#### 4. Uniformité de poids

##### Intérêt :

L'essai d'uniformité de masse des comprimés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés en unités de prises (chaque comprimé) a été suffisamment précise et uniforme pour garantir la teneur en PA pour l'ensemble des comprimés d'un même lot. (2)

##### Principe :

Le test d'uniformité de masse appliqué aux comprimés d'un même lot, consiste à vérifier que les poids individuels d'un nombre spécifié de comprimé prélevés sur le lot se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des comprimés de l'échantillon prélevé.

##### Mode opératoire :

Ils pèsent individuellement 20 comprimés prélevés au hasard du lot contrôlé et déterminent leur masse moyenne.

#### 5. Détermination de la teneur en eau

La détermination de la teneur en eau dans les comprimés peut se faire par :

- La méthode de perte à la dessiccation qui consiste à peser une quantité spécifiée de poudre de comprimé avant et après un procédé de séchage et à exprimer la perte de masse en pourcentage de la masse initiale de poudre de comprimé séchée. La perte de masse correspond à la quantité d'eau s'étant évaporée au cours du séchage. Le séchage peut se faire de différentes manières (chaleur sèche, déshydratant sous vide) dans un appareil incluant une balance de grande sensibilité.
- La méthode de microdosage de l'eau ou méthode de Karl Fischer appliquée aux comprimés. Cette méthode analytique est un titrage coulométrique de l'eau qui repose sur une réaction quantitative de l'eau contenue dans un comprimé avec du dioxyde de soufre et de l'iode dans un milieu anhydre en présence d'une base qui présente une capacité tampon suffisante. La quantité d'eau contenue dans le comprimé est directement proportionnelle à la quantité d'électricité jusqu'au point de fin de titrage. Le dosage se fait dans un appareil décrit dans les pharmacopées.



### **Karl Fischer**

La détermination de la teneur en eau n'est pas un essai systématiquement exigé pour tous les comprimés. Il est exigé en fonction de la nature du PA et du procédé de fabrication des comprimés. Des normes de teneur en eau sont fixées dans la monographie du comprimé de certains PA.

## Chapitre 3 (partie bibliographique)

### I. Généralité sur le stockage des produits chimique

Le travail dans un laboratoire de chimie se caractérise par la manipulation et le stockage de produits chimiques très divers présentant toutes les catégories de danger (incendie, explosion, risques pour la santé). Il existe de nombreuses mesures à prendre pour que ce stockage soit réalisé dans les meilleures conditions de sécurité possibles, depuis la commande des produits et la gestion des stocks, jusqu'à l'organisation du stockage lui-même, à l'extérieur ou dans le laboratoire, selon le type de produit et les quantités utilisées couramment ou conservée. (6)

Les risques principaux engendrés par un stockage de produits chimiques de laboratoire sont les suivantes :

- Risque d'incendie ou d'explosion :

En cas d'incendie, la présence d'un stockage de produits chimiques rend l'incendie plus dangereux et plus difficile à maîtriser.

- Fragilisation des emballages :

Les matériaux d'emballage ou de flaconnage sont susceptibles de se dégrader sous l'effet de :

- Froid (perte d'élasticité et moindre résistance mécanique des plastiques...).
- Chaleur (fluage des plastiques,...).
- Lumière (UV) (fragilisation des plastiques).
- Atmosphère du local de stockage (CO<sub>2</sub> de l'air).

- Augmentation des dangers présentés par les produits :

Certains produits craignent :

- l'humidité (produits hygroscopiques, dégageant des gaz extrêmement inflammables au contact de l'humidité tels les métaux alcalins et leurs hydrures ...).
- la chaleur (produits sublimables, polymérisables ...).
- le froid (produits cristallisables...).
- la lumière (UV) (produits polymérisables).

## 1. Introduction

Tous les réactifs y compris les solvants utilisés pour les essais et dosages doivent être de la qualité appropriée. En effet, les réactifs conservés en grands conditionnements sont plus sensibles à la contamination et à la dégradation. (8)

Lorsqu'on devra conserver ou utiliser des réactifs toxiques ou inflammables on fera appliquer des règles de sécurité appropriées. Le chef doit assumer personnellement la responsabilité du stockage et de l'utilisation de ces réactifs dans de bonnes conditions de sécurité sur le lieu de travail.

Les réactifs préparés au laboratoire doivent être conformément au mode opératoire prescrit. Chaque étiquette doit clairement spécifier le contenu (fabricant, date de réception, concentration, durée de conservation et conditions de stockage). Les solutions titrées préparées par dilution doivent être marquées du nom du fabricant, date de la préparation et doivent porter les initiales du préparateur...

Quelles que soient les précautions prises pour préparer les solutions titrées, celles-ci doivent être vérifiées chaque fois qu'elles sont utilisées dans un essai montrant qu'un échantillon n'est pas conforme aux spécifications les résultats du contrôle des solutions titrées doivent être joints à la fiche de travail.

## 2. Problématique

Chez Pfizer et d'après les procédures de préparation et de stockage des réactifs, chaque réactif doit avoir une durée de vie de 6 mois à partir de la date de préparation de ce dernier. Cependant ils ont remarqué la formation d'un précipité après environ 2 mois de stockage de la solution de NaOH.

## II. Hydroxyde de sodium (NaOH)

### 1. Historique

Dans l'Antiquité on utilisait la soude soit d'origine minérale soit d'origine végétale. La soude est prototype de l'alcali minéral qui provenait dans le premier cas de dépôts lacustres à base de natron éventuellement purifiés et séchés, et dans le second, des sels de lixiviation des cendres obtenues par la combustion de plantes halophytes comme la salicorne ou les soudes. La soude caustique était ensuite obtenue par caustification. (10)

Entre 1771 et 1791, le chimiste Nicolas Leblanc invente un procédé permettant d'obtenir du carbonate de sodium à partir d'eau de mer, procédé coûteux en combustible qui sera supplanté par le procédé

Solvay plus économique entre 1861 et 1864 (mis au point par l'entrepreneur et chimiste belge Ernest Solvay). Ces procédés, surtout le second, permettent de réduire les coûts de revient de la soude et font disparaître les anciennes techniques ancestrales.

À la fin du XIXe siècle l'avènement de l'électricité permet la production directe de soude par électrolyse d'une solution aqueuse de chlorure de sodium, dont les deux compartiments d'électrode sont séparés par une membrane évitant la migration des gaz dissous. Aujourd'hui, 99 % de la soude produite est d'origine électrochimique.

## 2. Définition

L'hydroxyde de sodium que l'on appelle usuellement « soude caustique » ou simplement « soude » est un composé solide blanc de formule chimique: NaOH, très hygroscopique. Il est miscible dans l'eau en toutes proportions, la dissolution s'accompagne d'un important dégagement de chaleur, mais il se solidifie à 20 °C. Si la concentration dépasse 52% en poids cette valeur est considérée comme la solubilité maximale dans l'eau à 20 °C.

L'hydroxyde de sodium est très soluble dans les alcools tels que méthanol, alcool absolu, glycérol et insoluble dans l'acétone et l'éther éthylique.

Les principales caractéristiques de l'hydroxyde de sodium sont indiquées dans le tableau suivant :

Masse molaire	40g.mol <sup>-1</sup>
Température d'ébullition	1390°C
Température de fusion	318°C
Densité	2,13
Solubilité dans l'eau (20°C)	109g/100ml

### Corrosivité de l'hydroxyde de sodium :

L'hydroxyde de sodium est une base forte, car elle se dissocie totalement en milieu aqueux libérant ainsi l'ion OH<sup>-</sup> selon l'équation suivante :



Elle oxyde certains métaux avec un dégagement de dihydrogène (H<sub>2</sub>). Exemple avec le zinc :



### 3. Propriété physico-chimique

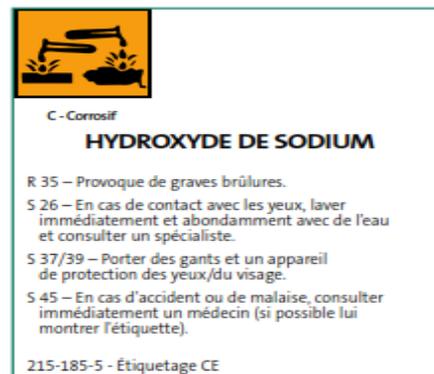
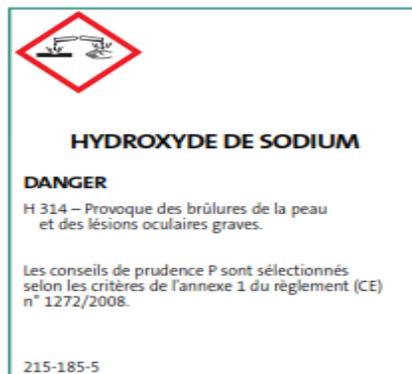
#### - Propriété physique :

Dans le commerce l'hydroxyde de sodium est livré soit sous forme solide (blocs, écailles, cubes, grains, perles, poudre), soit sous forme de solutions aqueuses à diverses concentrations appelées « lessive de soude ». Ces solutions aqueuses sont des liquides incolores, transparents d'aspect plus ou moins visqueux suivant la concentration. (11)

#### - Propriété chimique :

- Produit très hygroscopique qui fixe l'humidité de l'air et dans ce cas absorbe également le dioxyde de carbone CO<sub>2</sub>.
- Base forte dont les solutions aqueuses, très alcalines et réagissent vivement avec les acides. Avec les solutions étendues d'hydroxyde de sodium, le chlore donne de l'hypochlorite de sodium ; avec les solutions concentrées et à chaud, il y a formation de chlorate.

#### Etiquetage :



### 4. Utilisation de NaOH

L'hydroxyde de sodium est principalement utilisé dans :

- L'industrie chimique, dans de nombreux scénarios où il est souhaitable d'augmenter l'alcalinité d'un mélange ou pour neutraliser les acides.
- la fabrication de produits chimiques (régulation du pH, neutralisation d'acide, lavage de gaz résiduels et catalyse).
- la fabrication de papier.
- le traitement du pétrole et du gaz naturel (élimination des contaminants acides des hydrocarbures).
- la fabrication de savons, de détergents et d'autres produits de nettoyage.
- le traitement de l'eau.

- le dégraissage des métaux.

## 5. Sécurité (Effets et Précaution d'utilisation de NaOH)

Les solutions d'hydroxyde de sodium sont blanches, inodores et non volatiles. Elles ne sont pas combustibles mais hautement réactives. Elles peuvent réagir violemment avec l'eau et de nombreuses matières fréquemment rencontrées produisant suffisamment de chaleur pour enflammer des matières combustibles à proximité ou encore provoquer des éclaboussures dangereuses. Leur contact avec de nombreux produits chimiques organiques et inorganiques peut engendrer un incendie ou une explosion. Les solutions d'hydroxyde de sodium sont extrêmement corrosives et peuvent laisser des cicatrices permanentes et causer la cécité et le décès.

La soude caustique est irritante et corrosive pour la peau, les yeux, les voies respiratoires et digestives. Elle doit être manipulée avec des gants et si nécessaire des lunettes de protection et une protection des voies respiratoires. En cas de contact avec la peau il faut rincer abondamment avec de l'eau et consulter un médecin.



**Figure 4: Brûlure chimique après exposition à une solution d'hydroxyde de sodium.**

## 6. Effets sur l'environnement

La soude caustique augmente le pH des cours d'eau représentant ainsi une menace potentielle pour la faune et la flore aquatiques, elle s'infiltré dans la terre et peut nuire à l'agriculture comme à l'environnement des végétaux, des minéraux et des animaux proches ou lointains (rivière, fleuve, nappe phréatique). (12)

**N.B** : Comme on a vu précédemment la lessive de soude est très hygroscopique (Fixe l'humidité de l'air) et surtout le gaz de dioxyde de carbone CO<sub>2</sub> qui est c'est le facteur principale de notre sujet.

### III. Dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>)

Les risques de changement climatique ont fait l'objet de nombreux débats au cours de ces dernières années. Actuellement, la plupart des experts estiment que ces risques sont réels et directement reliés aux émissions de gaz à effet de serre (GES), et tout particulièrement le gaz de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Les émissions de CO<sub>2</sub> ont fortement augmenté au cours des récentes décennies. Elle entraîne une augmentation de la teneur en CO<sub>2</sub> dans l'atmosphère. Cette augmentation de la concentration serait responsable de la tendance au réchauffement climatique déjà observée, et pourrait avoir dans l'avenir des conséquences beaucoup plus dramatiques, si aucune mesure n'est prise.

#### 1. Définition :

Le dioxyde de carbone est un gaz sans couleur, inodore et ininflammable constitué de deux atomes d'oxygène et d'un atome de carbone. Ce gaz est également appelé anhydride carbonique ou gaz carbonique. Sa formule moléculaire est CO<sub>2</sub>, sa masse moléculaire est 44.01.

Le CO<sub>2</sub> est produit quand n'importe quelle forme de carbone ou presque n'importe quel composé de carbone est brûlé dans un excès d'oxygène. Les sources d'émission naturelles du CO<sub>2</sub> sont la respiration animale et végétale, la décomposition des matières organiques et la fermentation, ainsi que les éruptions volcaniques, les feux de forêts et les océans. Les sources d'émission résultant de l'homme sont principalement l'utilisation des combustibles fossiles, l'incinération des déchets, la déforestation et les procédés industriels, tels que la production de ciment et de chaux.

#### 2. CO<sub>2</sub> et l'effet de serre

##### Mécanisme de l'effet de serre :

L'effet de serre est un phénomène naturel par lequel une partie de l'énergie solaire qui est réfléchiée par la terre est absorbée et retenue sous forme de chaleur dans la basse atmosphère.

Des gaz tel que la vapeur d'eau (H<sub>2</sub>O), le gaz carbonique (CO<sub>2</sub>), le méthane (CH<sub>4</sub>), le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) retiennent le rayonnement émis par la terre réchauffée par les rayonnements du soleil. L'effet de serre est un phénomène nécessaire car sans lui, la nuit serait beaucoup trop faible environ -24°C), et le jour serait beaucoup trop chaud. Les molécules de ces gaz agissent de la même façon qu'une couverture isolante en emprisonnant la chaleur.



Figure 4 : CO<sub>2</sub> et effet de serre

### 3. Principale utilisation

Ce gaz est utilisé comme agent d'extinction des incendies, antiseptique en bactériologie et dans l'industrie des aliments congelés. On l'utilise également pour la fabrication de carbonate et comme glace sèche pour la réfrigération.

### 4. Propriétés physico-chimique et thermodynamique du dioxyde de carbone CO<sub>2</sub>

#### - Propriété physico-chimique :

<b>Masse molaire</b>	Poids moléculaires : 44,01g/mol
<b>Phase solide</b>	Chaleur latente de fusion (1,013 bar, au point de fusion) : 204.93 kJ/kg
	Masse volumique du solide : 1562kg/m <sup>3</sup>
<b>Phase liquide</b>	Masse volumique de la phase liquide (19,7 bar) : 1256.74 kg/m <sup>3</sup>
	Equivalent gaz/liquide (1,013 bar et 15 °C (par kg de solide)) : 845 vol/vol
	Pression de vapeur (à 20 °C) : 57.291 bar
<b>Phase gazeuse</b>	Masse volumique du gaz (1,013 bar au point de sublimation) : 2.813 kg/m <sup>3</sup>
	Masse volumique de la phase gazeuse (1,013 bar et 15 °C) : 1.8714 kg/m <sup>3</sup>
<b>Autres données</b>	Solubilité dans l'eau (1,013 bar et 0 °C) : 1.7163 vol/vol
	Concentration dans l'air : 0.04 % vol

- **Aspect thermodynamique :**

A pression atmosphérique le CO<sub>2</sub> est un gaz thermodynamiquement stable plus lourd que l'air (masse volumique de 1,872 Kg/m<sup>3</sup>). Il se comporte toujours comme un gaz. C'est à dire en emplissant tous le volume disponible, mais possède une densité proche de celle d'un liquide pouvant aller de 150 kg/m<sup>3</sup> à plus de 800kg/m<sup>3</sup> selon la température et la pression. Ainsi, plus le CO<sub>2</sub> sera injecté à des profondeurs fortes plus sa densité sera élevée est plus la quantité stockée pourra être importante.

## **IV. Effet de CO2 sur la solution de NaOH**

### **1. Carbonatation minérale**

#### **Définition :**

La carbonatation minérale est une réaction naturelle qui se produit entre autres, elle concerne le piégeage du CO<sub>2</sub> sous la forme d'une base minérale carbonaté. Cette option est directement issue des processus naturels d'échange qui ont mené à la formation des roches carbonatées qui constituent les réservoirs principaux de carbone du sous-sol. Bien que ce processus de carbonatation ait une cinétique lente, il est possible d'accélérer la vitesse de réaction de manière suffisante pour la rendre intéressante économiquement.

#### **Paramètres pour une bonne carbonatation :**

Les paramètres suivants concernant le liquide ou l'eau traitée influent sur l'efficacité de la carbonatation :

- Températures : Une augmentation de la température diminue la solubilité du CO<sub>2</sub>.
- Concentration de substances dissoutes : L'augmentation de la concentration des substances dissoutes diminue la solubilité du CO<sub>2</sub>.
- Pression du liquide : L'augmentation de la pression augment la solubilité de CO<sub>2</sub>.

### **2. Principaux types de la carbonatation minérale**

- **Carbonatation directe**

La carbonatation directe signifie que la mise en solution des ions sodium et la précipitation des carbonates se font en même temps dans le même milieu. De plus, en milieu aqueux cela signifie aussi que la mise en solution et la précipitation se produisent dans le même réacteur.

### **Carbonatation directe gaz-solide :**

La carbonatation direct gaz-solide est la forme de carbonatation la plus simple présentée à ce jour. Elle consiste simplement à faire réagir le  $\text{CO}_2$  avec les minéraux à une température et pression particulière. De ce fait, il aurait pu être avantageux d'intégrer cette technique à des activités minières. Cependant, cette méthode souffre d'être parmi les plus lentes et les moins efficaces des méthodes carbonatation minérale.

### **Carbonatation directe aqueuse :**

Contrairement à la carbonatation directe gaz-solide, la carbonatation directe aqueuse est vue comme l'une des plus prometteuses. De plus, l'ajout d'additifs a la capacité d'améliorer réellement la vitesse et le niveau de complétion de la réaction.

#### **- Carbonatation indirecte :**

La carbonatation minérale indirecte implique que la carbonatation se passe en plus d'une étape. Cela signifie que le sodium est d'abord extrait du matériel réactif dans une étape et réagit avec du  $\text{CO}_2$  dans une autre étape.

### **Carbonatation indirecte gaz-solide :**

Bien que la carbonatation directe gaz-solide soit considérée trop lente, l'extraction du sodium à pression atmosphérique et la carbonatation à pression élevée (>20 bars) et température élevée (>500°C) pourrait avoir du potentiel.

### **Carbonatation indirecte aqueuse :**

Cette méthode a pu directement apporter une solution au problème de la carbonatation direct aqueuse, plus précisément au fait qu'il est très difficile d'optimiser à la fois la solubilisation et la précipitation dans un même milieu. La solution est très simple c'est diviser la carbonatation en deux étapes (Solubilisation et précipitation) et les optimiser séparément.

## **V. Carbonatation de la solution de soude**

C'est un phénomène qui résulte de la fixation par la soude  $\text{NaOH}$  du  $\text{CO}_2$  de l'atmosphère ou du  $\text{CO}_2$  dissous dans l'eau.

Deux paramètres physico-chimiques importants impliqués dans la réaction de carbonatation doivent donc être optimisés.

- Teneur en CO<sub>2</sub> introduit.
- Mesure du pH de la solution.

### 1. Dissolution du gaz carbonique dans les solutions

L'équilibre :  $\text{CO}_{2(g)} \rightleftharpoons \text{CO}_{2(aq)}$  obéit à la loi de Henry :

$$C_{\text{CO}_{2(aq)}} = K_0 * P_{\text{CO}_2}$$

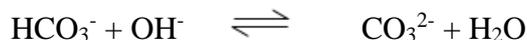
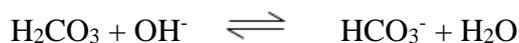
**P<sub>CO2</sub>** : Pression partielle du CO<sub>2</sub> en phase gazeuse.

**K<sub>0</sub>** : Coefficient de solubilité du CO<sub>2</sub>.

Lorsqu'une solution est soumise à une pression partielle de CO<sub>2</sub>, le gaz se dissout et s'hydrate sous forme d'acide carbonique H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, selon la réaction :



A pH élevé, l'acide carbonique H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se comporte comme un diacide faible instable dont la dissociation a lieu en deux phases désignées par les réactions suivantes :



A l'équilibre, ces deux acidités ont des domaines de prédominance disjoints : à 20°C.

- Pour : **pH** > 10,3      ➔ l'ion CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> prédomine.
- Pour : 6,4 < **pH** < 10,3      ➔ l'ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> prédomine. (Ampholyte).
- Pour : **pH** < 6,3      ➔ l'ion H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> prédomine.

**Diagramme de prédominance :**



Comme la soude NaOH est une base forte, elle réagit avec l'acide carbonique H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et forme le carbonate de sodium (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) ce qui entraîne une diminution de la concentration des ions OH<sup>-</sup> et le pH de la solution. Par conséquent le titre de la solution ne sera plus exacte.

**Le bilan global de cette réaction est :**      2 NaOH + CO<sub>2</sub> ➔ Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> + H<sub>2</sub>O

## Chapitre 4 (Pratique)

**N.B :** Vu la non disponibilité du précipité et la contrainte du temps généré par la carbonatation atmosphérique de la solution de soude, on a procédé à une précipitation d'une solution NaOH qui va subir ensuite une carbonatation via CO<sub>2</sub> synthétique.

### **I. Généralité sur la séquestration minérale**

La séquestration minérale est cependant problématique car elle prend beaucoup de temps pour séquestrer le CO<sub>2</sub>. Une des méthodes les plus efficaces actuellement pour la séquestration du CO<sub>2</sub> consiste la carbonatation de serpentine et/ou olivine broyées et préchauffées en solution aqueuse avec des additifs chimiques. De plus, cette méthode de séquestration requiert normalement du CO<sub>2</sub> concentré, ce qui génère encore des couts supplémentaires. Il est donc justifié de poursuivre les recherches dans le domaine de la carbonatation minérale afin de trouver des techniques moins couteuses, moins énergivores et plus efficaces.

Il est important de noter que très peu de techniques de carbonatation minérale s'intéressent à des sources diffuses ou faibles concentration, la plupart ayant comme but la séquestration de CO<sub>2</sub> concentré. Cependant, la réaction de carbonatation naturelle est très lente et doit être optimisée si l'on souhaite vraiment en faire une méthode de séquestration de CO<sub>2</sub> viable et rentable.

#### Introduction

Le dioxyde de carbone CO<sub>2</sub> est une molécule facilement captable par une solution à pH élevé. Ainsi une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) paraît tout à fait désignée pour capter le CO<sub>2</sub> de l'air. C'est pour cela on a procédé au dispositif ci-dessous simple pour faire la dissolution de CO<sub>2</sub> dans NaOH et donc la carbonatation.



**Figure 6: Dispositif pour la dissolution de CO<sub>2</sub> dans la solution de NaOH :**

**Matérielles utilisés :**

- 1 : Bouteille de CO<sub>2</sub>.
- 2 : Débitmètre.
- 3 : Ballon tricole.
- 4 : pH-mètre.
- 5 : Agitateur magnétique.

**Mode opératoire :**

Un échantillon de NaOH (V=100ml) est introduit dans un ballon tricole, la méthode proposée commence par l'agitation de la solution jusqu'à stabilisation de la valeur de pH. Ensuite on procède à une carbonatation simple : par barbotage de la solution avec un flux de CO<sub>2</sub> (1bar, 2 l/min) pendant 1 heure jusqu'à stabilisation de pH vers les environs de 6,2. La solution saturé riche en CO<sub>2</sub> reste dans un flacon fermé jusqu'à la formation d'un précipité solide blanc.

- **Réaction au cœur du procédé :**

Une solution de NaOH est mise en contact par pulvérisation avec l'air ambiant pour y capter le CO<sub>2</sub>. La réaction chimique mise en jeu est la suivante :



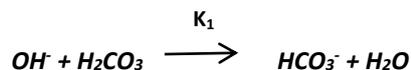
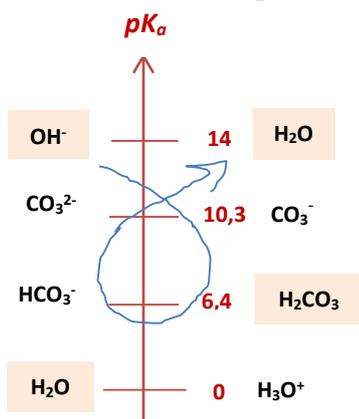
Donc, la solution de NaOH contient du CO<sub>2</sub> sous la forme de carbonate (CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>). Ce dernier réagit avec l'ion sodium Na<sup>+</sup>, il se forme du carbonate de sodium (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Pour des raisons, de nombreuses réactions qui se produisent en solution aqueuse sont des réactions d'échange de particules telles que les protons, les ligands ou les électrons. Ces divers types de réactions apparemment très différentes sont formellement identiques et nous allons voir l'application de celles-ci dans notre cas avec la solution de NaOH par la méthode de dosage.

- **Interprétations:**

Les espèces présentes en solution sont : OH<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sup>+</sup> et H<sub>2</sub>O.

$$\text{pK}_{a1} (\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-) = 6,4 \quad \text{pK}_{a2} (\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}) = 10,3$$

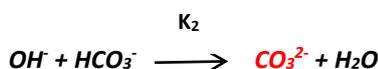
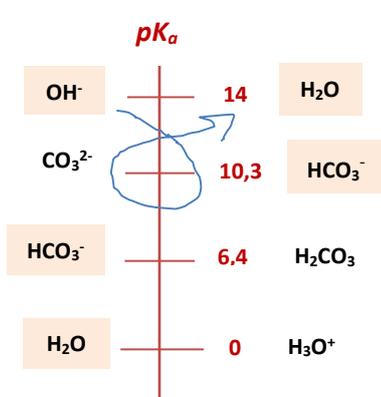
D'après l'échelle de pK<sub>a</sub> on à :



• Constante d'équilibre :

$$K_1 = K_{a1} / K_e = 10^{7,6} \gg 10^3$$

Donc la réaction est quantitative (Total) et le réactif limitant c'est H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (en défaut).

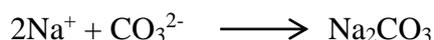


• Constante d'équilibre :

$$K_2 = K_{a2} / K_e = 10^{3,7} \gg 10^3$$

Donc la réaction est quantitative (Total) et le réactif limitant c'est HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (en défaut).

Donc puisque CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> est stable dans la solution justifier par le pH de la solution (pH=13 ≥ pK<sub>a2</sub> + 1) ce qui traduit le domaine de prédominance de CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, donc la précipitation du Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.



## II. Dosage acido-basique

Le dosage acido-basique est une méthode utilisé afin de déterminer la concentration inconnue d'une solution composée d'un acide, d'une base ou d'un mélange. Si la solution de titre inconnu est un acide, on verse une base de façon à neutraliser l'acide et de déterminer précisément la quantité de base ajoutée et vice versa. Il existe deux méthodes :

- L'utilisation d'un indicateur coloré.
- Le tracé de la courbe qui donne le pH en fonction du volume ajouté.

Pour développer les différentes méthodes classiques de titrage, on considère les titrages volumétriques. On définit le point d'équivalence comme le point de titrage où la quantité de réactif étalon ajouté est stoechiométriquement égale à la quantité d'analyte. Mais le point d'équivalence est un point théorique qui ne peut pas être déterminé expérimentalement. Tout au plus peut-on estimer sa position en observant une modification physique associée à la condition d'équivalence. Cette modification est appelée le point de fin de titrage. La différence de volume entre le point d'équivalence et le point de titrage est appelée l'erreur de titrage. Pour détecter les points de fin de titrage on utilise différents techniques selon les instruments utilisés : pH-métrie, potentiométrie, conductimétrie, colorimétrie, ...

## 1. Suivie du Dosage de la solution de soude

### But :

L'objectif de cette manipulation est réaliser un dosage acido-basique. Afin de déterminer la normalité, la molarité et la concentration pondérale d'une solution de NaOH. La réalisation de cette expérience nécessite la maîtrise de calcul en volumétrie.

### Principe :

On introduit dans un bêcher la solution de NaOH à doser, une électrode combinée mesure le pH. On ajoute la solution contenant le réactif titrant à l'aide d'une burette : l'évolution du pH (et l'introduction éventuelle d'un indicateur coloré convenablement choisi) permet de déterminer le volume de réactif titrant versé à l'équivalence et donc la concentration de l'espèce dosée.

Dans notre cas spécialement à Pfizer et dans une durée de 2 mois, on évoque le dosage d'hydroxyde de sodium (espèce titrée : ion oxonium  $\text{OH}^-$ ) de concentration molaire  $C_b$  en soluté apporté, par une solution d'acide chlorhydrique (espèce titrante : ion hydroxyde :  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) de concentration molaire 1M en soluté apporté.

### Mode opératoire

1. On introduit 20 ml de NaOH et on la verse dans un bécher.
2. On ajout 2 à 3 gouttes d'indicateur coloré (phénolphtaléine).
3. On rince puis on remplit la burette avec la solution d'acide chlorhydrique (HCl) 1 M préparée.
4. On pose le bécher sur une feuille blanche au-dessous de la burette.
5. On titre le NaOH jusqu'au point d'équivalence. La solution devient transparente.
6. On note le volume d'HCl versé.

7. On refaire le titrage 2 autres fois.

## 2. Préparations des solutions.

### Hydroxyde de sodium :

On dissolvé 40g d'hydroxyde de sodium dans l'eau distillé, puis on ajuste la fiole à 1000 ml avec le même solvant.

### HCl 1M :

La préparation de la solution de l'acide chlorhydrique (HCl) 1M se fait à partir du HCl commercialisé en solution à 37% :

On met un volume de 87ml du HCl 37% dans une fiole de 1000 ml avec précaution, puis on ajoute avec de l'eau distillé.

### Vérification du titre de HCl 1M

On dissolvé 1g de carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) dans 50 ml d'eau, on ajoute 0,1 ml de méthyl orange et on fait une titration par HCl préparé jusqu'au début du virage au rouge-jaune.



### Calculs :

$$N = (\text{Tomber de burette} \times 53) / (\text{pesée de Na}_2\text{CO}_3 \text{ en mg})$$

## 3. Résultats :

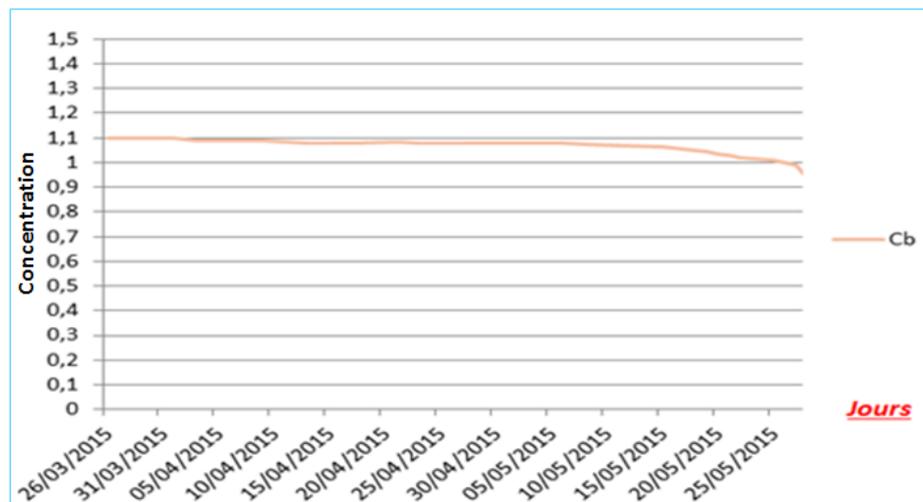


Figure 7 : Suivre de la concentration de la solution de NaOH au cours de 2 mois

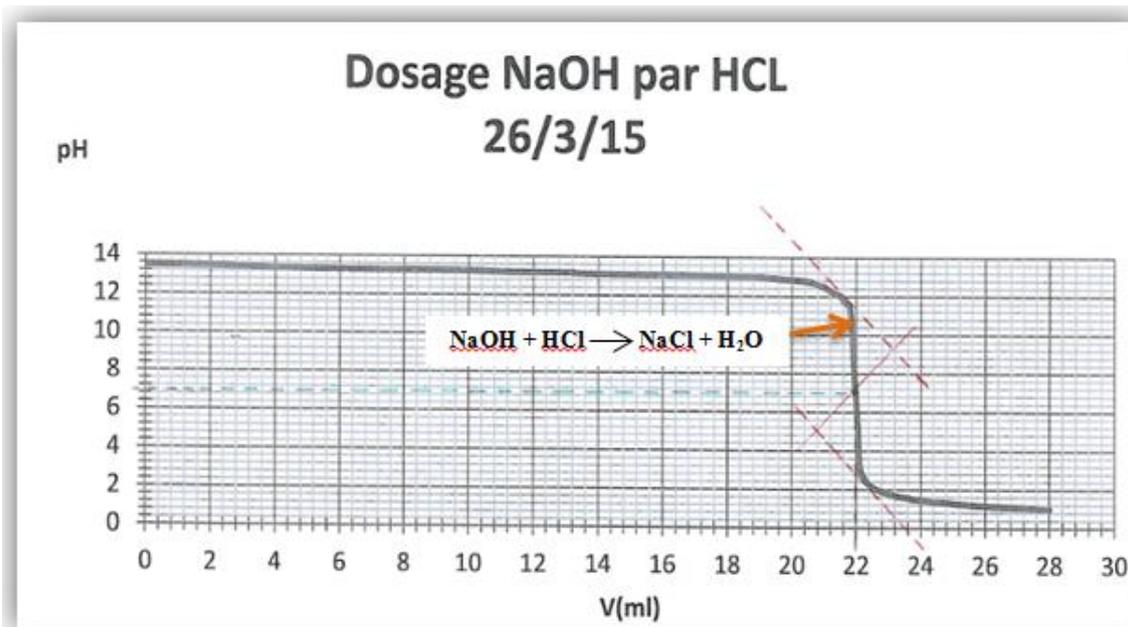
La figure 7 montre que la concentration de la solution de soude change au cours du temps, pendant 54 jours la concentration reste à peu près inchangeable (constante), mais elle commence à changer à partir de 19/5/15 d'une façon progressive ce qui entraîne le début de la carbonatation de la solution sous l'effet de CO<sub>2</sub> atmosphérique.

- **Dosage de NaOH par HCl 1M :**

V(ml)	pH
0	13,5
1	13,47
4	13,36
8	13,28
12	13,18
16	13,06
19	12,98
20	12,85
20,5	12,75
21	12,48
21,1	12,36

V(ml)	pH
21,2	12,25
21,3	12,16
21,4	12,09
21,5	12,02
21,6	11,78
21,8	11,34
22	6,5
22,1	3,27
22,2	2,74
22,3	2,42
22,4	2,24

V(ml)	pH
22,5	2,12
22,6	2,02
22,7	1,94
22,8	1,88
22,9	1,82
23	1,77
23,5	1,58



**Figure 8: Dosage de NaOH par HCl 26/3/15**

Le graphique 8 montre la courbe du premier jour de dosage de la solution NaOH fraîchement préparé par HCl.

La réaction mise en jeu est :  $\text{NaOH} + \text{HCl} \longrightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$

Coordonnée de la courbe au point d'équivalence :

$V_{eq} = 22 \text{ ml.}$        $pH_{eq} = 7,0.$        $C_{NaOH} = 1,1 \text{ mol/l.}$

$$C_a V_{eq} = C_b V_b \quad \longrightarrow \quad C_b = (C_a V_{eq}) / V_b$$

$$\underline{A.N} = (1 * 22) / 20 = 1,1 \text{ mol/l.}$$

N.B : Une "bonne" solution de soude, donc non carbonatée doit donner lors du dosage par pH métrie juste un seul saut de pH, à la neutralisation.

V(ml)	pH
0	12,86
5	12,81
10	12,67
16	12,52
17	12,32
17,4	12,21
17,7	12,11
17,9	12,02
18	11,98
18,1	11,92
18,2	11,85
18,4	11,64
18,5	11,58
18,55	11,36

V(ml)	pH
18,6	11,24
18,65	11,04
18,7	10,86
18,75	10,67
18,8	10,55
18,9	10,32
18,95	10,22
19	10,13
19,05	10,04
19,1	9,95
19,2	9,79
19,3	9,65
19,4	9,49
19,5	9,31

V(ml)	pH
19,55	9,21
19,65	8,96
19,7	8,77
19,75	8,51
19,85	7,51
19,9	7,17
19,95	6,94
20	6,79
20,1	6,59
20,2	6,42
20,25	6,34
20,35	6,21
20,45	6,08
20,55	5,92

V(ml)	pH
20,65	5,71
20,7	5,58
20,75	5,39
20,8	5,14
20,85	4,58
20,9	3,12
20,95	2,68
21	2,49
21,05	2,34
21,1	2,49
21,2	2,34
21,45	2,25
21,9	2,1
22,2	1,86

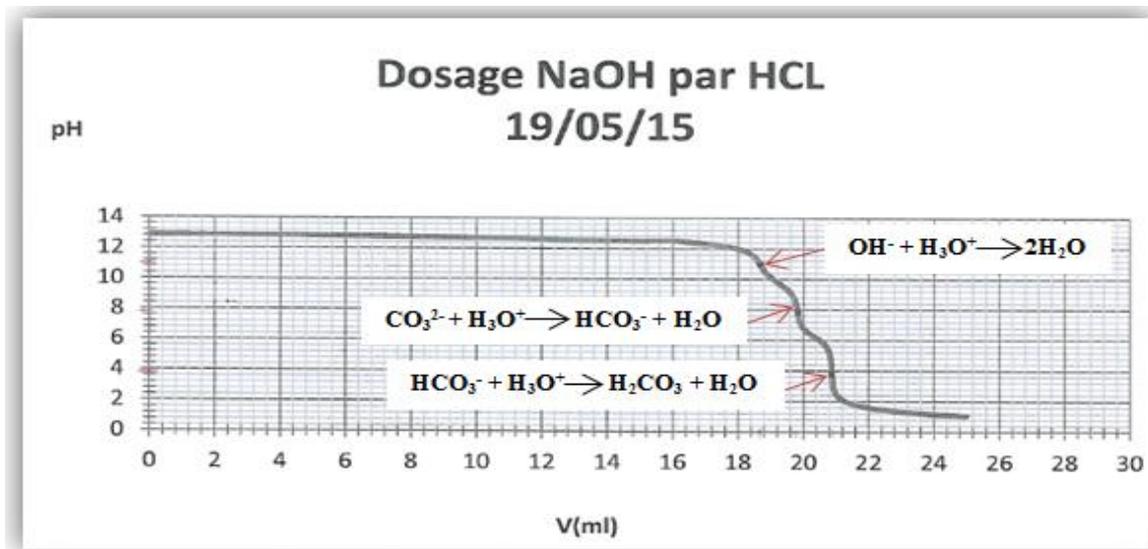


Figure 9: Dosage de NaOH par HCl 19/5/15

Avant la date de 19/05/15 on à vue juste la solution de soude pas encore carbonaté par la justification d'un seul saut de pH observer dans le premier graphe, cependant à ce jours-là on à observer formation de 3 saut de pH lors du dosage ce qui traduit le début de la carbonatation de notre

solution. Ceci va influencer sur le titre de la solution comme on va voir dans le graphe de suivi du dosage au cours de ces 2 mois.

- **Explication des 3 sauts de pH :**

Solution contient trois bases  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$  et  $\text{HCO}_3^-$ . Les différences entre leurs forces sont suffisamment grandes de sorte qu'il existe trois points d'inflexion sur la courbe de titrage. Le premier à  $\text{pH} = 11$  est à peine visible. Deuxième et troisième sont visibles. Même si les parties escarpées de la courbe sont relativement courts, ils se produisent dans les zones où deux indicateurs les plus populaires (phénolphtaléine et orange de méthyle) changent leurs couleurs.

Parmi les trois bases présentes,  $\text{NaOH}$  est la plus forte de sorte qu'il sera neutralisée en premier. Le suivant l'un est  $\text{CO}_3^{2-}$  comme  $\text{pK}_{a2} = 10,3$ . Lorsque tous  $\text{CO}_3^{2-}$  est converti en  $\text{HCO}_3^-$   $\text{pH}$  de la solution est d'environ (7,9). On continue notre titrage et nous retrouvons la solution de  $\text{H}_2\text{CO}_3$ .

**Les équations qui correspondent à ces sauts de pH sont :**

- 1<sup>ier</sup> saut de pH correspond à :  $\text{OH}^- + \text{H}_3\text{O}^+ \longrightarrow 2 \text{H}_2\text{O}$ .
- 2<sup>ieme</sup> saut de pH correspond à :  $\text{CO}_3^{2-} + \text{H}_3\text{O}^+ \longrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}_2\text{O}$ .
- 3<sup>ieme</sup> saut de pH correspond à :  $\text{HCO}_3^- + \text{H}_3\text{O}^+ \longrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 + \text{H}_2\text{O}$ .

**Conclusion :**

D'après la méthode de dosage et le graphe de suivi du dosage au cours de 2 mois on conclut que le phénomène de la carbonatation à un grand effet sur le changement du titre de la solution et par conséquent le  $\text{pH}$  de la solution ne reste plus exact.

**III. Méthode d'analyse analytique effectuée**

**1. Spectroscopie Infra-Rouge**

**Principe :**

La spectroscopie infrarouge est un moyen de diagnostic permettant de déterminer la nature des groupements présents dans une molécule. La théorie mécanique des vibrations permet de prévoir l'existence des fréquences de groupe à partir des ordres de grandeur des différents types de constante de force. Ainsi, la spectroscopie infrarouge est un très puissant moyen de caractérisation

pour identifier des groupements moléculaires et obtenir de nombreuses informations microscopiques sur leur conformation et leurs éventuelles interactions.

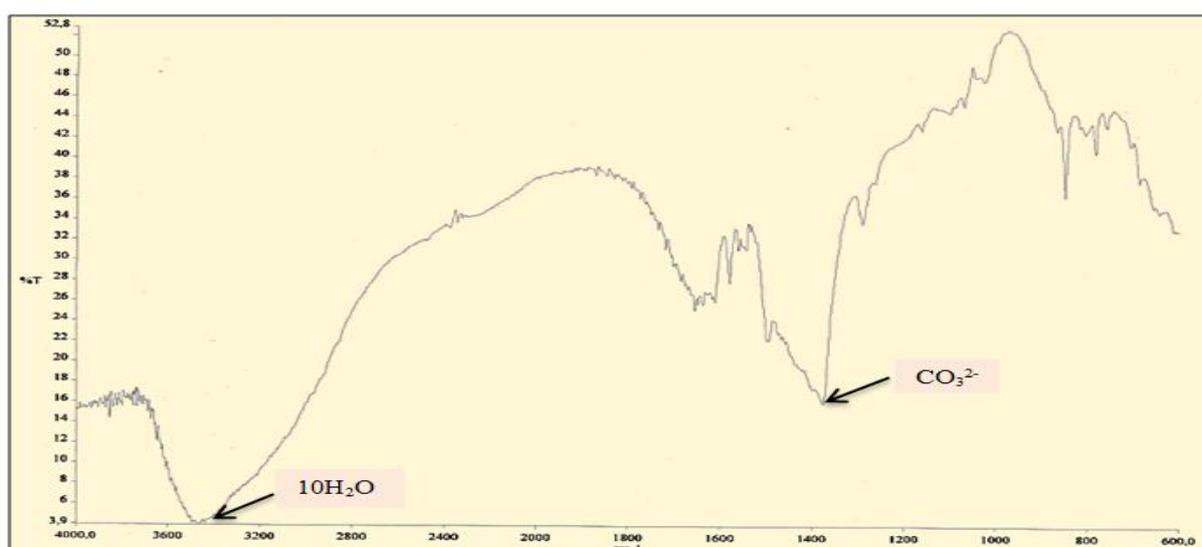
### **Fonctionnement :**

L'échantillon est soumis à un rayonnement électromagnétique dans la gamme de longueur d'onde du centre infrarouge. Le champ électrique induit par l'onde électromagnétique peut interagir avec un moment dipolaire d'une entité moléculaire présente dans le matériau. Lorsque la fréquence de champ coïncide avec la fréquence de vibration d'un mode propre de la molécule, l'interaction créée engendre la vibration de certaines liaisons et l'absorption de l'énergie de l'onde excitatrice correspondante. La fréquence à laquelle est absorbé le rayonnement dépend de la nature des liaisons, de la masse des atomes concernés et de l'environnement proche du groupement considéré.

### **Mode opératoire :**

Les spectres sont effectués sur un spectromètre à transformée de Fourier avec des quantités de KBr. Le domaine de nombres d'onde est situé entre 600 et 4000  $\text{cm}^{-1}$ . Les spectres enregistrés en mode transmission sur des pastilles de KBr, obtenues en broyant une petite quantité du composé à analyser avec du bromure de potassium en poudre. Le mélange subit ensuite une pression d'environ 10 tonnes/ $\text{cm}^2$  dans un moule cylindrique de 13 mm de diamètre.

Le spectre infrarouge obtenu du précipité est représenté sur la figure suivante :



**Figure 10 : Spectre infra-rouge du précipité**

### **Interprétation :**

Le spectre représenté au-dessus correspond à un produit qui à 2 bandes caractéristiques : la première est une large bande qui se situe entre ( $3550$  et  $3400\text{ cm}^{-1}$ ) correspond aux 10 molécules d'eau d'hydratation et le seconde bande se situe dans l'intervalle de ( $1400$  et  $1350\text{ cm}^{-1}$ ) correspond aux ions carbonate  $\text{CO}_3^{2-}$ .

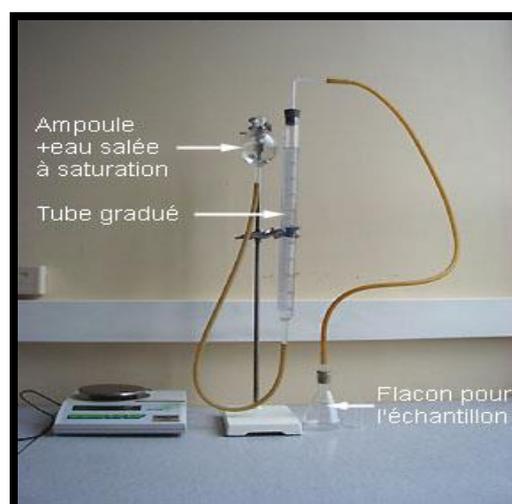
**Conclusion :** Les 10 molécules d'eau qu'on à observer sur le spectre viennent de l'humidité ( $\text{CO}_2$ ) de l'air, qui est absorber initialement par la solution. Donc c'est une preuve qu'on est en présence d'une solution de soude carbonaté.

## **2. Analyse par calcimètre de Bernard**

Un calcimètre permet de mesurer le volume de  $\text{CO}_2$  dégagé par action de l'acide chlorhydrique ( $\text{HCl}$ ) sur le carbonate d'un échantillon de sol ou de roche.

On peut fabriquer un calcimètre avec :

- une ampoule.
- un tube gradué de  $100\text{ cm}^3$ .
- un erlenmeyer de  $100\text{ cm}^3$ .
- un petit tube en verre environ deux fois moins haut que l'erlenmeyer.
- bouchons à 1 trou adaptés au tube gradué et à l'erlenmeyer.



**Figure 11 : Montage de Calcimètre de Bernard**

### Préparer la solution :

Une solution saturée préparée de NaCl (environ 1/4 de litre), est versée dans l'ampoule jusqu'à mi-hauteur de ce dernier.

**Remarque** : si on utilise de l'eau non salée, une partie du CO<sub>2</sub> dégagé va se dissoudre dans l'eau et le résultat sera faussé.

- L'échantillon est placé dans l'erenmeyer.
- A l'aide d'une pipette, on remplit de HCl assez concentré dans un petit tube.
- A l'aide d'une grosse pince, mettre le tube de HCl dans l'erenmeyer.
- L'erenmeyer est bouché.

La hauteur de l'ampoule est modifiée de manière à ce que l'eau salée soit au même niveau dans l'ampoule et le tube gradué.



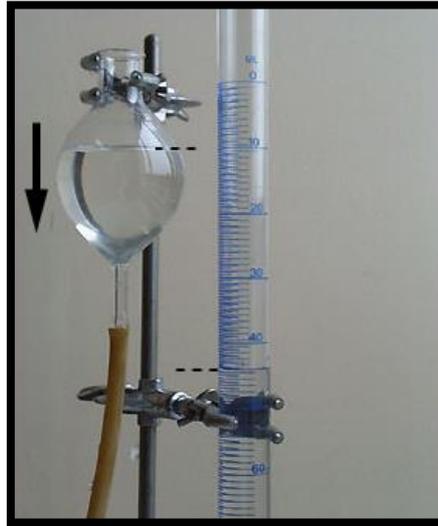
### La mesure

- Incliner l'erenmeyer afin de faire couler l'acide sur l'échantillon, puis reposer l'erenmeyer et attendre la fin de l'effervescence.
- La pression dans le tube gradué est alors supérieure à la pression atmosphérique, Il convient de rétablir la pression atmosphérique en descendant l'ampoule jusqu'à obtenir le même niveau dans l'ampoule et le tube.



Le CO<sub>2</sub> dégagé est maintenant à pression atmosphérique : on peut **faire la mesure**.

Ouvrir l'erenmeyer puis ajouter un peu de HCl sur l'échantillon. Vérifier que l'acide était bien en excès et que tout le Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a été attaqué.



### Résultats :

Calculs théoriques: 106 g ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) pure  $\longrightarrow$  22,4 l  $\text{CO}_2$ .

0,1 g ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )  $\longrightarrow$  21,14 ml  $\text{CO}_2$ .

Calculs expérimentales : 0,1 g ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) pure  $\longrightarrow$  21 ml  $\text{CO}_2$ .

0,1 g (précipité)  $\longrightarrow$  18,7 ml  $\text{CO}_2$

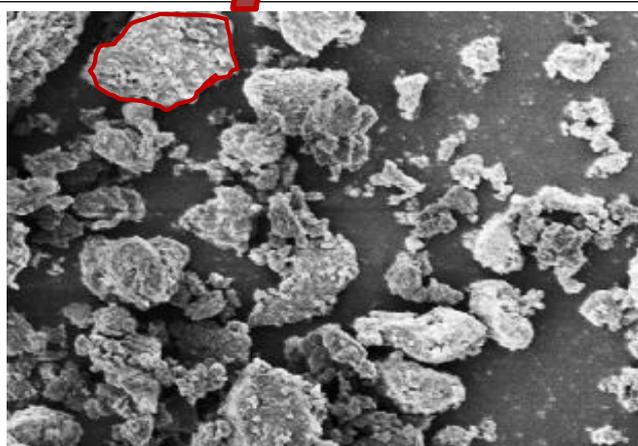
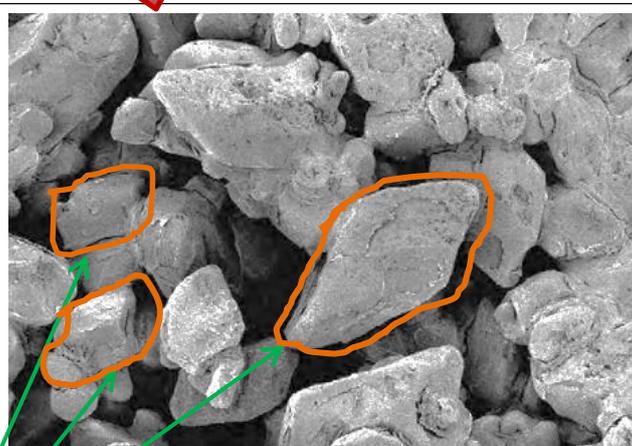
**Conclusion :** D'après les calculs théoriques et expérimentaux obtenues, on peut conclure que les analyses trouver sont très proches et surtout si on compare le résultat du  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  pure avec le précipité qui n'ont pas une grande différence.

### 3. Microscopie Electronique à Balayage (MEB)

#### Principe :

La microscopie électronique à balayage (**MEB**) ou (Scanning Electron Microscopy (**SEM**) en anglais) est une technique de microscopie électronique capable de produire des images en haute résolution de la surface d'un échantillon en utilisant le principe des interactions électrons-matière.

la MEB est une image reconstituée : une sonde, le faisceau d'électrons balaye la surface de l'échantillon à analyser, un détecteur récupère de manière synchrone un signal induit par cette sonde pour en former une image cartographie en trois dimensions de l'intensité de ce signal.

**Résultats :****Agrandissement****Figure a : Agrandissement de 1600 fois****Figure b : Agrandissement de 8000 fois****Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Monoclinique)****Figure 12 : Images MEB du précipité****Interprétations :**

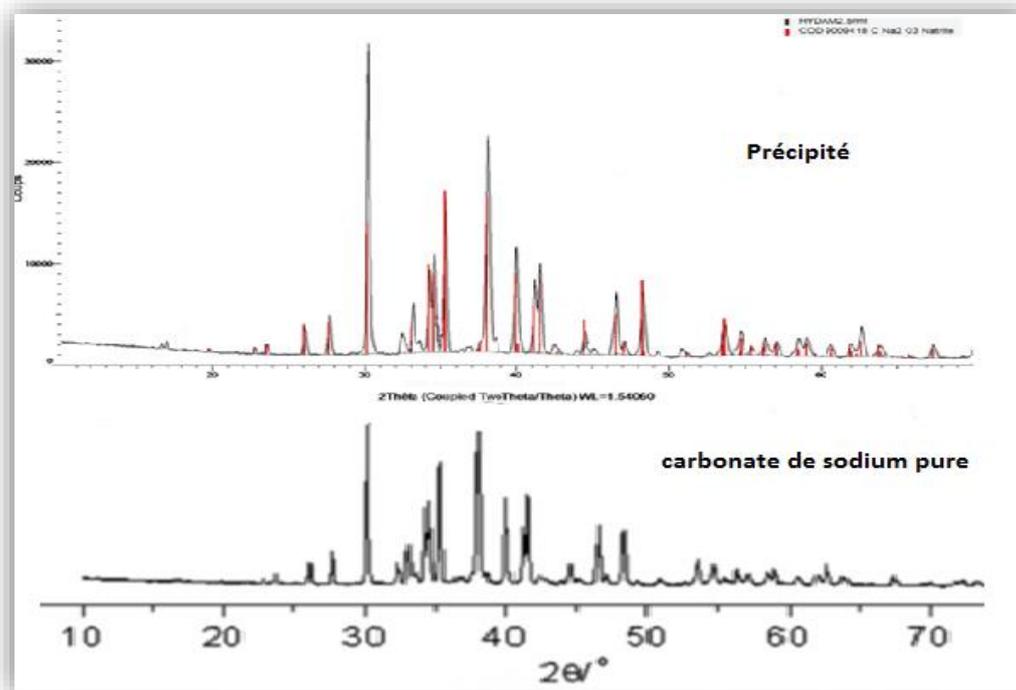
L'analyse du précipité obtenue par la technique MEB nous a donné les images décrites dans la figure 12. La figure 12a avec agrandissement de 1600 fois conduit à l'apparitions des cristaux qui ne sont pas clair, c'est pour cette raison on a fait une agrandissement d'une partie avec 8000 fois décrite par la figure 12b qui confirme l'existence des cristaux des carbonates de sodium (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) ces derniers cristallisent dans la maille cristalline monoclinique.

**4. Diffraction des Rayons X**

Technique de base de la caractérisation des matériaux, la diffraction de rayons X nous renseigne sur la structure cristalline des échantillons, en se basant sur l'interaction de radiations électromagnétiques monochromatiques (Rayons X) avec une organisation périodique de diffuseurs atomiques. Toute phase cristalline (solide présentant, manifesté par une série de faisceaux diffractés formant des angles  $2\theta$  caractéristiques avec le faisceau incident.

Cette méthode n'est applicable qu'à des matériaux composés d'un nombre relativement important de cristaux aux orientations non préférentielles (céramiques, roches et monocristaux).

**Résultats :**



**Figure 13: Spectre DRX du précipité/ $\text{Na}_2\text{CO}_3$  pure**

**Interprétation :**

L'analyse du spectre confirme la présence des carbonates de sodium hydraté de formule  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ . Du à l'apparition des pics ( $2\theta = 30^\circ; 35^\circ; 38^\circ; 40^\circ; 41,6^\circ$ ) qui correspondent à celles des carbonate de sodium pure.

## Conclusion :

Le stage que j'ai effectué au sein de la société pharmaceutique Pfizer a été bénéfique à plusieurs niveaux, il m'a permis en premier lieu d'enrichir mes connaissances dans le domaine chimique et surtout dans le cadre de préparation des médicaments et leurs analyses. Grâce à cette expérience, qui m'a préparé au monde professionnel j'ai acquis des nouvelles connaissances en matériels de laboratoire chimiques et j'ai pratiqué en plus de celles que j'ai déjà vu au sein de l'université, d'autres qui sont nouvelles et plus sophistiquées ce qui m'a permis de m'ouvrir une nouvelle vision plus professionnelle sur les techniques de contrôle qualité des médicaments.

L'étude bibliographique qui a été faite sur les différentes causes concernant l'apparition d'un précipité solide résultant de l'exposition d'une solution de NaOH à l'air lors de son utilisation, nous a permis d'établir et de répondre aux questions déjà posées au début sur cette problématique par la justification des différentes méthodes d'analyse appliquées telles que :

- Diffraction des Rayons X.
- Microscopie Electronique à Balayage.
- Infra-Rouge.
- Dosage du NaOH par HCl 1M.
- Calcimètre de Bernard.

Ces méthodes d'analyse nous ont confirmé que ce précipité s'agit du carbonate de sodium de formule  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et non pas un autre composé.

Afin de réduire la formation de ce précipité et conserver le titre de NaOH le plus lent possible, la solution reste de préparer juste la quantité de NaOH qu'il faut pour un tel usage.

**Référence :**

- 1/<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14497/P0792008.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- 2/<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14497/P0792008.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- 3/[http://psfci.acted.org/images/PSF\\_dossiers\\_pdf/guides\\_techniques/module2-notions-base-medoc.pdf](http://psfci.acted.org/images/PSF_dossiers_pdf/guides_techniques/module2-notions-base-medoc.pdf)
- 4/<http://www.leem.org/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
- 5/<http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/17865-forme-medicamenteuse-definition>
- 6/[http://bip.cnrs-mrs.fr/acmo/pdf/Stockage\\_Des\\_Produits\\_Chimiques.pdf](http://bip.cnrs-mrs.fr/acmo/pdf/Stockage_Des_Produits_Chimiques.pdf)
- 7/<http://www.udppc.asso.fr/national/attachments/article/137/BUP%20n829%20p1961.pdf>
- 8/<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh1814f/7.2.2.9.html>
- 9/[http://fr.ekopedia.org/Hydroxyde\\_de\\_sodium](http://fr.ekopedia.org/Hydroxyde_de_sodium)
- 10/[http://fr.wikipedia.org/wiki/Hydroxyde\\_de\\_sodium](http://fr.wikipedia.org/wiki/Hydroxyde_de_sodium)
- 11/<http://users.telenet.be/ldall/leafletsFR/leafletNaOH.pdf>
- 12/[http://fr.wikipedia.org/wiki/Hydroxyde\\_de\\_sodium](http://fr.wikipedia.org/wiki/Hydroxyde_de_sodium)
- 13/[https://books.google.co.ma/books?id=eM3wrbJIONwC&pg=PA820&lpg=PA820&dq=ascarite+et+hydroxyde+de+sodium&source=bl&ots=-AbFjVZ09y&sig=-62MHmLeyX0CL9X0OIRUdUXp9Co&hl=fr&sa=X&sqi=2&redir\\_esc=y#v=onepage&q=ascarite%20et%20hydroxyde%20de%20sodium&f=false](https://books.google.co.ma/books?id=eM3wrbJIONwC&pg=PA820&lpg=PA820&dq=ascarite+et+hydroxyde+de+sodium&source=bl&ots=-AbFjVZ09y&sig=-62MHmLeyX0CL9X0OIRUdUXp9Co&hl=fr&sa=X&sqi=2&redir_esc=y#v=onepage&q=ascarite%20et%20hydroxyde%20de%20sodium&f=false)

## Résumé

L'objectif de ce travail repose en premier lieu sur l'étude de stockage et d'altération des produits chimiques et surtout la carbonatation de la solution de la soude sous l'existence d'un précipité blanc qui se forme au fond du flacon, cela est due à la dissolution de  $\text{CO}_2$  atmosphérique dans la solution de  $\text{NaOH}$  qui conduit à la formation du carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) et qu'on a confirmé par différents méthodes de caractérisation (IR, MEB et DRX). Et en second lieu de connaître l'effet de ce précipité sur le titre de la solution de soude par méthode de dosage.