

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 15 septembre 2017.
Par Mme DUBOIS Claire.**

**La caléfaction : une alternative à l'atomisation
séchage.**

Membres du jury :

Président : SIEPMANN Florence, Professeur des Universités, Faculté de pharmacie de Lille, Université Lille 2

Directeur, conseiller de thèse : MARCHAL-HEUSSLER Laurent, Professeur des Universités, Ecole Nationale des Industries Chimiques, Université de Lorraine, Nancy

Membre(s) extérieur(s) : ROQUES-CARMES Thibault, Maître de Conférences, Ecole Nationale des Industries Chimiques, Université de Lorraine, Nancy.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ	Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Iona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

J'adresse mes remerciements à Mr Marchal-Heussler qui a encadré ce travail et Mr Roques Carmes de m'avoir accueilli il y a maintenant deux ans au sein du Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (UMR 7274) pour se lancer dans ce pari : la caléfaction.

Je tiens à remercier Mme Siepmann qui a accepté de présider le jury de soutenance de cette thèse.

Et merci à Cathy pour la relecture.

A toute ma famille qui m'a soutenue pendant ces huit années d'étude, que ce soit à Lille ou à Nancy, j'ai toujours pu compter sur vous !

A Nicolas, tu m'as toujours poussée à donner le meilleur de moi-même, si je suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à toi.

A la bande de Nancy, merci de votre présence et votre soutien face aux épreuves que l'on a traversées pendant un an et demi.

A la bande de Lille, c'était un plaisir de vous retrouver tous les jours en amphi Caventou ou dans la salle « indus ». Ces études de pharmacie m'auront apporté bien plus qu'un diplôme... vous me manquez !

Table des matières

Remerciements	9
Introduction.....	17
PARTIE 1 : L'atomisation séchage pour la fabrication des poudres à usage pharmaceutique.....	19
1.1. Historique et principes de bases	19
1.2. Avantages et inconvénients du séchage par atomisation :	19
1.2.1. Les avantages de l'atomisation-séchage.....	20
1.2.2. Les inconvénients de l'atomisation séchage.	20
1.3. Les différents systèmes de séchage par atomisation.	20
1.3.1. Description du système de séchage par atomisation	20
1.4. Les utilisations de l'atomisation séchage pour la fabrication de poudres pharmaceutiques	24
1.4.1. La compression directe des poudres.....	24
1.4.2. Amélioration de la solubilité et la biodisponibilité de principes actifs	25
1.4.3. Modifier la libération de la substance active	27
1.4.4. Le séchage de protéines.	28
1.4.5. Inhalation pulmonaire.	28
PARTIE 2 : Caractérisation granulométrique et morphologique des particules obtenues par atomisation séchage.....	30
2.1. Caractérisation granulométrique et morphologique des particules.	30
2.1.1. Diamètres calculés à partir d'une longueur	31
2.1.2. Diamètres calculés à partir d'un signal physique.....	33
2.1.3. Fonction de distribution de taille des particules et polydispersité.	39
2.2. Distribution de taille et morphologie des particules obtenues par atomisation séchage	43
2.2.1. Fonction de distribution de taille des particules	43
2.2.2. Morphologie des particules.....	45
PARTIE 3 : Origines de la polydispersité en taille et en morphologie des particules obtenues par atomisation-séchage.....	48

3.1. Taille de gouttes et taille de particules	48
3.2. Mécanismes de formation d'une goutte à partir d'une phase liquide continue	51
3.2.1. Formation de gouttes à partir d'un liquide au repos dans un gaz au repos.	51
3.2.2. Formation de gouttes à partir d'un jet liquide en écoulement laminaire dans un gaz au repos.....	53
3.2.3. Formation de gouttes à partir d'un jet liquide à fort débit dans un gaz au repos	55
3.2.4. Formation des gouttes dans les buses pneumatiques.....	58
3.2.5. Les buses pneumatiques.....	58
3.2.6. Impact des paramètres opératoires sur les diamètres de gouttes	60
3.3. Origine des différentes morphologies de particules obtenues par atomisation- séchage	69
3.3.1. Morphologies et conditions de séchage	69
3.3.2. Mécanismes de séchage.....	70
3.4. Conclusion	77
PARTIE 4 : Méthodes de fabrication de particules monodisperses et de structure homogène.....	78
4.1. Lits d'air fluidisé équipés de buses ultrasoniques	78
4.1.1. Principe	78
4.1.2. Etudes expérimentales	80
4.2. Fabrication de particules monodisperses en micro-réacteur.....	85
4.2.1. Principe	85
4.2.2. Etudes expérimentales.....	86
4.3. Fabrication de particules monodisperses par caléfaction.....	91
4.3.1. Fabrication de particules monodisperses par caléfaction.....	91
4.3.2. Effet Leidenfrost et particules solides	98
4.3.3. Etude expérimentale.....	101
4.3.4. Conclusion.....	105
Conclusion.....	106

Tables des figures

Figure 1 : structure du système d'atomisation séchage (d'après Nguyen).....	21
Figure 2 : Le système de séchage ouvert (GEA Niro A/S 2016.).....	22
Figure 3 : le système clos de séchage (GEA Niro A/S 2016.).....	23
Figure 4 : le système aseptique de séchage (GEA Niro A/S 2016.).....	23
Figure 5 : photo de microparticules contenant de l'Eudragit® et de la vitamine C ((Esposito et al. 2002).	27
Figure 6 : photo (A) particules sphérique obtenues par atomisation séchage et (B) par micronisation (Thi et al. 2008).	29
Figure 7 : particules d'acide ascorbiques.....	30
Figure 8 : photo de particules monodisperse sphérique (Vehring 2008).	30
Figure 9 : les différentes morphologies de particules (Pharmacopée Européenne 9 Eme Édition).....	31
Figure 10 : diamètre de Martin et de Féret.	32
Figure 11: Interaction lumière - particule (Thomas and Bonnefoy 2012).....	36
Figure 12 : Représentation schématique d'un granulomètre LASER (d'après Sympatec).	37
Figure 13 : principe du granulomètre LASER (Thomas and Bonnefoy 2012).....	37
Figure 14 : représentation discrète, continue et cumulée d'une distribution de taille.40	
Figure 15 : histogramme granulométrique d'une poudre polydisperse (Marchal-Heussler 2015).	43
Figure 16 : distributions de taille des particules d'oxyde de magnésium obtenues à partir de sulfate de magnésium par atomisation-séchage (SP) et par séchage statique (ST) (Pilarska et al. 2011).....	44
Figure 17: distributions de taille des particules d'oxyde de magnésium obtenues à partir de nitrate de magnésium par atomisation-séchage (SP) et par séchage statique (ST) (Pilarska et al. 2011).....	44
Figure 18 : les morphologies variées de particule obtenue avec l'atomisation séchage (Nandiyanto and Okuyama 2011).....	45
Figure 19 : exemple de particules en forme de donuts (Iskandar, Gradon, and Okuyama 2003).....	46
Figure 20 : exemple de formes de particules en forme sphérique (b) et cassées (c) (Nandiyanto and Okuyama 2011).....	46

Figure 21 : mécanisme de formation des particules donuts (Iskandar, Gradon, and Okuyama 2003).....	47
Figure 22 : Corrélations entre la taille des gouttes et celle des particules de lactose à différentes concentrations (1%, 5% et 10%).....	48
Figure 23 : différentes zones de spray testées.....	49
Figure 24 : Les différents résultats de tailles de gouttes obtenues dans les différentes localisations du spray.....	49
Figure 25 : photographies des particules à différentes concentration de lactose a :1 %, b :5%, c :10%, d : 20% (Elversson et al. 2003).....	50
Figure 26: détachement d'une goutte isolée (Gomez François and Saleh Khashayar 2012).	52
Figure 27 : Rupture d'un jet (Gomez François and Saleh Khashayar 2012).....	55
Figure 28 : mécanisme de formation de goutte en fonction du régime d'écoulement du jet liquide (Gomez François and Saleh Khashayar 2012).....	56
Figure 29 : buses à mélange externe (external mixing nozzle) et buse à mélange interne (internal mixing nozzle) (Hede, Bach, and Jensen 2008).	59
Figure 30 : schéma de fonctionnement d'une buse a 4 fluides et le jet obtenu avec une buse pneumatique (Gianfrancesco and S 2010; Ozeki et al. 2012).....	60
Figure 31 : variation du d_{32} avec la viscosité du liquide (Lefebvre 1989).....	61
Figure 32 : variation du d_{32} avec la tension superficielle (Lefebvre 1989).	62
Figure 33 : variation du d_{32} avec la densité (Lefebvre 1989).	63
Figure 34 : variation du d_{32} avec la pression d'air entrant ($T=296K$, $\rho_{liq} = 995 \text{ kg/m}^3$, $\eta_{liq} = 1,2 \text{ mPa.s}$, $\sigma_{liq} = 72 \text{ mN/m}$) (Lefebvre 1989).....	63
Figure 35 : variation du d_{32} avec le rapport débit d'air entrant/débit de liquide entrant ($T=296K$, $P = 1\text{bar}$, $\rho_{liq} = 995 \text{ kg/m}^3$, $\eta_{liq} = 1,2 \text{ mPa.s}$, $\sigma_{liq} = 72 \text{ mN/m}$) (Lefebvre 1989).	64
Figure 36 : variation du diamètre de Sauter de gouttes obtenues à l'aide d'une buse à mélange externe en fonction du rapport massique Air/Liquide.....	66
Figure 37 : rapport entre des diamètres statistiques et le mode de la distribution (d_{mmd}) en fonction de la valeur de l'indice « q ».....	69
Figure 38 : transferts convectifs couplés de chaleur et de vapeur d'eau.....	71
Figure 39 : différentes morphologies de particules obtenues lors du séchage de gouttelettes contenant des solides dissous (Nguyen 2014).....	74
Figure 40 : Evaporation capillaire et diffusion de Knudsen (Gomez François and Saleh Khashayar 2012).	75

Figure 41 : différents types de particules obtenues au cours de processus d'atomisation-séchage selon différentes conditions opératoires(Walton et al. 1999).	77
Figure 42 : schéma de fonctionnement d'une buse ultrasonique (Société Sono-Tek).	79
Figure 43 : schéma et photo d'une buse ultrasonique.	79
Figure 44 : génération de goutte sans le signal électrique (a) et avec (b), génération de goutte monodisperses dans le cas b (Fu et al. 2011).	80
Figure 45 : photos des particules obtenues (Fu et al. 2011).	81
Figure 46 : particules de différentes compositions en PLGA obtenues par atomisation-séchage, dans les mêmes conditions opératoires.	83
Figure 47 : schéma du process et photos des particules monodisperses obtenues (Brandau 2002).	84
Figure 48 : microparticules de resveratrol obtenues par atomisation séchage en présence d'un atomiseur piézo-électrique (Dimer et al. 2015).	85
Figure 49 : principe du microréacteur ("Introduction À La Technologie Microréacteur").	86
Figure 50 : schéma de la formation des SNLs dans un microréacteur (Yun et al. 2009).	87
Figure 51 : photos, diagramme distributions de taille et indice de polydispersité des particules obtenues (Yun et al. 2009).	87
Figure 52 : schéma du microréacteur en Y (Zhang et al. 2010).	88
Figure 53 : comparaison des particules du produit commerciale et du produit synthétisé pendant l'expérience (Zhang et al. 2010).	88
Figure 54 : images des microsphères préparée à différentes concentration AC (a) 30, (b) 40, (c) 50, (d) 60 mg/l . le debit d'isopropanol est de 80/2 mL/min (Zhang et al. 2010).	89
Figure 55 : variation de la taille des particules en fonction du débit d'isopropanol (Zhang et al. 2010).	89
Figure 56 : variation de la taille de particule en fonction du ratio des débits (Zhang et al. 2010).	90
Figure 57 : fonction de distribution de taille des particules de losartan (Patil, Khairnar, and Naik 2015).	90
Figure 58 : observation au MEB des particules de losartan (Patil, Khairnar, and Naik 2015).	91

Figure 59 : Photographie et schéma d'une goutte en caléfaction montrant le film de vapeur sous-jacent (Darbois-texier et al., n.d.)	92
Figure 60 : Autres situations de caléfaction (a) bille d'acier plongée dans un bain de FC-72 et (b) morceau de carboglace qui peut léviter si son support est assez chaud (300°C) (Quéré 2013).....	92
Figure 61 : Evolution du temps d'évaporation d'une goutte sur une plaque métallique lisse à la température T (Himbert-Biance 2004).	93
Figure 62: Photographies de gouttes avec présence d'une cheminée (Himbert-Biance 2004).	95
Figure 63 : Photographie goutte caléfiée d'éthanol avançant sur une surface crénelée chauffée a 450°C (Dupeux et al. 2011).	96
Figure 64 : Photographie du film de l'expérience (Linke et al. 2006).	97
Figure 65 : Variations de l'épaisseur du film sous-jacent en fonction du voltage appliqué (Celestini and Kirstetter 2012).	97
Figure 66 : Photographies d'une goutte en caléfaction sous un champ de 40 volts (Celestini and Kirstetter 2012)	98
Figure 67: Chronophotographies, vues aériennes de goutte millimétriques d'oxygène liquide (blanc) passant sur un plateau de verre sous lequel est disposé un aimant de 1 cm de diamètre (Piroird, Clanet, and Quéré 2012).	98
Figure 68 : réaction dans une goutte en caléfaction (a), photo de particules (b) et histogramme de distribution de taille des particules obtenues (c).	99
Figure 69 : particules de zirconium obtenues par séchage en caléfaction en présence de différentes concentrations en NaCl (mol.L-1) (la longueur du trait d'échelle est de 1 mm).	100
Figure 70 : particules de zirconium obtenues par séchage en caléfaction en présence de différentes concentrations en acide polyacrylique de masse molaire 50000 g.mol-1. (la longueur du trait d'échelle est de 1 mm).....	100
Figure 71 : formule développée d'un unité monomère de cellulose microcristalline.	101
Figure 72 : formule développée de l'acide ascorbique.	101
Figure 73 : Plaque chauffante et mesure de la température de caléfaction.....	102
Figure 74 : Microgranule de cellulose obtenu par caléfaction d'une solution de cellulose microcristalline à 30 g.L-1.....	103
Figure 75 : taille des microgranules de cellulose obtenues par caléfaction d'une solution de cellulose microcristalline.....	104

Figure 76 : taille des microgranules de cellulose obtenus par caléfaction d'une solution de cellulose microcristalline et d'acide ascorbique.	104
Figure 77 : Population de microgranules de cellulose obtenus par caléfaction d'une solution de cellulose microcristalline et d'acide ascorbique.	105

Tables des tableaux

Tableau 1 : Expression de quelques diamètres de sphère équivalente.....	34
Tableau 2 : expressions des facteurs de forme usuels.....	34
Tableau 3 : expression des diamètres de sphère équivalente.....	36
Tableau 4 : Caractéristiques fonctionnelles des buses pneumatiques	60
Tableau 5 : résultats des tailles de particules obtenues (Fu et al. 2011).....	81
Tableau 6 : Les différents modèles comparés d'après la publication de J. D. Bernardin.	94
Tableau 7 : Comparaison des variations des températures de Leidenfrost (°C) des modèles et des données expérimentales pour une plaque d'aluminium polie d'après la publication de J. D. Bernardin.....	95

Introduction

La production de poudres en tant qu'intermédiaire pharmaceutique ou en tant que forme pharmaceutique finale est une opération unitaire absolument nécessaire dans les processus de fabrication d'un médicament destiné à l'administration par voie orale. Elle peut également être présente dans les processus de fabrication des médicaments administrés par les voies parentérales ou topiques, même si l'atomisation-séchage en conditions aseptiques présente des difficultés telles que la stérilisation des préparations finales est souvent indispensable.

Différentes technologies permettent la réalisation de cette opération parmi lesquelles l'atomisation-séchage occupe une place majeure. Sa forte productivité, sa relative facilité à être mise en œuvre ainsi que sa bonne adaptation aux contraintes réglementaires de l'industrie pharmaceutique expliquent cette situation. L'atomisation-séchage permet ainsi de produire de grandes quantités de particules de granulométrie moyenne relativement bien contrôlée et d'humidité résiduelle très faible à partir de solutions ou de suspensions de principes actifs.

Cette technologie présente toutefois quelques inconvénients. En particulier, la distribution de taille et la morphologie des particules ainsi fabriquées ne sont pas toujours très homogènes. Or, l'hétérogénéité en taille et en morphologie d'une population de particules à usage pharmaceutique peut perturber très sensiblement certaines opérations unitaires comme l'écoulement ou la compression de la poudre ainsi que des caractéristiques fonctionnelles du médicament comme la vitesse de dissolution, la biodisponibilité ou la stabilité physique et chimique. La maîtrise de cette technologie nécessite donc de connaître l'origine de la polydispersité en taille et en morphologie et la recherche de technologies alternatives à l'atomisation-séchage peut s'avérer fort utile.

Après avoir rappelé dans un premier temps le fonctionnement des atomiseurs-sécheurs, nous montrerons comment la polydispersité en taille et en morphologie peut impacter la compaction et les propriétés biopharmaceutiques des formes sèches. Nous décrirons ensuite les méthodes qui permettent de caractériser la taille et les distributions de taille des particules. Une description détaillée des mécanismes de formation des particules dans l'atomiseur-sécheur et des origines de l'hétérogénéité en taille et en morphologie sera ensuite développée. Nous décrirons alors quelques aménagements technologiques susceptibles de contrôler et réduire la polydispersité

en taille des particules fabriquées sur le principe de l'atomisation-séchage. Nous concluons enfin ce travail par la présentation d'une étude exploratoire visant à démontrer la faisabilité de la fabrication en caléfaction de poudres monodisperses et très homogènes en morphologie.

PARTIE 1 : L'atomisation séchage pour la fabrication des poudres à usage pharmaceutique.

1.1. Historique et principes de bases

Les premières utilisations de l'atomisation séchage remontent, dans la littérature, à la fin du 19^e siècle avec notamment le dépôt d'un premier brevet en 1872 (Paudel et al. 2013). Depuis cette technique s'est développée et répandue dans le milieu industriel grâce notamment à une meilleure compréhension de la dynamique des fluides. L'atomisation-séchage est ainsi utilisée dans la fabrication de produits agroalimentaires, pharmaceutiques, mais aussi dans le domaine de la peinture et de la céramique.

Le séchage par atomisation est une méthode qui permet de transformer des matières premières liquides en une poudre sèche. Elle fait donc partie des technologies utilisables lors de la mise en forme de poudres sèches. La matière première utilisée peut se présenter sous différentes formes : solution, suspension ou émulsion.

Cette méthode consiste à atomiser la matière première dans un courant d'air chaud et à collecter les particules solides formées au fond de l'atomiseur. Le liquide est atomisé soit à l'aide d'une buse soit à l'aide d'une roue perforée tournant à haute vitesse ; le contact des gouttelettes ainsi obtenues avec le courant d'air chaud produit une évaporation rapide du solvant contenant le produit d'intérêt. Les particules solides peuvent présenter différentes caractéristiques géométriques, de surface, de densité, de friabilité, d'écoulement, selon les paramètres opératoires utilisés et les propriétés de la matière première. La diversité des produits pouvant être transformés en particules solides permet son utilisation dans différents secteurs d'activités et notamment l'industrie pharmaceutique (Nguyen 2014).

1.2. Avantages et inconvénients du séchage par atomisation :

Comparé aux autres techniques d'obtention et de mise en forme de poudres (granulation humide, granulation sèche, extrusion), le séchage par atomisation comporte des avantages et des inconvénients (Gomez and Saleh 2016; Nguyen 2014).

1.2.1. Les avantages de l'atomisation-séchage

- Produire des poudres à partir de produits liquides.
- Produire des poudres avec un taux d'humidité résiduelle très bas.
- La granulométrie des poudres peut être très variée, c'est une méthode qui s'adapte au produit désiré.
- La forme des particules obtenues est souvent régulière et sphérique.
- Application possible sur des produits thermosensibles, sous réserve d'une optimisation des conditions de séchage.
- Une seule étape de fabrication pour obtenir la poudre contrairement à la granulation.
- La durée du séchage est courte.
- Les matières premières pouvant entrer dans l'atomiseur-sécheur sont variées : solution, émulsion ...

1.2.2. Les inconvénients de l'atomisation séchage.

- Les frais d'investissements initiaux sont relativement élevés.
- L'opération consiste en l'évaporation de grande quantité de solvant, elle est énergivore et donc coûteuse.
- Le principe de l'opération consiste à créer des particules, il y a donc de la génération de poussière. Cela peut présenter des risques sécuritaires en raison des risques d'explosion de poussières.

1.3. Les différents systèmes de séchage par atomisation.

1.3.1. Description du système de séchage par atomisation

Nous retrouvons systématiquement différents éléments associés de façon plus ou moins indépendante sur un atomiseur-sécheur (Nguyen 2014):

- La chambre de séchage, de forme cylindro-conique, à l'intérieur de laquelle le produit entre en contact avec l'air chaud et sec.
- L'entrée d'air avec son disperseur qui assure l'alimentation continue de la chambre de séchage en air sec. Un filtre est généralement placé à l'entrée d'air afin de retenir les impuretés qui pourraient endommager l'atomiseur.

- La sortie d'air qui permet de maintenir la pression constante dans la chambre de séchage et d'évacuer les particules formées.
- Le système d'atomisation qui permet de former les gouttelettes qui s'évaporent dans la chambre de séchage. Le système peut être rotatif ou pneumatique selon les effets recherchés (ceux-ci seront développés dans la seconde partie : principes de l'atomisation séchage).
- La pompe qui alimente l'atomiseur en matière première. Différents types de pompes peuvent être utilisés : la pompe à vis et les pompes centrifuges sont très courantes.
- Le réservoir qui assure un fonctionnement en continu du procédé, même si la fourniture de matière est discontinue.

Ces équipements et leurs connexions sont représentés dans la figure n°1.

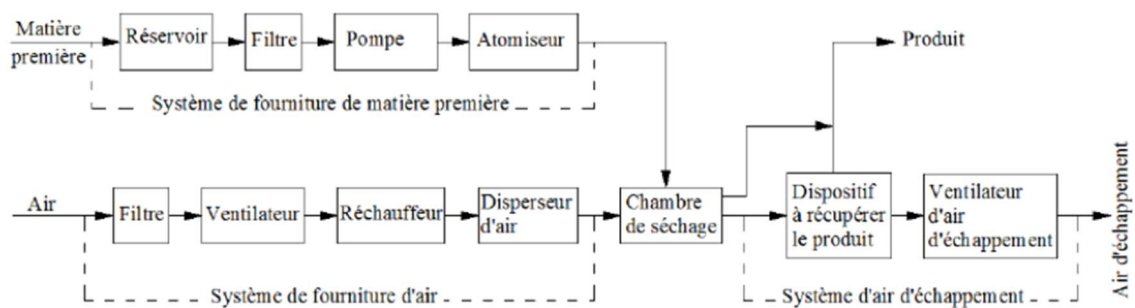


Figure 1 : structure du système d'atomisation séchage (d'après Nguyen).

1.3.1.1. Les différents circuits d'air de séchage.

Trois systèmes d'alimentation en air sec sont disponibles selon les besoins (GEA Niro A/S 2016.) : le système ouvert, le système clos et le système aseptique.

Le système ouvert

Once-through configuration

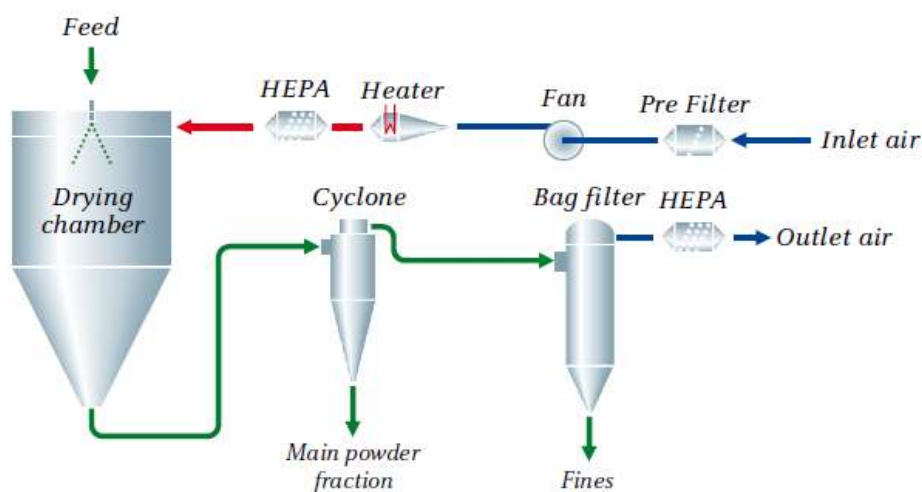


Figure 2 : Le système de séchage ouvert (GEA Niro A/S 2016.).

Comme le montre la figure n°2, l'air est prélevé dans l'atmosphère environnant l'atomiseur-sécheur. Il passe par un pré filtre (Pre Filter) qui permet d'éliminer les particules indésirables qui pourraient se trouver dans l'air ambiant. L'air est aspiré via un surpresseur (Fan) puis chauffé (Heater) et filtré à nouveau via un filtre HEPA. L'air chaud est alors introduit dans la chambre de séchage (Drying chamber) pour être évacué en fond de cuve. L'air passe alors par un cyclone qui permet de séparer les particules obtenues de l'air qui les transporte, puis par un filtre à manches (bag filter) qui permet d'éliminer les particules les plus fines n'ayant pas été séparées par le cyclone, et pour finir par un filtre HEPA. L'air dans le circuit est renouvelé en permanence dans cette configuration.

Le système clos.

Closed-cycle configuration

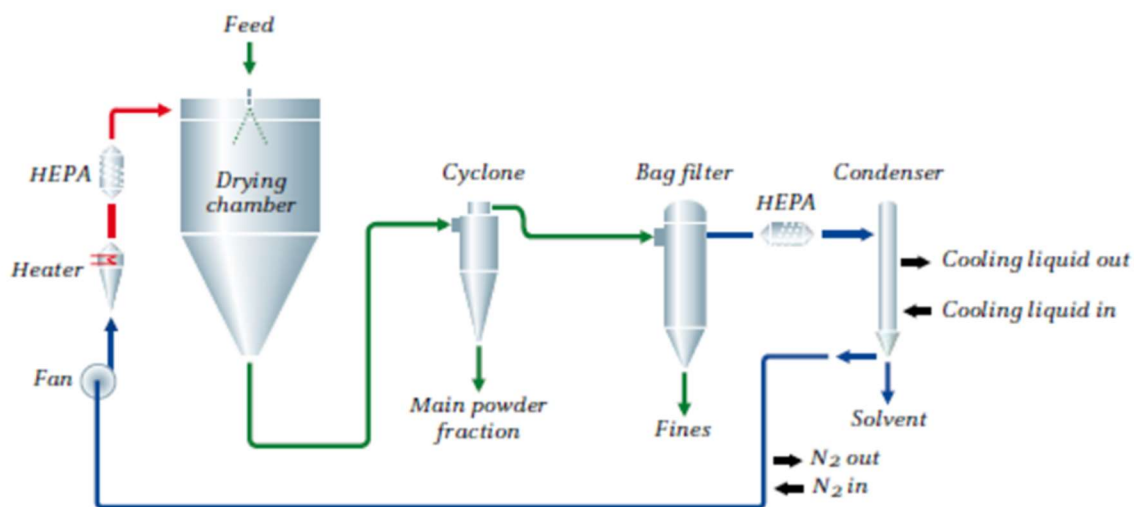


Figure 3 : le système clos de séchage (GEA Niro A/S 2016.).

Le séchage en système clos (figure n°3) comporte les mêmes éléments que le système ouvert. Un condenseur est toutefois ajouté au système afin d'extraire le solvant de la phase gaz avant que celle-ci ne reparte dans le circuit pour alimenter la tour d'atomisation. Le système est donc hermétique vis-à-vis du circuit d'air.

Le système aseptique

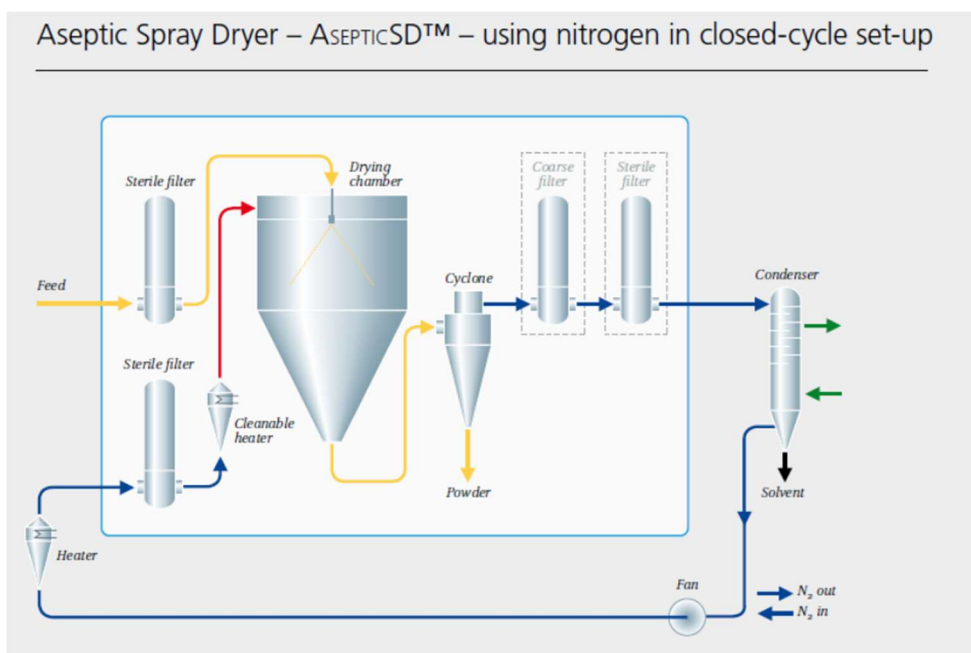


Figure 4 : le système aseptique de séchage (GEA Niro A/S 2016.).

Ce système est schématisé dans la figure n°4 ; il est identique à un système clos mais possède en plus des filtres stériles à chaque entrée de produit dans la chambre de séchage afin de permettre une fabrication en conditions aseptiques. Il est présenté comme une alternative à la lyophilisation.

1.4. Les utilisations de l'atomisation séchage pour la fabrication de poudres pharmaceutiques

Dans l'industrie pharmaceutique, le séchage par atomisation est principalement utilisé pour sécher une préparation, c'est-à-dire pour extraire l'eau ou un autre solvant de la préparation. Ce procédé de séchage permet notamment de sécher des composés thermolabiles en minimisant leur dégradation. Mais ce procédé offre aussi l'avantage de conférer des propriétés particulières aux poudres qui en sont issues. Par exemple, les produits secs obtenus par atomisation-séchage d'extraits de plantes ont de meilleures propriétés que ces mêmes produits fabriqués par d'autres méthodes de séchage (Sollohub and Cal 2010), comme stabilité du produit obtenus. D'autres caractéristiques galéniques ou biopharmaceutiques des poudres peuvent aussi être améliorées lors du séchage par atomisation : compactibilité, solubilité, biodisponibilité, stabilité... Nous allons donc décrire l'impact de l'atomisation-séchage sur quelques-unes de ces propriétés.

1.4.1. La compression directe des poudres

La compression directe des poudres pour la fabrication des comprimés présente plusieurs avantages ; en particulier, elle permet de limiter le nombre d'opérations et de contrôles à réaliser par rapport à une compression qui suit une opération de granulation par voie humide. Cependant, seul 20% des comprimés fabriqués le sont par compression directe car la majorité des formules non granulées par voie humide manque de coulabilité, de cohésion et/ou de lubrification. De nombreuses études sont donc menées pour trouver une alternative à la granulation par voie humide et certaines portent sur l'impact de l'atomisation-séchage sur l'aptitude à la compression des poudres qui sont fabriquées de cette façon (Sollohub and Cal 2010).

Les études qui portent sur l'amélioration de l'aptitude à la compression de substances actives peu compressibles (acétomiphène, ibuprofène) en les combinant

par atomisation-séchage à des carbohydrates (α -lactose monohydrate, mannitol, erythriol) (Gonnissen, Gonc, et al. 2008; Gonnissen, Remon, and Vervaet 2007; Gonnissen, Verhoeven, et al. 2008; Takeuchi et al. 1998) montrent que ce procédé de fabrication permet d'obtenir des poudres ayant une bonne coulabilité et une aptitude à la compression améliorée. Les comprimés fabriqués avec ces poudres présentent une résistance à la rupture acceptable et de bonnes propriétés rhéologiques. La friabilité et le temps de désintégration de ces comprimés apparaissent plutôt satisfaisants (Gonnissen, Remon, and Vervaet 2007). De plus, il a été montré pendant ces études que la composition de la formule entrant dans l'atomiseur n'avait pas d'influence sur l'efficacité du procédé ni sur la teneur en eau dans le produit final. Ce procédé présente cependant aussi quelques inconvénients. En effet, les carbohydrates de faible masse moléculaire sont difficiles à mettre en œuvre par atomisation séchage car un dépôt vitreux dans la chambre de séchage se forme au cours du procédé. Ce dépôt colle aux parois et rend difficile le nettoyage ; des contaminations croisées peuvent alors apparaître lors de la fabrication de différents lots de différents produits vrac. Toutefois, il semble possible de prévenir ce phénomène en ayant recours à deux aménagements: soit sécher les particules à une température plus basse pour que la température de la particule n'atteigne pas la température de transition vitreuse, soit ajouter un excipient ayant une masse moléculaire importante comme la maltodextrine pour augmenter la température de transition vitreuse (Sollohub and Cal 2010).

Il a aussi été montré que l'atomisation-séchage pouvait prévenir le phénomène de recristallisation des principes actifs lors de la compression. Il semble que cela soit dû à la modification du point de fusion des actifs à la suite de leur passage dans la tour d'atomisation-séchage (Makai et al. 2008; Sollohub and Cal 2010).

1.4.2. Amélioration de la solubilité et la biodisponibilité de principes actifs

La solubilité aqueuse des principes actifs est une propriété essentielle à l'obtention d'une biodisponibilité acceptable, et donc à l'obtention d'un effet thérapeutique satisfaisant. En effet, seules les molécules à l'état de dispersion moléculaire sont susceptibles de se lier aux récepteurs impliqués dans l'effet thérapeutique. Or, 40% au moins des principes actifs qui sont issus des recherches actuelles présentent une faible solubilité dans l'eau (Wong, Kellaway, and Murdan 2006; Gursoy and Benita 2017). Ceci les rend donc potentiellement peu efficaces in vivo, même si les constantes d'affinité calculées à partir de logiciels de simulation semblent plutôt

élevées. De plus, les principes actifs fortement lipophiles présentent des difficultés galéniques, en particulier lors des opérations de granulation par voie humide (Wong, Kellaway, and Murdan 2006). Leur mouillabilité étant très faible, ils ont tendance à se distribuer de façon non homogène dans les grains, ce qui conduit à la formation de comprimés qui ne présentent pas une homogénéité de teneur acceptable. Ces deux inconvénients rendent l'entrée en développement pharmaceutique de ces principes actifs très problématique puisque qu'ils induisent un temps de développement allongé et qu'ils confèrent à la formulation une plus faible probabilité de mise sur le marché. Il convient donc de s'intéresser à des technologies de formulation qui sont susceptibles d'améliorer la solubilité et l'aptitude à la granulation des principes actifs peu solubles dans l'eau.

L'atomisation séchage peut ainsi être utilisée dans le but d'augmenter la solubilité des principes actifs peu solubles dans l'eau. Une étude de 2009 a montré que la solubilité aqueuse et la cristallinité de l'artémisinine associée à des maltodextrines peut être modulée lors de l'atomisation-séchage. Plus précisément, la température d'air entrant, la concentration de la solution d'actif, et le débit d'alimentation de l'atomiseur en solution d'actif ont un impact important sur la solubilité aqueuse et les formes cristallines dans lesquelles l'actif précipite (Sahoo et al. 2009).

De même, l'atomisation-séchage de mélanges de griséofulvine ou d'itraconazole avec des tensio-actifs (poloxamère 407 et poloxamère 88) permet d'augmenter la solubilité de ces actifs. Bien que la présence de tensio-actifs tend à augmenter la taille des particules, leur absorption orale augmente (la concentration maximale dans le sang est de $2.18 \pm 0.18 \mu\text{g}$ pour l'association griséofulvine/poloxamère 407 versus $1.22 \pm 0.44 \mu\text{g}$ pour la griséofulvine seule). Ceci s'explique par l'amélioration de leur mouillabilité (Wong, Kellaway, and Murdan 2006).

L'atomisation séchage permet aussi la fabrication de dispersions solides. Ces formulations constituées d'un mélange à l'échelle moléculaire de principe actif avec des polymères hydrophiles augmente fortement la solubilité des actifs (Vasconcelos, Sarmiento, and Costa 2007). Cette méthode peut être aussi utilisée pour précipiter rapidement deux formes cristallines en une poudre comportant deux formes amorphes. L'association de deuxième petite molécule de forme amorphe permet de stabiliser le principe actif à la place d'un polymère (Beyer et al. 2016). La forme amorphe de la molécule va permettre une augmentation de la dissolution de la molécule qui peut être un frein à la biodisponibilité orale de certains médicaments. La même technique a été utilisé pour augmenter la dissolution d'une molécule

hydrophobe, l'allisartan a été formulé avec une combinaison de sucre et l'alcool et séché par atomisation séchage. La molécule hydrophobe se trouve au final sous forme de nano cristal et montre une bonne dispersion et une dissolution augmentée (Hou et al. 2017).

1.4.3. Modifier la libération de la substance active

L'atomisation séchage peut également être utilisée dans le but de produire des formes à libération prolongée ou retardée.

Par exemple, l'encapsulation de la vitamine C avec des polymères ou copolymères à base d'acrylate (Eudragit®) a permis de formuler des particules qui délivrent la vitamine C au niveau du colon après administration (selon une approche in vitro afin de prédire la cinétique de la molécule in vivo). La libération y est indépendante de la concentration en vitamine C mais dépend de la solubilité du polymère à un pH donné (Esposito et al. 2002).

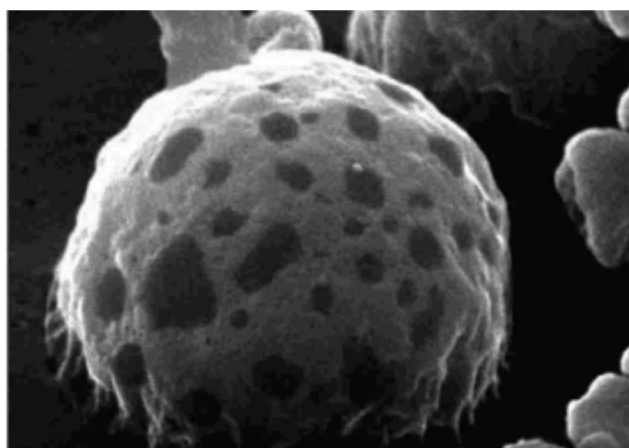


Figure 5 : photo de microparticules contenant de l'Eudragit® et de la vitamine C ((Esposito et al. 2002).

Enfin, il a été démontré que des granules gastro-résistants peuvent être fabriqués par atomisation-séchage d'une solution d'alginate de chitosan. Après compaction, ces granules confèrent directement aux comprimés leur propriété de gastro-résistance, sans qu'il soit nécessaire d'enrober le comprimé (Sollohub and Cal 2010).

Pour finir dans le même contexte, ce procédé peut être utilisé pour masquer le goût de certaines substances, ce qui est très intéressant pour un usage pédiatrique. Cet effet est dépendant des excipients utilisés pendant le procédé (Hoang Thi et al. 2012; Thi, Lemdani, and Flament 2013).

1.4.4. Le séchage de protéines.

Selon l'ANSM, ce sont aujourd'hui près de 50% des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques qui portent sur des actifs issus de la biotechnologie et les protéines ou glycoprotéines comme les anticorps monoclonaux constituent la majorité de ces actifs. Il importe donc de disposer d'une technologie adaptée au séchage de ces formules pour leur conférer une stabilité acceptable et compatible avec un usage pharmaceutique.

Si la technologie utilisée le plus fréquemment est encore la lyophilisation, elle présente certains inconvénients qui justifient le recours à une technologie alternative. Le séchage de ces actifs par atomisation-séchage est donc envisagé. Cette technologie permet d'obtenir une poudre fine et de coulabilité compatible avec les opérations de répartition. Il faut toutefois associer à ces actifs des excipients comme le tréhalose ou le sorbitol pour stabiliser la protéine pendant le séchage. De plus, des problèmes de collage de la poudre sur les parois de la chambre de séchage doivent encore être résolus (Maury, Murphy, Kumar, Mauerer, et al. 2005; Maury, Murphy, Kumar, Shi, et al. 2005; Lee et al. 2011; Glavas, Odelius, and Albertsson 2017).

1.4.5. Inhalation pulmonaire.

L'atomisation séchage peut être utilisée pour produire des poudres inhalables. En effet ce procédé permet d'obtenir des particules présentant une bonne fraction disponible F. En effet, ces particules présentent une morphologie adaptée et une taille compatible avec une dispersion homogène ayant des propriétés aérodynamiques qui permettent aux particules de pénétrer dans l'arbre bronchique plus profondément (Sollohub and Cal 2010).

Une étude comparative a été menée par certains auteurs et a mis en évidence la supériorité des particules préparées par atomisation-séchage par rapport à des particules de sulfate de terbutaline préparées par micronisation. Le diamètre en volume moyen est de $2,56$ pour les particules atomisées et de $2,53$ pour les particules micronisées. En effet, les particules atomisées étant de formes régulières et sphériques comparées aux particules micronisées, elles adhèrent moins entre elles. La poudre obtenue par atomisation séchage étant moins cohésive, le patient devait faire un effort moins important pour avoir un plus haut pourcentage de substances actives pénétrant dans les bronchioles distales que lors de l'inhalation de particules

préparées par micronisation (Thi et al. 2008). L'amélioration ces propriétés aérodynamiques des poudres produites par atomisation séchage permet aussi d'améliorer l'efficacité les traitements antibiotiques utilisés en inhalation pulmonaire pour le traitement symptomatiques de la mucoviscidose (Manniello et al. 2016; Belotti et al. 2014).

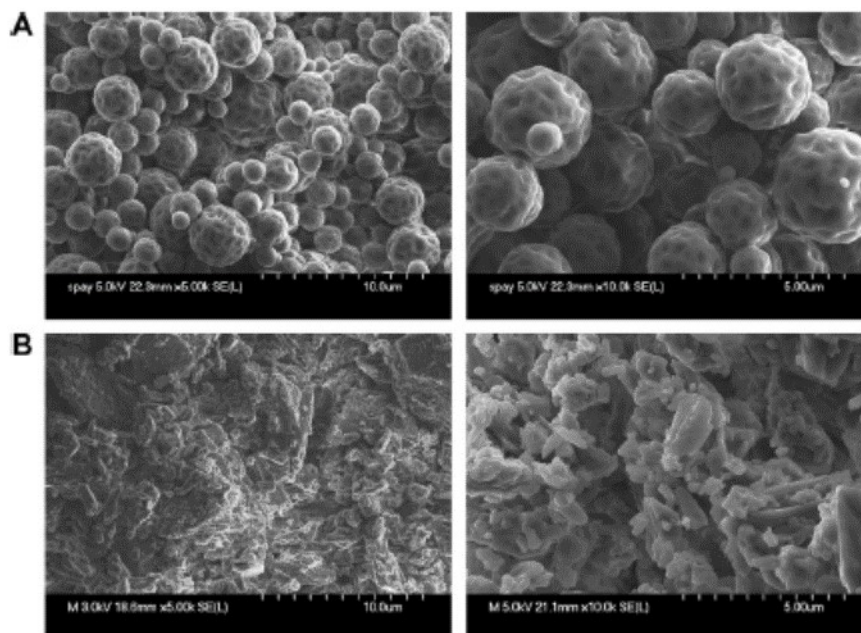


Figure 6 : photo (A) particules sphérique obtenues par atomisation séchage et (B) par micronisation (Thi et al. 2008).

Par ailleurs, des formes particulières destinées à être administrées par voie pulmonaire ont pu être préparées par atomisation-séchage. Selon certains auteurs, les particules préparées par méthode de cross-linking et stabilisées par « réticulation » ont montré des résultats prometteurs sur des tests in vitro de dépôt pulmonaire (Möbus, Siepmann, and Bodmeier 2012; Moebus, Siepmann, and Bodmeier 2012; Shendge and Sayyad 2013).

Le séchage de protéines par atomisation-séchage et leur administration par voie nasale ouvre également des perspectives de production de vaccins. En effet, l'immunisation produite via les vaccins inhalables semble dans certains cas comparable à celle produite par les vaccins administrés par voie sous-cutanée. Dans ce cas, le stockage des vaccins pourrait se faire à température ambiante, ce qui améliorerait leur distribution dans les pays où la chaîne du froid reste difficile à implanter de façon conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (Rodrigues et al. 2012; Saluja et al. 2010).

PARTIE 2 : Caractérisation granulométrique et morphologique des particules obtenues par atomisation séchage

2.1. Caractérisation granulométrique et morphologique des particules.

La taille d'une particule correspond à une longueur caractéristique que l'on assimile le plus souvent à un diamètre. Cela suppose que la particule présente une géométrie sphérique, comme par exemple les particules de glycoprotéines présentées dans la figure n°8. Or, les particules peuvent présenter des géométries autres que la géométrie sphérique comme par exemple celle des particules d'acide ascorbique de la figure n°7. Dans ce cas, on remarque qu'on peut définir plusieurs longueurs caractéristiques différentes selon l'axe de mesure que l'on retient.

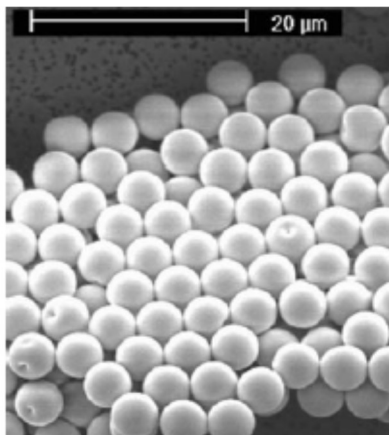


Figure 8 : photo de particules monodisperses sphériques (Vehring 2008).



Figure 7 : particules d'acide ascorbiques.

La pharmacopée définit ainsi plusieurs types caractéristiques de géométries de particules pharmaceutiques.

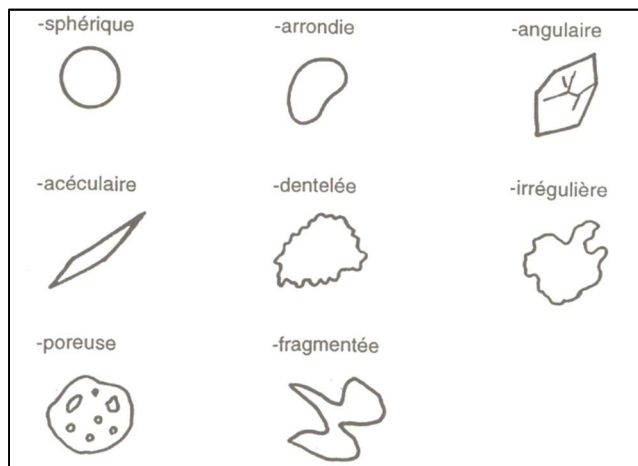


Figure 9 : les différentes morphologies de particules (Pharmacopée Européenne 9 Eme Édition).

Enfin, lorsque les particules sont trop petites pour être visibles au microscope ou lorsqu'on souhaite mesurer la taille d'un grand nombre de particules, il est nécessaire de mesurer d'autres paramètres physiques que la longueur et de convertir la valeur de ces paramètres en un diamètre que l'on appelle alors « diamètre de la sphère équivalente ».

Il existe donc plusieurs diamètres de particules et plusieurs méthodes pour déterminer ces diamètres.

2.1.1. Diamètres calculés à partir d'une longueur

2.1.1.1. Mesure optique

Lorsque la grandeur mesurée pour déterminer le « diamètre » de la particule est la longueur de l'objet, on définit couramment le diamètre statistique de Féret et le diamètre statistique de Martin. La méthode de mesure est décrite à la pharmacopée, et elle est applicable à des particules de taille supérieure ou égale à 1µm, la limite inférieure étant dépendante de la résolution du microscope optique. Pour être statistiquement représentative, cette mesure doit porter sur au moins 400 particules.

Le diamètre statistique de Féret (noté d_F) correspond à la valeur moyenne de la distance entre les deux tangentes parallèles à des cotés opposés de la particule. On définit d_{Fmax} et d_{Fmin} les diamètres de féret maximum et minimum, le rapport adimensionnel $F_{Al} = \frac{d_{Fmax}}{d_{Fmin}}$ permet de quantifier l'allongement des particules.

Le diamètre statistique de Martin (noté d_M) correspond à la valeur moyenne d'une corde qui divise l'image de la particule en deux surfaces égales.

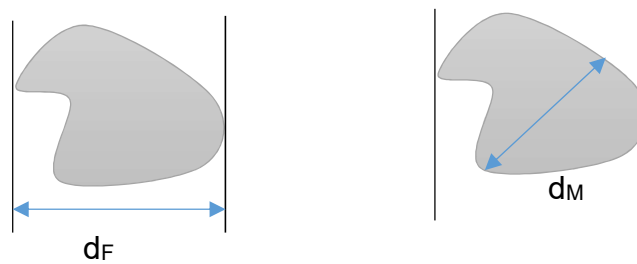


Figure 10 : diamètre de Martin et de Féret.

Ces diamètres sont obtenus par analyse d'image. Les logiciels d'analyse d'image mesurent tous les diamètres de Féret par pas de 10° et calculent ensuite le diamètre de Féret maximum, le diamètre de Féret minimum et le diamètre de Féret moyen.

2.1.1.2. Mesure par tamisage

Le tamisage est aussi une méthode décrite à la pharmacopée (Pharmacopée Européenne, 9^{ème} Ed.). Il est utilisé pour des particules de tailles supérieures à $75 \mu\text{m}$. Cette méthode consiste à séparer un échantillon en plusieurs classes granulaires au moyen d'une colonne de tamis à mailles carrées dont les ouvertures de maille sont standardisées et reliées par une suite géométrique de raison « r » qui s'exprime en fonction d'un entier « m » souvent pris égal à 2 mais parfois pris égal à 1 ou 3. Pour faciliter l'écoulement des particules d'un tamis à l'autre et éviter la formation d'agrégats, les empilements de tamis sont disposés sur un support vibrant, la plus grande ouverture en haut, la plus fine en bas.

Les particules sont déposées sur le tamis supérieur et lorsque la colonne de tamis est mise à vibrer, les particules passent à travers les mailles pour se distribuer selon leurs tailles sur les différents tamis de mailles décroissantes. Une étape d'étalonnage des tamis est nécessaire car les tolérances sur les toiles sont extrêmes larges, en particulier pour les mailles fines.

On perçoit aisément que des particules très allongées pourront passer à travers des mailles plus petites que la longueur maximale de la particule. Il s'en suit que les diamètres obtenus par tamisage sont difficilement comparables à des diamètres obtenus par analyse d'image ou à partir de mesure de grandeurs autres que la longueur de la particule.

Le diamètre des particules retenues sur chaque tamis est calculé selon l'une des expressions suivantes pour fournir respectivement un diamètre moyen arithmétique (\bar{m}) et un diamètre moyen géométrique (m) :

$$d_{particule} = \frac{1}{2}(d_{i-1} + d_i) \text{ ou } d_{particule} = \sqrt{d_{i-1} \cdot d_i}$$

2.1.2. Diamètres calculés à partir d'un signal physique

2.1.2.1. Diamètre de la sphère équivalente

Lorsque la particule n'est pas observable ou que le nombre de particules observables n'est pas assez élevé pour être représentatif d'une population de particules, la taille des particules est calculée à partir d'un signal physique induit par la particule et dont les caractéristiques dépendent de la taille des particules. Le plus souvent, ce signal est un signal de diffraction ou de diffusion de la lumière.

De plus, lorsque la grandeur mesurée pour déterminer le « diamètre » de la particule n'est pas la longueur, il est nécessaire de définir une géométrie de référence pour pouvoir calculer les diamètres. Cette géométrie est la géométrie sphérique et le diamètre calculé est appelé « diamètre de la sphère équivalente ». Il représente le diamètre d'une sphère qui produirait le même signal physique que celui de la particule soumise à la mesure. Le « diamètre de la sphère équivalente » n'est pas calculé directement. Il est déduit de la valeur de la surface, du volume ou de la vitesse terminale de chute qui ont été calculées en transformant la valeur du signal physique obtenu (Marchal-Heussler 2015). On définit ainsi plusieurs diamètres de sphère équivalente.

Tableau 1 : Expression de quelques diamètres de sphère équivalente.

Nom	Signification	Désignation
Diamètre équivalent en volume	Diamètre de la sphère de même volume que la particule	$d_v = \left(\frac{6V_{part}}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}}$
Diamètre équivalent en surface	Diamètre de la sphère de même surface que la particule	$d_s = d_a = \left(\frac{S_{part}}{\pi}\right)^{\frac{1}{2}}$
Diamètre équivalent en surface	Diamètre de la sphère ayant la même surface spécifique que la particule considérée	$d_{sv} = \left(\frac{S_{ppart}}{\pi}\right)^{\frac{1}{2}}$
Diamètre équivalent en surface projetée	Diamètre du cercle d'aire égale à celle de la surface apparente de la particule dans une direction choisie	$d_c = \left(\frac{4 S_p}{\pi}\right)^{\frac{1}{2}}$
Diamètre de Stokes	Diamètre de la sphère de même masse volumique qui, chutant en régime laminaire dans le même fluide, à la même vitesse limite de chute que la particule (on néglige ici le facteur de correction de Cunningham)	$d_{st} = \left(\frac{18\mu u_{st}}{\rho_p g}\right)^{\frac{1}{2}}$

Pour disposer de plus d'informations sur la géométrie des particules, il est possible d'associer un facteur de forme au diamètre équivalent à la sphère. Ce facteur de forme est calculé en faisant le rapport entre deux paramètres caractéristiques de deux directions orthogonales. Les facteurs de forme les plus souvent utilisés sont présentés dans le tableau n°2.

Tableau 2 : expressions des facteurs de forme usuels.

Symbole	Signification	Définition
Ψ_s	<u>Surface de la sphère de même volume</u> Surface de la particule	$\left(\frac{d_v}{d_s}\right)^2$
Ψ_v	<u>Volume de la sphère de même volume</u> Volume de la particule	$\left(\frac{d_s}{d_v}\right)^3$
Ψ_{sv}	<u>Surface de la sphère de même surface spécifique</u> Surface de la particule	$\left(\frac{d_{sv}}{d_s}\right)^2$

2.1.2.2. Quantification des particules d'une classe de taille donnée

Selon la méthode de mesure utilisée, il est possible de quantifier différemment les particules appartenant à une même classe de taille, c'est-à-dire ayant le même diamètre de sphère équivalente. On rencontre couramment 4 modes de comptage des fractions de particules d'une classe de taille donnée :

- Comptage en nombre : le nombre de particules est déterminé dans chaque classe (observation au microscope, granulomètres Laser)
- Comptage en masse : la masse de particules est déterminée dans chaque classe (tamisage)
- Comptage en volume : le volume de particules est déterminé dans chaque classe (Coulter Counter, granulomètres Laser)
- Comptage en surface : la surface de particules est déterminée dans chaque classe (granulomètres Laser)

Le diamètre des particules pouvant s'exprimer différemment selon la méthode d'analyse retenue pour « observer » la particule (diamètre en longueur, diamètre en volume, diamètre en surface, diamètre de Stokes, diamètre de traînée) et le comptage des particules dans chaque classe de taille pouvant s'opérer différemment selon la technique d'analyse retenue (diamètre en nombre, diamètre en masse, diamètre en volume, diamètre en surface), l'expression complète du diamètre moyen d'une population de particules renferme deux indices : celui qui définit le mode de mesure du diamètre et celui qui définit le mode de comptage des particules dans chaque classe de taille. Les diamètres les plus utilisés lors de la caractérisation des systèmes dispersés sont présentés ci-dessous.

Tableau 3 : expression des diamètres de sphère équivalente.

Nom	Désignation
Diamètre en longueur et en nombre	$d_{NL} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i}$
Diamètre en surface et en nombre	$d_{NS} = \sqrt{\frac{\sum n_i d_i^2}{\sum n_i}}$
Diamètre en volume et en nombre	$d_{NV} = \sqrt[3]{\frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i}}$
Diamètre en longueur et en surface	$d_{LS} = \frac{\sum n_i d_i^2}{\sum n_i d_i}$
Diamètre en volume et en surface	$d_{SV} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2}$

Il s'en suit que les distributions cumulées sont elles-aussi représentées soit en nombre, soit en masse, soit en volume, soit encore en surface.

2.1.2.3. Méthodes de mesure de diamètres de sphère équivalente

La méthode de mesure la plus utilisée consiste à focaliser un rayon de lumière monochromatique stabilisé (LASER) sur la population de particules et à mesurer l'intensité de lumière diffractée ou diffusée par les particules à différents angles de déviation par rapport à la direction de propagation de la lumière incidente.

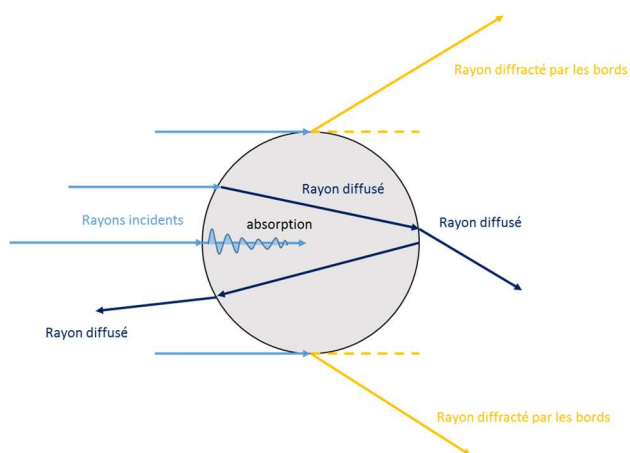


Figure 11: Interaction lumière - particule (Thomas and Bonnefoy 2012).

Les granulomètres courants utilisent un faisceau laser dont la longueur d'onde est comprise entre 350 nm et 700 nm ; cette lumière est de faible puissance et sans danger.

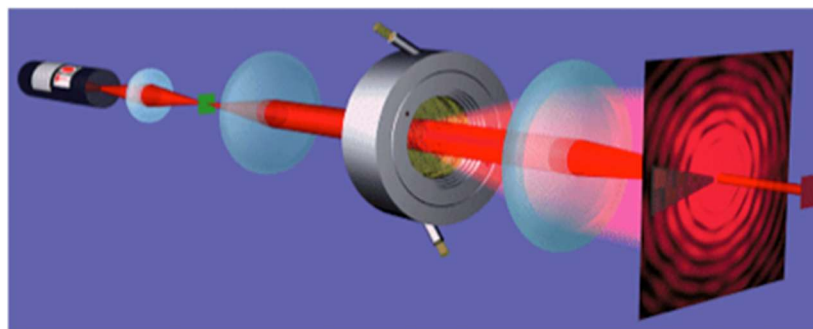


Figure 12 : Représentation schématique d'un granulomètre LASER (d'après Sympatec).

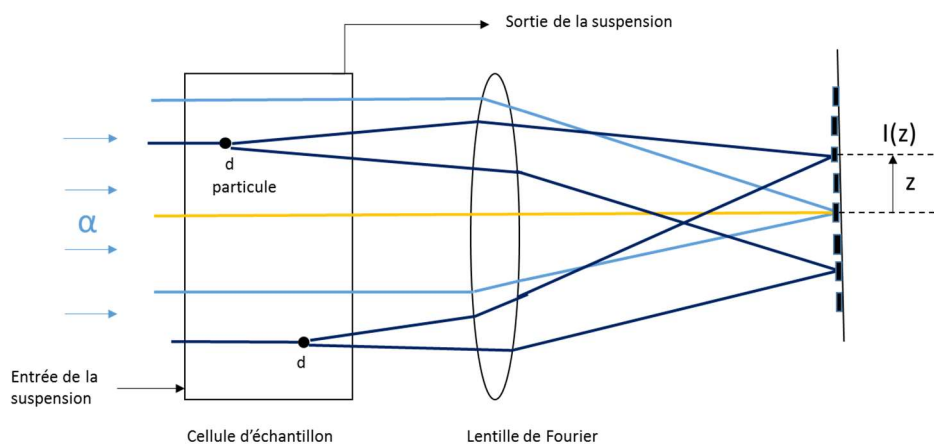


Figure 13 : principe du granulomètre LASER (Thomas and Bonnefoy 2012).

La méthode est décrite à la pharmacopée européenne sous la rubrique « 2.9.31 Analyse de la taille des particules par diffraction laser ». L'échantillon de poudre analysé doit être statistiquement représentatif du lot étudié. La mesure peut être réalisée soit en voie liquide soit en voie sèche.

En voie liquide, les particules sont mises en suspension dans une phase liquide et circulent dans la cellule de mesure. Ces conditions peuvent être favorables au développement des interactions moléculaires attractives et être à l'origine de l'agglomération des particules individuelles. Les gradients de vitesse générés par la circulation n'étant pas toujours suffisants pour casser les agglomérats, il convient de passer la suspension dans un bain à ultrasons avant de réaliser la mesure, ce que permettent les équipements actuels. Si cela ne suffit pas, on peut alors avoir recours à l'ajout de tensio-actifs pour stabiliser la suspension.

En voie sèche, les particules sont dispersées dans l'air et alimentent de façon continue la cellule de mesure grâce à des pompes délivrant des pressions de l'ordre de 2 à 4 bars. Dans ce cas, les chocs entre particules et contre les parois permettent de fragmenter les éventuels agglomérats pour accéder à la taille des particules individuelles.

Mesure par diffraction de la lumière

La mesure du diamètre de particules à partir de l'analyse du spectre de lumière diffractée à plusieurs angles repose sur la théorie dite de Fraunhofer qui s'applique aux figures de diffraction qui s'établissent à une distance éloignée de l'objet diffractant. Selon cette théorie, la lumière incidente qui vient frapper un objet opaque diffractant est déviée à la surface de la particule et forme des franges d'interférence dont les caractéristiques sont reliées à la taille de l'objet diffractant. En particulier, l'angle de diffraction est directement déterminé par la taille de la particule : plus la particule est de petite taille, plus l'angle de diffraction est grand.

De plus, la mesure de l'intensité de lumière diffractée aux différents angles permet de calculer la quantité de particules appartenant à une classe de taille donnée.

On construit ainsi une courbe de distribution de taille. Le diamètre exprimé est le diamètre de la sphère équivalente et la quantité de particule dans chaque classe de taille donnée est donnée en nombre de particules.

L'intérêt de l'approximation de Fraunhofer pour mesurer des diamètres de particules est de ne pas nécessiter de connaître les indices de réfraction des particules. Cette approximation repose sur la condition que les diamètres des particules sont plus grands que la longueur d'onde de la lumière incidente. La méthode de mesure par diffraction de lumière est donc limitée aux particules de diamètre supérieur au micron.

Mesure par diffusion de la lumière

Le principe de la mesure de taille par analyse de lumière diffusée repose sur les théories de Maxwell, Rayleigh et Mie. Ainsi, une onde électromagnétique qui vient frapper un objet induit périodiquement une perturbation des électrons de la couche externe des atomes qui constituent cet objet. Elle induit donc périodiquement dans la particule une séparation des charges des orbitales externes, ce qui se traduit par l'apparition d'un dipôle induit de moment μ . Ce dipôle devient à son tour une source de rayonnement électromagnétique et cette nouvelle onde constitue l'onde diffusée par la particule.

Il est possible de montrer que d'une part l'intensité de lumière diffusée dépend de I_0 l'intensité de lumière incidente, de r la distance entre la particule et le détecteur et de l'angle de diffusion et d'autre part que l'angle de diffusion varie avec la taille « a » des particules. La mesure des fluctuations d'intensité de lumière diffusée (Diffusion dynamique de la lumière) à différents angles sur des temps de l'ordre de 100ns permet donc de calculer le coefficient de diffusion des particules en suspension et, à partir de là, leur diamètre.

De plus, l'intensité diffusée selon un certain angle reflète la quantité de particules possédant un diamètre « a » tel qu'elles diffusent principalement selon cet angle.

Une caractéristique pratique importante de cette méthode est qu'elle suppose de connaître l'indice de réfraction des particules pour transformer le signal de diffusion en diamètre de particule. Sous réserve que cette condition soit satisfaite, cette méthode permet d'accéder à des tailles de particules.

2.1.3. Fonction de distribution de taille des particules et polydispersité.

2.1.3.1. Fonctions de distribution de taille

Lorsqu'on observe un échantillon d'une poudre quelconque, on constate généralement que les particules n'ont pas toutes exactement la même taille. Il en est de même pour la majorité des poudres pharmaceutiques, et en particulier pour les particules obtenues par atomisation-séchage. Les tailles des particules individuelles (principes actifs, excipients, grains, granulés,...) sont en effet réparties selon un profil qui se rapproche souvent d'un profil gaussien. Les fonctions qui décrivent le plus souvent ces distributions de taille sont les fonctions normale et log-normale.

En effet, lorsqu'on représente la distribution des tailles en portant en abscisse les classes de taille et en ordonnée la quantité de particules de chaque classe de taille, on obtient généralement des profils tels que présentés dans la figure n°14.

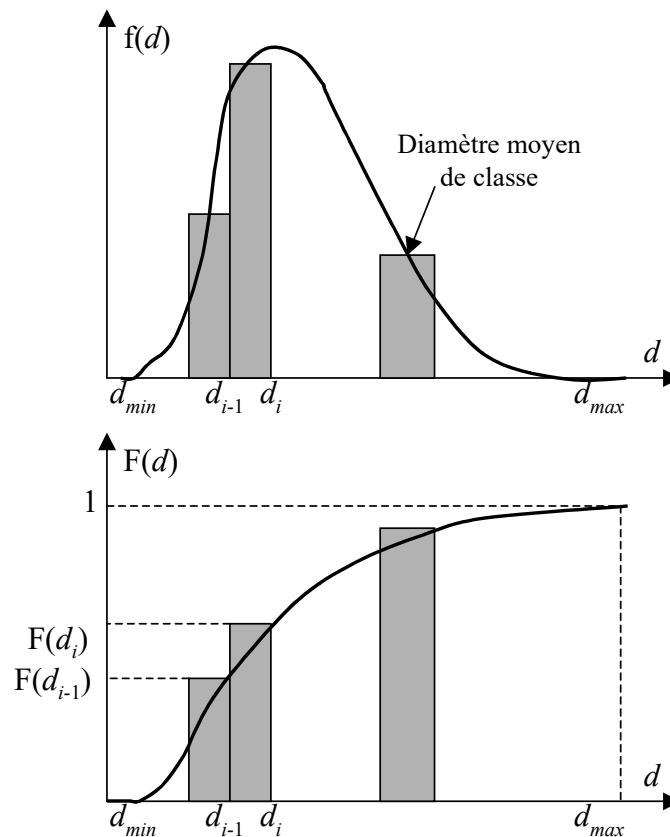


Figure 14 : représentation discrète, continue et cumulée d'une distribution de taille.

Lorsque la fraction de particules par classe de taille $f(d)$ est donnée en ordonnée et la taille de classe en abscisse (d_i), la distribution sous forme d'histogramme est dite différentielle discrète. La fraction de particules peut être comptée en poids ou en nombre. Elle est typiquement obtenue à la suite d'un tamisage de poudre où la fraction $f(d)$ est comptée en masse.

Il est cependant possible de lisser cette distribution discrète à l'aide d'une fonction continue qui passe par le diamètre moyen de chaque classe et se superpose à la distribution discrète (figure n°14). La distribution est alors une distribution différentielle continue.

Enfin, il est possible de représenter la fonction de distribution cumulée $F(d)$ où la somme des fractions de particules de taille inférieure ou égale à chaque classe de taille est donnée en ordonnée en fonction de d_i le diamètre moyen de la classe (figure n°14). Les fonctions différentielles et cumulées sont alors liées par les relations suivantes :

$$f(d) = \frac{dF(d)}{dd} \quad F(d) = \int_{d_{\min}}^{d_{\max}} f(d) dd$$

Ces représentations apparaissent toutefois difficiles à utiliser pour comparer des populations de particules. Il convient donc d'extraire des paramètres représentatifs de ces distributions qui permettent de comparer plus facilement deux populations.

Il existe ainsi un certain nombre de diamètres directement lisibles sur les histogrammes ou calculables algébriquement à partir des fonctions continues et qui permettent de caractériser la tendance globale d'une distribution. Ces diamètres sont :

- le mode ou diamètre le plus fréquent d_f qui correspond au maximum de la distribution différentielle et au point d'inflexion de la distribution cumulée:

$$\frac{df(d_f)}{dd} = \frac{d^2F(d_f)}{dd^2} = 0$$

- la médiane ou diamètre de coupure d_c qui partage la distribution cumulée en deux parties égales et pour lequel la fréquence cumulée est de 50% :

$$F(d_c) = \int_{d_{\min}}^{d_c} f(d) dd = \int_{d_c}^{d_{\max}} f(d) dd = 0,5$$

- Le d_{10} qui représente le diamètre pour lequel la fréquence cumulée est de 10% et le d_{90} représente le diamètre pour lequel la fréquence cumulée est de 90%.

Il existe également d'autres paramètres qui permettent de caractériser la dispersion des diamètres autour des valeurs globales. Ces paramètres sont les "moments" de la dispersion et les plus utilisés sont :

- la moyenne μ_1 (moment d'ordre 1)

$$\mu_1 = \sum_i f_i d_i \Delta d_i$$

- la variance σ^2 (moment d'ordre 2)

$$\sigma^2 = \bar{\mu}_2 = \mu_2 - \mu_1^2 = \frac{\sum_i f_i (d_i - d_a)^2}{\sum_i f_i}$$

- le span Δ

$$\Delta = \frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}}$$

Ces valeurs peuvent être déduites analytiquement lorsque les distributions de taille suivent une loi caractéristique. Le plus souvent, ces lois sont les lois normale et log-normale. Leurs expressions sont les suivantes :

- Loi normale

$$f_N(d) = \frac{dF_N(d)}{dd} = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(d-d_i)^2}{2\sigma^2}\right]$$

- Loi log-normale

$$f_N(\ln d) = \frac{1}{\ln \sigma_G \sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(\ln d - \ln d_G)^2}{2(\ln \sigma_G)^2}\right] \text{ avec } d_G \text{ diamètre moyen géométrique.}$$

2.1.3.2. Notion de polydispersité

La notion de polydispersité est directement issue du moment d'ordre 2 d'une fonction de distribution de taille. Elle correspond donc le plus souvent à la variance de la population et elle s'exprime analytiquement de façon différente selon la fonction choisie pour représenter la distribution. C'est notamment le cas des granulomètres Laser qui fournissent un indice de polydispersité (I.P) dont il n'est souvent pas possible de savoir de quelle fonction de distribution il est issu.

Néanmoins, il apparaît que la polydispersité est toujours d'autant plus grande que la variance (ou le span) est élevée. Elle reflète donc le degré d'hétérogénéité de taille d'une population de particules. Cette notion peut également s'appliquer à d'autres paramètres que la taille pour refléter l'hétérogénéité d'une caractéristique qui est représentable par une fonction de distribution.

La polydispersité d'une population de particules peut conduire soit à un étalement de la fonction de distribution, ce qui se traduit pas une augmentation de la variance et donc de l'indice de polydispersité. Dans ce cas, la distribution reste monomodale. Mais la polydispersité peut aussi se traduire par la présence de deux groupes de particules de tailles différentes. Dans ce cas, la distribution est de type bimodale et ne s'apparente plus à une distribution gaussienne. Les fonctions de distribution qui décrivent ce phénomène ne sont plus normales ou log-normales et la polydispersité ne peut plus être estimée à partir du moment d'ordre 2 de la fonction. Elle est alors exprimée à partir du nombre de groupes de particules et des caractéristiques de

chaque groupe de particules. Dans tous les cas, la polydispersité d'une population multimodale est grande. Un exemple de distribution bimodale est donné dans la figure n°15.

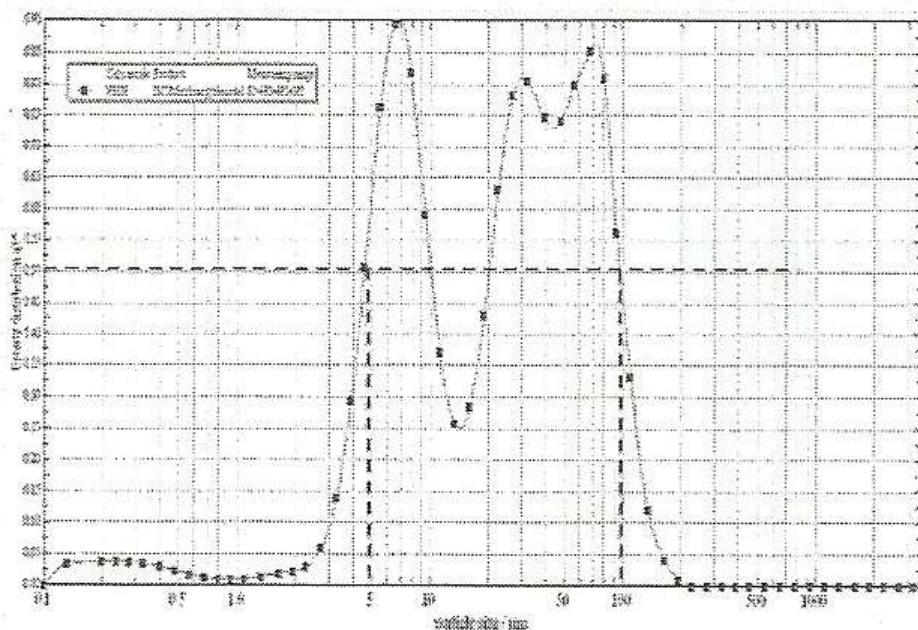


Figure 15 : histogramme granulométrique d'une poudre polydisperse (Marchal-Heussler 2015).

Les conséquences de la polydispersité sur les propriétés des ensembles de particules sont importantes car elle introduit dans cet ensemble des hétérogénéités de comportements. Par exemple, des particules de diamètres très différents au sein d'une même population auront des vitesses de sédimentation différentes, des vitesses de dissolution différentes, des cinétiques de dégradation chimique ou physique différentes, des capacités d'agglomération différentes, des profils de vitesse différents dans les voies respiratoires, des aptitudes à la compaction différentes.

2.2. Distribution de taille et morphologie des particules obtenues par atomisation séchage

2.2.1. Fonction de distribution de taille des particules

Les distributions de taille des particules obtenues par atomisation séchage sont très dépendantes des conditions opératoires. Le nombre relativement élevé d'études décrites dans la littérature qui visent à mieux comprendre les relations entre les paramètres opératoires et les distributions de taille des particules montre que cette

question est un enjeu important du procédé d'atomisation-séchage (Sander and Penović 2014; Iskandar, Gradon, and Okuyama 2003; Pilarska et al. 2011).

Il ressort de ces études qu'il est plutôt difficile d'obtenir des particules de très faible polydispersité dans les atomiseurs-sécheurs, en particulier dans les appareils industriels. Nous pouvons par exemple observer ci-dessous la distribution de taille d'un échantillon de poudre obtenue par séchage par atomisation (SP) et par séchage statique (ST) dans différentes conditions opératoires (concentration en sel et en réactif). Les deux tests sont effectués à partir de sulfate de magnésium (figure n°16) et de nitrate de magnésium (figure n°17).

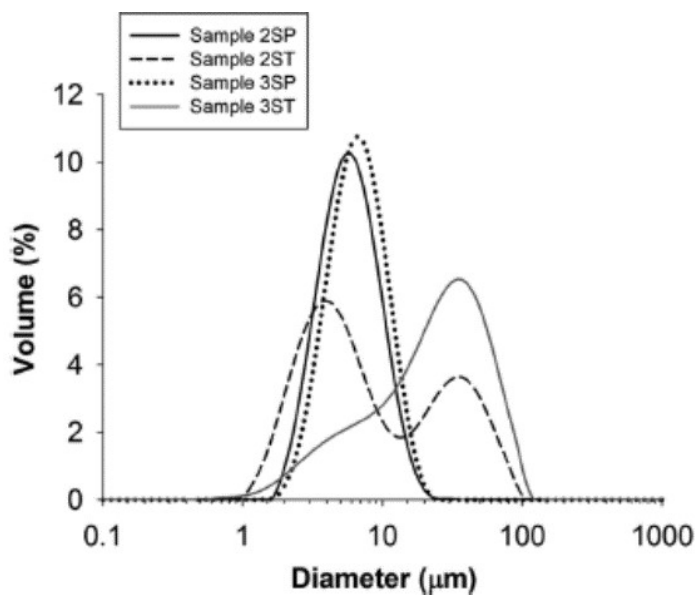


Figure 16 : distributions de taille des particules d'oxyde de magnésium obtenues à partir de sulfate de magnésium par atomisation-séchage (SP) et par séchage statique (ST) (Pilarska et al. 2011).

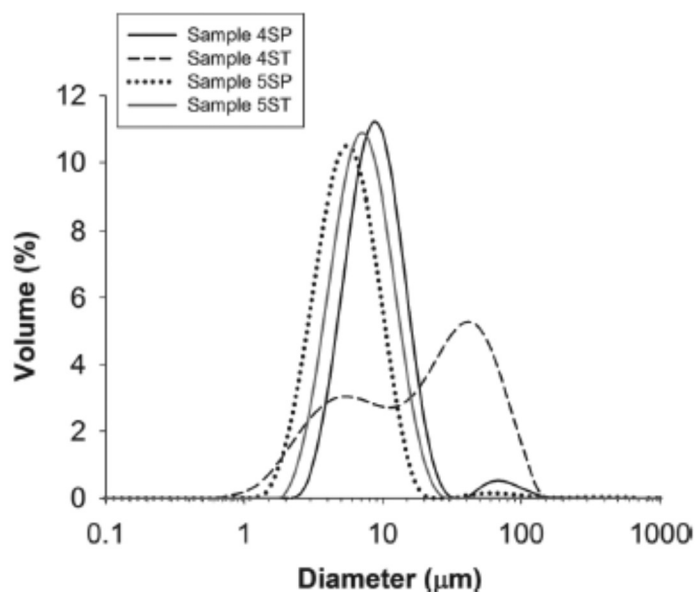


Figure 17: distributions de taille des particules d'oxyde de magnésium obtenues à partir de nitrate de magnésium par atomisation-séchage (SP) et par séchage statique (ST) (Pilarska et al. 2011).

Les distributions de taille sont quantifiées en volume. Les courbes obtenues en atomisation-séchage présentent une forme gaussienne ; les distributions sont donc de type monomodal. Mais les particules présentent des diamètres compris entre 1 et 40 micromètres environ ; la distribution présente donc une certaine polydispersité ; les indices de polydispersité sont de 0.152 et 0.282 pour la poudre 2SP et 3SP (figure n°16) et de 0.245, 0.321 et 0.309 pour la poudres 4SP, 5SP et 5ST respectivement (figure n°17). Il apparaît cependant que ce procédé de séchage permet d'obtenir des particules moins polydispersées que le séchage statique qui est plus favorable à l'agglomération des particules (Pilarska et al. 2011).

2.2.2. Morphologie des particules

De même que la distribution de taille, les morphologies que peuvent prendre les particules obtenues par atomisation-séchage apparaissent assez diverses. Les études publiées montrent que des particules aussi différentes que des particules denses, des particules creuses, des particules poreuses ou encore des particules plissées peuvent sortir des atomiseurs-sécheurs (Nandiyanto and Okuyama 2011). Les différentes morphologies possibles sont regroupées ci-dessous (figure n°18)

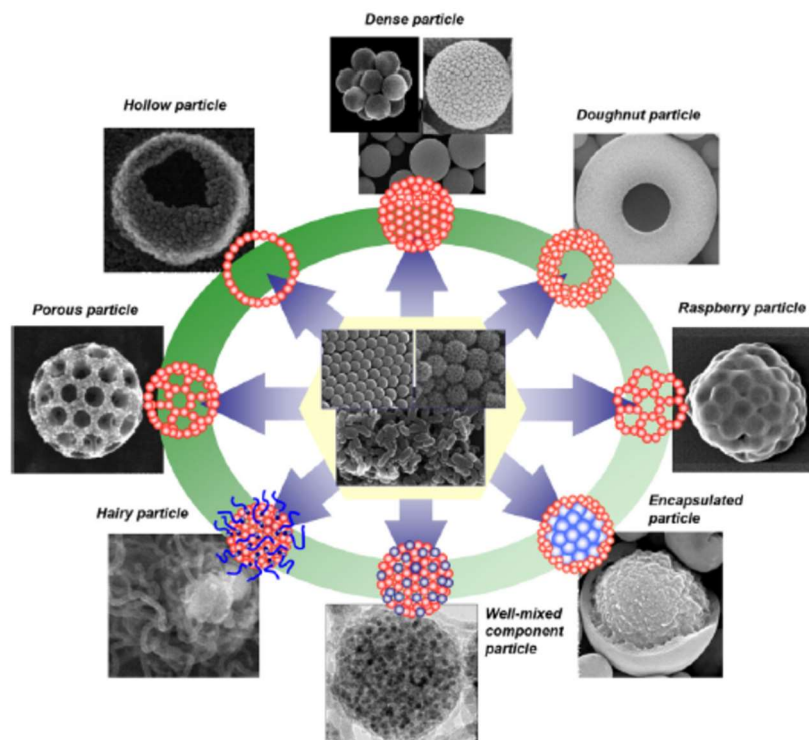


Figure 18 : les morphologies variées de particule obtenue avec l'atomisation séchage (Nandiyanto and Okuyama 2011).

Les photos présentées ci-dessous illustrent également ce phénomène : au sein d'un échantillon de particules, nous trouvons de petites particules sphériques plutôt denses mais aussi des particules de plus grande taille et qui ont une forme qui se rapproche de celle d'un tore ou plus communément dit de « beignet ». La présence plus ou moins massive de ce genre de morphologie semble liée à une augmentation du débit d'air entrant (Iskandar, Gradon, and Okuyama 2003).

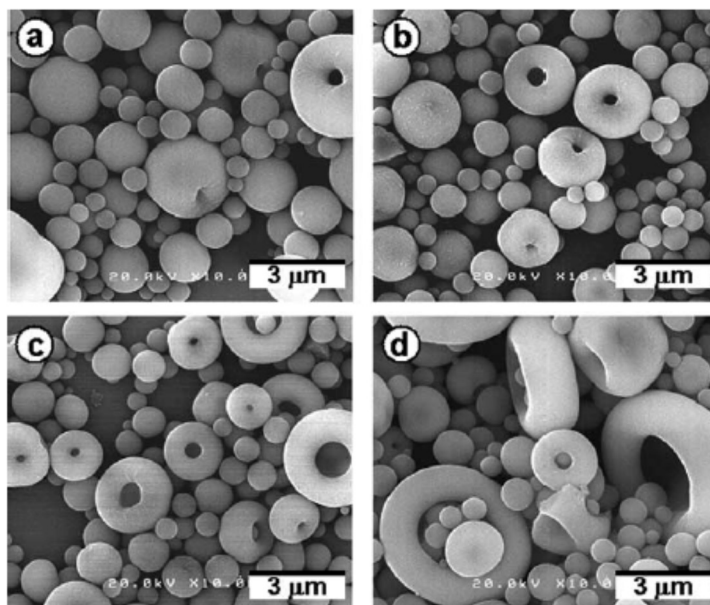


Figure 19 : exemple de particules en forme de donuts (Iskandar, Gradon, and Okuyama 2003).

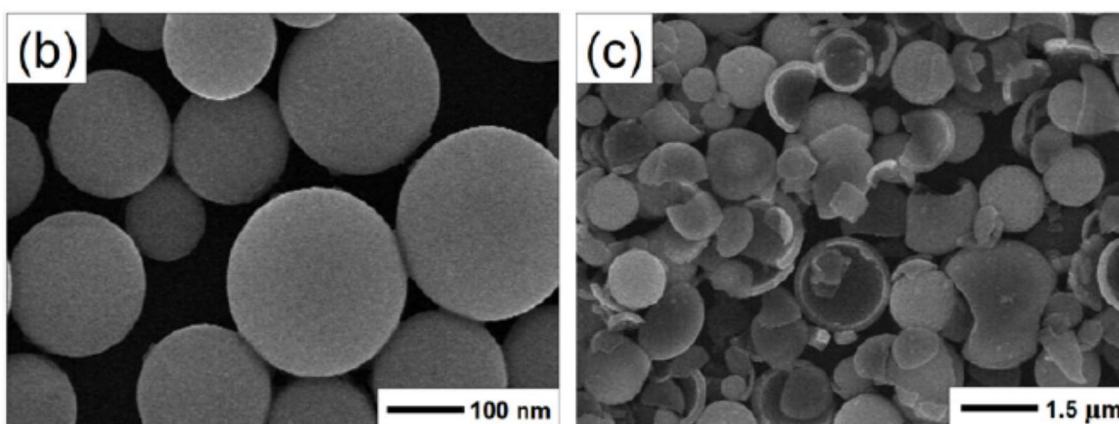


Figure 20 : exemple de formes de particules en forme sphérique (b) et cassées (c) (Nandiyanto and Okuyama 2011).

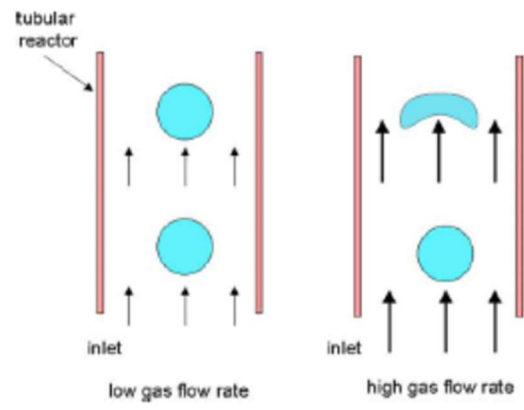


Figure 21 : mécanisme de formation des particules donuts (Iskandar, Gradon, and Okuyama 2003).

PARTIE 3 : Origines de la polydispersité en taille et en morphologie des particules obtenues par atomisation-séchage

3.1. Taille de gouttes et taille de particules

La polydispersité en taille des particules obtenues par atomisation-séchage semble trouver son origine dans la polydispersité en taille des gouttes entrant dans le sécheur. En effet, certaines études dont celle de Elversson et al montrent qu'il existe une corrélation forte entre la taille des gouttes qui entrent dans le sécheur et la taille des particules sèches qui en ressortent. Plus précisément, selon ces auteurs, il existerait une relation linéaire entre la taille des particules sèches et la taille des gouttes à l'origine de ces particules ($R > 0.99$) (Elversson et al. 2003). Ces conclusions sont basées sur les résultats suivants (figure n°22) :

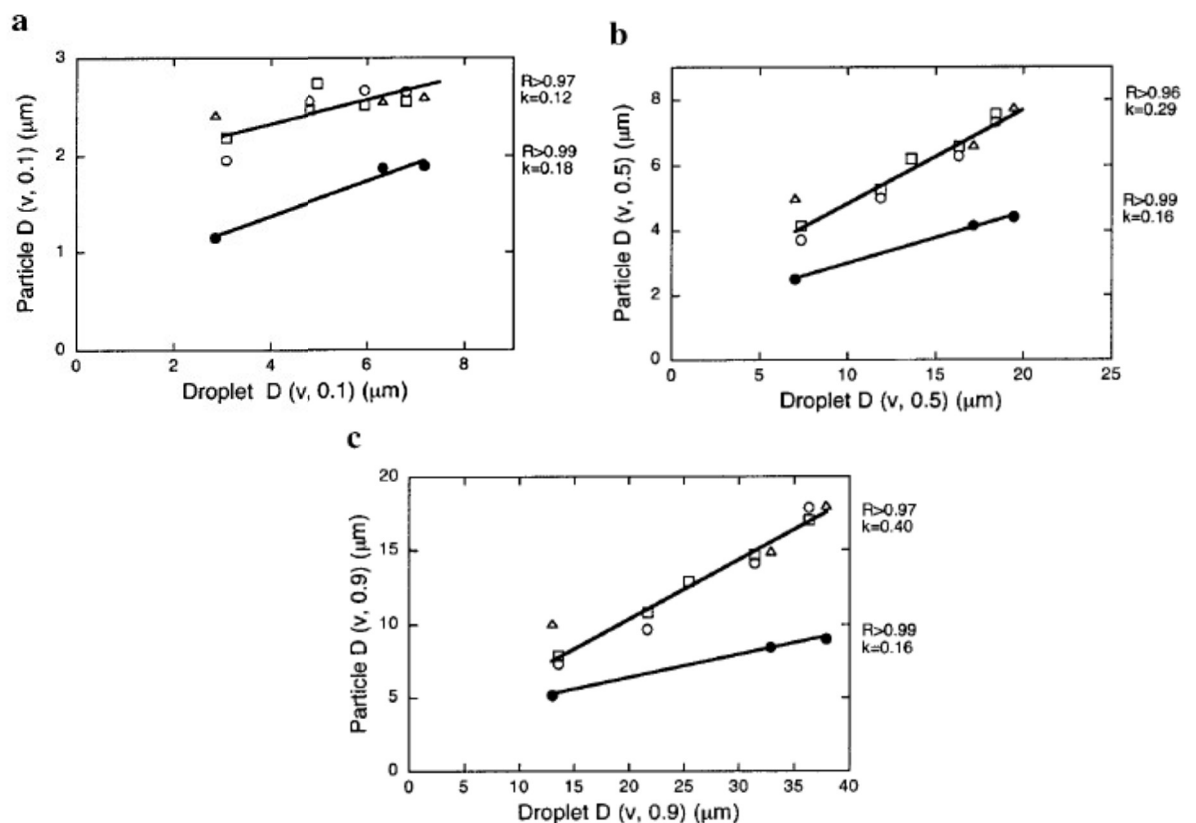


Figure 22 : Corrélations entre la taille des gouttes et celle des particules de lactose à différentes concentrations (1%, 5% et 10%).

Selon ces auteurs, la linéarité de ces corrélations permet de conclure que la distribution de taille des particules obtenues devrait être similaire à la distribution de taille des gouttes qui sont à l'origine des particules. L'étude des tailles de gouttes et de particules obtenues à différents endroits dans le cône d'atomisation semble confirmer encore l'existence de cette relation.

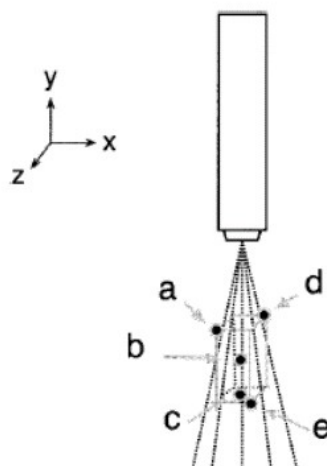


Figure 23 : différentes zones de spray testées.

Location in Spray	D (v, 0.1) (μm)	D (v, 0.5) (μm)	D (v, 0.9) (μm)
a	4.98	9.85	18.11
b	2.89	7.46	13.49
c	3.26	7.54	14.04
d	4.80	9.85	19.15
e	3.20	7.56	13.54

Figure 24 : Les différents résultats de tailles de gouttes obtenues dans les différentes localisations du spray.

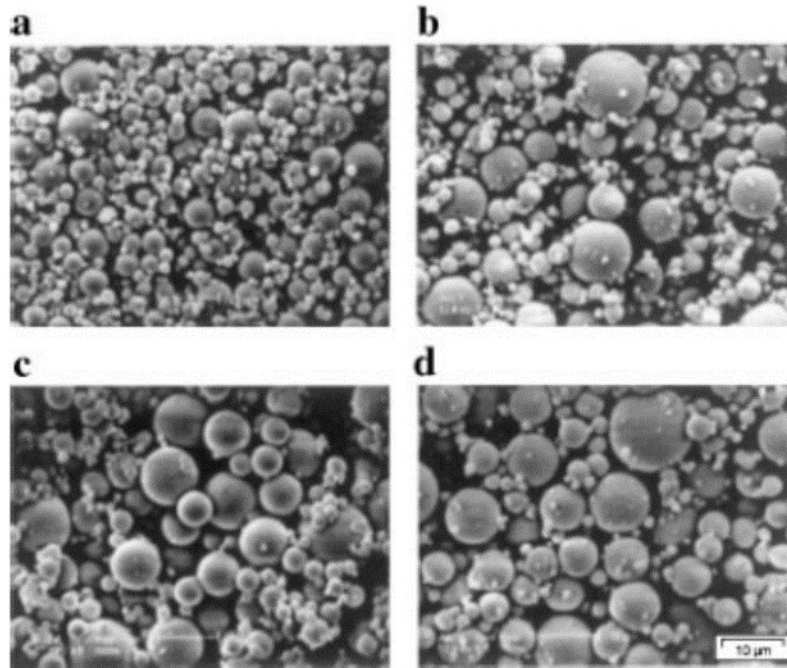


Figure 25 : photographies des particules à différentes concentration de lactose a :1 %, b :5%, c :10%, d : 20% (Elvesson et al. 2003).

Cette conclusion ne semble pas surprenante si on considère que les gouttes qui entrent dans l'atomiseur-sécheur ne se cassent pas mais se transforment en particules sèches en perdant simplement le solvant contenu dans la goutte. Ce mécanisme bien connu a été décrit en tant que processus de séchage à front de solvant mobile (Rode 2016). Toutefois, des conditions hydrodynamiques sévères dans la chambre d'atomisation pourront favoriser la cassure des gouttes et perturber cette relation. Dans ce cas, la polydispersité en taille des particules sèches ne pourrait que s'accroître et serait liée à la taille initiale des gouttes mais aussi aux conditions de débit d'air entrant.

Il convient donc de décrire plus particulièrement le processus de formation des gouttes dans l'atomiseur-sécheur et tenter de mettre en relation les diamètres des gouttes avec les paramètres de fonctionnement de l'atomiseur pour se donner la possibilité de concevoir des fabrications de particules de taille et de polydispersité contrôlée.

Nous restreindrons notre étude à la formation des gouttelettes à l'aide de buses pneumatiques d'atomisation. En effet, les atomiseurs-sécheurs utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont dans leur très grande majorité équipés de buses pneumatiques d'atomisation plutôt que d'autres dispositifs d'atomisation comme les buses à pression ou les atomiseurs rotatifs.

3.2. Mécanismes de formation d'une goutte à partir d'une phase liquide continue

La formation de gouttes à partir d'un jet liquide continu est un processus extrêmement complexe et qui, à ce jour, n'est pas totalement modélisé. Une description approchée du phénomène a cependant été proposée dès 1879 par Lord Rayleigh (Rayleigh 1879). Cette approche a été complétée par divers auteurs (Dombrowski and Johns 1963; Frazer et al. 1962; Walzel 1993). Selon le processus communément admis aujourd'hui, la transformation d'un jet liquide en gouttes se produit lorsque la surface du jet entre en contact avec un gaz à une vitesse relative élevée. Lorsque la vitesse du jet est assez importante pour que l'écoulement ne soit plus de type laminaire, les forces de friction à l'interface jet-gaz prennent des valeurs suffisamment élevées pour induire la déformation du jet, son instabilité et sa rupture.

Dans ces conditions, le processus peut être décomposé en deux phases. Dans un premier temps, l'instabilité interfaciale du jet conduit le jet à se structurer en « feuillets » qui vont à leur tour se déchirer pour former des filaments qui vont eux-mêmes se décomposer en grosses gouttes. Dans un deuxième temps, ces grosses gouttes vont se diviser pour former des gouttes beaucoup plus petites jusqu'à ce que leur taille atteigne une valeur d'équilibre.

La vitesse et l'intensité de ce processus sont déterminées par les propriétés du jet liquide et du gaz circulant, en particulier : la tension superficielle, la densité, la viscosité du liquide et son débit d'alimentation d'une part ainsi que la vitesse d'écoulement et la densité du gaz (Gomez and Saleh 2016). Comme le rapporte Walzel P. (1993) dans son étude exhaustive, de nombreuses études ont été réalisées pour définir le rôle de chaque paramètre dans la formation des gouttes. Il ressort que l'influence des paramètres dépend largement de la vitesse relative du jet liquide. Nous étudierons donc la formation des gouttes en considérant tout d'abord la formation d'une goutte par gravité dans un gaz au repos puis la formation d'une goutte issue d'un jet liquide en écoulement laminaire et enfin la formation d'une goutte dans les conditions d'atomisation où l'écoulement du jet liquide devient turbulent.

3.2.1. Formation de gouttes à partir d'un liquide au repos dans un gaz au repos.

A l'échelle d'une goutte, il existe deux types de forces qui déterminent sa géométrie et son comportement. Ce sont les forces superficielles et les forces volumiques ou gravitaires.

- La tension superficielle induit l'existence de la pression de Laplace et donc la cohésion d'une goutte. Elle tend à réduire la surface de la goutte en lui donnant une géométrie sphérique. Elle est également à l'origine de la force de capillarité qui maintient la goutte au contact d'un capillaire.
- La force gravitaire tend à déformer et à faire tomber la goutte.

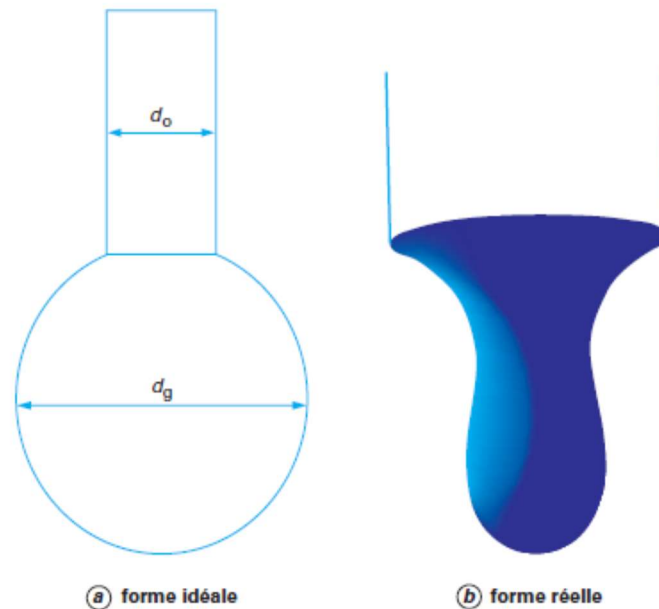


Figure 26: détachement d'une goutte isolée (Gomez François and Saleh Khashayar 2012).

Ainsi, lorsque le volume et donc le poids d'une goutte formée à l'extrémité d'un capillaire atteint une valeur caractéristique, la goutte prend une forme hémisphérique puis se détache du capillaire et tombe. Cette transition se produit lorsque le diamètre de la goutte produite et supposée de géométrie sphérique atteint la longueur capillaire κ^{-1} .

La longueur capillaire correspond à la longueur à partir de laquelle la gravité devient comparable aux forces de tension de surface. Elle est définie par le rapport entre la tension superficielle et la gravité :

$$\kappa^{-1} = \sqrt{\frac{\sigma_{LV}}{\rho_L g}}$$

Avec σ_{LV} : la tension de surface, ρ_L : la masse volumique du liquide et g la constante gravitationnelle.

Quand le poids de la goutte excède la force capillaire qui retient la goutte, celle-ci se détache. En considérant la goutte sphérique (figure n°26 a), on peut estimer le diamètre de la goutte à partir du bilan de forces au moment de la rupture. Il vient ainsi (Walzel, 1993) :

$$d_g = \left(\frac{6\sigma_{LV}d_o}{\rho_L g} \right)^{\frac{1}{3}}$$

Avec d_g : le diamètre de la goutte, σ_{LV} : tension de surface du liquide, ρ_L : la masse volumique du liquide et d_o : le diamètre de l'orifice.

Des relations plus précises ont pu être établies en prenant en compte la déformation de la goutte avant son détachement du capillaire. Ces expressions intègrent un facteur correctif ainsi que le nombre de Bond (Walzel 1993). Ce nombre sans dimension exprime le rapport des forces gravitaires à la force de tension superficielle selon :

$$Bo = \frac{d_o^2 \cdot \rho_L \cdot g}{\sigma_{LV}}$$

Dans ce cas, et si $Bo < 25$, $\frac{d_g}{d_o} = 1,6 \cdot Bo^{-1/3}$

Le diamètre des gouttes obtenues par détachement gravitaire d'un liquide à partir de l'extrémité d'un capillaire dans un gaz au repos est donc dépendant de la taille de l'orifice, et du rapport entre la force de tension superficielle et la densité du liquide. Nous devrions donc retrouver ces paramètres dans les expressions caractérisant la formation de gouttes à partir d'un liquide s'écoulant lentement, en régime laminaire, à travers un orifice.

3.2.2. Formation de gouttes à partir d'un jet liquide en écoulement laminaire dans un gaz au repos

Lorsqu'un jet de liquide s'écoule à relativement faible débit dans un gaz au repos (écoulement laminaire), il subit des forces de frottement qui sont d'autant plus grandes que la vitesse de déplacement du jet est grande. L'énergie interne s'accroît donc d'autant. Pour compenser cette augmentation d'énergie, un changement de géométrie du jet s'amorce qui vise à réduire l'énergie interfaciale en réduisant l'aire interfaciale entre le liquide et le gaz.

Selon Rayleigh (1879), dans le cas où le jet est issu d'un petit orifice de diamètre d_o , que l'écoulement est laminaire et que le gaz est au repos, le cylindre de liquide se déforme pour donner naissance à des renflements séparés par des rétrécissements. La perturbation est alors assimilable à une sinusoïde de symétrie axiale et de longueur d'onde λ . Au bout d'une certaine distance parcourue, la longueur d'onde des ondulations s'est amplifiée pour atteindre une valeur caractéristique $\lambda_{optimale}$ telle que :

$$\lambda_{optimale} = \pi \cdot d_{jet} \sqrt{2 + 6 \cdot Oh}$$

avec Oh nombre de Ohnesorge tel que :

$$Oh = \frac{\eta_{liq}}{\sqrt{\eta_{liq} \rho_{liq} d_{jet}}}$$

où η_{liq} est la viscosité du liquide, ρ_{liq} sa densité et d_{jet} le diamètre du jet.

On voit ici apparaître la viscosité du liquide comme paramètre déterminant les dimensions caractéristiques du jet ondulant alors qu'elle n'intervenait pas dans la naissance de la goutte issue d'un liquide au repos.

Lorsque le liquide possède une faible viscosité, Oh tend vers zéro et la relation entre la longueur d'onde optimale et le diamètre du jet devient :

$$\lambda_{optimale} = 4,4 \cdot d_{jet}$$

En considérant d'une part que, sous l'effet de l'instabilité provoquée par les ondulations, le jet se brise au niveau des rétrécissements et que, d'autre part, parmi la multiplicité des longueurs d'onde possibles, seule les déformations de longueur d'onde optimale peuvent être à l'origine de la rupture du jet, Rayleigh (1879) et Hartman et al. (2000) montrent que les gouttes formées par la rupture du jet ondulant ont une taille telle que :

$$d_g = d_{jet} (44 + 133 \cdot Oh)^{1/6}$$

soit dans le cas où la viscosité est très faible :

$$d_g \cong 1,89 d_o$$

Dans ce cas de figure, les gouttes formées sont bien calibrées, et leur taille est d'environ deux fois le diamètre du jet.

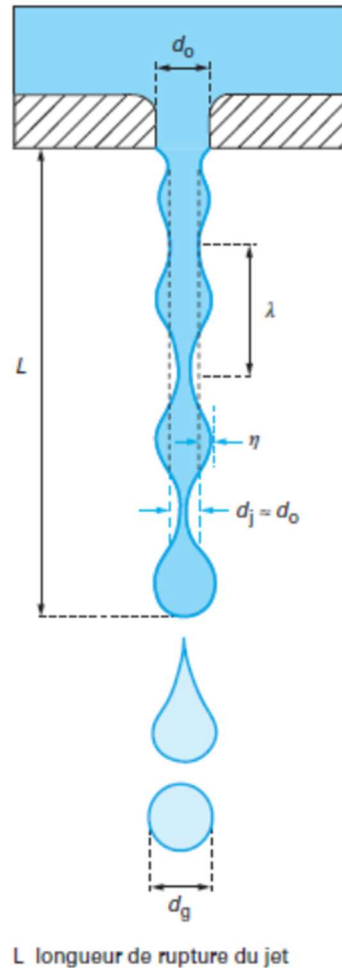


Figure 27 : Rupture d'un jet (Gomez François and Saleh Khashayar 2012).

3.2.3. Formation de gouttes à partir d'un jet liquide à fort débit dans un gaz au repos

Lorsque la vitesse relative du jet liquide s'accroît de telle sorte que l'écoulement n'est plus laminaire, la rupture des gouttes est gouvernée par le rapport entre les forces aérodynamiques qui génèrent la déformation et la force de tension de surface qui confère au liquide sa résistance à la déformation. Dans ce cas, la force aérodynamique qui joue un rôle majeur est la force de traînée qui s'applique au niveau de l'interface liquide-gaz.

L'impact de la vitesse relative du jet liquide sur le mécanisme de rupture du jet et la formation des gouttes est présenté dans la figure ci-dessous. On distingue ainsi trois régimes de rupture en fonction du régime d'écoulement du jet défini par le nombre de Reynolds « Re ».

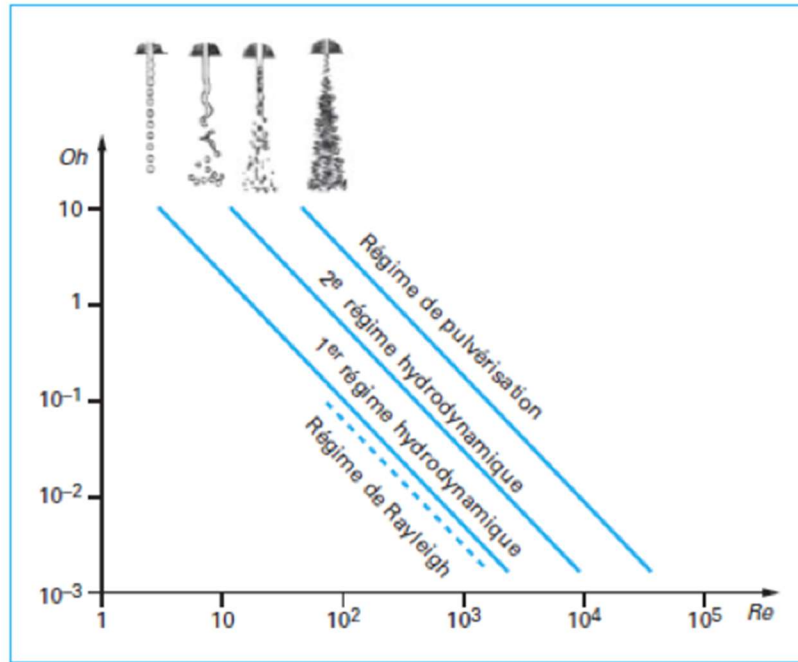


Figure 28 : mécanisme de formation de goutte en fonction du régime d'écoulement du jet liquide (Gomez François and Saleh Khashayar 2012).

Le régime de Rayleigh conduit à la formation de gouttes uniformes ayant un diamètre environ égal à deux fois celui du jet du liquide. Ce régime a lieu lorsque le Reynolds est faible.

Lorsque la vitesse du liquide s'accroît tout en maintenant l'écoulement en régime laminaire, les mécanismes de rupture restent les mêmes que précédemment mais les frottements aérodynamiques prennent également part à la formation des ondulations de surfaces. La longueur d'onde optimale de rupture diminue un peu mais cela ne modifie généralement pas la taille des gouttes.

Lorsque la vitesse du jet augmente encore, le jet s'écoule en régime intermédiaire ou turbulent. La rupture du jet passe alors par la formation de feuillets puis de filaments pour finir par générer des gouttes dont la taille est progressivement réduite au contact du gaz. L'instabilité du jet qui conduit à la formation des filaments est essentiellement déterminée par le rapport de force entre la force de traînée qui provoque la déformation et dont l'intensité dépend des conditions aérodynamiques et la tension superficielle qui fournit au liquide sa résistance à la rupture. A la suite de Dombrowski and Johns (1960) et de Fraser et al. (1962), Walzel (1993) a défini un coefficient qui rapporte les caractéristiques géométriques des feuillets à la section de l'orifice à travers lequel s'écoule le jet liquide :

$$\chi_{sheet} = \frac{4 \cdot \delta_{sheet} \cdot x}{\pi \cdot d_0^2}$$

où δ_{sheet} est l'épaisseur du feuillet, x la distance à l'orifice, d_o le diamètre de l'orifice.

Ainsi, la déformation du jet liquide en feuillets et la création de filaments apparaît sous l'effet de la turbulence de l'écoulement à la condition suivante :

$$\sqrt{\chi_{sheet}} \cdot We_{liq} > 370$$

où We_{liq} est le nombre de Weber du liquide qui rapporte les forces inertielles à la force de tension superficielle, soit

$$We_{liq} = \frac{v_{liq}^2 \cdot \rho_{liq} \cdot d_o}{\sigma_{liq}}$$

avec v_{liq} vitesse du jet, ρ_{liq} la masse volumique du liquide, d_o le diamètre de l'orifice et σ_{liq} la tension superficielle du liquide.

Les conditions aérodynamiques étant très variables à l'échelle locale, la taille des gouttes produites est beaucoup moins homogène que lorsque le liquide s'écoule en régime laminaire et la taille moyenne des gouttes est inférieure au diamètre du jet. Ces conditions de formation des gouttes sont typiquement celles qui seront rencontrées dans les buses pneumatiques.

D'autre part, le plus souvent, lorsque les liquides ont une viscosité de l'ordre de celle de l'eau ou jusqu'à une dizaine de fois supérieure à celle de l'eau, la condition sur χ_{sheet} peut se réduire à une condition sur We_{liq} pour laquelle les forces inertielles domineront suffisamment sur la force de tension superficielle pour induire la déchirure du jet en feuillets et en filaments, soit

$$8 < We_{liq} < 10$$

Comme l'ont montré Rayleigh (1879) et plus récemment Barbosa and Do Carmo (1984), la formation des gouttes se produit ensuite par la rupture des filaments selon le mécanisme de rupture de jet en écoulement laminaire décrit plus haut. Les gouttes commencent à se former lorsque la longueur de jet est supérieure à 3 à 4 fois sa circonférence soit $(3 - 4\pi d_o)$.

Dans ces conditions, une relation semi-empirique exprimant le diamètre de Sauter des gouttes produites en fonction des paramètres opératoires a été proposée par Dombrowski and Johns (1963) :

$$d_{32} = C_1 \cdot d_o \cdot \left(\frac{\chi_{she} \cdot \pi}{4 \cdot We_{gaz}} \right)^{1/3} \left(\frac{\rho_{liq}}{\rho_{gaz}} \right)^{1/6}$$

Il apparaît alors que le diamètre des gouttes est d'autant plus petit que la vitesse d'écoulement du jet et la densité du liquide sont grandes, que sa tension superficielle est faible et que la différence de densité entre le liquide et le gaz est faible.

3.2.4. Formation des gouttes dans les buses pneumatiques

La formation des gouttes dans les buses pneumatiques suit les processus décrits précédemment mais des phénomènes supplémentaires se superposent en raison de l'écoulement du gaz lui-même dans ou à la sortie de l'orifice par lequel le liquide s'écoule.

On considère alors que le gaz vient impacter directement le liquide lors de sa déformation pour l'accélérer et faciliter sa rupture, au point de contribuer à la fragmentation des gouttes issues de la rupture des filaments. La rupture des gouttes due à l'impact du gaz survient lorsque la pression exercée par le gaz à la surface des gouttes est supérieure à la pression de Laplace. Selon Walzel (1993) et Gomez et Saleh (2012), la condition de rupture des gouttes sous l'effet des forces aérodynamiques et notamment de la force de traînée et du transfert d'énergie assurée par les tourbillons de micro-turbulence s'exprime comme :

$$We_{air} \geq 12 + 14 \cdot Oh_{goutte}^{1,6}$$

De plus, les pressions et l'énergie portée par les tourbillons de micro-turbulence étant très variables à l'échelle locale, il en résulte une forte inhomogénéité de rupture du liquide et donc une forte polydispersité des gouttes fabriquées.

3.2.5. Les buses pneumatiques

Les buses pneumatiques (ou les buses à deux fluides) ont pour rôle de mettre en contact un liquide en écoulement à travers un orifice avec un gaz dans des conditions de vitesse relative élevée de telle sorte que le jet liquide se brise et se décompose en fines gouttelettes. Le mélange de l'air et du liquide peut être effectué à la sortie de la buse ; dans ce cas, seul le liquide est injecté sous pression dans la buse et on parle alors de buse à mélange externe. Ce mélange peut aussi s'effectuer à l'intérieur de la buse ; dans ce cas, le liquide et le gaz sont injectés sous pression dans deux canaux

concentriques placés dans la buse et on parle alors de buse à mélange interne. Ces deux types de buse pneumatique sont schématisés dans la figure n 29.

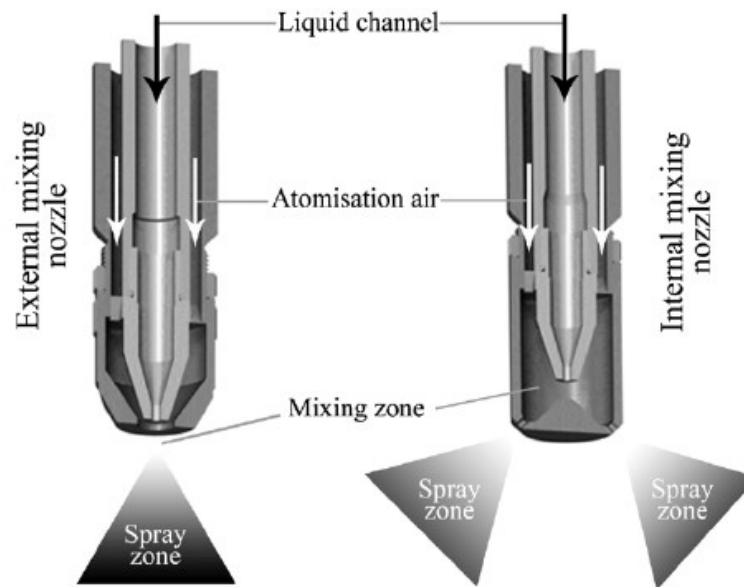


Figure 29 : buses à mélange externe (external mixing nozzle) et buse à mélange interne (internal mixing nozzle) (Hede, Bach, and Jensen 2008).

Les buses à mélange externe sont les buses les plus utilisées en raison de leur bonne tenue à l'usure et du bon contrôle du diamètre des gouttes fabriquées qu'elles permettent. Elles génèrent cependant des populations de gouttes dont la taille est fortement polydisperse quelles que soient les conditions opératoires. D'autre part, leur utilisation est limitée à des débits d'alimentation liquide de l'ordre de 30kg/h et à la fabrication de gouttes dont la taille minimale est supérieure à 10 μm (Hede, Bach, and Jensen 2008). L'alimentation en liquide est généralement effectuée à faible vitesse et l'accélération du liquide est obtenue lors du contact avec l'air à la sortie de l'orifice de la buse. Ce mécanisme nécessite d'alimenter la buse en air à des débits très importants et fait de ces buses de grandes consommatrices de gaz.

Les buses à mélange interne permettent de générer des gouttes dont la distribution de taille est plus resserrée que les buses à mélange externe (Hede, Bach, and Jensen 2008). En effet, la rencontre de la phase liquide et de la phase gaz au sein du petit volume disponible dans la buse génère un fort transfert d'énergie du gaz vers le liquide. Cependant, les buses à mélange interne se dégradent très rapidement en raison précisément des très grandes variations de pression et de forces qu'elles subissent lors de la rencontre du liquide et de l'air (Hede, Bach, and Jensen 2008 ; Gianfrancesco and S 2009).

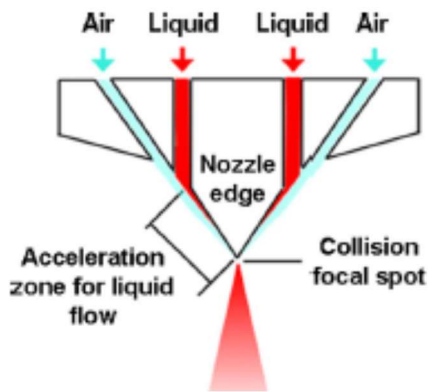


Figure 30 : schéma de fonctionnement d'une buse à 4 fluides et le jet obtenu avec une buse pneumatique (Gianfrancesco and S 2010; Ozeki et al. 2012).

Les caractéristiques opératoires des buses pneumatiques sont résumées dans le tableau n°4 ci-dessous.

Tableau 4 : Caractéristiques fonctionnelles des buses pneumatiques

Atomiseur	Plage de taille de goutte	Débit de liquide (kg.h ⁻¹)	Consommation énergétique (kJ pour 1000 kg.h ⁻¹)
Buse pneumatique	5-300	< 1000	40.0 (air 0.3 MPa ; 0.5-0.6 m ³ .kg ⁻¹)

3.2.6. Impact des paramètres opératoires sur les diamètres de gouttes

La grande diversité des buses proposées par les fournisseurs rend difficile l'énoncé de règles générales applicables dans tous les cas de figure. Cependant, certaines tendances peuvent être relevées. Ainsi, si les caractéristiques du liquide atomisé exercent une influence conséquente sur la distribution de taille, ce sont selon Rizkalla and Lefebvre (1975) et selon Lefebvre (1989) les caractéristiques du gaz entrant dans les buses qui exercent l'effet le plus important sur la distribution de taille des gouttes.

3.2.6.1. Influence de la géométrie de la buse

Selon les travaux de Schlick (2006) cités par Hede et al (2007), les buses à mélange externe et à géométrie conique produisent les gouttes les plus grosses, tandis que les buses à mélange externe et à géométrie plane produisent des gouttes

de taille plus réduite. Enfin, ce sont les buses à mélange interne qui produisent les gouttes les plus petites. Dans tous les cas, la distribution de taille des gouttes produites est relativement large.

3.2.6.2. Influence des caractéristiques du liquide atomisé

Les caractéristiques du liquide atomisé qui exercent une influence conséquente sur la distribution de taille des gouttes peuvent être déduites des relations présentées dans la chapitre 2 et qui décrivent le processus de fragmentation des jets liquides. Ce sont : la viscosité, la tension superficielle et la densité. Cette conclusion est confirmée par les données expérimentales présentées dans la littérature, même si ces données sont très éparses et toujours spécifiques des conditions opératoires mises en œuvre. Les données présentées ci-dessous ont notamment été obtenues en utilisant une buse pneumatique bi-fluide à mélange externe.

3.2.6.3. Influence de la viscosité du liquide

Comme le montre la figure n°31, le diamètre de Sauter des gouttes fabriquées augmente lorsque la viscosité du liquide augmente, quelle que soit la vitesse de l'air entrant dans la buse ($T=296K$, $P=1bar$, $m_{liq} = 15 g/s$, $\rho_{liq} = 995 kg/m^3$, $\sigma_{liq} = 72 mN/m$).

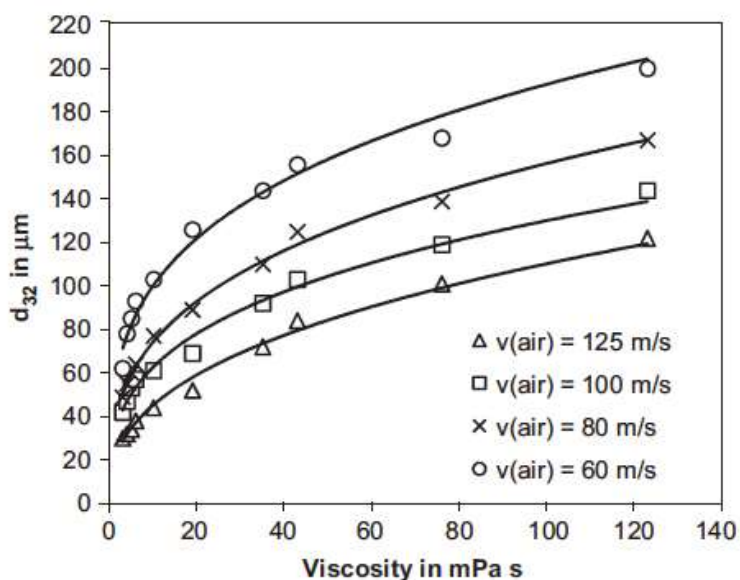


Figure 31 : variation du d_{32} avec la viscosité du liquide (Lefebvre 1989).

3.2.6.4. Influence de la tension superficielle du liquide

La tension superficielle du liquide exerce la même influence que la viscosité sur la distribution de taille des gouttes. La figure n°32 montre en effet que le diamètre de Sauter diminue lorsque la tension superficielle baisse. Cet effet semble plus marqué lorsque le débit de liquide d'alimentation de la buse est plus faible ($T=296K$, $P=1bar$, $v_{air} = 100 m/s$, $\rho_{liq} = 995 kg/m^3$, $\eta_{liq} = 1,2 mPa.s$).

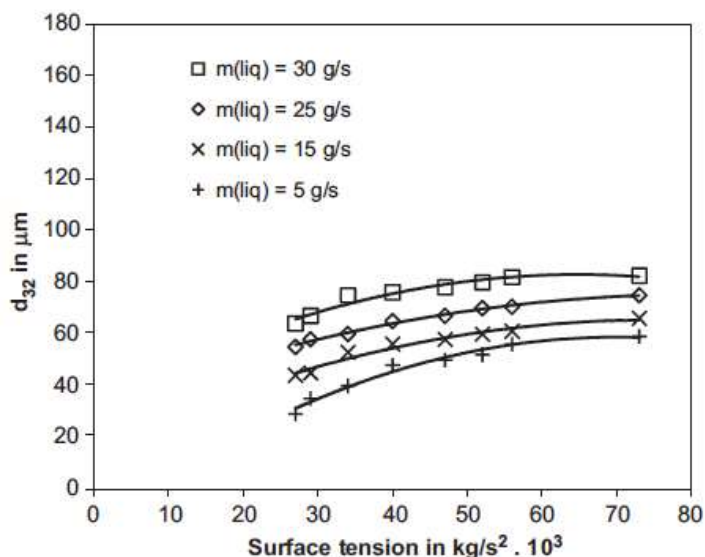


Figure 32 : variation du d_{32} avec la tension superficielle (Lefebvre 1989).

3.2.6.5. Influence de la densité du liquide

L'effet de la densité du liquide semble plus complexe que l'effet des deux paramètres précédents. En effet, alors qu'une augmentation de la densité du liquide produit une augmentation de la résistance à la déformation du jet liquide, elle produit également une augmentation de la distance à partir de laquelle les filaments se forment ainsi que les gouttes issues de la fragmentation des filaments. Cela se traduit sur la figure n°33 par un effet limité de la variation de la densité du liquide quelle que soit la vitesse de l'air entrant dans la buse ($T=296K$, $P=1bar$, $m_{liq} = 15 g/s$, $\eta_{liq} = 1,2 mPa.s$, $\sigma_{liq} = 72 mN/m$).

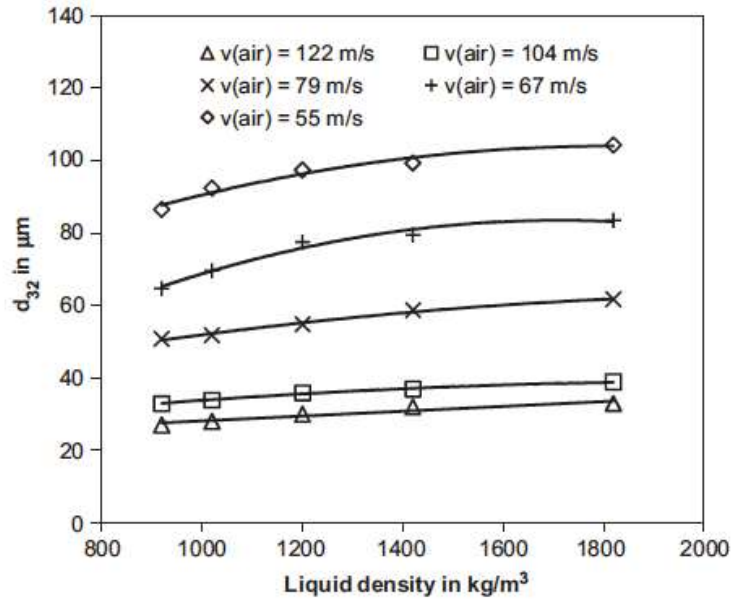


Figure 33 : variation du d_{32} avec la densité (Lefebvre 1989).

3.2.6.6. Influence des caractéristiques de l'air entrant dans les buses

Comme le montre les figures n°34 et 35, la vitesse de l'air entrant dans la buse est le facteur le plus influent sur la taille des gouttes. Selon ces données, lorsque la viscosité du liquide n'est pas trop élevée, le diamètre de Sauter des gouttes est inversement proportionnel à la vitesse de l'air entrant dans la buse.

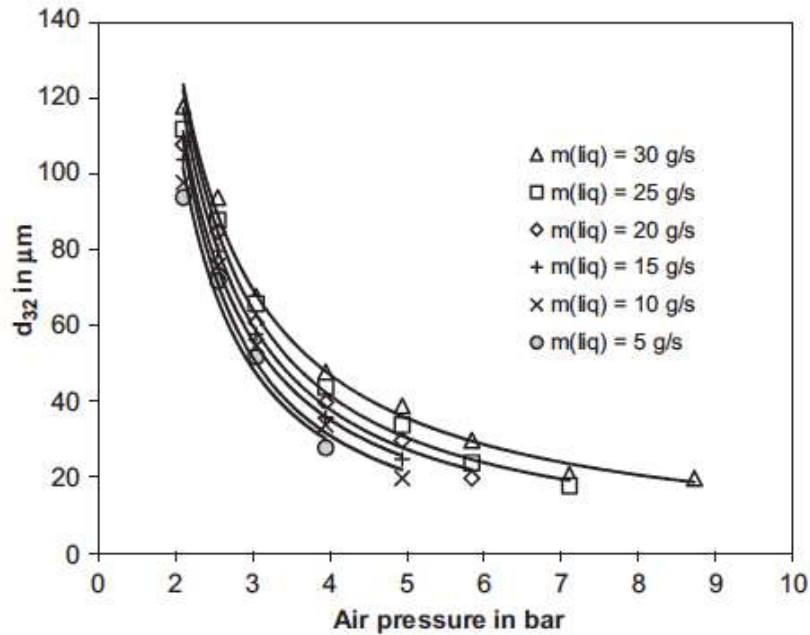


Figure 34 : variation du d_{32} avec la pression d'air entrant ($T=296\text{K}$, $\rho_{\text{liq}} = 995 \text{ kg/m}^3$, $\eta_{\text{liq}} = 1,2 \text{ mPa.s}$, $\sigma_{\text{liq}} = 72 \text{ mN/m}$) (Lefebvre 1989).

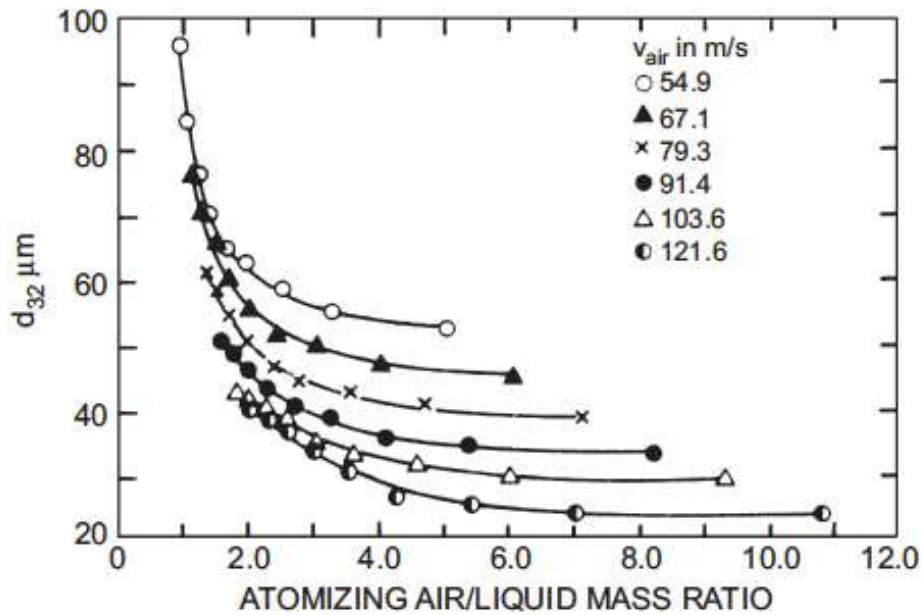


Figure 35 : variation de d_{32} avec le rapport débit d'air entrant/débit de liquide entrant ($T=296K$, $P = 1bar$, $\rho_{liq} = 995 \text{ kg/m}^3$, $\eta_{liq} = 1,2 \text{ mPa.s}$, $\sigma_{liq} = 72 \text{ mN/m}$) (Lefebvre 1989).

3.2.6.7. Corrélations entre la taille des gouttes et les conditions opératoires

Les corrélations entre la taille des gouttes produites et les conditions opératoires des atomiseurs et que l'on peut trouver dans la littérature sont le plus souvent spécifiques des équipements utilisés. De plus, les données sur la distribution de taille des gouttes sont souvent manquantes. Nous donnerons donc ici les corrélations les plus souvent utilisées comme l'indique Hede et al (2007).

3.2.6.8. Buses à mélange interne

De façon surprenante, selon Hede et al (2007), la corrélation la plus connue et la plus citée est une corrélation établie en 1939 par Nukiyama and Tanasawa (1940) à partir d'expériences réalisées avec une buse à mélange interne. La corrélation s'exprime de la façon suivante :

$$d_{32} = \frac{0,585 \cdot \sqrt{\sigma_{liq}}}{v_{rel} \sqrt{\rho_{liq}}} + 53 \left(\frac{\eta_{liq}^2}{\sigma_{liq} \rho_{liq}} \right)^{0,225} \left(\frac{1000 \dot{m}_{liq}}{\dot{m}_{air}} \right)^{1,5}$$

où σ_{liq} = tension superficielle du liquide, v_{rel} = vitesse relative de l'air par rapport à celle du liquide en sortie de buse, ρ_{liq} = densité du liquide, \dot{m}_{air} = débit d'air entrant, \dot{m}_{liq} = débit de liquide entrant.

On peut remarquer tout d'abord que l'expression de cette corrélation n'est pas homogène aux dimensions. Toutefois, elle met en évidence certaines caractéristiques du fonctionnement des atomiseurs à buse à mélange interne :

- Aux faibles viscosités, la taille des gouttes est inversement proportionnelle à la vitesse relative des fluides.
- Lorsque le rapport des débits d'air et de liquide entrant est supérieur à 5000, ce qui est le cas le plus fréquent, le deuxième terme de droite tend vers zéro. Ainsi, la taille des gouttes dépend principalement de la tension superficielle et de la densité du liquide.
- Les caractéristiques géométriques de la buse ne figurent pas dans la corrélation. Il semblerait donc que la taille des gouttes ne dépend pas de la taille de l'orifice de la buse.

La validité de cette corrélation semble donc limitée aux conditions opératoires dans lesquelles elle a été établie, en particulier aux conditions où la buse est à mélange interne et à faible diamètre d'orifice, où le débit d'alimentation en liquide est inférieur à 500g/min et où la vitesse de l'air entrant est inférieure à 1000 m/s.

D'autres corrélations ont été établies depuis les travaux de Nukiyama et Tanasawa (1939). Riskalla et Lefebvre (1975) ainsi que Lorenzetto and Lefebvre (1977) ont également travaillé sur des buses à mélange interne pour établir la corrélation suivante :

$$d_{32} = L \cdot \left[0,48 \cdot (We_{air})^{-0,4} \left(1 + \frac{\dot{m}_{liq}}{\dot{m}_{air}} \right)^{0,4} + 0,15 \cdot Oh \cdot \left(1 + \frac{\dot{m}_{liq}}{\dot{m}_{air}} \right) \right]$$

où We = nombre de Weber, Oh = nombre de Ohnesorge, \dot{m}_{air} = débit d'air entrant, \dot{m}_{liq} = débit de liquide entrant.

Ces travaux confirment que, lorsque le liquide possède une faible viscosité, la taille de l'orifice de la buse n'a quasiment pas d'influence sur la taille des gouttes obtenues, alors que les caractéristiques physico-chimiques du liquide sont déterminantes.

3.2.6.9. Buses à mélange externe

Les corrélations associées au fonctionnement des buses à mélange externe ont été établies dès 1961 par Gretzinger and Marshall notamment. La principale

corrélation utilisée, et qui donne le diamètre médian exprimé en nombre (d_{mm}) dans le cas où le gaz est l'air, est la suivante :

$$d_{mm} = 2600 \cdot \left[\left(\frac{\dot{m}_{liq}}{\dot{m}_{air}} \right) \cdot \left(\frac{\eta_{air}}{G_a L_c} \right) \right]^{0,4}$$

où \dot{m}_{liq} = débit massique de liquide entrant, \dot{m}_{air} = débit massique d'air entrant, η_{air} = viscosité de l'air, G_a = flux massique d'air entrant, L_c = longueur caractéristique de la buse assimilée à d_o le diamètre de l'orifice de la buse.

La relation au diamètre de Sauter peut être obtenue en prenant en compte la relation suivante proposée par Gretzinger and Marshall (1961) :

$$\log(d_{mm}) = \log(d_{32}) + 1,1513 \cdot \log^2(\sqrt{\sigma})$$

où σ est ici la variance de la fonction de distribution de taille.

Cette corrélation confirme le rôle majeur tenu par les paramètres physico-chimiques du liquide et du gaz et en particulier le fait que la taille des gouttes diminue lorsque le rapport massique gaz/liquide et la vitesse du gaz augmentent (figure n°36)

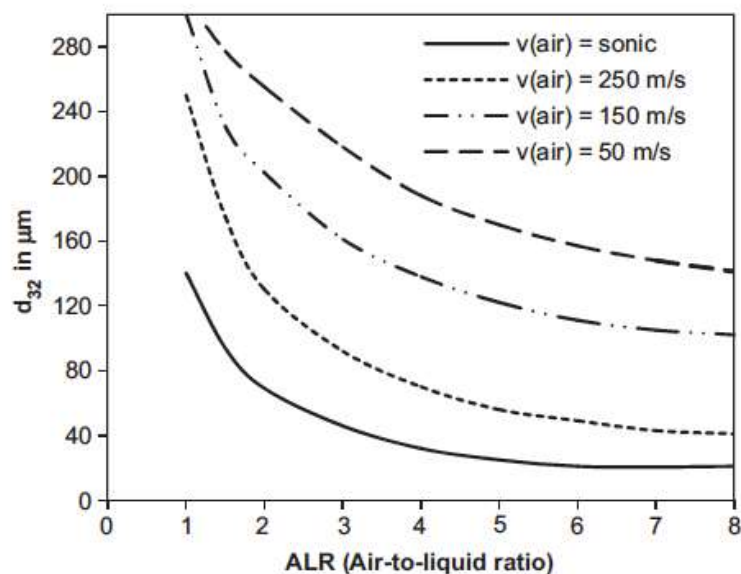


Figure 36 : variation du diamètre de Sauter de gouttes obtenues à l'aide d'une buse à mélange externe en fonction du rapport massique Air/Liquide.

De façon plus surprenante, la densité du gaz semble avoir un effet conséquent, de même que le diamètre de l'orifice de la buse. Ceci peut être lié aux conditions opératoires utilisées pour établir cette corrélation et en particulier au fait que les débits massiques de liquide étudiés sont assez faibles et que l'atomiseur était monté pour un fonctionnement à co-courant uniquement.

D'autres auteurs ont proposé d'exprimer les corrélations d'une façon plus générique. En particulier, Kim and Marshall (1971) ont établi la forme générale suivante :

$$d_g = \frac{A}{(v_{rel}^2 \cdot \rho_{air})^\alpha} + B \cdot \left(\frac{\dot{m}_{air}}{\dot{m}_{liq}} \right)^\beta$$

où d_g = diamètre de goutte (d_{32} ou d_{mm}), v_{rel} = vitesse relative air/liquide, \dot{m}_{air} = débit massique d'air entrant, \dot{m}_{liq} = débit massique de liquide entrant, α et β des coefficients qui dépendent de la géométrie de la buse et le plus souvent pris comme égal à 0,57 et 0,36 respectivement, et A et B des coefficients qui dépendent des propriétés physico-chimiques du liquide.

De la même façon que précédemment, il apparaît que le rapport de débits d'air et de liquide entrant dans la buse est le facteur principal qui permet de contrôler la taille des gouttes fabriquées. Ici encore, la taille diminue lorsque le rapport augmente.

On peut également citer des corrélations établies plus récemment à partir de données expérimentales et qui ne font intervenir que des paramètres facilement accessibles ou calculables. Walzel (1983) et Groom et al. (2005) proposent notamment l'expression suivante :

$$d_{32} = d_0 \cdot 0,35 \cdot \left[\frac{\Delta\rho_{air} \cdot d_0}{\sigma_{liq} \cdot \left(1 + \frac{\dot{m}_{liq}}{\dot{m}_{air}} \right)^2} \right]^{-0,40} \cdot (1 + 2,5 \cdot Oh)$$

où $\Delta\rho_{air}$ = perte de charge lors de l'écoulement à travers l'orifice de la buse souvent assimilé à la différence de pression entre l'intérieur de la buse et la pression régnant dans l'atomiseur (les autres symboles ayant même signification que précédemment).

Enfin, la corrélation établie par Mulhem and al (2006) semble intéressante car elle s'applique à l'atomisation de suspension. Pour ces auteurs, l'expression est la suivante :

$$d_{32} = 0,21 \cdot d_0 \cdot Oh^{0,0622} \cdot \left(We_{air} \cdot \frac{\dot{m}_{air}}{\dot{m}_{liq}} \right)^{-0,4}$$

3.2.6.10. Polydispersité des gouttes fabriquées dans les atomiseurs

Les corrélations qui mettent en relation la taille des gouttes et les paramètres opératoires du processus d'atomisation-séchage rendent compte le plus souvent de l'évolution du diamètre de Sauter. Ce diamètre est en effet le plus adapté à la caractérisation des objets dont à la fois le volume et la surface sont importants. Toutefois, comme le mentionne Hede (2008) et comme le montrent les études expérimentales réalisées par de nombreux auteurs (Lefebvre 1989; Schlick 2006) l'atomisation des jets de liquides ne produit pas des gouttes de taille homogène. Au contraire, en raison des mécanismes complexes qui sont impliqués dans la rupture des jets liquides à fort débit, l'atomisation génère des gouttes dont les tailles sont très hétérogènes. On parle alors plutôt de distribution de taille.

Ces distributions peuvent être décrites par différentes fonctions, dont les plus connues sont les fonctions normale ou log-normale. Mais la fonction qui semble le mieux décrire la distribution de taille des gouttes générées dans un atomiseur-sécheur est la fonction de Rosin-Rammler. Cette fonction s'exprime de la façon suivante :

$$1 - Q = \exp\left(-\left(\frac{d_g}{X}\right)^q\right)$$

où Q est la fraction massique de gouttes de taille inférieure à d_g , d_g est un diamètre de goutte statistique comme par exemple d_{10} , d_{50} ou d_{90} , et q un indice de polydispersité.

Une valeur de « q » supérieure ou égale à 2,5 est généralement requise pour considérer que la distribution est relativement resserrée autour du mode. Cette condition est mise en évidence dans la figure n°37 ci-dessous qui représente l'évolution du rapport entre des diamètres statistiques et le mode de la distribution en fonction de la valeur de l'indice « q ». Selon Niro, les fabricants s'efforcent aujourd'hui de fournir des buses qui respectent ce critère.

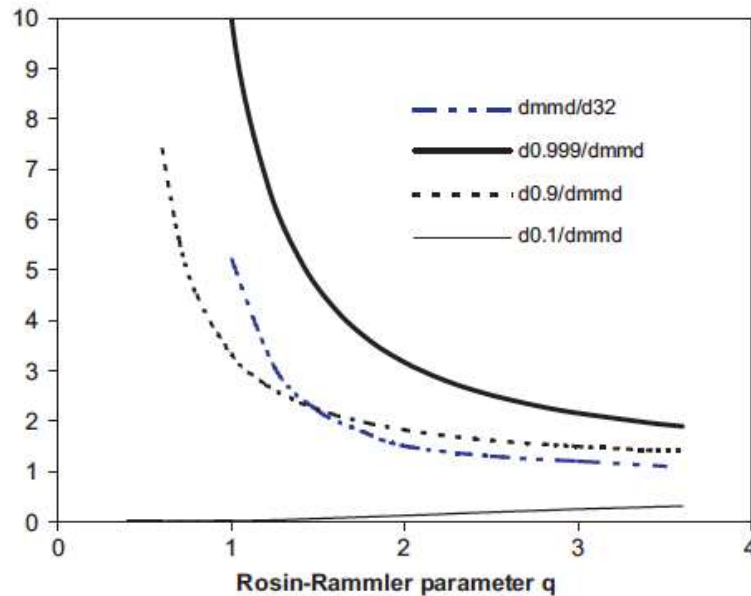


Figure 37 : rapport entre des diamètres statistiques et le mode de la distribution (d_{mmd}) en fonction de la valeur de l'indice « q ».

En conclusion, il apparaît clairement que les mécanismes de rupture de jet pour la fabrication de gouttes ne permettent pas d'obtenir des gouttes ayant toutes la même taille. Les particules sèches issues des opérations d'atomisation-séchage en présence de buses pneumatiques présentent donc une distribution de taille plus ou moins large quelles que soient les conditions opératoires des systèmes d'atomisation.

3.3. Origine des différentes morphologies de particules obtenues par atomisation-séchage

3.3.1. Morphologies et conditions de séchage

Les études de plusieurs auteurs comme par exemple Walton et al. (1999) ou encore Nandiyanto and Okuyama (2011) montrent que selon les conditions opératoires utilisées, le produit final récolté en sortie d'atomiseur-sécheur peut se présenter sous forme de particules solides de taille polydisperse, de morphologie variable et d'humidité résiduelle plus ou moins grande. Si la polydispersité est à rapprocher de la polydispersité des gouttes qui entrent dans l'atomiseur, ces auteurs relient les morphologies des particules principalement aux conditions de séchage qui règnent dans l'atomiseur-sécheur. Il convient donc de décrire plus précisément le mécanisme de séchage pour définir comment les paramètres opératoires influencent les caractéristiques des particules fabriquées.

3.3.2. Mécanismes de séchage

Le séchage est une opération qui consiste à extraire tout ou partie d'un solvant présent dans un produit. Lorsque le séchage est réalisé par apport de chaleur, le solvant est extrait par évaporation. Lorsque le séchage est réalisé par abaissement de pression à basse température (lyophilisation), le solvant est extrait par sublimation. Le solvant des gouttes qui entrent dans un atomiseur-sécheur est donc extrait par évaporation et transféré à la phase gaz qui circule dans le sécheur.

3.3.2.1. Principe et vitesse de séchage des gouttes avant précipitation des solutés.

La transformation de la goutte qui entre dans l'atomiseur-sécheur en une particule solide contenant plus ou moins de solvant résiduel se déroule selon un processus qui comporte deux étapes qui se déroulent simultanément : un transfert de chaleur de l'air circulant vers la goutte et un transfert de vapeur d'eau de la goutte vers l'air circulant (nous considérons que le solvant est de l'eau).

- Transfert de la chaleur : la goutte entre dans l'atomiseur-sécheur à une température inférieure à la température du gaz circulant. Ce gradient de température induit le transfert par convection d'une partie de la chaleur contenue dans le gaz circulant vers la surface de la goutte. La température de la surface de la goutte augmente jusqu'à atteindre une valeur caractéristique. Cette température de goutte reste constante et inférieure à la température de l'air circulant tant qu'il y a de l'eau à vaporiser car la vaporisation consomme une partie de la chaleur transférée (chaleur latente de vaporisation).
- Transfert de la vapeur d'eau : L'augmentation de température à la surface de la goutte induit la transformation d'une partie de l'eau liquide en eau vapeur autour de la goutte. L'air circulant étant sec, il capte la vapeur d'eau présente à la surface de la goutte et l'évacue en quittant le sécheur.

Le séchage dans un atomiseur-sécheur repose donc sur un échange couplé de chaleur et de matière. Ce processus peut être schématisé dans la figure n°38.

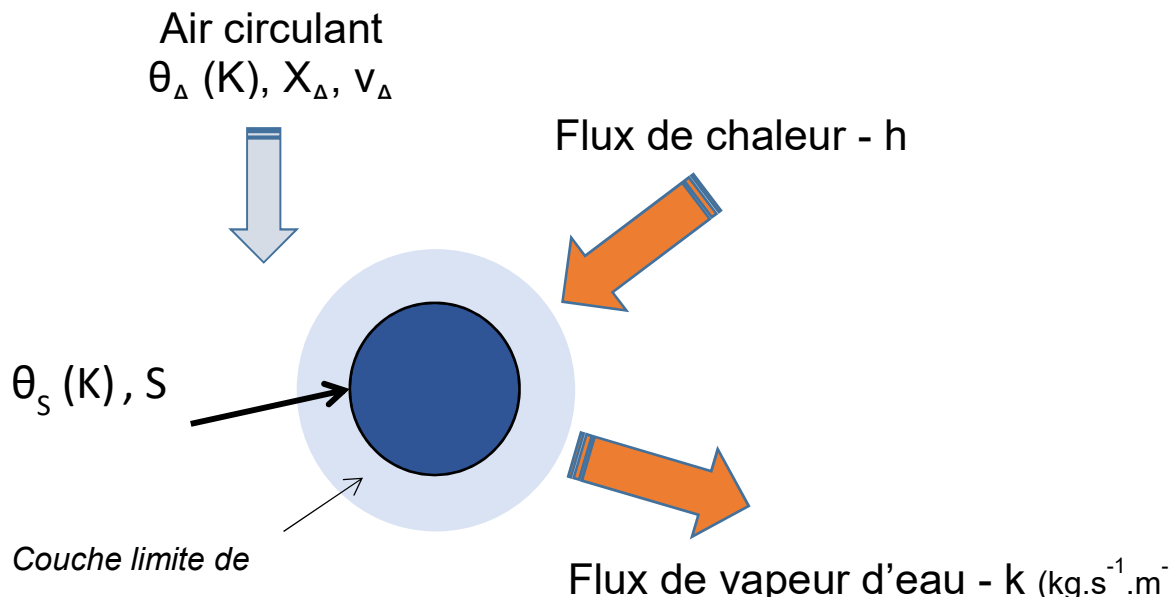


Figure 38 : transferts convectifs couplés de chaleur et de vapeur d'eau.

Avec : θ_A température de l'air entrant, X_A taux d'humidité de l'air entrant, v_A vitesse de l'air entrant, θ_S température de la surface de la goutte, S surface de la goutte, h coefficient de transfert de chaleur, k coefficient de transfert de matière.

La chaleur transférée de l'air circulant vers la surface de la goutte est donc utilisée pour d'une part réchauffer la goutte et d'autre part évaporer l'eau liquide à la surface de la goutte. Si l'on admet en première approximation que la température de la goutte est uniforme et égale à la température de sa surface, le flux de chaleur échangé pendant un intervalle de temps dt s'écrit selon une loi de Newton :

$$\dot{Q} = hS(\theta_A - \theta_S) = \underbrace{mc_p \frac{d\theta_S}{dt}}_{\text{Chaleur utilisée à réchauffer la goutte}} + \underbrace{\frac{dm}{dt} \Delta H_{Eau}}_{\text{Chaleur utilisée pour l'évaporation}}$$

Chaleur utilisée à réchauffer la goutte Chaleur utilisée pour l'évaporation

avec Q le flux de chaleur apporté ($W.m^{-2}.K^{-1}$), m la masse de la goutte (kg), H_{Eau} l'enthalpie massique de vaporisation de l'eau ($kJ.kg^{-1}$) et c_p la capacité calorifique massique à pression constante ($kJ.kg^{-1}.K^{-1}$).

De la même façon, en considérant que la vapeur d'eau est le seul composé échangé, le flux de vapeur d'eau capté et entraîné par l'air circulant pendant un temps dt dans le sécheur peut être approximé par une loi de Newton en utilisant un coefficient de transfert de matière massique :

$$\dot{m}_{Eau} = \frac{dm}{dt} = kS(P_{VS} - P_{VA})$$

Avec \dot{m}_{Eau} le flux massique d'eau vaporisé et entraîné ($\text{kg}\cdot\text{s}^{-1}$), P_{VS} la pression de vapeur saturante à la surface de la goutte (Pa) et P_{VA} la pression de vapeur partielle dans l'air circulant (Pa).

L'expérience et les calculs montrent que la montée en température de la surface de la goutte est très rapide, surtout lorsque le sécheur fonctionne à co-courant ; cette phase de régime transitoire est notée « phase 0 » dans les courbes de séchage.

Une fois cette température atteinte et en négligeant les pertes thermiques du sécheur, on peut considérer que la chaleur apportée par l'air à la goutte est utilisée en totalité pour réaliser la vaporisation de l'eau de surface. Pendant cette phase de régime stationnaire, les températures de surface et de l'air circulant ainsi que les pressions de vapeur restent constantes. Il est donc possible d'égaliser les flux de chaleur et de matière pour exprimer le flux de vapeur d'eau en fonction des variables opératoires :

$$hS(\theta_A - \theta_S) = kS(P_{VS} - P_{VA}) = \dot{m}_{Eau}\Delta H_{Eau}$$

soit

$$\dot{m}_{Eau} = \frac{hS(\theta_A - \theta_S)}{\Delta H_{Eau}}$$

Il apparaît que le flux d'évaporation augmente avec la surface d'échange, la température de l'air entrant et l'intensité du transfert. Les gouttes sècheront donc d'autant plus vite que :

- La taille des gouttes est petite, à volume atomisé constant (à volume constant, le nombre de gouttes donc la surface augmente et si la taille diminue).
- La température de l'air entrant est élevée.
- Le coefficient de transfert de chaleur est important.

Il en découle que les particules issues de gouttes de tailles différentes pourront présenter des taux d'humidité résiduelle différents.

Cette inhomogénéité de séchage peut encore être accrue en raison de la dépendance du séchage au coefficient de transfert de chaleur. En effet, dans les

conditions usuelles de fonctionnement des atomiseurs-sécheurs, les vitesses d'air circulant sont telles que le régime d'écoulement est turbulent. Dans ce cas, il est possible de recourir à une corrélation spécifique des régimes turbulents pour expliciter h . Ainsi, pour un nombre de Reynolds de goutte tel que $1 < Re < 450$ et une goutte sphérique sans interactions, l'analyse dimensionnelle en régime de convection conduit à :

$$Nu = h \frac{d_{goutte}}{\lambda_{goutte}} = 2 + 0.6 \left(\frac{\rho_A V_A d_{goutte}}{\mu_A} \right)^{0.5} \left(\frac{\mu_A C_p}{\lambda_{goutte}} \right)^{0.33} = 2 + 0,6 Re^{0.5} . Pr^{0.33}$$

Avec Nu : nombre de Nusselt, d : diamètre de goutte (m), λ : conductivité thermique de la goutte ($W.m^{-1}K^{-1}$), ρ : densité de l'air, μ_A : viscosité dynamique de l'air (Pa.s), C_p : capacité calorifique de l'air, Re : nombre de Reynolds de goutte, Pr : nombre de Prandl.

Le coefficient de transfert de chaleur varie donc avec $(V_A)^{\frac{1}{2}}$ et $(d)^{\frac{1}{2}}$. Plus le débit d'air circulant à section constante est grand, plus la vitesse de l'air circulant est grande et plus le transfert thermique est efficace. Ceci s'explique par l'effet de l'air circulant sur l'épaisseur de la couche limite entourant la goutte. En effet, plus la turbulence est importante, plus l'épaisseur de la couche limite entourant la goutte est faible et donc plus la résistance au transfert thermique est faible. De même, plus le diamètre de goutte est grand, plus le coefficient de transfert est élevé, en raison de la plus grande instabilité de la couche limite des grandes gouttes dans un environnement turbulent.

3.3.2.2. Principe et vitesse de séchage des gouttes après précipitation des solutés

La présence des solutés dans les préparations pharmaceutiques à sécher par atomisation-séchage rend les propriétés des particules obtenues encore plus dépendantes des conditions opératoires et favorise également la formation de particules non homogènes.

En effet, le processus de séchage décrit dans le chapitre précédent s'applique à la phase de séchage au cours de laquelle les solutés n'ont pas encore précipité dans et/ou à la surface des gouttes. Cependant, lorsque la quantité de solvant disponible dans la goutte atteint le seuil de saturation, les solutés commencent à précipiter. Il se forme ainsi une structure solide plus ou moins poreuse dans et/ou à la surface de la goutte pendant son séchage. La présence de ce solide limite plus ou moins fortement

le flux de solvant de la goutte vers l'air circulant. La vitesse de séchage ralentit et le solvant restant peut ne pas être éliminé avant la sortie du sécheur.

Ce processus est à l'origine des principales difficultés à obtenir des particules homogènes en géométrie, en structure et en humidité résiduelle.

En effet, au fur et à mesure que la masse solide se forme dans et/ou à la surface de la goutte, la quantité d'eau à évaporer par unité de surface se réduit. La chaleur apportée par le gaz circulant n'est donc pas totalement consommée pour l'évaporation. Le transfert de chaleur n'est plus équilibré par le transfert de matière et la température de la particule en formation augmente, ce qui est susceptible d'induire une dégradation partielle des constituants de la particule comme le principe actif ou certains excipients.

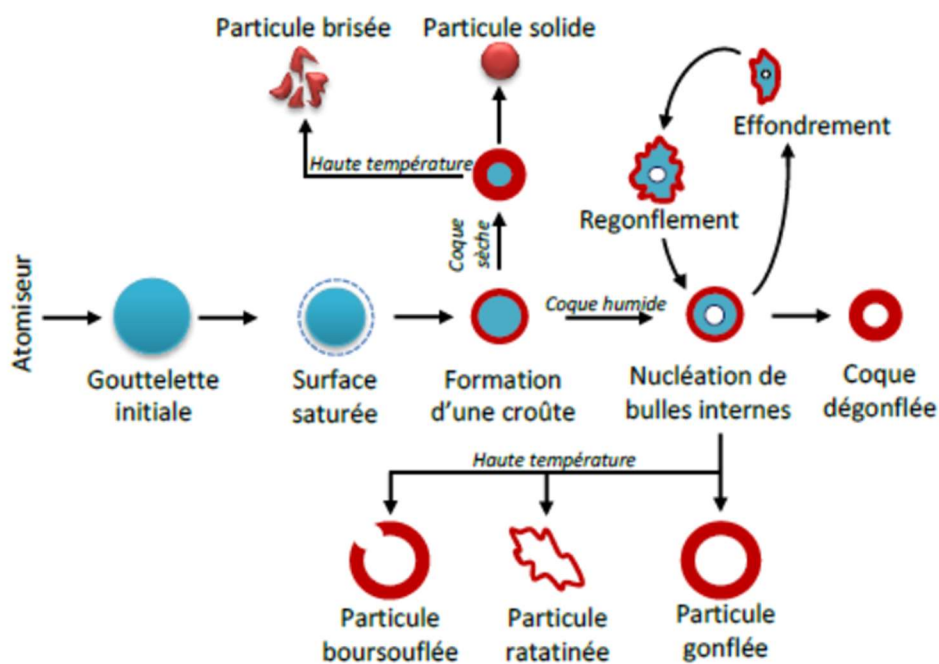


Figure 39 : différentes morphologies de particules obtenues lors du séchage de gouttelettes contenant des solides dissous (Nguyen 2014).

De plus, la cinétique du séchage est ralentie, voire stoppée avant dessiccation. Le solvant encore présent à l'intérieur de la particule doit en effet diffuser à travers le réseau solide formé par la précipitation des solutés avant d'être transféré dans le gaz circulant. Les paramètres qui déterminent la vitesse et donc le flux de diffusion à travers ce réseau peuvent être identifiés à partir de la théorie du transport capillaire.

Evaporation et transport capillaire. Diffusion de Knudsen

Dans un solide poreux, l'eau est retenue par capillarité dans les pores de petit diamètre, soit en général de diamètre inférieur à quelques dizaines de nanomètres. Plus précisément, la capillarité se manifeste dans les micropores (< 2 nm) et les mésopores (2 à 20 nm), tandis qu'elle disparaît dans les macropores (> 50 nm).

La condition d'équilibre entre l'eau liquide et la vapeur d'eau dans ces pores est donnée par la relation de Kelvin. Celle-ci prend en compte la géométrie courbe de l'interface induite par le mouillage plus ou moins prononcé des parois du pore par le liquide. Elle indique que la pression de vapeur saturante d'un liquide à une température donnée et dont l'interface est courbe est inférieure à sa pression de vapeur saturante à la même température lorsque l'interface est plane.

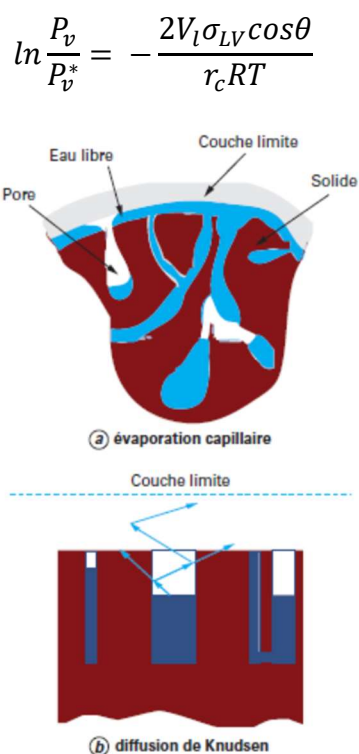


Figure 40 : Evaporation capillaire et diffusion de Knudsen (Gomez François and Saleh Khashayar 2012).

avec P_v : pression de vapeur saturante standard.

L'équilibre liquide-gaz de l'eau contenue dans les pores qui se forment au cours du séchage des gouttes est donc déplacé vers la phase liquide, ce qui tend à limiter quantitativement le phénomène d'évaporation.

De plus, le déplacement par diffusion de la vapeur d'eau contenue dans les pores rend également difficile le transfert de l'eau interne vers la surface de la particule en

formation. Le régime de diffusion est déterminé par le rapport entre les collisions entre molécules et les collisions à la paroi des pores. Il est caractérisé par le nombre adimensionnel de Knudsen qui définit le rapport entre le libre parcours moyen de l'espèce diffusante et le diamètre des pores.

$$Kn = \frac{k_B T}{\sqrt{2} \Omega^2 P r_c}$$

avec k_B : constante de Boltzman, Ω : le diamètre de la molécule (m), r_c : le diamètre équivalent des pores de la molécule, P : la pression (Pa) et T : la température (K).

Lorsque le nombre de Knudsen est suffisamment élevé (typiquement > 2), la mobilité moléculaire l'emporte sur la capacité des parois à ralentir la diffusion. Dans ce cas, le flux de vapeur d'eau dans la particule en formation est proportionnel à la pression partielle de vapeur d'eau. Celle-ci étant abaissée dans les pores par la courbure de l'interface, la quantité et la vitesse de diffusion sont réduites. Le flux d'évaporation est limité et la particule peut contenir une humidité résiduelle importante avant sa sortie du sécheur.

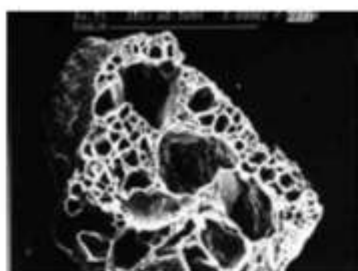
Lorsque le nombre de Knudsen est faible (typiquement < 1), la diffusion moléculaire est très ralentie par les chocs aux parois. Le flux d'évaporation est encore plus fortement réduit (Gomez François and Saleh Khashayar 2012).

Il convient donc d'amener l'eau présente à l'intérieur de la particule en formation à une température aussi élevée que possible afin de favoriser sa diffusion et donc le flux d'évaporation en surface du produit. Si l'augmentation de la vitesse de gaz ainsi que l'augmentation de sa température accroissent le transfert de chaleur et donc la température à l'intérieur de la particule en formation, cela peut aussi induire :

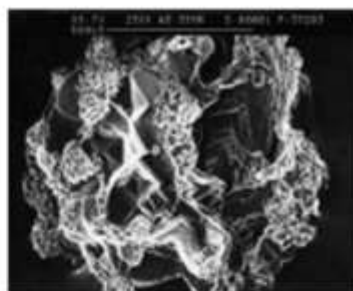
- La dégradation thermique des constituants de la particule en formation.
- La formation rapide d'un précipité de solutés à la surface des gouttes qui ralentit considérablement l'évaporation de l'eau contenue dans la particule.
- La formation rapide d'un précipité imperméable de solutés à la surface de la particule et sa rupture par surpression de vapeur d'eau dans la particule.

Ainsi, le mécanisme de séchage des gouttes par transfert couplé de chaleur et de matière dans un atomiseur-sécheur sont à l'origine de la difficulté à fabriquer des particules homogènes en géométrie, en structure et en humidité résiduelle. L'étude

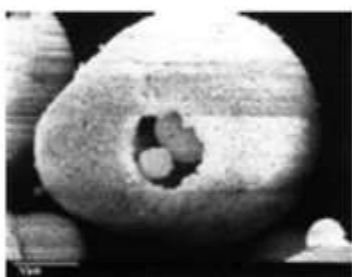
menée par Walton et al. (1999) a permis de visualiser différents types de particules obtenues au cours de processus d'atomisation-séchage.



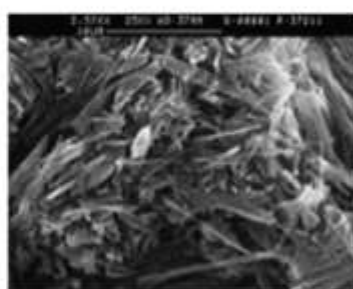
Sodium dodecyl sulphate. In. conc. 15% w/w, Drying temp. 200°C.



Sodium chloride. In. conc. 15% w/w, Drying temp. 70°C.



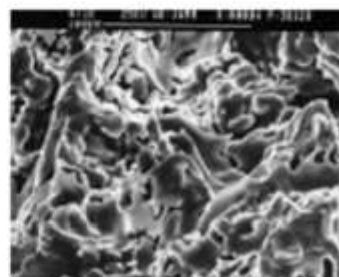
Lead chromate. Drying temp. 350°C.



Sodium benzoate. In. conc. 15% w/w, Drying Temp. 70°C.



Tri-sodium orthophosphate. Drying temp. 400°C.



Sodium formate. In. conc. 15% w/w, Drying Temp. 70°C.

Figure 41 : différents types de particules obtenues au cours de processus d'atomisation-séchage selon différentes conditions opératoires(Walton et al. 1999).

3.4. Conclusion

La difficulté de l'atomisation-séchage à conduire à la formation de particules homogènes en taille, en géométrie, en structure et en humidité résiduelle est principalement due aux mécanismes de formation des gouttes et aux mécanismes de séchages mis en jeu lors de la transformation d'une goutte en une particule solide. Même si de nombreuses améliorations ont été apportées par les fabricants d'équipements ainsi que par les études menées en milieu académique et industriel pour limiter l'impact de ces mécanismes sur l'hétérogénéité des lots de particules obtenues, le réglage des atomiseurs-sécheurs reste délicat et la production de lots de

poudre homogène reste un attribut qualité critique (Critical Quality Attribut au sens de la démarche Quality by Design) parfois difficile à satisfaire.

PARTIE 4 : Méthodes de fabrication de particules monodisperses et de structure homogène

Nous avons montré dans les chapitres précédents que l'origine de l'hétérogénéité en taille se trouve dans la polydispersité en taille des gouttes qui entrent dans la chambre de séchage. Il n'est donc pas surprenant que les études visant à obtenir des particules homogènes en taille à partir d'une solution de principe actif portent sur les procédés de fabrication des gouttes.

Plus particulièrement, l'étude de la littérature montre que deux voies ont été proposées pour maîtriser la taille des gouttes destinées à devenir des particules sèches. La première vise à mieux maîtriser la longueur d'onde des ondulations du jet liquide qui sont à l'origine de la rupture du jet (cf. partie 2) ; la production des gouttes est alors assurée par une buse à ultrasons produits à l'aide d'un système piézo-électrique. La deuxième voie consiste à fabriquer les gouttes une par une dans des systèmes dont la géométrie contraint les gouttes à être toutes identiques ; la production des gouttes est alors réalisée dans des micro-réacteurs.

Enfin, nous avons exploré une troisième voie qui n'a pas encore fait l'objet de publication. A travers une étude exploratoire, nous avons tenté de maîtriser à la fois la taille des gouttes et le processus de transfert couplé de chaleur et de matière en utilisant le phénomène de caléfaction. Ces travaux feront l'objet d'une brève analyse en fin de chapitre.

4.1. Lits d'air fluidisé équipés de buses ultrasoniques

4.1.1. Principe

La capacité des buses ultrasoniques à générer des nuages de gouttes à partir d'un jet continu de liquide repose sur la déformabilité des jets lorsqu'ils sont soumis à des contraintes surfaciques (cf. partie 2). Alors que les buses pneumatiques génèrent des contraintes parallèles à la direction de l'écoulement du jet (cf. partie 2), les buses

ultrasoniques génèrent des vibrations à très haute fréquence (20 à 10000 MHz) orientées perpendiculairement à la surface du liquide.

Brièvement, les vibrations entraînent la déformation du jet qui se met à onduler. Lorsque les vibrations atteignent une amplitude critique, le jet ondulant casse en produisant des gouttes dont le volume correspond au volume de liquide compris dans une ondulation. La taille des gouttes est très bien calibrée puisqu'elle est directement déterminée par la fréquence de vibration de l'orifice de la buse (Fu et al. 2011) (figures n°42 et 43).

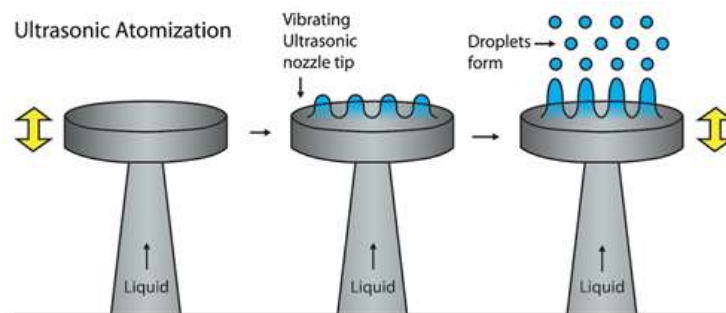


Figure 42 : schéma de fonctionnement d'une buse ultrasonique (Société Sono-Tek).

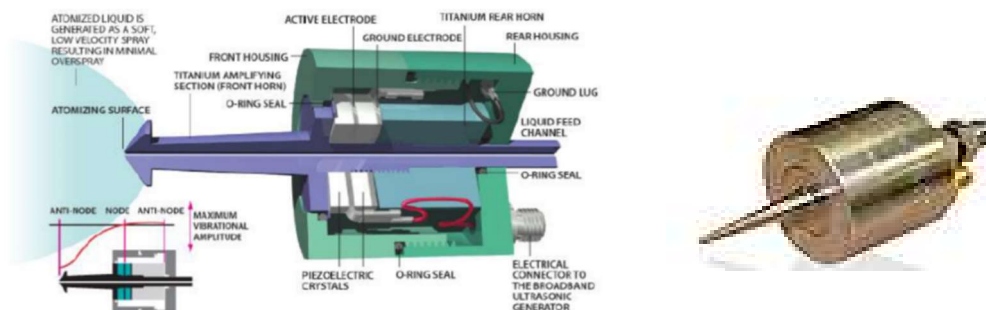


Figure 43 : schéma et photo d'une buse ultrasonique.

Sur le plan technique, les vibrations de la buse sont obtenues en utilisant l'effet piézo-électrique inverse découvert en 1881 (Lippmann 1881; Curie 1881). Cet effet consiste dans la déformation d'un matériau lorsque celui-ci est soumis à un champ électrique. Seuls certains matériaux comme le quartz subissent cet effet. Lorsque la déformation se produit à très haute fréquence, le matériau vibre également à très haute fréquence.

L'intérêt de ces buses est donc double : d'une part elles permettent de fabriquer des gouttes de taille très bien calibrée et d'autre part, elles ne nécessitent pas

d'accélérer le jet de liquide pour le casser. A l'inverse des buses pneumatiques, elles ne soumettent pas le produit à des surpressions ; elles sont donc particulièrement adaptées à la manipulation de produits biologiques qui se dégradent massivement en présence de contraintes de cisaillement.

4.1.2. Etudes expérimentales

En utilisant un tube en verre équipé d'un système piézoélectrique, Fu et al (2011) ont produit des trains de gouttes de taille très homogène comme le montrent les photos présentées dans la figure n°44.

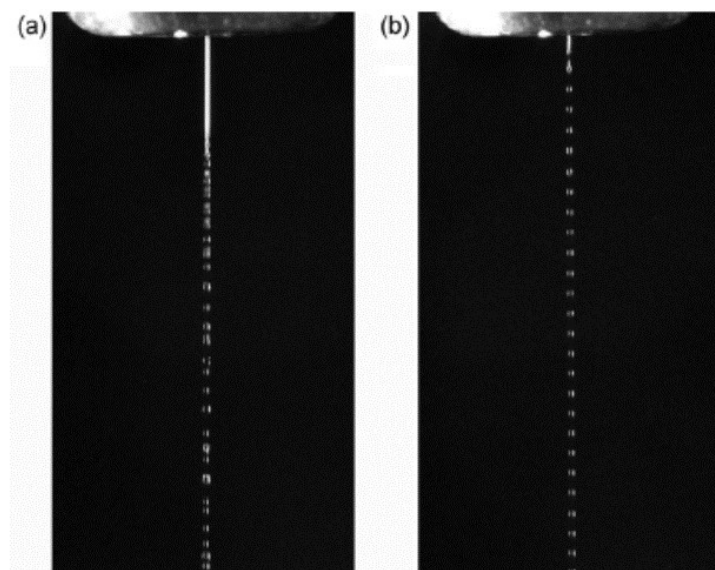


Figure 44 : génération de goutte sans le signal électrique (a) et avec (b), génération de goutte monodisperses dans le cas b (Fu et al. 2011).

De cette façon, l'atomisation-séchage a conduit à l'obtention de particules dont la polydispersité est très faible (figure n°44).

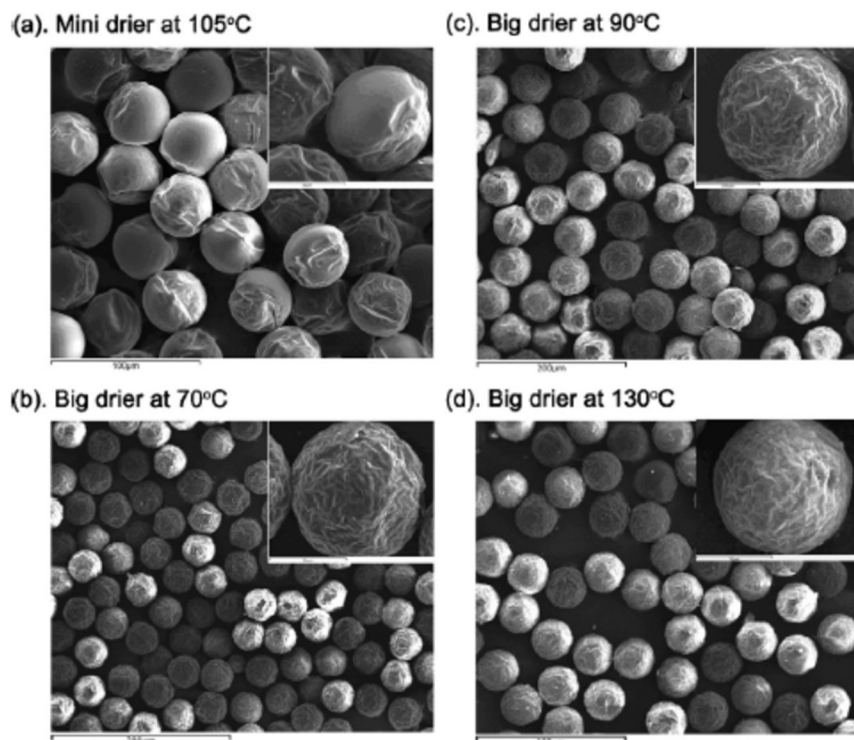


Figure 45 : photos des particules obtenues (Fu et al. 2011).

Les essais ont été réalisés sur deux sècheurs de taille différente: un mini dryer dont la hauteur de la chambre est de 98cm et un atomiseur-sécheur de taille plus importante et dont la hauteur de la chambre est de 3m (big dryer). Les auteurs veulent montrer ainsi que cette technologie peut être transposée à l'échelle industrielle. Toutefois, aucune information sur les rendements n'est disponible pour confirmer son applicabilité industrielle.

Tableau 5 : résultats des tailles de particules obtenues (Fu et al. 2011).

Drying conditions and particle properties of the spray-dried EGCG microparticles.				
Feed solution	Drying conditions		Particle properties	
	Drier	Set T_a (°C) ^a	D (μm)/($D \times h$) (μm) ^{b,c}	u (kg/kg) ^b (%)
1% EGCG (w/v)	Mini drier	95	$(32.48 \pm 0.48) \times (18.18 \pm 1.96)$	~7.4
	Mini drier	105	(30.24 ± 1.88)	~4.0
	Big drier	130	$(36.72 \pm 2.83) \times (20.35 \pm 1.58)$	~2.5
1% EGCG & 4% lactose (w/v)	Mini drier	105	43.39 ± 0.69	~10.9
	Big drier	70	55.95 ± 0.54	~9.0
		80	55.72 ± 0.98	~6.5
		90	54.99 ± 0.83	~6.5
		110	55.38 ± 0.79	~4.2
	130	54.89 ± 0.66	~3.9	

^a For mini drier, T_a was set by a PID controller to control the temperature of inlet air flow into the drier. For big drier, T_a was set by adjusting the outlet temperature of the four hot air guns.

^b D : particle diameter (μm); h : particle thickness (μm); u : particle moisture content (kg/kg).

^c Particle size was determined using SEM. For particles in a disc shape that cannot be considered a sphere, the diameter of the circular plane and the thickness of the particle were measured. The uncertainty shown was the standard deviation of at least 10 particles measured.

Il apparaît que la polydispersité en taille des particules obtenues est très faible puisque les tailles ne varient pas de plus de 3 μm par rapport à la taille moyenne. Il apparaît également que la taille des particules varie avec la composition du liquide d'alimentation, ce qui traduit l'effet de la viscosité sur la longueur d'onde des

oscillations du jet liquide. On peut noter aussi que les températures de séchage utilisées (70 et 130°C) sont assez faibles car le produit est thermosensible.

D'autres essais semblent confirmer l'intérêt des buses à ultrasons pour réduire la polydispersité en taille des particules. En effet, (Schafroth et al. 2011) réparent des microsphères de copolymère d'acide lactique et glycolique (PLGA) contenant soit de la cyclosporine A soit de la dexaméthasone à l'aide d'un nano spray dryer B-90 (Büchi). Ils considèrent que la polydispersité des particules obtenues est faible puisque le d_{50} des particules est de l'ordre de 1 μm et que le d_{90} est de 1,5 μm . La taille et la structure très poreuse de ces particules sont visibles dans la figure n°46.

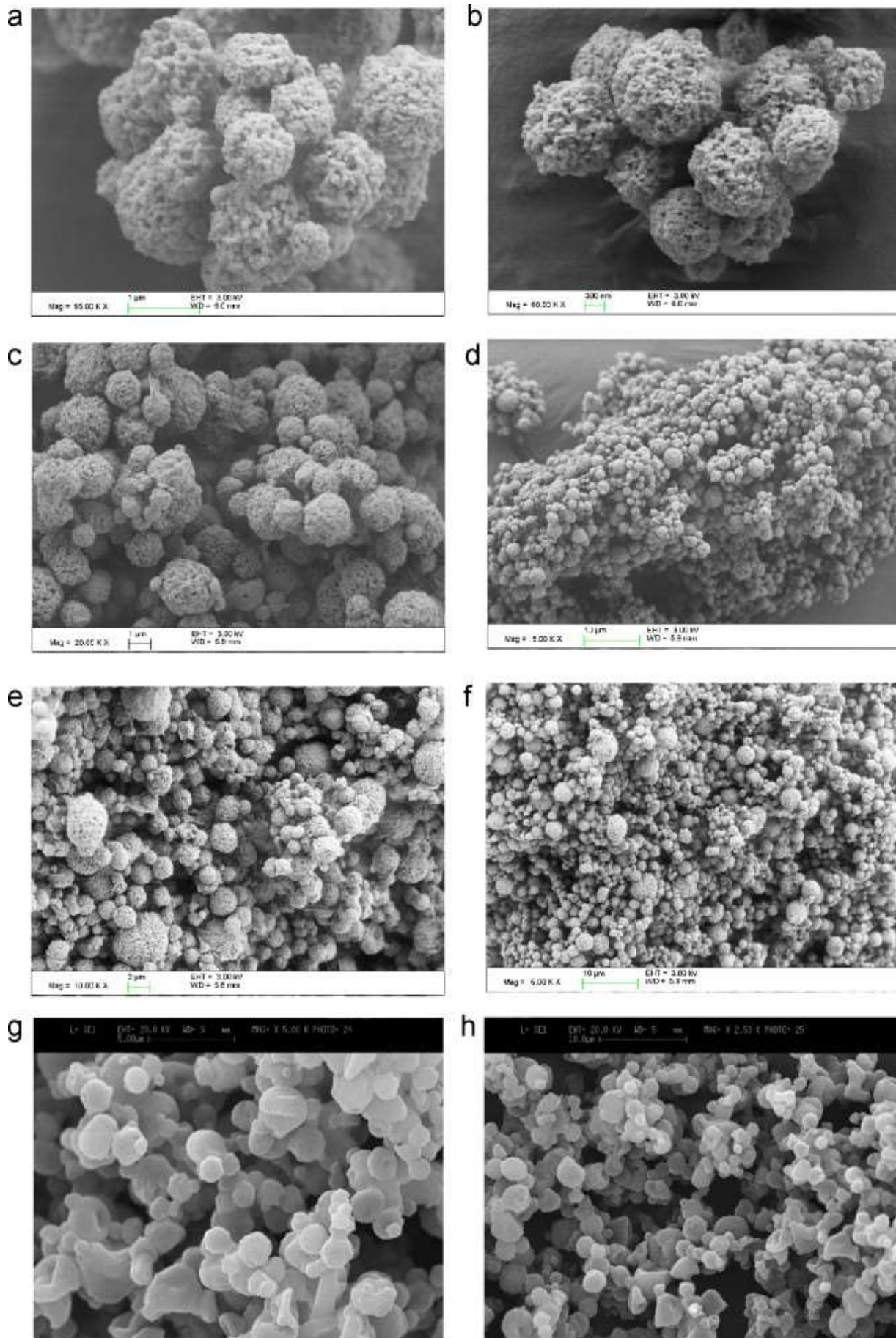


Figure 46 : particules de différentes compositions en PLGA obtenues par atomisation-séchage, dans les mêmes conditions opératoires.

Sur le plan industriel, il apparaît que la société BRACE GmbH propose un atomiseur-sécheur qui permet de fabriquer des microparticules « monodisperses ». Les exemples fournis dans la documentation de la société BRACE GmbH semblent confirmer la capacité des atomiseurs-sécheurs à générer des particules identiques en taille et en structure. On peut noter toutefois qu'aucune échelle de taille n'est fournie avec les photos ce qui ne permet pas de savoir dans quel domaine de taille ce procédé est utilisable. De plus, les exemples présentés notamment dans le brevet n°PCT/EP2012/050895 portent sur des liquides très concentrés en dérivés cellulosiques. On peut alors penser que la viscosité de ces liquides est très élevée et que les résultats seraient moins spectaculaires avec des solutions courantes moins visqueuses (Brandau 2002).

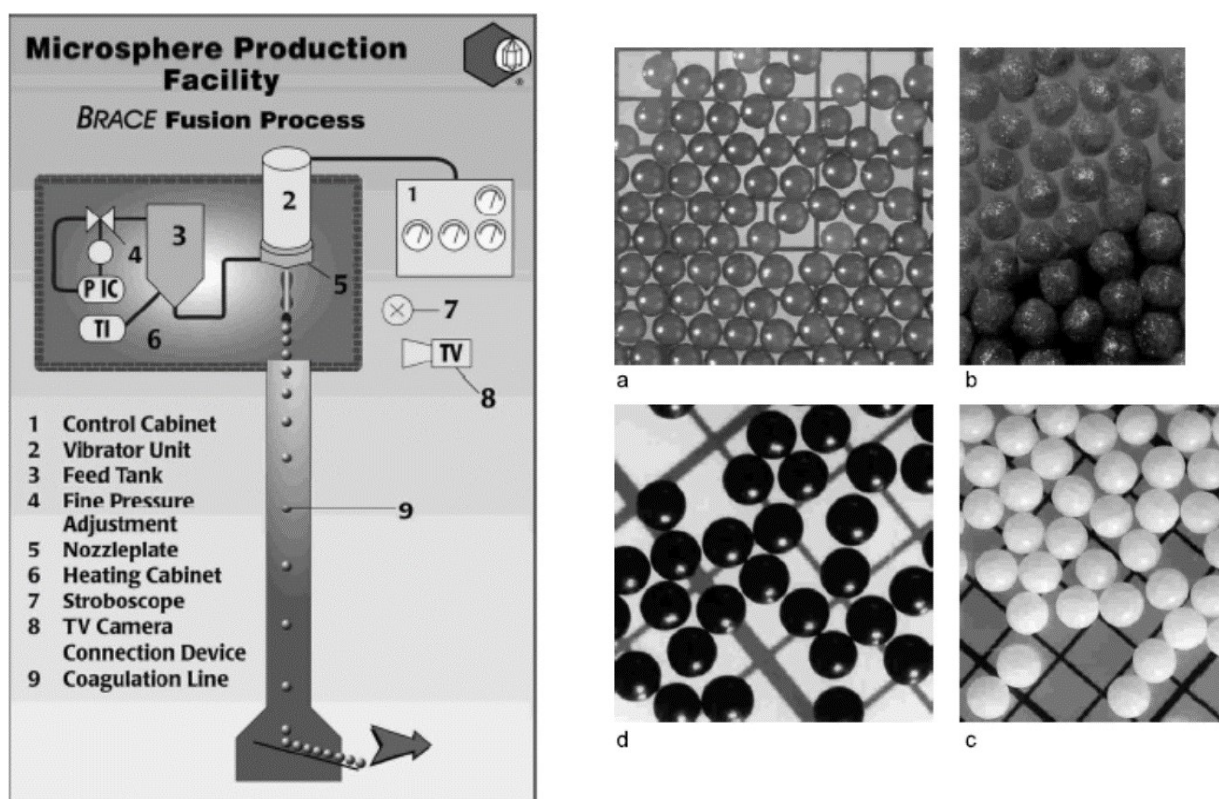


Figure 47 : schéma du process et photos des particules monodisperses obtenues (Brandau 2002).

Cependant, à l'inverse des études précédentes, une étude menée par Dimer et al. (2015) montre que les atomiseurs équipés de systèmes d'atomisation ultrasonores ne sont pas toujours en mesure de produire des particules monodisperses (figure. n°48). Les données fournies dans cet article ne permettent cependant pas d'attribuer la polydispersité aux buses d'atomisation ou aux autres conditions opératoires car seules les tailles des particules sont mesurées. La distribution de taille des gouttes

n'est pas mentionnée. Les performances aérodynamiques des particules obtenues les rendent néanmoins tout à fait intéressantes pour l'administration pulmonaire, comme en témoigne les valeurs des diamètres aérodynamiques présentées dans la figure n°48.

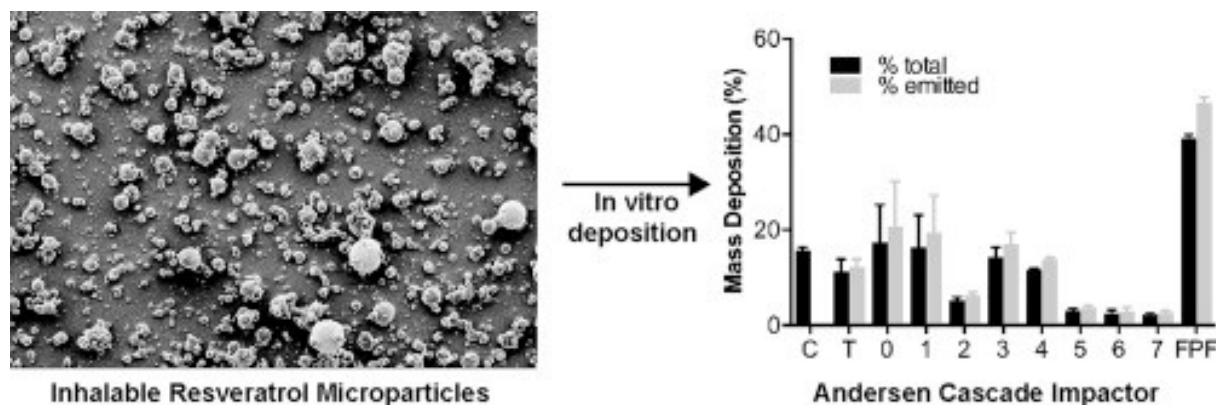


Figure 48 : microparticules de resveratrol obtenues par atomisation séchage en présence d'un atomiseur piézo-électrique (Dimer et al. 2015).

Le nombre d'études consacrées à la fabrication de particules pharmaceutiques à l'aide de buses à ultrasons reste cependant assez limité en raison principalement de l'incompatibilité de ces systèmes avec les exigences pharmaceutiques. En effet, la vibration des cellules piézo-électriques entraîne l'effritement de ces supports et donc la contamination des poudres par de fines particules de métaux. Ainsi, l'utilisation de ces systèmes en milieu pharmaceutique et à l'échelle industrielle reste contrainte par la nécessité d'assurer l'absence de contamination particulaire des poudres fabriquées.

4.2. Fabrication de particules monodisperses en micro-réacteur.

4.2.1. Principe

Un microréacteur est constitué d'un ensemble de micro-canaux connectés, de diamètre parfaitement calibrés, et contenus dans une matrice de verre ou de polymère et de taille variable (figure n°49). Les micro-canaux sont alimentés en liquide à des débits qui peuvent aller de quelques millilitres à quelques litres par heure (Aubin and Xuereb 2015).

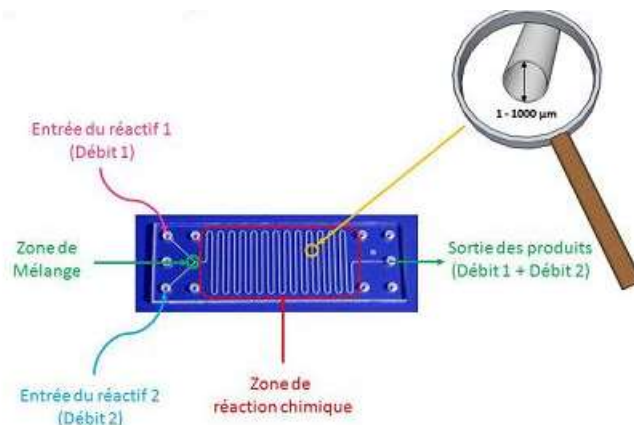


Figure 49 : principe du microréacteur (“Introduction À La Technologie Microréacteur”).

Lorsque deux liquides 1 et 2 non miscibles sont mélangés au niveau d'une connexion entre deux micro-canaux, le liquide 1 se fragmente pour former des gouttes qui s'écoulent dans le courant continu du fluide 2. Il se forme ainsi un train de gouttes individualisées dont la taille est directement déterminée par la taille des micro-canaux. La transformation de la goutte de liquide 2 en particule solide se produit alors soit par polymérisation des monomères contenus dans le liquide 2 soit par diffusion du liquide 2 vers le liquide 1 et précipitation des composés initialement dissouts dans le liquide 2.

4.2.2. Etudes expérimentales.

Un certain nombre d'études portant sur la synthèse de particules en micro-réacteur ont été réalisées au cours des dernières années (Aubin and Xuereb 2015; Zhang et al. 2010; Patil, Khairnar, and Naik 2015; Yun et al. 2009). Nous en détaillerons ici quelques-unes.

Ainsi, Yun and al. synthétisent des particules solides lipidiques après émulsification de la phase lipidique dans des micro-canaux. La diffusion du solvant des lipides dans la phase continue qui s'écoule dans le réacteur permet la solidification des lipides. L'écoulement est assuré soit par pompage soit par injection d'un courant gazeux qui pousse le train de gouttes (figure n° 50).

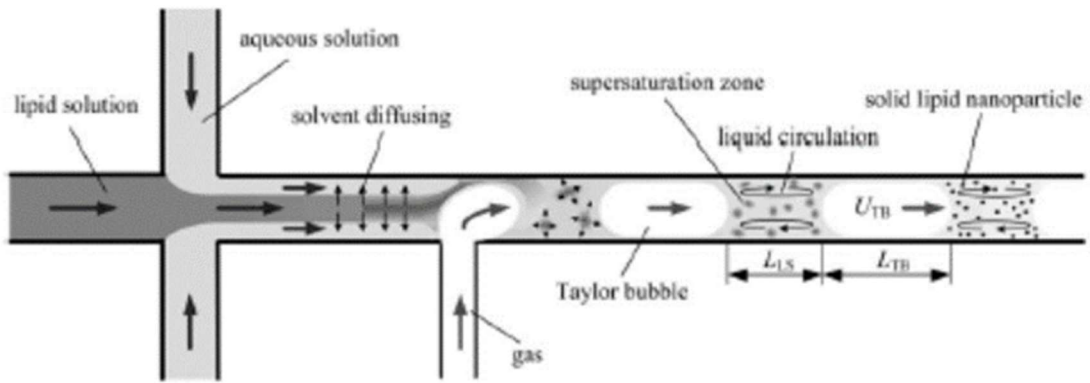


Figure 50 : schéma de la formation des SNLs dans un microréacteur (Yun et al. 2009).

Il apparaît que les particules obtenues sont quasi sphériques et sont considérées comme monodisperses (figure n°50).

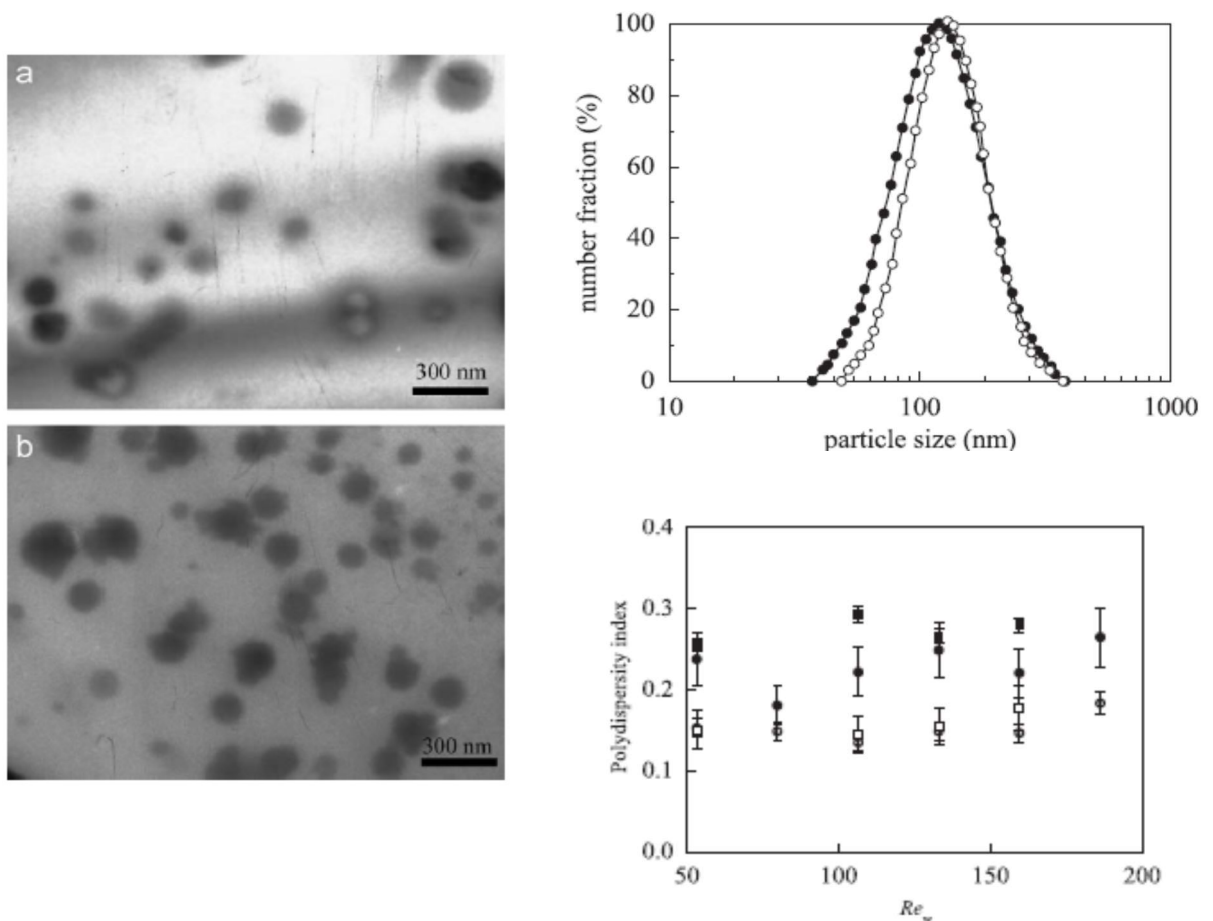


Figure 51 : photos, diagramme distributions de taille et indice de polydispersité des particules obtenues (Yun et al. 2009).

En effet, l'indice de polydispersité obtenu est faible (< 0.5), même si on constate sur la distribution de taille que des particules de 50 microns coexistent avec des particules de 150 microns.

De la même façon, Zhang et al. montrent qu'il est possible de synthétiser des particules colloïdales sphériques en microréacteur (figure n°52). Ces auteurs utilisent un microréacteur en Y pour fabriquer des particules d'atorvastatine calcique. Une solution méthanolique d'atorvastatine calcique (AC) (1) et mise au contact d'une solution d'isopropanol (2), les liquides étant amenés dans le réacteur à l'aide de deux pompes (3) distinctes (3).

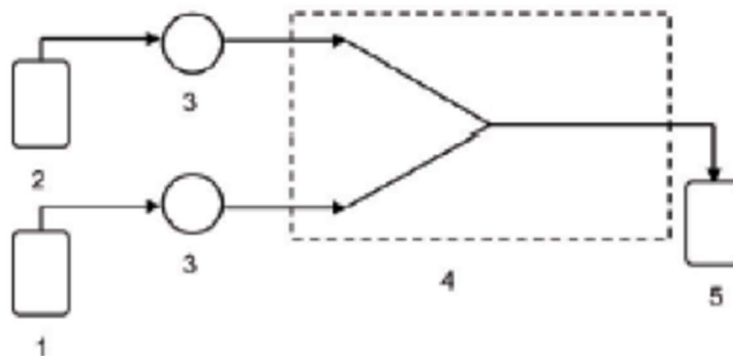


Figure 52 : schéma du microréacteur en Y (Zhang et al. 2010).

Comme le montre la figure n°53, les particules obtenues (b) sont plus sphériques que les particules actuellement commercialisées (a).

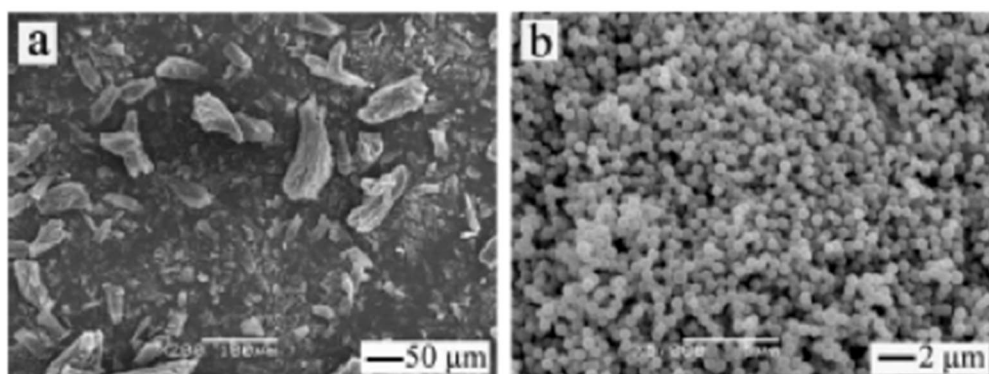


Figure 53 : comparaison des particules du produit commerciale et du produit synthétisé pendant l'expérience (Zhang et al. 2010).

La distribution de taille des particules semble relativement peu dispersée comme le montre la figure n°54.

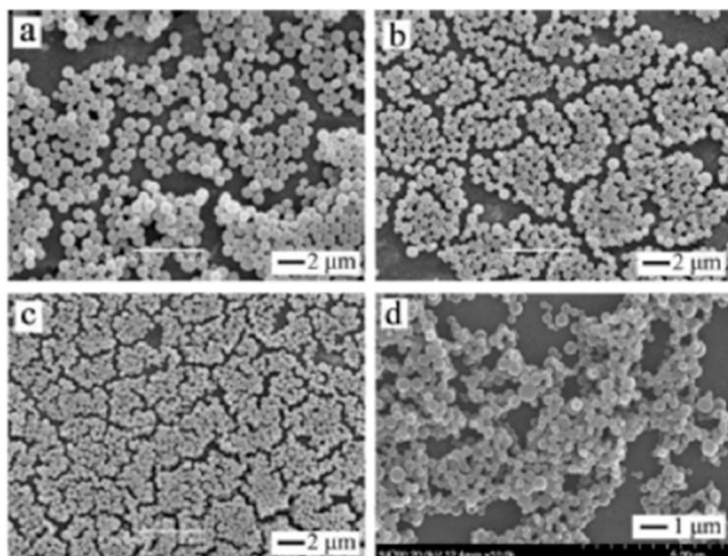


Figure 54 : images des microsphères préparée à différentes concentration AC (a) 30, (b) 40, (c) 50, (d) 60 mg/l . le débit d'isopropanol est de 80/2 mL/min (Zhang et al. 2010).

Il apparaît cependant que la taille moyenne n'est pas uniquement déterminée par le diamètre des micro-canaux (figure n° 55).

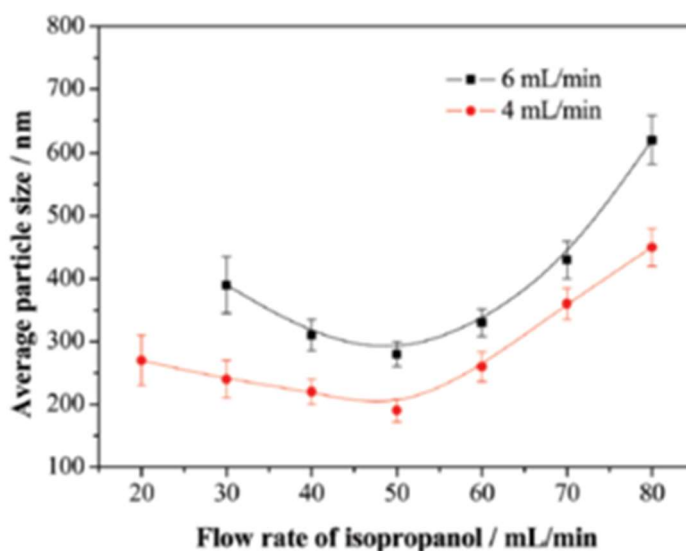


Figure 55 : variation de la taille des particules en fonction du débit d'isopropanol (Zhang et al. 2010).

En effet, la taille moyenne varie en fonction du débit en isopropanol. La taille minimale est obtenue pour un débit moyen, tandis que des débits faibles ou forts conduisent à des particules de taille plus importante. Plus précisément, la figure n°56 montre que c'est le débit total de liquide entrant dans le réacteur qui exerce une influence sur la taille des particules. En effet, lorsque le rapport des débits des deux phases est maintenu constant mais que le débit total augmente, la taille moyenne des particules augmente également.

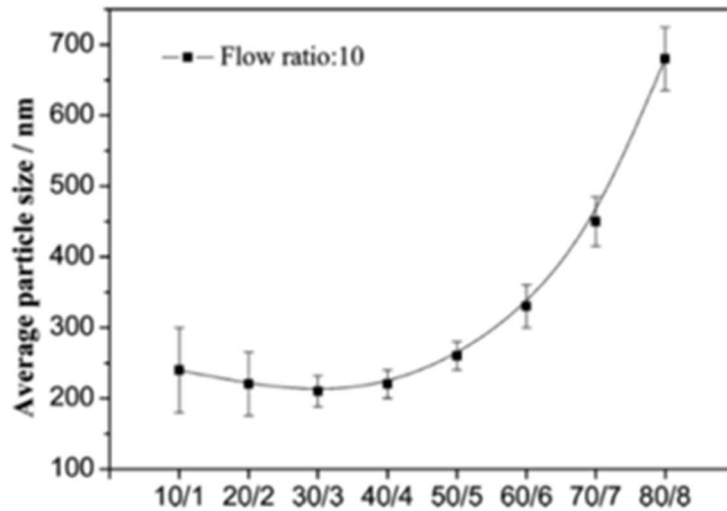


Figure 56 : variation de la taille de particule en fonction du ratio des débits (Zhang et al. 2010).

On peut décrire enfin la synthèse de nanoparticules de potassium de losartan (inhibiteur des récepteurs AT1 de l'angiotensine II) par Patil et al. (Patil, Khairnar, and Naik 2015). Ces auteurs montrent que les particules obtenues ont un diamètre moyen de 359 nm et que la distribution de taille est monomodale et très peu dispersée (figure n°57).

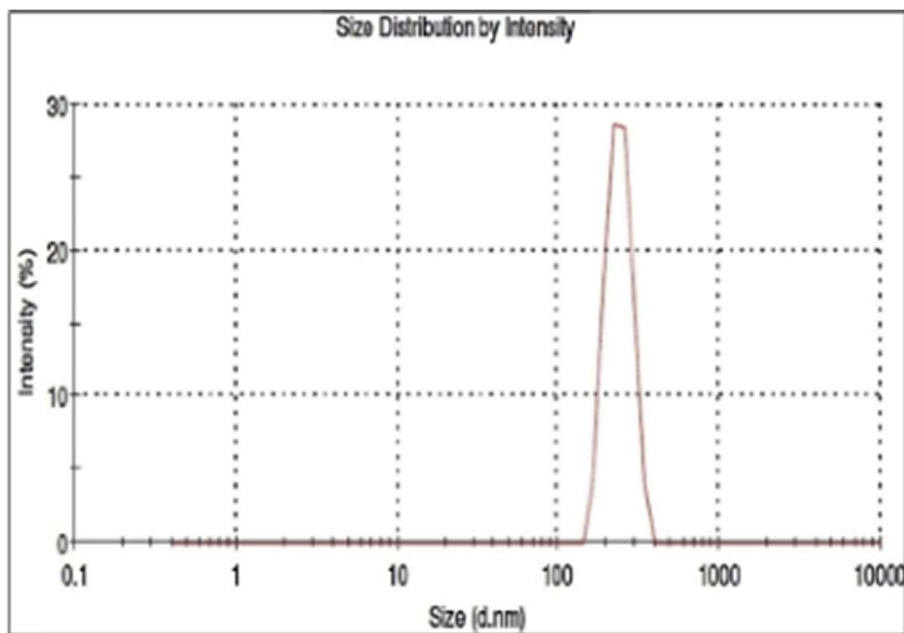


Figure 57 : fonction de distribution de taille des particules de losartan (Patil, Khairnar, and Naik 2015).

Ils montrent également par analyse au microscope électronique à balayage (MEB) que la structure des particules est bien sphérique.

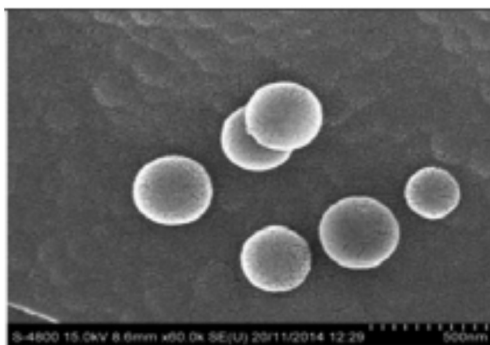


Figure 58 : observation au MEB des particules de losartan (Patil, Khairnar, and Naik 2015).

4.3. Fabrication de particules monodisperses par caléfaction

4.3.1. Fabrication de particules monodisperses par caléfaction

4.3.1.1. Définition et principes de la caléfaction

Définition

Le phénomène de caléfaction fut décrit pour la première fois en 1734 par Herman Boerhaave à Leiden. Il est aussi appelé « phénomène de Leidenfrost », du nom du médecin allemand Johann G. Leidenfrost qui y consacra une partie de ses travaux dans le courant du XVIII^{ième} siècle.

Lorsqu'une goutte d'eau est déposée sur une surface chaude, différents comportements peuvent être observés selon la température de la plaque. A température ambiante et inférieure à la température d'ébullition de l'eau, la goutte s'étale sur la plaque puis s'évapore plus ou moins rapidement selon la température de la plaque. La durée de vie de la goutte est de l'ordre de la minute. A une température proche de la température d'ébullition, la goutte bout instantanément sur la plaque et s'évapore en quelques millisecondes.

Cependant, à une température nettement supérieure à la température d'ébullition (environ 160°C pour l'eau), la goutte entre dans un nouvel état. Dans cet état, la goutte ne bout plus, est très mobile et ne s'étale pas sur la plaque. On parle de l'état de Leidenfrost ou de caléfaction.

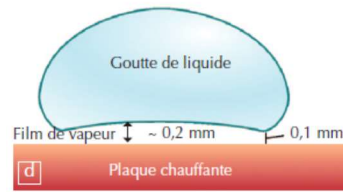
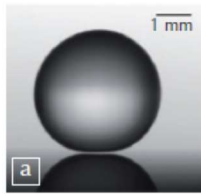


Figure 59 : Photographie et schéma d'une goutte en caléfaction montrant le film de vapeur sous-jacent (Darbois-texier et al., n.d.).

Lorsque la goutte est en caléfaction, un film de vapeur se forme entre la goutte et la plaque ; la goutte n'est alors plus en contact avec le substrat (Poggendorff 1841). Elle est partiellement isolée thermiquement et physiquement, ce qui explique à la fois sa longue durée de vie et sa grande mobilité.

On peut noter que ce phénomène n'est pas seulement observé avec de l'eau. Il se produit également avec d'autres liquides tels que l'acétone, le benzène, le méthanol. Il peut aussi être observé pour des solides en sublimation à température ambiante comme la carboglace mais aussi lorsqu'un solide très chaud est placé dans un bain liquide volatil. Un film de vapeur le couvre alors et l'isole du liquide environnant (figure n°60).



Figure 60 : Autres situations de caléfaction (a) bille d'acier plongée dans un bain de FC-72 et (b) morceau de carboglace qui peut léviter si son support est assez chaud (300°C) (Quéré 2013).

Température de Leidenfrost

La température à laquelle la goutte entre en caléfaction est appelée « température de Leidenfrost ». Elle correspond à la température à laquelle la durée de vie de la goutte est la plus longue. Elle dépend de nombreux paramètres.

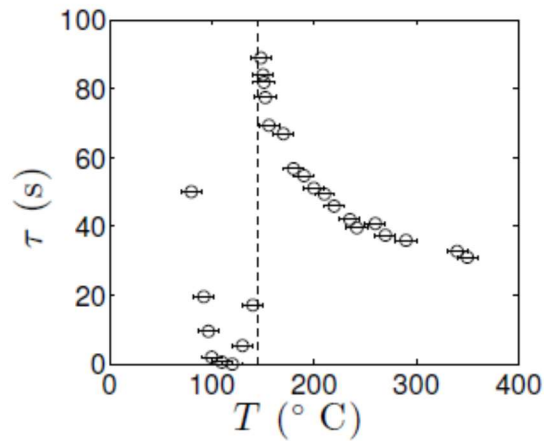


Figure 61 : Evolution du temps d'évaporation d'une goutte sur une plaque métallique lisse à la température T (Himbert-Bianche 2004).

Dans la figure n°61, la durée de vie de la goutte est représentée en fonction de la température de la plaque sur laquelle elle a été déposée. La température de Leidenfrost est de 150°C environ, puisque la durée de vie de la goutte est maximale à cette température.

Par ailleurs, un certain nombre d'études se sont attachées à prédire la température de Leidenfrost de différents liquides purs. Dans la publication de Bernardin and Mudawar (1999), les auteurs comparent les différentes théories utilisées dans ce but. Les différents modèles étudiés sont : l'instabilité hydrodynamique, la stabilité dynamique d'un liquide métastable, la stabilité cinétique d'un liquide métastable, les effets thermo-mécaniques et la mouillabilité.

Il ressort de cette étude comparée que la température du liquide avant caléfaction, la présence de gaz dissous dans le liquide, ou la rugosité de la plaque sur laquelle est déposée la goutte n'ont pas d'influence sur la température de caléfaction. Les propriétés thermiques de la plaque jouent un certain rôle mais la rugosité de la plaque semble avoir un effet majeur. Les auteurs concluent que les dépôts qui peuvent survenir sur une plaque au cours d'expériences de caléfaction augmentent cette rugosité et donc entraînent une augmentation de la température de Leidenfrost.

Tableau 6 : Les différents modèles comparés d'après la publication de J. D. Bernardin.

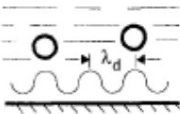
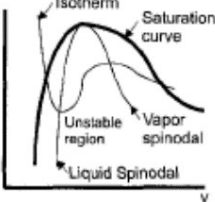
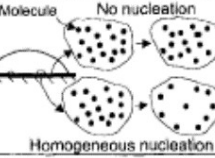
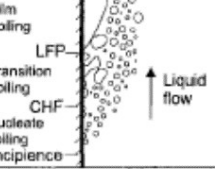

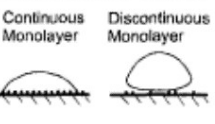
Model	Pictorial Description	Relevant Correlations
Hydrodynamic Instability		Most dangerous wavelength: $\lambda_d = 2\pi \left[\frac{3\sigma_f}{g(\rho_f - \rho_g)} \right]^{1/2}$
Metastable liquid-mechanical stability		Mechanical stability condition: $\left(\frac{\partial P}{\partial v} \right)_T = 0$ Spinodal or liquid superheat limit: (using Van der Waals eqn.) $T_{min} = 0.844 T_c$
Metastable liquid - kinetic stability		Homogeneous nucleation limit: $J = N_f \left(\frac{3\sigma}{\pi m} \right)^{3/2} \exp \left\{ \frac{-16\pi \sigma^3}{3k_g T_f [\eta P_{sat}(T_f) - P_f]^2} \right\}$ $\eta = \exp \left[\frac{v_f [P_f - P_{sat}(T_f)]}{R T_f} \right]$
Thermo-mechanical effect		Implicit energy balance for LFP: $h_g(T_g) - h_f(T_{LFP}) = 0.5 [v_g(T_g) - v_f(T_{LFP})] [P_{sat}(T_{LFP}) - P_{sat}(T_g)]$
Wettability - contact angle		Contact angle temperature dependence $\cos(\theta) = 1 + C(T_{\infty} - T)^{\frac{\alpha}{1-\alpha}}$
Wettability - surface adsorption		Monolayer molecular surface coverage temperature dependence: $\frac{\Gamma}{\Gamma_s} = \frac{\exp\left(\frac{Q_s}{RT_f}\right)}{\left(\frac{2\pi M R T_f}{Na P_{\infty}}\right)^{3/2} \Gamma_s + \exp\left(\frac{Q_s}{RT_f}\right)}$

Tableau 7 : Comparaison des variations des températures de Leidenfrost (°C) des modèles et des données expérimentales pour une plaque d'aluminium polie d'après la publication de J. D. Bernardin.

Fluid	Measured Leidenfrost temperature (°C)	Corrected liquid/solid interface Leidenfrost temperature (eqn. (3))	Berenson (1961) hydrodynamic model	Thermo-dynamic homogen. nucleation limit temperature	Kinetic homogen. nucleation limit temperature	Baumcister and Simon (1973) correlation	Schroeder-Richter and Bartsch (1990) thermo-mechanical model
Acetone	134	132	152	156	198	130	‡
Benzene	175	172	140	201	239	171	180
Water	170	162	152	273	310	156	221
FC-72	90	89	‡	106	144	102	116

‡ Fluid properties unavailable to evaluate model.

Forme et stabilité des gouttes en caléfaction

A. Biance discute dans ses travaux de thèse de la relation entre la forme des gouttes, la longueur capillaire κ^{-1} et la surface de la goutte en contact avec la plaque chauffante. Il suppose que la forme de la goutte est déterminée par un équilibre de pression entre la tension de surface et le poids de la goutte et montre que les gouttes peuvent prendre une forme sphérique dans certaines conditions. Les résultats confirment cette hypothèse. L'auteur montre notamment que des instabilités comme les cheminées (figure n°62) peuvent apparaître lorsque le rapport entre le rayon et la hauteur de la goutte devient trop important. Plus précisément, les déformations apparaissent lorsque $Rc \approx 1.92h$ (Rc est le rayon critique, h est l'épaisseur de la goutte).

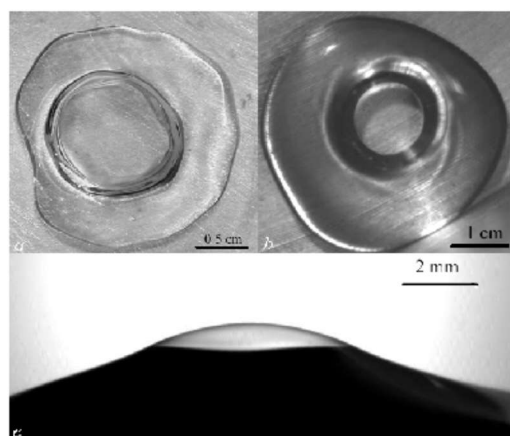


Figure 62: Photographies de gouttes avec présence d'une cheminée (Himbert-Biance 2004).

Déplacement des gouttes en caléfaction

L'absence de frottements des liquides caléfiés sur le support chauffant est une propriété qui peut être avantageusement exploitée lors de la synthèse de particules puisque cela doit permettre de faire glisser facilement les particules hors du support pour les récolter. Ce phénomène s'explique par la très faible viscosité de la vapeur qui s'intercale entre la goutte et le support lors de la caléfaction, rendant ainsi quasiment négligeable la dissipation énergétique lors d'un déplacement de la goutte.

Il s'avère de plus que la micro-structure de la surface du support a une influence sur ce phénomène. Ainsi, Dupeux et al. (2011) montrent qu'en utilisant une surface crénelée, la force de friction augmente d'un ordre de 100.

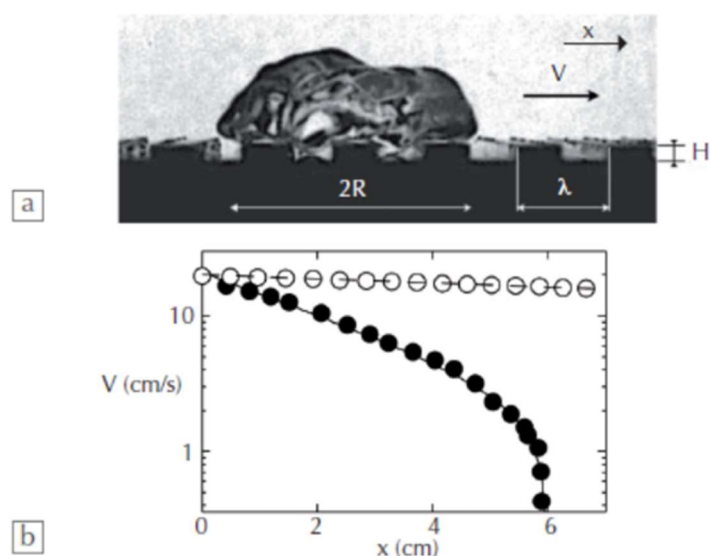


Figure 63 : Photographie goutte caléfiée d'éthanol avançant sur une surface crénelée chauffée à 450°C (Dupeux et al. 2011).

Comme le montre la figure n°63, la vitesse V de déplacement de l'une goutte en caléfaction décroît exponentiellement avec la distance parcourue (x) en cm (points noirs) jusqu'à s'arrêter brutalement. Tandis qu'une goutte posée sur une surface plane (point blancs) parcourt une distance plus importante (de l'ordre de plusieurs mètres) avant de ralentir significativement.

Par ailleurs, Linke et al. (2006) ont montré qu'un liquide posé en caléfaction sur un support couvert de dents asymétriques est autopropulsé dans la direction de la pente descendante des dents, ce qui peut permettre sa récupération.

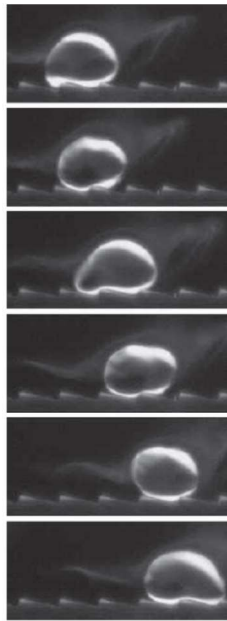


Figure 64 : Photographie du film de l'expérience (Linke et al. 2006).

Une autre possibilité visant à contrôler le déplacement des gouttes en caléfaction consisterait dans l'application d'un champ magnétique ou électrique. Mais les études menées par Celestini and Kirstetter (2012). montrent qu'une tension de 40V appliquée sur la goutte annule l'effet Leidenfrost et entraîne l'ébullition de la goutte (figure n°65).

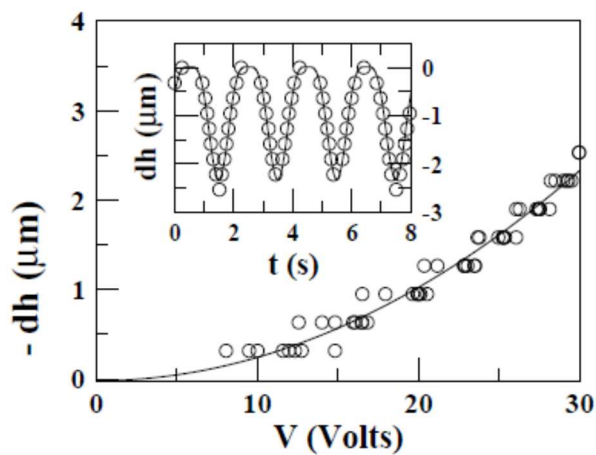


Figure 65 : Variations de l'épaisseur du film sous-jacent en fonction du voltage appliqué (Celestini and Kirstetter 2012).

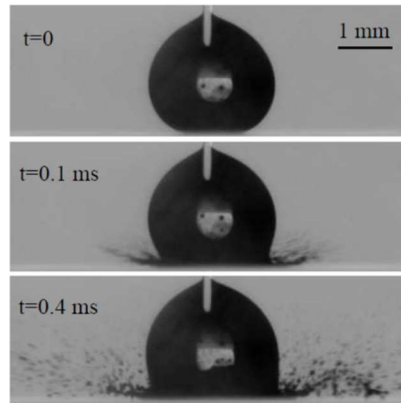


Figure 66 : Photographies d'une goutte en caléfaction sous un champ de 40 volts (Celestini and Kirstetter 2012)

Enfin, il a été montré qu'en plaçant une goutte en caléfaction dans un champ magnétique, (Piroird, Clanet, and Quéré 2012) on pouvait observer une déviation de la trajectoire de celle-ci (figure n°67). Selon la distance entre la goutte et l'aimant, la déviation est plus ou moins importante et peut aller jusqu'à la capture (photo d).

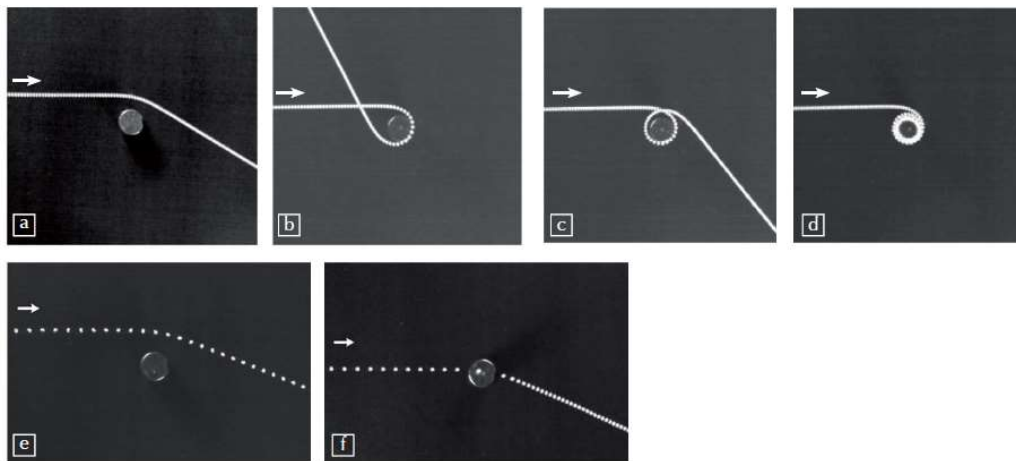


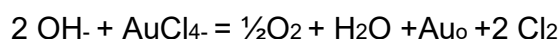
Figure 67: Chronophotographies, vues aériennes de goutte millimétriques d'oxygène liquide (blanc) passant sur un plateau de verre sous lequel est disposé un aimant de 1 cm de diamètre (Piroird, Clanet, and Quéré 2012).

4.3.2. Effet Leidenfrost et particules solides

L'utilisation de l'effet Leidenfrost dans le but de produire des particules solides de taille monodisperse a été très peu étudiée, comme le montre le nombre très restreint de travaux publiés à ce sujet. Parmi ces travaux, nous pouvons distinguer ceux qui portent sur la synthèse de particules par réaction chimique à partir de précurseurs et ceux qui portent sur la fabrication de particules par précipitation ou agglomération de particules primaires.

4.3.2.1. Synthèse de particules par réaction chimique

Dans ces études, la goutte est considérée comme un mini-réacteur où se déroule une réaction de synthèse chimique. Abdelaziz et al. ont ainsi synthétisé des nanoparticules d'or dans une goutte en caléfaction par réduction d'un précurseur, le tetrachloroaurate, selon la réaction suivante :



Contrairement à la réaction habituelle de réduction des sels d'or par le phosphore, la réaction qui conduit à la création de nanoparticules d'or dans ces gouttes en caléfaction ne nécessite pas d'ajout de réducteur. Dans ces conditions, il semble que les ions hydroxydes de l'eau jouent le rôle de catalyseur de la réaction de réduction. Cette réaction se manifeste par le changement de couleur de la solution qui correspond alors à la formation des particules. Les particules récupérées sont très fines puisque leur d90 est inférieur à 10nm, le diamètre moyen étant de 4 nm (Abdelaziz et al. 2013).

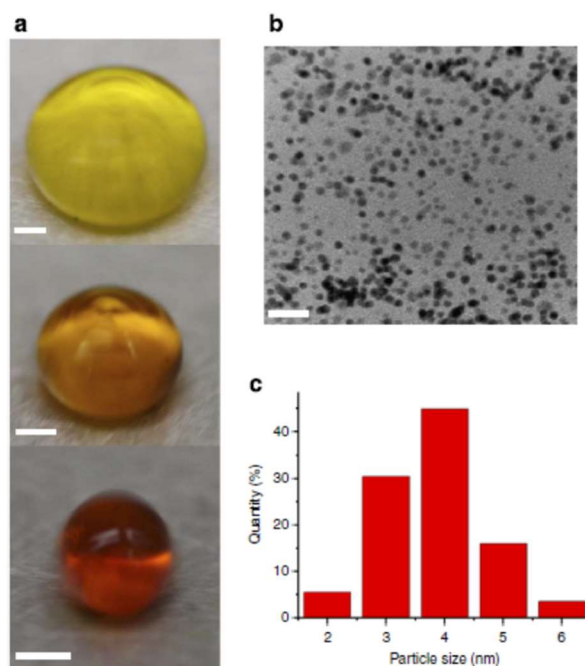


Figure 68 : réaction dans une goutte en caléfaction (a), photo de particules (b) et histogramme de distribution de taille des particules obtenues (c).

4.3.2.2. Fabrication de particules par précipitation

A ce jour, seuls les travaux publiés par Lintingre et al. (2015) décrivent la fabrication de nanoparticules par agrégation d'une solution colloïdale de zirconium

dans une goutte caléfiée. Alors que l'objectif de l'étude est d'étudier le mécanisme de séchage d'une suspension colloïdale, le système expérimental choisi renvoie à la caléfaction d'une solution colloïdale de zirconium. C'est donc indirectement que cette étude montre qu'il est possible d'agréger des particules colloïdales élémentaires pendant le séchage d'une goutte en caléfaction. Il apparaît de plus que la force ionique et la présence de polymère exerce une influence déterminante sur la structure des particules obtenues. La force ionique semble exercer son effet en modifiant le potentiel zeta des particules primaires colloïdales tandis que le polymère est utilisé en tant que stabilisant des particules primaires. Ces effets sont présentés dans les figures n°69 et 70 suivantes :

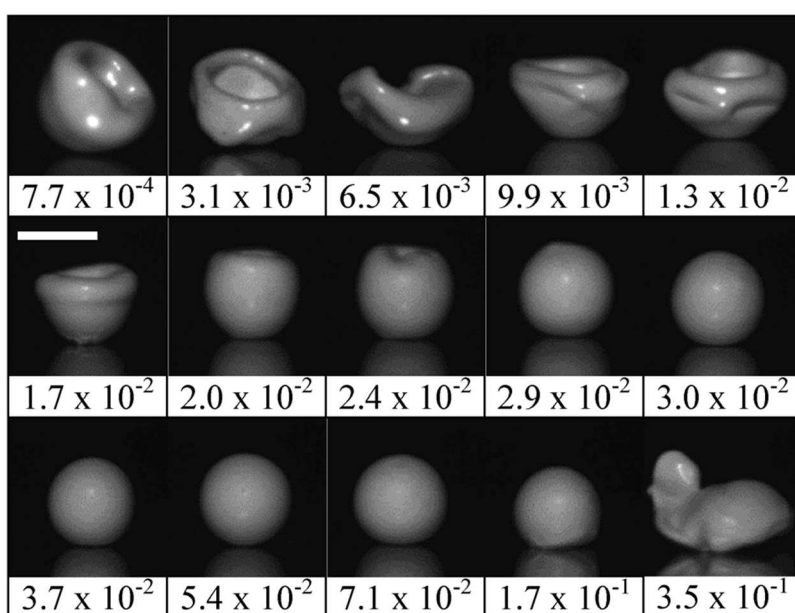


Figure 69 : particules de zirconium obtenues par séchage en caléfaction en présence de différentes concentrations en NaCl (mol.L⁻¹) (la longueur du trait d'échelle est de 1 mm).

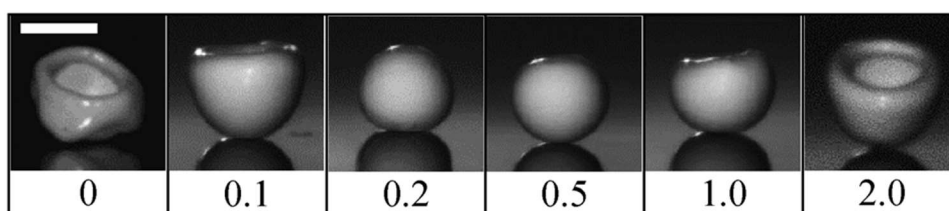


Figure 70 : particules de zirconium obtenues par séchage en caléfaction en présence de différentes concentrations en acide polyacrylique de masse molaire 50000 g.mol⁻¹. (la longueur du trait d'échelle est de 1 mm).

Il apparaît que le facteur principalement affecté par ces additifs est la forme des particules agrégées plutôt que leur taille qui reste très similaires autour de 1 mm.

4.3.3. Etude expérimentale.

4.3.3.1. Matériels

La cellulose microcristalline est un excipient largement utilisé en pharmacie et en cosmétique en raison de ses capacités à remplir différentes fonctions comme agent de délitement, liant, adsorbant, anti-agglomérant, opacifiant... Il est habituellement utilisé sous forme de poudre cristalline et sa structure est celle d'un polymère de D-glucose.

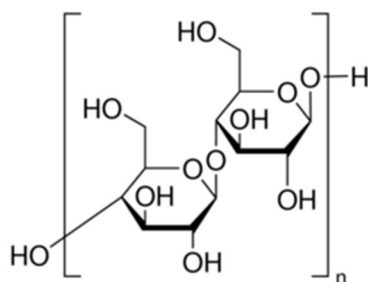


Figure 71 : formule développée d'un unité monomère de cellulose microcristalline.

Il est de plus connu que les propriétés de désagrégation et de dissolution des comprimés sont en partie déterminées par la taille et la structure de la poudre de cellulose microcristalline. Nous avons donc cherché à préparer des microgranules de cellulose microcristalline (Merck, 51 μ m, 0,6 mg.L⁻¹) par caléfaction en vue d'étudier leur aptitude à la compression et leur effet sur les propriétés de comprimés à base de cellulose.

Sous sa forme lévogyre pure, l'acide ascorbique est assimilé à la vitamine C.

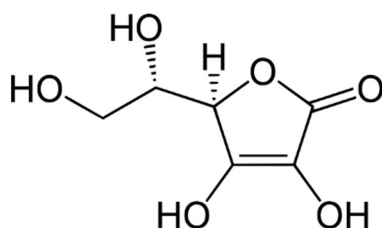


Figure 72 : formule développée de l'acide ascorbique.

Compte-tenu de la relative instabilité des formes solides contenant de la vitamine C, il nous a paru intéressant de tenter de préparer des microgranules de cellulose contenant de l'acide ascorbique en vue d'étudier leur aptitude à la compression et leur stabilité chimique dans le temps.

4.3.3.2. Méthodes

Des solutions aqueuses de cellulose microcristalline sont préparées à différentes concentrations comprises entre 10 et 60 g.L⁻¹. A ces concentrations, la cellulose forme dans l'eau un gel physique et la solution s'apparente alors à une solution colloïdale. Les solutions de mélange (cellulose microcristalline-acide ascorbique) sont préparées à des concentrations de 30 g.L⁻¹ en cellulose et à des concentrations en acide ascorbique comprises entre 0,015 et 0,045 g.L⁻¹. Toutes les solutions sont préparées à température ambiante (environ 20°C) et par simple agitation magnétique.

Une goutte de solution de tension superficielle $\sigma = 70.10^{-3} N.m^{-1}$, de masse volumique 1kg.L⁻¹ est déposée sur une plaque chauffée à une température égale à la température de caléfaction préalablement déterminée. Le volume de solution déposé est de 1 ml de telle sorte que le rayon de la goutte soit inférieur à la longueur capillaire K⁻¹. La goutte prend alors une forme sphérique. La plaque en aluminium est spécialement usinée pour que la goutte en caléfaction (et donc très mobile), ne puisse pas s'échapper de la plaque. Lorsque la goutte est évaporée et que la particule sèche est formée, elle est immédiatement écartée manuellement de la plaque et récoltée dans un contenant maintenu à température ambiante.

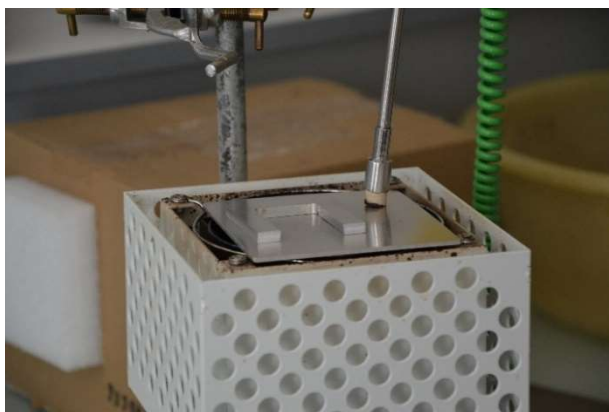


Figure 73 : Plaque chauffante et mesure de la température de caléfaction.

Les particules obtenues sont observées au microscope (microscope digital AM3113T, Dino-Lite, EU) et les images sont analysées à l'aide du logiciel Dino-Lite mobile.

4.3.3.3. Résultats

Les résultats obtenus montrent que la méthode par caléfaction permet de fabriquer des microgranules de forme relativement sphérique à partir d'une solution colloïdale de cellulose (figure n°74).



Figure 74 : Microgranule de cellulose obtenu par caléfaction d'une solution de cellulose microcristalline à 30 g.L⁻¹.

La forme des particules conserve en effet la forme de la goutte en caléfaction qui est par ailleurs déterminée par son volume. Le volume de solution déposé sur la plaque étant ici tel que le rayon de la goutte est inférieur à sa longueur capillaire κ^{-1} , ($\kappa^{-1} = \sqrt{\frac{\sigma}{\rho \cdot g}}$, $r < 2,5 \text{ mm}$) la goutte prend une forme sphérique.

D'autre part, il est intéressant de constater que la taille des microgranules est en partie déterminée par la concentration en cellulose dans la goutte. En effet, la figure n°75 montre que la taille des granules augmente avec la concentration en cellulose.

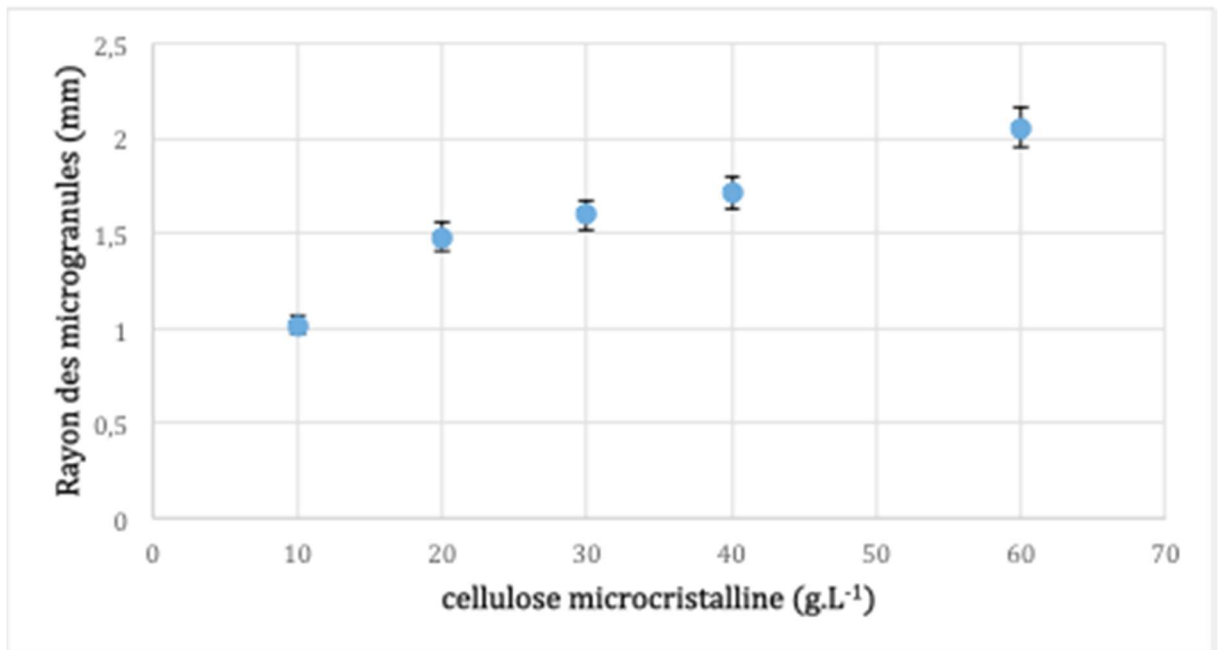


Figure 75 : taille des microgranules de cellulose obtenues par caléfaction d'une solution de cellulose microcristalline.

Cependant, la figure n°75 montre que l'ajout d'acide ascorbique à la cellulose ne semble pas avoir d'effet sur la taille des particules.

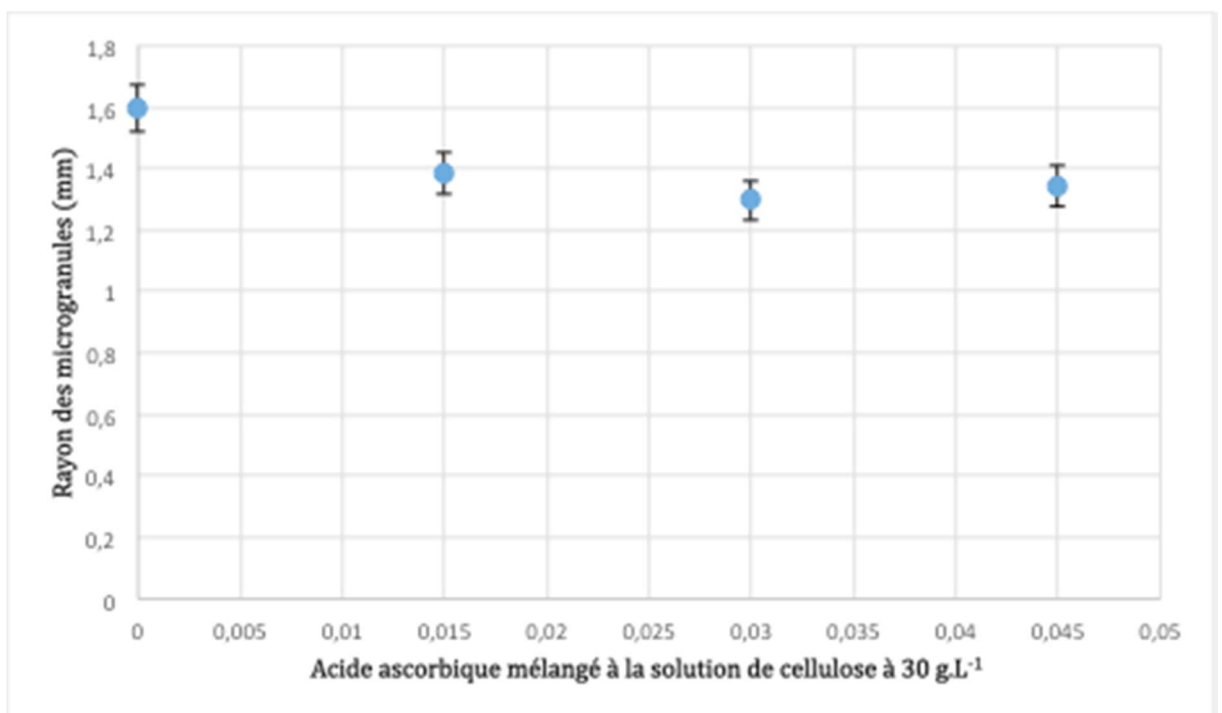


Figure 76 : taille des microgranules de cellulose obtenus par caléfaction d'une solution de cellulose microcristalline et d'acide ascorbique.

Enfin, les observations et les mesures de diamètres des granules montrent que la méthode par caléfaction permet effectivement de fabriquer des granules de taille très similaire. Une population de granules fabriquée par cette méthode pourrait donc

s'approcher d'une population monodispersée en taille, ce qui correspond à l'effet recherché.



Figure 77 : Population de microgranules de cellulose obtenus par caléfaction d'une solution de cellulose microcristalline et d'acide ascorbique.

4.3.4. Conclusion

Cette brève étude expérimentale a permis de montrer qu'il est possible de fabriquer des microgranules par caléfaction d'une solution de cellulose microcristalline associée ou non à de l'acide ascorbique. La taille des granules semble pouvoir être ajustée par la concentration en cellulose. La forme des granules dépend du volume de la goutte déposée. Si ce volume est tel que le rayon de la goutte est inférieur à sa longueur capillaire, la goutte est sphérique et cette forme est conservée tout au long du processus pour conduire à des granules sphériques. De plus, ce procédé devrait permettre la fabrication de populations de granules dont la distribution de taille peut être considérée comme monodispersée.

Conclusion

Nous avons montré à la fois l'importance et les inconvénients de la production de poudres par atomisation-séchage. La polydispersité en taille et l'hétérogénéité de morphologie sont apparues comme deux inconvénients majeurs puisqu'ils ont un impact potentiellement négatif sur l'opération de compression ainsi que sur les propriétés biopharmaceutiques des unités de prise.

Certains aménagements technologiques ont été proposés pour limiter la polydispersité en taille des poudres obtenues par atomisation-séchage. Cependant, ces aménagements se sont révélés très difficiles à rendre compatibles avec la productivité et la réglementation pharmaceutique nécessaires.

Nous avons donc mené une étude exploratoire visant à démontrer la faisabilité de la fabrication de particules sèches monodisperses et morphologiquement très homogènes. Cette étude repose sur l'utilisation du principe de caléfaction. Les essais ont été réalisés avec deux molécules modèles qui sont la cellulose microcristalline en tant qu'excipient et l'acide ascorbique en tant que principe actif. Les résultats obtenus montrent que cette technologie permet de fabriquer des granules sphériques, très homogènes en taille comme en morphologie et confirment l'intérêt de mener des études plus approfondies dans le cadre de la recherche de méthodes de fabrication de poudres très homogènes sur le plan des comportements mécaniques et biopharmaceutiques.

Bibliographie

- Abdelaziz, Ramzy, Duygu Disci-Zayed, Mehdi Keshavarz Hedayati, Jan-Hendrik Pöhls, Ahnaf Usman Zillohu, Burak Erkartal, Venkata Sai Kiran Chakravadhanula, Viola Duppel, Lorenz Kienle, and Mady Elbahri. 2013. "Green Chemistry and Nanofabrication in a Levitated Leidenfrost Drop." *Nature Communications* 4. Nature Publishing Group: 2400. doi:10.1038/ncomms3400.
- Aubin, Joelle, and Catherine Xuereb. 2015. "Spectrométrie de L'industrie Masse - Principe Microréacteurs Pour et Appareillage Microréacteurs Pour L'industrie."
- Barbosa, Joao Lucas, and Manfiedo Do Carmo. 1984. "Stability of Hypersurfaces with Constant Mean Curvature." *Math. Z* 185: 339–53.
http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/3787/1/1984_art_jlmbarbosa-stability.pdf.
- Belotti, Silvia, Alessandra Rossi, Paolo Colombo, Ruggero Bettini, Dimitrios Rekkas, Stavros Politis, Gaia Colombo, Anna Giulia Balducci, and Francesca Buttini. 2014. "Spray Dried Amikacin Powder for Inhalation in Cystic Fibrosis Patients: A Quality by Design Approach for Product Construction." *International Journal of Pharmaceutics*. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.05.055.
- Bernardin, J. D., and I. Mudawar. 1999. "The Leidenfrost Point: Experimental Study and Assessment of Existing Models." *Journal of Heat Transfer* 121 (4). American Society of Mechanical Engineers: 894. doi:10.1115/1.2826080.
- Beyer, Andreas, Lydia Radi, Holger Grohganz, Korbinian Löbmann, Thomas Rades, and Claudia S Leopold. 2016. "Preparation and Recrystallization Behavior of Spray-Dried Co-Amorphous Naproxen-Indomethacin." doi:10.1016/j.ejpb.2016.04.019.
- Brandau, Thorsten. 2002. "Preparation of Monodisperse Controlled Release Microcapsules." *International Journal of Pharmaceutics* 242 (1–2): 179–84. doi:10.1016/S0378-5173(02)00151-5.
- Celestini, Franck;, and Geoffroy Kirstetter. 2012. "Effect of an Electric Field on a Leidenfrost Droplet." *Soft Matter* 8: 5992–95. doi:10.1039/C2SM25656H.
- Curie, P, and M Curie. 1881. "Contractions et Dilatations Produites Par Des Tensions Electriques Dans Les Cristaux Hemiedres À Faces Inclénées." *Comptes Rendus de l'Académie Des Sciences XCIII*: p.1137.
- Darbois-texier, Baptiste, Guillaume Dupeux, Guillaume Lagubeau, Marie Le Merrer, Keyvan Piroird, Dan Soto, and Christophe Clanet. n.d. "La Caléfaction." *Reffet de La Physique N°37*: 12–16.
- Dimer, Frantiescoli A., Manoel Ortiz, Adriana R. Pohlmann, and Silvia S. Guterres. 2015.

- “Inhalable Resveratrol Microparticles Produced by Vibrational Atomization Spray Drying for Treating Pulmonary Arterial Hypertension.” *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 29 (October): 152–58. doi:10.1016/j.jddst.2015.07.008.
- Dombrowski, N, and W.R Johns. 1963. “The Aerodynamic Instability and Desintegration of Viscous Liquid Sheets.” *Chemical Engineering Science* 18: 230–42.
- Dupeux, Guillaume, Marie Le Merrer, Christophe Clanet, and David Quéré. 2011. “Trapping Leidenfrost Drops with Crenulations.” *Physical Review Letters* 107 (11): 1–4. doi:10.1103/PhysRevLett.107.114503.
- Elversson, Jessica, Anna Millqvist-Fureby, Göran Alderborn, and Ulla Elofsson. 2003. “Droplet and Particle Size Relationship and Shell Thickness of Inhalable Lactose Particles during Spray Drying.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92 (4): 900–910. doi:10.1002/jps.10352.
- Engineering, G E A Process. n.d. “GEA Niro Pharmaceutical GMP Spray Drying Facility Spray Drying Process Development and Contract Manufacturing.”
- Esposito, E, F Cervellati, E Menegatti, C Nastruzzi, and R Coretesi. 2002. “Spray Dried Eudragit Microparticles as Encapsulation Devices for Vitamin C.” *International Journal of Pharmaceutics* 242 (1–2): 329–34.
- Frazer, R.P, P Eisenklam, N Dombrowski, and D Hasson. 1962. “Drop Formation from Rapidly Moving Liquid Sheets.” *A.I.Ch.E Journal* 8: 672–80.
- Fu, Nan, Zihao Zhou, Tyson Byrne Jones, Timothy T Y Tan, Winston Duo Wu, Sean Xuqi Lin, Xiao Dong Chen, and Peggy P Y Chan. 2011. “Production of Monodisperse Epigallocatechin Gallate (EGCG) Microparticles by Spray Drying for High Antioxidant Activity Retention.” *International Journal of Pharmaceutics* 413 (1–2). Elsevier B.V.: 155–66. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.04.056.
- Gianfrancesco Alessandro. 2009. “Séchage Par Atomisation : Propriétés de Collage Des Particules En Relation Avec L’agglomération.” AgroParisTech.
- Glavas, Lidija, Karin Odelius, and Ann-Christine Albertsson. 2017. “Simultaneous Polymerization and Polypeptide Particle Production via Reactive Spray-Drying.” Accessed May 16. doi:10.1021/acs.biomac.6b00747.
- Gomez, François, and Khashayar Saleh. 2016. “Mise En Œuvre Des Poudres Séchage Par Atomisation. Procédé.” *Techniques de L’ingénieur Mise En Forme Des Médicaments* base docum (ref. article : j2257). <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/mise-en-uvre-des-poudres-j2257/>.

- Gomez François and Saleh Khashayar. 2012. "Mise En Forme Des Poudres Séchage Par Atomisation . Principes." *Technique de L'ingénieur J2256* (0): 30.
- Gonnissen, Y., J. P. Remon, and C. Vervaet. 2007. "Development of Directly Compressible Powders via Co-Spray Drying." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67 (1): 220–26. doi:10.1016/j.ejpb.2006.12.021.
- Gonnissen, Y., E. Verhoeven, E. Peeters, J. P. Remon, and C. Vervaet. 2008. "Coproducting via Spray Drying as a Formulation Platform to Improve the Compactability of Various Drugs." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 69 (1): 320–34. doi:10.1016/j.ejpb.2007.11.009.
- Gonnissen, Y, S I V Gonc, B G De Geest, J P Remon, and C Vervaet. 2008. "Process Design Applied to Optimise a Directly Compressible Powder Produced via a Continuous Manufacturing Process" 68: 760–70. doi:10.1016/j.ejpb.2007.09.007.
- Gretzinger, James, and W. R. Marshall. 1961. "Characteristics of Pneumatic Atomization." *AIChE Journal* 7 (2). American Institute of Chemical Engineers: 312–18. doi:10.1002/aic.690070229.
- Groom, Sascha, Gerhard Schaldach, Maria Ulmer, Peter Walzel, and Harald Berndt. 2005. "Adaptation of a New Pneumatic Nebulizer for Sample Introduction in ICP Spectrometry." *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 20 (3). The Royal Society of Chemistry: 169. doi:10.1039/b410772c.
- Gursoy, R Neslihan, and Simon Benita. 2017. "Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) for Improved Oral Delivery of Lipophilic Drugs." Accessed May 20. doi:10.1016/j.biopha.2004.02.001.
- Hartman, R.P.A., D.J. Brunner, D.M.A. Camelot, J.C.M. Marijnissen, and B. Scarlett. 2000. "Jet Break-up in Electrohydrodynamic Atomisation in the Cone-Jet Mode." *Journal of Aerosol Science* 31 (1): 65–95. doi:10.1016/S0021-8502(99)00034-8.
- Hede, Peter Dybdahl, Poul Bach, and Anker D. Jensen. 2008. "Two-Fluid Spray Atomisation and Pneumatic Nozzles for Fluid Bed Coating/agglomeration Purposes: A Review." *Chemical Engineering Science* 63 (14): 3821–42. doi:10.1016/j.ces.2008.04.014.
- Himbert-Biance, Anne-Laure. 2004. "Gouttes Inertiellles: De La Caléfaction À L'étalement." Paris VI. <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00009730/>.
- Hoang Thi, Thanh Huong, Sylvain Morel, Fatma Ayouni, and Marie Pierre Flament. 2012. "Development and Evaluation of Taste-Masked Drug for Paediatric Medicines - Application to Acetaminophen." *International Journal of Pharmaceutics* 434 (1–2). Elsevier B.V.: 235–42. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.047.

- Hou, Yanxian, Jingbo Shao, Qiang Fu, Jingru Li, Jin Sun, and Zhonggui He. 2017. "Spray-Dried Nanocrystals for a Highly Hydrophobic Drug: Increased Drug Loading, Enhanced Redispersity, and Improved Oral Bioavailability." *International Journal of Pharmaceutics* 516 (1): 372–79. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.11.043.
- "How Ultrasonic Nozzles Work - Sono-Tek Corporation." 2017. Accessed May 3. <http://www.sono-tek.com/how-ultrasonic-nozzles-work/>.
- Iskandar, Ferry, Leon Gradon, and Kikuo Okuyama. 2003. "Control of the Morphology of Nanostructured Particles Prepared by the Spray Drying of a Nanoparticle Sol." *Journal of Colloid and Interface Science* 265 (2): 296–303. doi:10.1016/S0021-9797(03)00519-8.
- Kim, K. Y., and W. R. Marshall. 1971. "Drop-Size Distributions from Pneumatic Atomizers." *AIChE Journal* 17 (3). American Institute of Chemical Engineers: 575–84. doi:10.1002/aic.690170318.
- Labouille, Carole. 2012. "Granulométrie et Exemples D'impacts En Fabrication." Université Lille 2.
- Lee, Sie Huey, Desmond Heng, Wai Kiong Ng, Hak Kim Chan, and Reginald B H Tan. 2011. "Nano Spray Drying: A Novel Method for Preparing Protein Nanoparticles for Protein Therapy." *International Journal of Pharmaceutics* 403 (1–2). Elsevier B.V.: 192–200. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.10.012.
- Lefebvre, AH. 1989. "Properties of Sprays." *Particle and Particle Systems Characterization* 6: 176–86.
- Linke, H., B. J. Alemán, L. D. Melling, M. J. Taormina, M. J. Francis, C. C. Dow-Hygelund, V. Narayanan, R. P. Taylor, and A. Stout. 2006. "Self-Propelled Leidenfrost Droplets." *Physical Review Letters* 96 (15): 2–5. doi:10.1103/PhysRevLett.96.154502.
- Lintingre, É., G. Ducouret, F. Lequeux, L. Olanier, T. Périé, L. Talini, S. Lyonnard, et al. 2015. "Controlling the Buckling Instability of Drying Droplets of Suspensions through Colloidal Interactions." *Soft Matter* 11 (18): 3660–65. doi:10.1039/C5SM00283D.
- Lippmann, G. 1881. "Principe de La Conservation de L'electricité , Ou Second Principe de La Théorie Des Phénomene Electriques." *J . Phys . Theor . Appl*, no. 1: 381–94. doi:10.1051/jphystap:0188100100038100>.
- Lorenzetto, G. E., and A. H. Lefebvre. 1977. "Measurements of Drop Size on a Plain-Jet Airblast Atomizer." *AIAA Journal* 15 (7): 1006–10. doi:10.2514/3.60742.
- Makai, Zsolt, János Bajdik, István Erös, and Klára Pintye-Hódi. 2008. "Evaluation of the Effects of Lactose on the Surface Properties of Alginate Coated Trandolapril Particles

Prepared by a Spray-Drying Method.” doi:10.1016/j.carbpol.2008.04.029.

Manniello, Michele Dario, Pasquale Del Gaudio, Amalia Porta, Rita Patrizia Aquino, and Paola Russo. 2016. “Aerodynamic Properties, Solubility and in Vitro Antibacterial Efficacy of Dry Powders Prepared by Spray Drying: Clarithromycin versus Its Hydrochloride Salt.” doi:10.1016/j.ejpb.2016.04.009.

Marchal-Heussler, Laurent. 2015. “Système Dispersés Solide-Liquide : Propriétés, Comportement et Fabrication. Caractérisation Géométrique Des Dispersions.” In .

Maury, Michael, Keith Murphy, Sandeep Kumar, Alexander Maurer, and Geoffrey Lee. 2005. “Spray-Drying of Proteins: Effects of Sorbitol and Trehalose on Aggregation and FT-IR Amide I Spectrum of an Immunoglobulin G.” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 59 (2): 251–61. doi:10.1016/j.ejpb.2004.07.010.

Maury, Michael, Keith Murphy, Sandeep Kumar, Lei Shi, and Geoffrey Lee. 2005. “Effects of Process Variables on the Powder Yield of Spray-Dried Trehalose on a Laboratory Spray-Dryer.” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 59 (3): 565–73. doi:10.1016/j.ejpb.2004.10.002.

Möbus, Katrin, Jürgen Siepmann, and Roland Bodmeier. 2012. “Zinc-Alginate Microparticles for Controlled Pulmonary Delivery of Proteins Prepared by Spray-Drying.” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 81 (1): 121–30. doi:10.1016/j.ejpb.2012.01.018.

Moebus, Katrin, Juergen Siepmann, and Roland Bodmeier. 2012. “Novel Preparation Techniques for Alginate-Poloxamer Microparticles Controlling Protein Release on Mucosal Surfaces.” *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 45 (3). Elsevier B.V.: 358–66. doi:10.1016/j.ejps.2011.12.004.

Mulhem, Basel, Gunther Schulte, and Udo Fritsching. 2006. “Solid-Liquid Separation in Suspension Atomization.” *Chemical Engineering Science* 61 (8): 2582–89. doi:10.1016/j.ces.2005.11.035.

Nandiyanto, Asep Bayu Dani, and Kikuo Okuyama. 2011. “Progress in Developing Spray-Drying Methods for the Production of Controlled Morphology Particles: From the Nanometer to Submicrometer Size Ranges.” *Advanced Powder Technology* 22 (1). The Society of Powder Technology Japan: 1–19. doi:10.1016/j.appt.2010.09.011.

Nguyen, Duc Quang. 2014. “Etude Comparative Expérimentale Des Opérations D’atomisation et D’autovaporisation : Application À La Gomme Arabique et Au Soja.” Université de La Rochelle.

Nukiyama, S, and Y Tanasawa. 1940. “An Experiment on Atomisation of Liquid - the Effect of Properties of Liquid on the Same Size Drop.” *Transaction of the Society Mechanical*

Engineers, Japan (JSME Journal) 22 (6): 7–15.

Ozeki, Tetsuya, Yoshihito Kano, Norimitsu Takahashi, Tatsuaki Tagami, and Hiroaki Okada. 2012. "Improved Bioavailability of a Water-Insoluble Drug by Inhalation of Drug-Containing Maltosyl- β -Cyclodextrin Microspheres Using a Four-Fluid Nozzle Spray Drier." *AAPS PharmSciTech* 13 (4): 1130–37. doi:10.1208/s12249-012-9826-z.

Patil, Pritam, Gokul Khairnar, and Jitendra Naik. 2015. "Chemical Engineering Research and Design Preparation and Statistical Optimization of Losartan Potassium Loaded Nanoparticles Using Box Behnken Factorial Design : Microreactor Precipitation." *Chemical Engineering Research and Design* 104. Institution of Chemical Engineers: 98–109. doi:10.1016/j.cherd.2015.07.021.

Paudel, Amrit, Zelalem Ayenew Worku, Joke Meeus, Sandra Guns, and Guy Van Den Mooter. 2013. "Manufacturing of Solid Dispersions of Poorly Water Soluble Drugs by Spray Drying: Formulation and Process Considerations." *International Journal of Pharmaceutics* 453 (1). Elsevier B.V.: 253–84. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.07.015.

PENHOAT, Mael. n.d. "Introduction À La Technologie Microréacteur."
<https://sites.google.com/site/maelpenhoathomepage/introduction-a-la-technologie-microreacteur>.

Pharmacopée Européenne 9 Eme Édition .

Pilarska, Agnieszka, Ewa Markiewicz, Filip Ciesielczyk, and Teofil Jesionowski. 2011. "The Influence of Spray Drying on the Dispersive and Physicochemical Properties of Magnesium Oxide." *Drying Technology* 29 (10): 1210–18.
doi:10.1080/07373937.2011.579698.

Piroird, Keyvan, Christophe Clanet, and David Quéré. 2012. "Magnetic Control of Leidenfrost Drops." *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 85 (5): 10–13. doi:10.1103/PhysRevE.85.056311.

Poggendorff, C. 1841. *Ann. Phys.*, 52: 497.

Quéré, David. 2013. "Leidenfrost Dynamics." *Annual Review of Fluid Mechanics* 45 (1): 197–215. doi:10.1146/annurev-fluid-011212-140709.

Rayleigh, Lord. 1879. "On The Instability Of Jets." In *Proceedings of the London Mathematical Society*, s1-10:4–13. Oxford University Press. doi:10.1112/plms/s1-10.1.4.

Rizkalla, A. A., and A. H. Lefebvre. 1975. "The Influence of Air and Liquid Properties on Airblast Atomization." *Journal of Fluids Engineering* 97 (3). American Society of Mechanical Engineers: 316. doi:10.1115/1.3447309.

Rode, Sabine. 2016. "Opération de l'air humide et procédé de séchage." In

- Rodrigues, Miguel A., Lara Figueiredo, Luís Padrela, Ana Cadete, João Tiago, Henrique A. Matos, Edmundo Gomes De Azevedo, Helena F. Florindo, Lídia M D Gonçalves, and António J. Almeida. 2012. "Development of a Novel Mucosal Vaccine against Strangles by Supercritical Enhanced Atomization Spray-Drying of Streptococcus Equi Extracts and Evaluation in a Mouse Model." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 82 (2). Elsevier B.V.: 392–400. doi:10.1016/j.ejpb.2012.07.005.
- Sahoo, Nanda Gopal, Ali Abbas, Zaher Judeh, Chang Ming Li, and Kah-Hay Yuen. 2009. "Solubility Enhancement of a Poorly Water-Soluble Anti-Malarial Drug: Experimental Design and Use of a Modified Multifluid Nozzle Pilot Spray Drier." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98 (1). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company: 281–96. doi:10.1002/jps.21399.
- Saluja, V., J. P. Amorij, J. C. Kapteyn, A. H. de Boer, H. W. Frijlink, and W. L J Hinrichs. 2010. "A Comparison between Spray Drying and Spray Freeze Drying to Produce an Influenza Subunit Vaccine Powder for Inhalation." *Journal of Controlled Release* 144 (2). Elsevier B.V.: 127–33. doi:10.1016/j.jconrel.2010.02.025.
- Sander, Aleksandra, and Tomislav Penović. 2014. "Droplet Size Distribution Obtained by Atomization with Two-Fluid Nozzles in a Spray Dryer." *Chemical Engineering and Technology* 37 (12): 2073–84. doi:10.1002/ceat.201400185.
- Schafroth, Nina, Cordin Arpagaus, Umesh Y Jadhav, Sushil Makne, and Dennis Douroumis. 2011. "Nano and Microparticle Engineering of Water Insoluble Drugs Using a Novel Spray-Drying Process." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 90: 8–15. doi:10.1016/j.colsurfb.2011.09.038.
- Schlick, R.J. 2006. *Spray Technology Reference Guide : Understanding Drop Size, Spray Analysis and Research Services*.
- Shendge, Raosaheb S., and Fahim J. Sayyad. 2013. "Formulation Development and Evaluation of Colonic Drug Delivery System of Budesonide Microspheres by Using Spray Drying Technique." *Journal of Pharmacy Research* 6 (4). Elsevier Ltd: 456–61. doi:10.1016/j.jopr.2013.04.016.
- Sollohub, Krzysztof, and Krzysztof Cal. 2010. "Spray Drying Technique: II. Current Applications in Pharmaceutical Technology." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (2). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company: 587–97. doi:10.1002/jps.21963.
- Takeuchi, Hirofumi, Takehiko Yasuji, Tomoaki Hino, Hiromitsu Yamamoto, and Yoshiaki Kawashima. 1998. "Spray-Dried Composite Particles of Lactose and Sodium Alginate for Direct Tableting and Controlled Releasing." *International Journal of Pharmaceutics* 174 (1–2): 91–100. doi:10.1016/S0378-5173(98)00248-8.

- Thi, Thanh Huong Hoang, Florence Danède, Marc Descamps, and Marie Pierre Flament. 2008. "Comparison of Physical and Inhalation Properties of Spray-Dried and Micronized Terbutaline Sulphate." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 70 (1): 380–88. doi:10.1016/j.ejpb.2008.04.002.
- Thi, Thanh Huong Hoang, Mohamed Lemdani, and Marie Pierre Flament. 2013. "Optimizing the Taste-Masked Formulation of Acetaminophen Using Sodium Caseinate and Lecithin by Experimental Design." *International Journal of Pharmaceutics* 453 (2). Elsevier B.V.: 408–15. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.05.026.
- Thomas, Gérard, and Olivier Bonnefoy. 2012. *GÉNIE DES PROCÉDÉS - Poudres et Mélanges Granulaires - Modélisation, Propriété, Procédés*.
- Vasconcelos, Teófilo, Bruno Sarmento, and Paulo Costa. 2007. "Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs." *Drug Discovery Today* 12 (23–24): 1068–75. doi:10.1016/j.drudis.2007.09.005.
- Vehring, Reinhard. 2008. "Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying." *Pharmaceutical Research* 25 (5): 999–1022. doi:10.1007/s11095-007-9475-1.
- Walton, D.E., C.J. Mumford, J.C. Craig, and R.P. Konstance. 1999. "The Morphology of Spray-Dried Particles." *Chemical Engineering Research and Design* 77 (5). Longman Scientific and Technical UK: 442–60. doi:10.1205/026387699526296.
- Walzel, P. 1993. "Liquid Atomisation." *International Chemical Engineering*. 33:1. American Institute of Chemical Engineers. <https://www.osti.gov/scitech/biblio/6387221>.
- Wong, S. M., I. W. Kellaway, and S. Murdan. 2006. "Enhancement of the Dissolution Rate and Oral Absorption of a Poorly Water Soluble Drug by Formation of Surfactant-Containing Microparticles." *International Journal of Pharmaceutics* 317 (1): 61–68. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.03.001.
- Yun, Junxian, Songhong Zhang, Shaochuan Shen, Zhuo Chen, Kejian Yao, and Jizhong Chen. 2009. "Continuous Production of Solid Lipid Nanoparticles by Liquid Flow-Focusing and Gas Displacing Method in Microchannels." *Chemical Engineering Science* 64 (19). Elsevier: 4115–22. doi:10.1016/j.ces.2009.06.047.
- Zhang, Hai-xia, Jie-xin Wang, Lei Shao, and Jian-feng Chen. 2010. "Microfluidic Fabrication of Monodispersed Pharmaceutical Colloidal Spheres of Atorvastatin Calcium with Tunable Sizes," 4156–61.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : DUBOIS
Prénom : Claire

Titre de la thèse : La caléfaction : une alternative à l'atomisation séchage.

Mots-clés : atomisation séchage, polydispersité, caléfaction, granulométrie

Résumé : L'atomisation séchage permet de produire des poudres fines. C'est actuellement la méthode de référence dans l'industrie pharmaceutique pour produire des microparticules. C'est un procédé qui permet de d'obtenir des particules de formes régulières et sphériques et une granulométrie resserrée. La granulométrie d'une poudre sèche a une importance capitale dans les procédés pharmaceutiques. Une poudre ayant une granulométrie dispersée est dite polydisperse. La polydispersité peut être problématique pour la formulation de formes sèches car des particules de diamètres différents peuvent entraîner des comportements différents au sein d'une même population. La polydispersité prend son origine dans le procédé même de fabrication de la poudre. Face à cela de nouvelles méthodes ont vu le jour pour produire de la poudre monodisperse. L'étude expérimentale menée sur la caléfaction a permis de montrer qu'il est possible de fabriquer des microgranules par caléfaction d'une solution de cellulose microcristalline associée ou non à de l'acide ascorbique. Ce procédé devrait permettre la fabrication de populations de granules dont la distribution de taille peut être considérée comme monodispersée.

Membres du jury :

Président : SIEPMANN Florence, Professeur des Universités, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : MARCHAL-HEUSSLER Laurent, Professeur des Universités, Ecole Nationale des Industries Chimiques, Université de Lorraine, Nancy

Membre(s) extérieur(s) : ROQUES-CARMES Thibault, Maître de Conférences, Ecole Nationale des Industries Chimiques, Université de Lorraine, Nancy