

La pulvérisation
– UE 11: –Pharmacotechnie et pharmacie galénique

<i>Semaine</i> : n°4 (du 28/09/15 au 02/10/2015) <i>Date</i> : 29/09/2015	<i>Heure</i> : de 8h00 à 9h00	<i>Professeur</i> : Pr. Gayot
<i>Binôme</i> : n°64	<i>Correcteur</i> : n°66	
<i>Remarques du professeur</i> : /		

PLAN DU COURS

I) Définitions

A) Les différents types de division

- 1) *La division en phase solide*
- 2) *La division en phase liquide*
- 3) *La division en phase gazeuse*

B) Les particules : tout ce qui n'est pas soluble

II) Pourquoi pulvériser ?

A) L'exemple du cube

B) La loi de Noyes et Whitney

On verra dans ce cours des opérations pharmaceutiques qui figurent dans le code de santé publique.

Le médicament est un objet particulier et très réglementé. Il doit se faire délivrer en présence d'un pharmacien.

La France est très protectrice dans les textes envers le pharmacien, ce qui déclenche parfois des reproches des ingénieurs car il faut un certain nombre de pharmaciens dans les industries pharmaceutiques

I) Définitions

La division : partage d'une phase en plusieurs parties. On peut avoir une division en phase liquide, gazeuse ou solide

Le division en phase solide est un broyage.

Le broyage : réduction des dimensions individuelles des morceaux solides, sans limites de tailles de particules

La pulvérisation : vient du latin *pulvis* qui veut dire la poussière. On obtient une poudre par le broyage. Si la taille est inférieure à 10 µm alors c'est une micronisation

La micronisation : quand on obtient des particules inférieures à 10 µm

Exemple : Renenza qui va dans les poumons, doit avoir des particules inférieures à 5 µm pour pouvoir rester dans les poumons

La farine et le sucre glace (environ 4 microns) s'agglomèrent car ce sont des particules extrêmement fines.

Une poudre : dispersion de particules solides dans l'air. La taille des particules est inférieure à 1250 µm soit 1,25 mm.

Le Grain : opposé de la poudre car ses particules sont plus grosses

A) Les différents types de divisions

1) *La division en phase solide*

Elle conduit soit à :

- **Une poudre** : dispersion de particules solides dans l'air. Taille des particules < 1250 µm
- **Un grain** : opposé de la poudre car les particules sont grosses
- Dans certains cas à une **poudre micronisée**

2) *La division en phase liquide*

- **D'un liquide** donne une **émulsion** qui est formée par un système de 2 liquides non miscibles dont l'un est finement divisé en gouttelettes dans l'autre.

Exemple : Le lait de vache ou la vinaigrette. Or ce n'est pas stable, le vinaigre et l'huile se dissocient avec le temps, il faut donc ajouter des tensio-actifs (ou surfactifs) qui possèdent un pôle hydrophile et un pôle lipophile pour avoir une émulsion stable. Les phospholipides/liposomes en sont un exemple

- **D'un solide** donne une **suspension** qui est un système à deux phases constitué par de fines particules solides dispersées dans un liquide dans laquelle elles sont insolubles.

Exemple : Le sable dans l'eau, le sulfate de baryum pour faire des radios ou encore le smecta dans l'eau

- **D'un gaz** donne une **mousse** qui est un produit constitué par la dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide contenant 1 ou plusieurs principes actifs. Ce sont des préparations pas très stables et sont souvent formés au moment de l'administration

3) **La Division en phase gazeuse**

Les aérosols sont une dispersion dans l'air ou dans un gaz de fines particules solides ou liquides.

B) Les particules : tous ce qui n'est pas soluble

L'ordre de grandeur des différents types de **particules et poudres** est **< à 1250 microns**

10 Micron – 0,1 Micron : émulsions et aérosols (dispersion de particules liquides ou solides dans l'air) qui peuvent être ménagés ou pharmaceutiques. Même la taille des particules d'un aérosol ménagé doit être contrôlée car des personnes sont déjà mortes à cause de leur inhalation

0,1 µm – 0,001 µm : micelles (constituées de molécules de tensio-actifs qui, dispersées dans l'eau, vont se rassembler en micelles).

On a un tensio-actif représenté par un cercle (hydrophile) et un rectangle (lipophile). Ces molécules vont s'associer sous formes d'une sphère pour former des micelles. On peut solubiliser des PA lipophiles à l'intérieur des micelles. Avant les liposomes on utilisait des micelles. De la même façon que les agents gélifiants dans les gels (les polymères)

0,001 µm : Molécules en solution

0,03 µm (30 nm) : micro émulsions (limpides et transparents car les gouttelettes sont très petites : 30nm) `

Ex : La ciclosporine.

Ex de tensio-actifs : le stéarate de Na. Il a une partie hydrophile (le sodium) et une partie lipophile (le stéarate). Le stéarate vient de l'acide stéarique qui est un acide gras à longue chaîne : $CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$ provenant du règne animal. Il sent mauvais mais on peut faire des bougies avec.

II) Pourquoi pulvériser ?

Pulvériser : amener à la taille d'une poudre.

Diminuer la taille c'est **augmenter la surface spécifique** d'une poudre.

Cette surface spécifique est la surface ramenée à l'unité de volume et donc va être exprimé en cm^2 / cm^3 .

A) l'exemple du cube

Un cube d'arrête de 1 cm va avoir un volume de 1 cm³ soit 1000 mm³

Si on divise par 10 l'arrête, on a 1mm d'arrête soit un volume de 1mm³

Ce qui veut dire que dans le cube de 1cm je peux mettre 1000 cubes de 1mm .

On résonne de la même façon avec les surfaces, donc un cube de 1cm a une surface de 6 cm²

Un cube de 1 mm a une surface de 6 mm²

Dans ce cube de 1 cm je peux mettre 1000 cubes de 1mm (on l'a vu en volume), donc dans le même volume la surface occupé par ces 1000 cubes sera de 6000 mm² soit 60 cm²

Donc pour les 1000 cubes : 60 cm² / pour un cubes 6 cm²

→ Donc si on **divise par 10 la taille**, on **multiplie par 10 la surface ramenée à l'unité de volume**.

Diminuer la taille équivaut à augmenter la surface spécifique.

B) La loi de Noyes et Whitney

L'intérêt de diminuer la taille et donc d'augmenter la surface : Augmenter la vitesse de dissolution pour des produits qui sont peu solubles

ATTENTION : solubilité et vitesse de dissolution sont très différentes !

- **Solubilité : quantité maximale de substance capable de se dissoudre**
- **Vitesse de dissolution (notion cinétique) : temps que met la substance pour se dissoudre**

Quand on parle de solubilité on va aussi parler de concentration à saturation que l'on retrouve ici avec Cs

- Cs : concentration à saturation (on est arrivé à saturation donc on ne peut plus en dissoudre, on est arrivé à la solubilité). C'est la concentration du principe actif dans la couche de solvant entourant le PA non dissous
- Kd : constante de dissolution
- S : surface offerte à la dissolution
- C : concentration de PA au temps t

La Loi de Noyes et Whitney donne la vitesse de dissolution :

$$\frac{Dc}{dt} = Kd \cdot S \cdot (Cs - C)$$

→ Ce qui est important de voir est que la vitesse de dissolution va dépendre de la surface offerte la solution, surface qui augmente quand on diminue la taille des particules, si on a des particules petites, que Cs est faible alors la vitesse de dissolution va augmenter.