

Nucléation de principes actifs dans des gouttes générées par des microcanaux

S. Teychené, L. Prat, B. Biscans

Lors de ces dix dernières années, les procédés de cristallisation en émulsion, ont connus une forte croissance. En effet, cette méthode de génération de cristaux en milieux confinés offre des potentialités de contrôle intéressantes à la fois sur le plan des propriétés d'usage mais également d'un point de vue de la sécurité et de l'environnement. Ces techniques ont déjà fait l'objet de nombreux travaux mais sont restées purement empiriques et n'ont pas conduit à la conception d'un procédé « innovant ». Dans ce contexte, cette étude a pour objectif d'évaluer les potentialités qu'offrent les microprocédés par rapport au réacteur classique de cristallisation.

Des essais de cristallisation ont été réalisés sur des principes actifs pharmaceutiques l'un hydrophobe et insoluble dans l'eau (l'éflucimibe), l'autre hydrophile et soluble dans l'eau (l'acide ascorbique). Les propriétés thermodynamiques et physico-chimiques de ces deux produits ainsi que leur système de cristallisation sont bien connus et ont déjà fait l'objet de publication. Les solvants de cristallisation retenus sont l'eau pour l'acide ascorbique et un mélange éthanol (0,75)/ n-hetpane(0,25) pour l'éflucimibe.

Dans les microcanaux, les gouttes monodispersées sont générées par arrachement de la solution sursaturée contenant le principe actif à cristalliser par une phase porteuse immiscible ou partiellement immiscible. Le principe actif n'est pas soluble dans la phase porteuse. Dans le cas de l'acide ascorbique, la cristallisation est assurée par un gradient thermique entre la phase porteuse et la phase dispersée. Dans le cas de l'éflucimibe c'est la diffusion partielle de l'éthanol vers la phase porteuse qui va provoquer l'augmentation brutale de la sursaturation à l'intérieur de la goutte.

Les premiers résultats de l'étude de faisabilité ont montré que la cristallisation en émulsion dépend de paramètres classiques tel que le gradient de température, l'hydrodynamique de la goutte et la sursaturation, mais également de la différence de tension interfaciale cristal - solution - phase porteuse. Par exemple, dans le cas de l'acide ascorbique, la différence de mouillabilité cristal - solution et cristal - phase porteuse est tellement faible qu'elle ne permet pas d'assurer correctement le transport des cristaux au sein du microréacteur.