



**HAL**  
open science

# Simulations d'écoulements diphasiques au sein de la tuyère d'Andersen : application à la prédiction de la dose de principe actif délivrée par les inhalateurs à poudre sèche

Dorian Grosdemouge

► **To cite this version:**

Dorian Grosdemouge. Simulations d'écoulements diphasiques au sein de la tuyère d'Andersen : application à la prédiction de la dose de principe actif délivrée par les inhalateurs à poudre sèche. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932180

**HAL Id: hal-01932180**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932180v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# UNIVERSITE DE LORRAINE

## 2017

---

### FACULTE DE PHARMACIE

# THESE

Présentée et soutenue publiquement  
le Vendredi 17 Février 2017, sur un sujet dédié à :

**Simulations d'écoulements diphasiques au sein de la tuyère d'Andersen :  
Application à la prédiction de la dose de principe actif délivrée par  
les inhalateurs à poudre sèche**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Dorian GROSDÉMOUGE

né le 19 Avril 1992

### Membres du Jury

Président :	Monsieur MAINCENT Philippe	Professeur des Universités, Pharmacien
Juges :	Madame MONNIER Nathalie	Maître de Conférences
	Madame LEMAITRE Cécile	Maître de Conférences
	Monsieur ROBIN Florent	Pharmacien
	Madame TROMPETTE Marion	Médecin

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2016-2017**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

**Responsables de la filière Industrie**

**Responsable de la filière Hôpital**

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

**Responsable de la Communication**

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

**Responsable ERASMUS**

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

*Section  
CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>

François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIUO	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

#### **PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

✠ *En attente de nomination*

#### **\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.





## Remerciements

**A Madame Nathalie MONNIER,**

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, pour vos conseils, vos encouragements et votre disponibilité. Je vous suis sincèrement reconnaissant.

**A Monsieur Philippe MAINCENT,**

Pour l'honneur que vous m'accordez d'accepter la présidence de ce jury ainsi que la co-direction de cette thèse, soyez assuré de ma sincère gratitude.

**A Madame Cécile LEMAITRE,**

Pour votre expertise, vos précieux conseils, ma formation au logiciel ANSYS-Fluent® ainsi que votre engagement au sein de ce jury, je vous suis sincèrement reconnaissant.

**A Monsieur Florent ROBIN,**

Pour avoir accepté de juger cette thèse, pour m'avoir accueilli en stage au sein de votre service au cours de mes études et pour vos conseils, mes sincères remerciements.

**A Madame Marion TROMPETTE,**

Pour avoir accepté de juger cette thèse, veuillez trouver ici mes plus vifs remerciements.

**A ma mère Patricia,**

Pour tout ce que tu m'as inculqué et appris, pour ta présence et toutes les ressources que tu as su mettre en œuvre pour que ma sœur et moi-même puissions avoir le plus bel avenir possible. Merci de ta confiance et ton amour.

**A mon père Louis,**

Pour les valeurs que tu m'as données à travers le sport. Pour le savoir être et le respect que tu as toujours voulues comme qualités premières chez moi et pour toute la confiance et l'amour que tu m'as porté.

Mes parents, je vous dédie cette thèse en guise de remerciements et en témoignage de mon amour.

**A ma sœur Jade,**

Pour avoir toujours cru en moi et avoir toujours été de bon conseils et d'excellent soutien. Pour tous ces beaux souvenirs d'enfance en ta présence.

**A ma compagne Justine,**

Pour tous ces moments de joie partagés, pour l'amour que tu me portes et pour avoir été à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments.

**A mes amis Alexandre, Arnaud, Bastien, Jean-Baptiste, Ludovic, Marie, Jeanne, Mickaël, Romain et Thiéfaïne,**

Pour votre camaraderie, votre joie et tous ces moments inoubliables passés en votre compagnie durant toutes ces années.

# Table des matières

Introduction.....	1
Partie 1 Etat de l'art .....	4
A. La voie pulmonaire .....	4
1. Principe, avantages et inconvénients .....	4
2. Les pathologies .....	7
3. Les traitements .....	10
B. Les dispositifs d'administration.....	15
1. Nébuliseurs .....	16
2. MDI (Metered Dose Inhaler).....	17
3. DPI (Dry Powder Inhaler) .....	18
C. Cas particulier des DPI.....	19
1. Formulations .....	19
2. Fabrication .....	26
3. Etude <i>in vitro</i> .....	28
4. Etude <i>in vivo</i> .....	33
Partie 2 Simulations numériques .....	35
A. Principe de la mécanique des fluides numérique .....	35
B. Présentation de la simulation .....	41
C. Résultats pour la phase continue.....	43
D. Résultats pour la phase dispersée .....	47
1. Influence de la masse volumique des particules .....	52
2. Influence de la forme des particules .....	53
Partie 3 Modèle prédictif .....	59
A. Présentation du modèle.....	59
1. Facteur de désagglomération .....	60
2. Facteur d'erreur A.....	64
3. Facteur tertiaire B .....	65
4. Facteur numérique C .....	66
5. Dose initiale $D_{ini}$ .....	66
B. Utilisation du modèle .....	67
C. Comparaison du modèle et de données <i>in vitro</i> .....	69
D. Comparaison du modèle et de données <i>in vivo</i> .....	74
Discussion.....	77
Conclusion et perspectives.....	81

## Table des figures

Figure 1: Données expérimentales (points) et modèles (lignes) provenant de différentes sources de la littérature d'après DeHaan et Finlay [5].....	2
Figure 2: Schéma des zones de conduction (à gauche) et d'échange (à droite) d'après K.Amighi [2].....	4
Figure 3: Zone de dépôt des particules en fonction de leur diamètre aérodynamique au cours d'une aspiration lente et profonde d'après K.amighi [2].....	7
Figure 4: Comparaison entre bronche saine et bronche au cours d'une crise d'asthme, d'après le site Améli-Santé [22].....	8
Figure 5: Bronches, bronchioles et alvéoles saines ou atteinte d'une BPCO, d'après Améli-Santé [25].....	9
Figure 6: Nébuliseur fixe avec embout buccal (à gauche) et nébuliseur portatif avec masque facial (à droite) d'après [28-29].....	16
Figure 7: Cartouche, embout buccal et bouchon de l'Evohaler.....	17
Figure 8: Un exemple de DPI multi-unidose, l'Accuhaler.....	18
Figure 9: Evolution des différentes forces en fonction du diamètre particulaire. Adaptée de Soulié [31].....	20
Figure 10: Micrographie MEB d'une formulation Ipratropium/Lactose 2%(M/M). Image extraite de Xu et al. [32].....	21
Figure 11: Schéma représentant le fonctionnement d'un DPI avec formulation binaire d'après M.J.Telko et A.J.Hickey [33].....	22
Figure 12: Pourcentage de desagglomération (Dispersion Ratio) en fonction du ratio de force. Comparaison de données expérimentales (points) et du modèle mathématique (ligne) d'après Yang et al. [36].....	23
Figure 13: En haut: les particules fines sont ajoutées en premier, ne laissant que les sites de faible énergie au principe actif. En bas: Le principe actif est ajouté en premier et se lie aux sites à haute énergie. D'après Jones et Price [40].....	28
Figure 14: Appareillage permettant de mesurer l'uniformité de la dose délivrée par les inhalateurs à poudre sèche d'après la Pharmacopée Européenne [47].....	29
Figure 15: Les différents appareillages proposés par la Pharmacopée Européenne pour l'évaluation aérodynamique des particules fines [47].....	30
Figure 16: Schéma de la tuyère d'Andersen avec cotes (en mm) d'après la Pharmacopée Européenne [47].....	32
Figure 17: Images obtenues par scintigraphie pulmonaire après administration de poudre sèche par inhalateur avec une aspiration rapide (à gauche) ou lente (à droite), d'après Pitcairn et al. [49].....	34
Figure 18: Représentation 2D d'une cellule et des vitesses $u$ et $v$ selon $x$ et $y$ . D'après Ray, Bhaskaran et Collins [52].....	38

Figure 19: A gauche : représentation de la tuyère d'Andersen telle que modélisée A droite : côte de la tuyère d'Andersen selon la Pharmacopée Européenne [47] .....	41
Figure 20: Représentation du maillage de la tuyère d'admission.....	42
Figure 21: Contours de vitesse (en m/s) de la phase continue pour un débit de 30L/min .....	44
Figure 22: Vecteurs Vitesse (en m/s) de la phase continue pour un débit de 30L/min .....	45
Figure 23: Profil de pression relative (en PA) de la phase continue pour un débit de 30L/min .....	46
Figure 24: Contours de l'énergie cinétique turbulente (en Joules) de la phase continue pour un débit de 30L/min .....	46
Figure 25: Fraction de lactose déposée au sein de la tuyère en fonction du diamètre des particules pour différents débits d'aspiration.....	48
Figure 26: Fraction de lactose déposée au sein de la tuyère en fonction du paramètre d'impaction pour différents débits d'aspiration .....	49
Figure 27: Fraction de lactose déposée au sein de la tuyère en fonction du nombre de Stokes pour différents débits d'aspiration .....	50
Figure 28: Fraction de lactose déposée au sein de la tuyère en fonction du diamètre des particules pour différentes masses volumique et une aspiration de 60L/min .....	53
Figure 29: Turbulence générée par l'écoulement d'une particule sphérique ou cylindrique au sein d'un écoulement. La surface en rouge correspond à la surface projetée de la particule. Image adaptée de V.Deschodt [58].....	54
Figure 30: Coefficients de traînée d'une sphère lisse et d'un cylindre lisse en fonction du nombre de Reynolds. D'après brun, Martinot-Lagarde et Mathieu [59] .....	56
Figure 31: Fraction de lactose déposée au sein de la tuyère en fonction du diamètre des particules pour différents facteurs de forme et un débit de 60L/min.....	58
Figure 32: Contrainte de cisaillement en fonction de la perte de pression, établissement d'une relation empirique .....	61
Figure 33: Racine de la perte de charge en fonction du débit d'air pour différents inhalateurs. Graphique tiré et adapté de Copley Scientific [63].....	62
Figure 34: Paramètres intervenant au sein du modèle .....	78
Figure 35: FPD calculée par le modèle en fonction de la FPD expérimentale et droite de parité .....	80
Figure 36 : Modèle réaliste gorge-trachée modélisé numériquement. Image extraite de [74] .....	83

## Liste des tableaux

Tableau I: Liste non-exhaustive des specialités pharmaceutique utilisant la voie pulmonaire .....	13
Tableau II : Dose de principe actif délivrée aux poumons (en microgrammes) selon le type de formulation. Tableau extrait de [40].....	25
Tableau III: Répartition granulométrique au sein de l'échantillonneur d'Andersen selon les étages, d'après la Pharmacopée Européenne [47] .....	31
Tableau IV: Débits d'air choisis, diamètres et nombre de Reynolds extrêmes .....	43
Tableau V: Coefficients de traînée pour différentes géométries .....	55
Tableau VI: Facteurs de forme géométrique pour les formes usuelles.....	57
Tableau VII: Résistance et taux de cisaillement en fonction du débit pour différents inhalateurs commerciaux.....	63
Tableau VIII: Détermination des coefficients A pour différents inhalateurs commerciaux ....	70
Tableau IX : Comparaison des FPD expérimentales et calculées par le modèle pour des formulations binaires in vitro.....	72
Tableau X : Comparaison des FPD expérimentales et calculées par le modèle pour des formulations tertiaires de salbutamol sulphate in vitro .....	73
Tableau XI : Comparaison des FPD expérimentales et calculées par le modèle pour des formulations in vivo.....	75

## Abréviations

ACTH	AdenoCorticoTrophinHormon
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CFD	ComputationalFluid Dynamics
CRH	Corticotrophin Release Hormon
DPI	Dry Powder Inhaler
FPF	Fine Particle Fraction
FPD	Fine Particle Dose
LRGP	Laboratoire Réaction et Génie des Procédés
MEB	Microscopie Electronique à Balayage
MDI	Metered Dose Inhaler
PA	Principe Actif
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
PET	Positon Emission Tomography
VEMS	Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

## Nomenclature

$C_D$	Coefficient de traînée	
$d_{ae}$	Diamètre aérodynamique d'une particule	m
$d_e$	Diamètre équivalent d'une particule	m
$d_p$	Diamètre d'une particule	m
$k_d$	Constante de dissociation	$m^2/N$
$m$	Masse d'une particule	$\mu g$
$P$	Pression	Pa
$Q$	Débit d'aspiration	L/min
$T$	Température	K
$u$	Vitesse selon l'axe x	m/s
$v$	Vitesse selon l'axe y	m/s
$w$	Vitesse selon l'axe z	m/s
$\vec{v}$	Vecteur vitesse, comprend u, v et w	
$\rho$	Masse volumique	$kg/m^3$
$\tau_s$	Contrainte de cisaillement	$N/m^2$
$\mu$	Viscosité dynamique	Pa.s
$\chi$	Facteur de forme dynamique	
$\emptyset$	Facteur de forme géométrique	
$\Theta$	Angle du coude de la tuyère	

## Indices

F	Se réfère à un fluide
P	Se réfère à une particule
PA	Se réfère au principe actif

## Introduction

La voie pulmonaire est une voie d'administration très intéressante et encore en cours de développement [1]. Avec une surface de 100m<sup>2</sup> chez l'homme adulte correspondant à la surface des alvéoles, de fines membranes et une vascularisation importante [2], elle permet une absorption rapide des médicaments. De plus, les conditions rencontrées sont plus favorables que celles du tractus gastro-intestinal. On y retrouve notamment un pH neutre permettant de limiter la dégradation des molécules et notamment des peptides [3]. La voie pulmonaire peut être utilisée pour des traitements locaux ou systémiques. Dans le cas des traitements locaux, la substance active est délivrée directement au **niveau du site d'action : les poumons ou la trachée. Ceci permet d'obtenir une forte concentration locale en substance active et limite les effets indésirables potentiels.** Pour les traitements systémiques, la voie pulmonaire permet à la fois une **bonne distribution du médicament et d'éviter les effets de premier passage hépatique.** Non-invasive, cette voie facilite également **l'observance** du patient. Les substances administrées peuvent être gazeuses, liquides ou bien solides.

Les inhalateurs à poudres sèches ou « Dry Powder Inhaler » (DPI) sont **des dispositifs permettant l'administration d'une quantité définie de poudre sèche** par voie pulmonaire. Il en existe différents types, faisant intervenir différentes technologies. Le principe reste cependant toujours le même : **l'inspiration du patient permet la mise en suspension de la poudre dans l'air inspiré, poudre qui est ensuite transportée par le flux d'air dans les voies respiratoires du patient.** Les poudres sèches présentent de nombreux avantages. Très stables dans le temps, elles permettent une bonne conservation du médicament. Elles ne **nécessitent pas d'être conditionnées sous forme pressurisée car c'est l'aspiration** du patient qui assure leur mise en suspension. De plus le problème de la **coordination main-poumon propre aux inhalateurs pressurisés n'est pas** rencontré. Cependant, les mécanismes physiques qui régissent le transport des particules dans les voies respiratoires sont complexes et difficiles à caractériser [4]. La modélisation de ce transport constitue un enjeu majeur dans le développement de nouveaux médicaments et permet de connaître notamment la dose de substance active qui atteint les poumons.



La prédiction de la dose de principe actif délivrée au niveau des poumons par un inhalateur à poudre sèche est un sujet largement étudié et pourtant très soumis aux discordances. Dans leur étude, DeHaan et Finlay [5] ont su montrer les disparités existantes entre les différentes sources de la littérature traitant du sujet (figure 1).

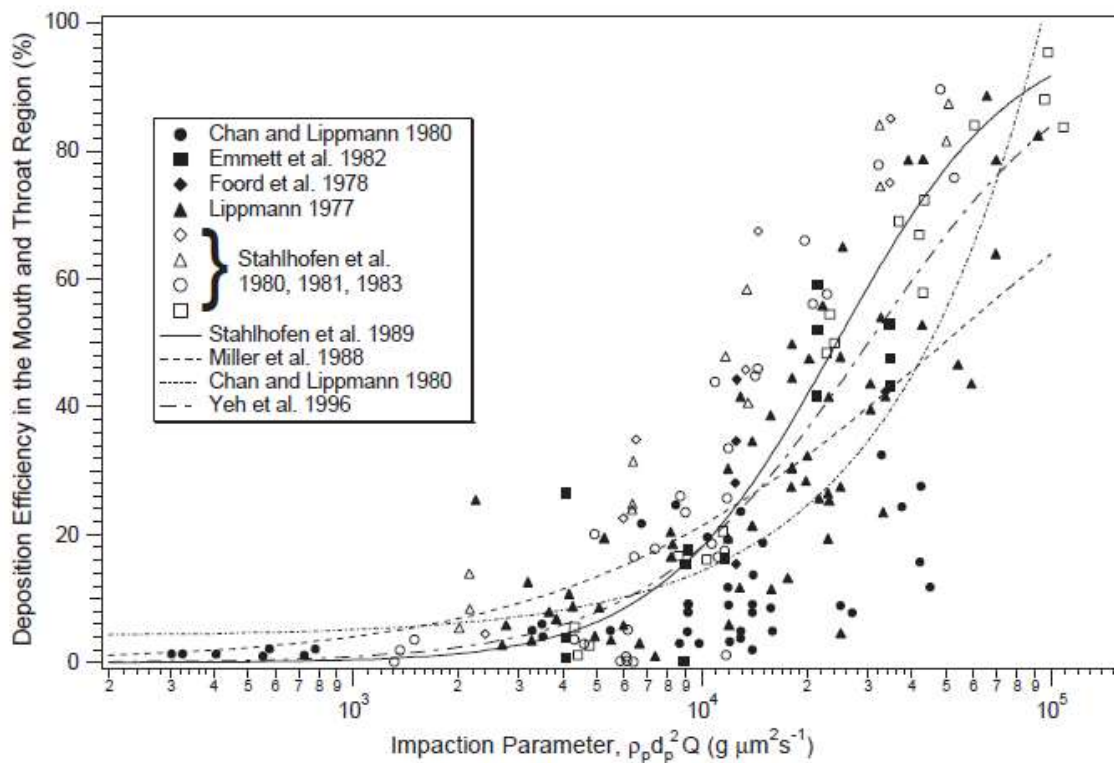


FIGURE 1: DONNÉES EXPÉRIMENTALES (POINTS) ET MODÈLES (LIGNES) PROVENANT DE DIFFÉRENTES SOURCES DE LA LITTÉRATURE D'APRÈS DEHAAN ET FINLAY [5]

La figure 1 présente le pourcentage de dépôt dans les voies aériennes supérieures (gorge et bouche) en fonction du paramètre d'impaction selon différentes sources de la littérature. Bien que toutes ces données montrent une même tendance globale, une grande disparité des résultats est observée. Cette difficulté établir un modèle précis peut s'expliquer par le grand nombre de facteurs mis en jeu. La taille des particules, leur forme, leur masse volumique, le débit du flux d'air porteur, les excipients, le type d'inhalateur, le type de capsule s'il y en a une et le procédé de fabrication sont des exemples de paramètres influant. Dans leur étude nommée « Poudre, Capsule et Inhalateur : un ménage à trois impératif », Schoubben et al. [6] ont montré l'importance de ces trois éléments pour la prédiction de la dose de atteignant les poumons. Ainsi chaque cas est « unique » car il correspond à une poudre particulière, dans un dispositif particulier avec ou sans capsule chez un patient précis.

De nombreuses études sur différents dispositifs commerciaux tels que le Turbuhaler®, le Rotahaler® ou l'Aerolizer® [7-9] sont présentés dans la littérature. Des modèles ont alors été proposés afin de prédire la dose émise ou la dose atteignant les poumons **à partir du débit d'aspiration [10-11] ou à l'aide** de nombres adimensionnels tels que le nombre de Reynolds [11] ou le nombre de Stokes [12]. **Ces modèles montrent de bonnes corrélations avec l'expérience** in vitro mais restent souvent limités à un inhalateur et/ou un type de poudre particulier.

**L'objectif de** ce travail est de développer un modèle permettant de prédire, en première approximation, la dose de substance active atteignant les poumons quels que soient le dispositif et la formulation utilisée. Cet outil ne se voudra pas **être d'une précision absolue mais devra donner des résultats suffisamment** proches de la réalité afin de discriminer rapidement un couple formulation/inhalateur inefficace. En effet lors des phases précoces du développement **d'un médicament, la mise à disposition d'un tel outil permettrait** de séparer rapidement les couples viables de ceux qui ne le sont pas.

Ce projet fait suite aux travaux précédemment entrepris au sein du Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP-CNRS) de Nancy [13-14]. La modélisation des écoulements dans les voies aériennes extra thoraciques a été modélisée **à l'aide du logiciel ANSYS-Fluent®** par mes prédécesseurs. La **création de l'outil permettant de prédire la dose atteignant les poumons** se base alors sur une double approche. Dans un premier temps, une étude des données de la littérature permettra la compréhension des différents mécanismes intervenant au sein du transport des poudres sèches. Puis, en couplant ces données aux travaux de modélisation précédemment réalisés au LRGP, on **disposera alors d'un modèle complet permettant de prédire la dose de substance** active atteignant la zone pulmonaire.

Ce travail se décompose en trois parties. La première constitue un état de **l'art sur la délivrance de** principe actif par voie pulmonaire. Un point détaillé sur les inhalateurs à poudre sèche sera effectué. La seconde partie présente la **simulation numérique d'écoulement** dans les voies aériennes extra-thoraciques **développé au LRGP** ainsi qu'une **évaluation de l'influence de différents** paramètres sur les résultats obtenus. Enfin la dernière partie présente le modèle **prédictif et confronte les résultats qu'il obtient à des données issues** d'expériences *in vitro* et *in vivo*.

# Partie 1 Etat de l'art

Cette première partie constitue une étude de la voie d'administration pulmonaire. Dans un premier temps, la voie en tant que telle sera décrite ainsi que ses avantages et inconvénients. Les différentes pathologies et thérapeutiques liées à cette voie seront ensuite présentées.

Dans un second temps, les différents appareillages permettant l'administration de poudres jusqu'aux poumons seront expliquées. Enfin, le cas particulier des inhalateurs à poudre sèches sera détaillé. Seront notamment expliqués : leur formulation, leur fabrication et leur étude de performance *in vitro* et *in vivo*.

## A. La voie pulmonaire

### 1. Principe, avantages et inconvénients

Le tractus respiratoire est usuellement divisé en deux parties distinctes : une zone de conduction et une zone d'échange. La première est composée de la bouche, du nez, du larynx, de la trachée, des bronches et des bronchioles. La seconde des alvéoles, des veines et des artères alvéolaires. La figure 2 présente ces différentes zones schématiquement.

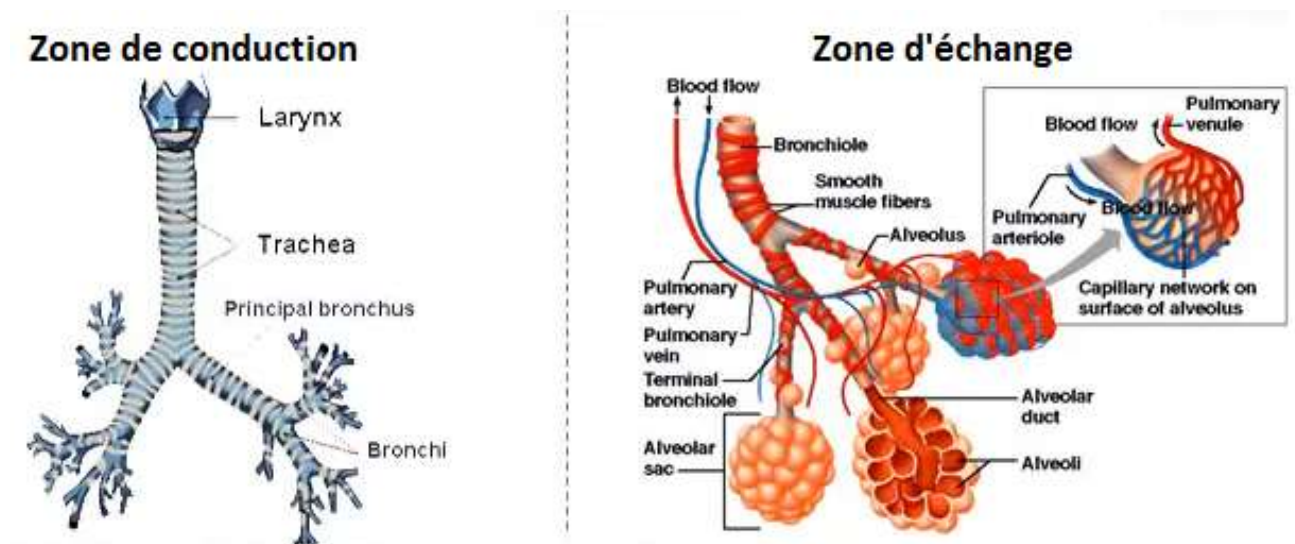


FIGURE 2: SCHÉMA DES ZONES DE CONDUCTION (À GAUCHE) ET D'ÉCHANGE (À DROITE) D'APRÈS K.AMIGHI [2]

La trachée se divise en bronches souches gauche et droite qui elles-mêmes se subdivisent en bronchioles. Les bronches sont recouvertes d'un épithélium comprenant notamment des cellules ciliées et des cellules à mucus. Leur surface est recouverte de sécrétions, le mucus, un liquide visqueux qui protège la paroi. Le mucus est drainé en permanence par les cils de l'épithélium cilié vers le carrefour aéro-pharyngé afin d'être dégluti. Ce mécanisme se nomme l'escalator muco-ciliaire.

La zone de conduction constitue la zone de transport physiologique de l'oxygène et du dioxyde de carbone respectivement vers et depuis les poumons. C'est cette zone qui est généralement ciblée pour les traitements locaux. Cette zone ne présente pas une irrigation vasculaire aussi forte que la zone d'échange pulmonaire ainsi les doses systémiques, et par extension les possibles effets indésirables sont faibles.

La zone d'échange (ou zone respiratoire) comprend les sacs alvéolaires chacun contenant de nombreuses alvéoles. De par leur forme sphérique et leur grand nombre, la surface d'échange développée est très grande : 100m<sup>2</sup> chez l'homme adulte. Ces alvéoles communiquent avec un réseau de capillaires pulmonaires situé tout autour du sac alvéolaire. Les membranes à ce niveau sont très perméables et de très faible épaisseur (0,2 à 0,7 µm) ce qui facilite les échanges entre les alvéoles et le réseau capillaire. Physiologiquement, cette zone constitue la zone d'échange entre l'air extérieur et le sang afin de délivrer au corps l'oxygène dont il a besoin et d'éliminer le dioxyde de carbone, déchet énergétique des cellules. De par sa capacité d'échange avec le tissu sanguin c'est cette zone qui est visée pour les traitements systémiques.

L'utilisation de la voie pulmonaire comme voie d'administration de médicaments présente de nombreux avantages [15]. Cette voie est non-invasive contrairement aux systèmes injectables qui nécessitent de transpercer la peau. De par son pH neutre elle est utilisable pour une très grande variété de substances actives notamment les protéines. Il est alors possible de délivrer de façon locale ou systémique différents peptides ou anticorps. Cette caractéristique est notamment étudiée pour le traitement local des tumeurs pulmonaires [16-17]. La circulation sanguine autour des alvéoles est assurée par un réseau de capillaires en provenance du ventricule droit qui retourne ensuite directement au sein de l'oreillette gauche du cœur. La substance active absorbée au niveau des

alvéoles pulmonaires arrive donc directement dans la circulation générale sans passer par le foie : **il n'y a donc pas d'effet** de premier passage hépatique [18].

Pour les thérapies locales, la voie pulmonaire **permet d'obtenir directement une grande concentration de principe actif à l'endroit désiré et limite les effets indésirables potentiels**. A titre d'exemple : 2 à 4 mg de salbutamol par voie orale sont thérapeutiquement équivalents à 100 à 200 µg par inhalateur pressurisé (Metered Dose Inhaler ou MDI) [2]. Pour les traitements systémiques, la voie pulmonaire permet une bonne distribution du médicament tout en évitant **l'effet de premier passage hépatique**. De plus, les spécialités inhalables sont souvent simples d'utilisation ce qui améliore l'observance du patient.

Les voies respiratoires se présentent sous forme d'arborescence, d'où le terme d'arbre pulmonaire, dont la taille décroît suivant la profondeur. Seules les particules les plus fines sont capables d'atteindre les alvéoles pulmonaires. Afin de prédire à l'avance si une particule peut atteindre ou non le poumon profond, la notion de diamètre aérodynamique est employée [19] :

$$d_{ae} = d_e \left( \frac{\rho_p}{\rho_0 \chi} \right)^{1/2}$$

Avec :

- $\rho_p$ , la densité du matériau qui constitue la particule
- $\rho_0$ , la densité « standard ».  $\rho_0 = 1000 \text{ kg/m}^3$
- $\chi$ , le facteur de forme dynamique : rapport entre la force de frottement subie et celle exercée sur une particule sphérique de même masse, même volume et se déplaçant à la même vitesse.
- $d_e$ , le **diamètre équivalent**. Il s'agit du **diamètre de la particule sphérique** qui est équivalente en volume à la particule non sphérique en question. Le diamètre équivalent est donné par la formule suivante, où  $m$  est la masse de la particule irrégulière et  $\rho_p$  sa densité:

$$d_e = \left( \frac{6m}{\pi \rho_p} \right)^{1/3}$$

A l'aide de ce diamètre aérodynamique  $d_{ae}$  il est possible de prévoir où la particule en question se déposera au sein de l'arbre pulmonaire. Les particules

ayant un  $d_{ae}$  supérieur à  $5\mu\text{m}$  se déposeront dans la gorge ou la trachée, celles comprises entre 3 et  $5\mu\text{m}$  au sein de la zone de conduction et celles inférieures à  $3\mu\text{m}$  au sein de la zone respiratoire. La figure 3 présente de façon schématique la zone de dépôt des particules en fonction de leur diamètre aérodynamique au cours d'une profonde et lente aspiration. L'utilisation de ces données permet de prédire jusqu'où une particule se dépose majoritairement mais ne précise pas en quelle quantité.

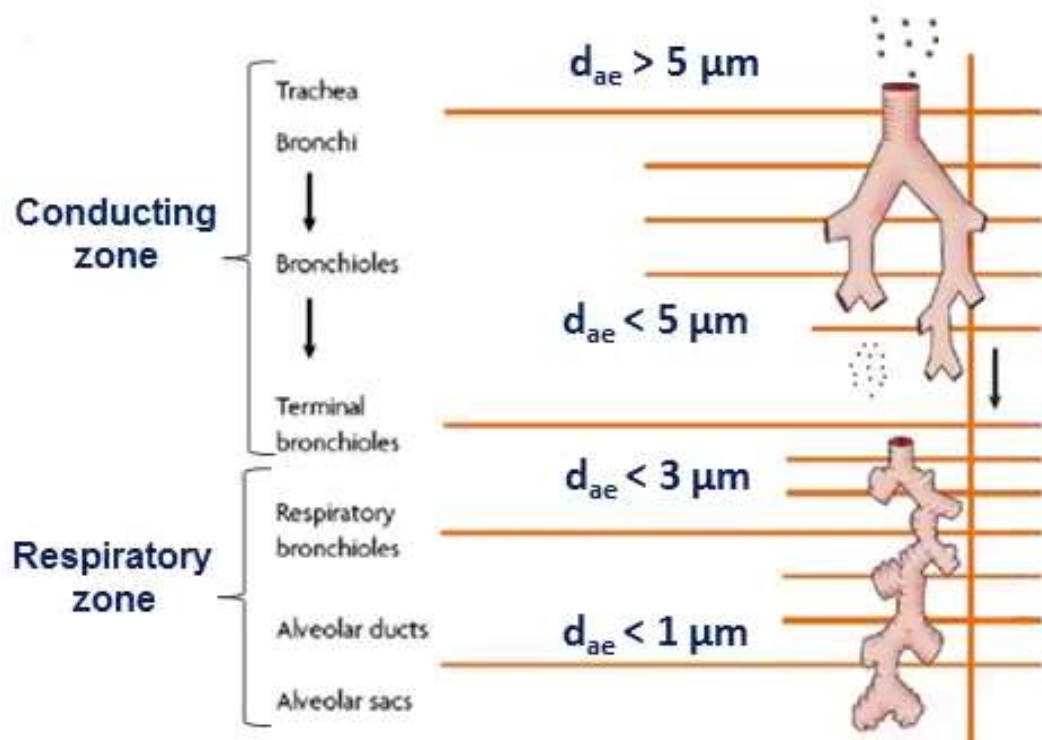


FIGURE 3: ZONE DE DÉPÔT DES PARTICULES EN FONCTION DE LEUR DIAMÈTRE AÉRODYNAMIQUE AU COURS D'UNE ASPIRATION LENTE ET PROFONDE D'APRÈS K.AMIGHI [2]

## 2. Les pathologies

### a) L'asthme

L'asthme est une pathologie chronique des bronches. L'asthme se manifeste par des crises où le malade ressent généralement une gêne respiratoire, une sensation d'essoufflement et présente un sifflement caractéristique. Les crises d'asthme sont très variables selon les patients, tant en durée qu'en intensité.

Les personnes asthmatiques présentent des anomalies au niveau de la muqueuse bronchique qui est irritée et épaissie. Les bronches sont dans un état

d'inflammation permanente et réagissent de façon excessive à certains facteurs. Les crises se manifestent par une contraction des muscles entourant les bronches, ce qui diminue leur diamètre, rendant plus difficile l'arrivée de l'air au sein du poumon profond [21]. La figure 4 présente de façon schématique une bronche saine et une bronche durant une crise d'asthme [22].

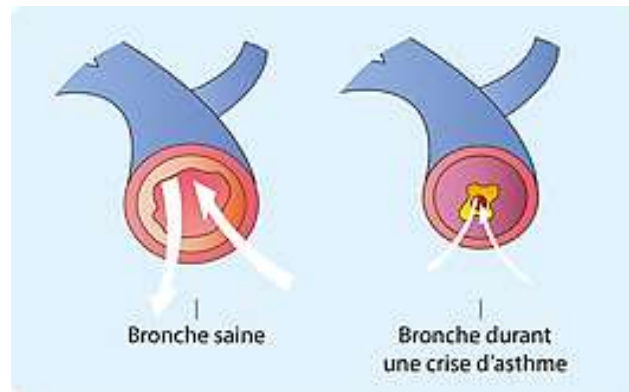


FIGURE 4: COMPARAISON ENTRE BRONCHE SAIN ET BRONCHE AU COURS D'UNE CRISE D'ASTHME, D'APRÈS LE SITE AMÉLI-SANTÉ [22]

Les facteurs déclenchant les crises d'asthme sont variables selon les personnes. Il peut s'agir d'un allergène (couramment les pollens printaniers), du stress, d'une infection respiratoire ou encore du tabac.

L'asthme est classé en plusieurs niveaux de sévérité en fonction des signes, de la fréquence, de la force et des circonstances des crises :

- Niveau 1 : Asthme intermittent : Symptômes au maximum deux fois par semaine
- Niveau 2 : Asthme persistant léger : Symptômes pluri-hebdomadaires
- Niveau 3 : Asthme persistant modéré : Symptômes quotidiens
- Niveau 4 : Asthme persistant sévère : Symptômes permanents

L'asthme se déclare généralement avant l'adolescence chez l'Homme. Des facteurs tels que l'obésité ou une dépendance hormonale ont été démontrés comme étant en rapport avec l'apparition de la maladie [23]. Bien qu'aujourd'hui il n'existe pas de traitement capable de guérir de manière définitive l'asthme, il est tout à fait possible de mener une vie normale avec une prise en charge adaptée.

## b) La Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (ou BPCO)

La broncho pneumopathie chronique obstructive est une maladie inflammatoire des bronches. Elle se caractérise par un rétrécissement progressif voire une obstruction permanente des voies respiratoires entraînant une gêne à la respiration. Plus de 80% des cas de BPCO sont provoqués par le tabagisme [24]. **Il existe cependant d'autres facteurs augmentant le risque de BPCO tel que la pollution de l'air (intérieur et extérieur), les poussières ou encore certaines substances chimiques notamment les silices.**

La BPCO se manifeste par une toux chronique, des expectorations et des dyspnées. Ces symptômes sont non-spécifiques ce qui rend la maladie difficile à diagnostiquer. Souvent sous-estimés par les patients, ils apparaissent **progressivement. Ils s'aggravent avec le temps en augmentant la dyspnée. Pour ces raisons, la BPCO est souvent à un stade avancé lorsqu'elle est diagnostiquée.**

Un élément majeur du diagnostic de la BPCO, souvent négligé, réside dans les crachats. Ils sont généralement accentués le matin, du fait de **l'accumulation de mucus durant la nuit, signe d'inflammation bronchique.** La BPCO provoque également **des emphysèmes.** Il s'agit de **ruptures des cloisons alvéolaires,** empêchant ainsi tout échange gazeux [25]. Ce phénomène provoque ou aggrave la dyspnée. La figure 5 illustre les phénomènes d'obstruction et d'emphysème.

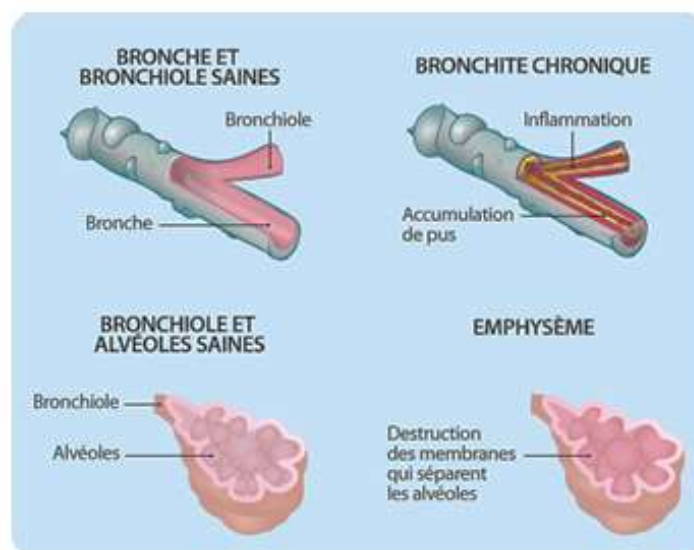


FIGURE 5: BRONCHES, BRONCHIOLES ET ALVÉOLES SAINES OU ATTEINTE D'UNE BPCO, D'APRÈS AMÉLI-SANTÉ [25]



Afin de diagnostiquer une obstruction bronchique, on réalise une **spirométrie**. Il s'agit d'un test permettant de mesurer les volumes pulmonaires et les débits bronchiques du patient. Il consiste à effectuer des expirations forcées à travers un embout buccal. Plus les voies respiratoires sont obstruées, plus le **débit d'air est faible**. La mesure du **Volume Expiratoire Maximal en une Seconde** (VEMS) permet de définir la sévérité de la pathologie.

- Stade I : léger, VEMS supérieur ou égal à 80%
- Stade II : modéré, VEMS compris entre 50 et 80%
- Stade III : sévère, VEMS compris entre 30 et 50%
- Stade IV : très sévère, VEMS inférieur à 30%

### **3. Les traitements**

L'objectif de cette partie est d'évoquer les différentes classes de médicaments administrables par voie pulmonaire. Parmi ces classes on retrouve notamment : les agonistes adrénergiques, les anticholinergiques, les antihistaminiques et les glucocorticoïdes.

#### **a) Les agonistes adrénergiques**

Ces médicaments, agonistes des récepteurs  $\beta$ -2 du système sympathique, permettent lorsqu'ils sont administrés localement, une bronchodilatation. Ils sont utilisés lors des crises d'asthme ou de BPCO. Leur action est rapide, de l'ordre de quelques minutes. Par action sur les récepteurs  $\beta$ -2, ils provoquent le relâchement des muscles lisses bronchiques, augmentant le diamètre des bronches ce qui facilite le passage de l'air.

Il existe deux types d'agonistes adrénergiques. Ceux à courte durée d'action qui servent de traitement des crises et ceux à action prolongée qui constituent des traitements de fond. Si l'administration d'agonistes adrénergiques ne suffit pas à traiter la crise, il est possible d'y adjoindre une administration de corticoïdes [26].

Ce type de traitement peut entraîner la survenue d'effets secondaires tels que l'apparition de palpitations cardiaques, des tremblements des mains ou des crampes musculaires.

## **b) Les anticholinergiques**

Les anticholinergiques sont une seconde classe de bronchodilatateurs. Ils **sont administrés en complément des agonistes  $\beta$ -2 adrénergiques à action rapide dans le traitement de la crise d'asthme, de la BPCO et des exacerbations** présentes dans les maladies asthmatiques. Les anticholinergiques empêchent **l'action de l'acétylcholine, par un mécanisme de compétition, sur les récepteurs cholinergiques** des muscles lisses bronchiques. Cet effet est dit parasympatholytique. De plus de par leur absorption, ils possèdent un effet local prédominant. Ils **possèdent, comme les agonistes  $\beta$ -2 adrénergiques une rapidité d'action importante, de l'ordre de quelques minutes. En inhibant le système parasympathique** lié aux récepteurs cholinergiques, ils induisent une **bronchodilatation favorisant le passage de l'air** dans les bronches.

Parmi les effets indésirables notables, il est possible de retrouver des problèmes visuels notamment une dilatation des pupilles (nommée mydriase).

## **c) Les antihistaminiques**

L'**histamine est une amine naturelle produite par les leucocytes** basophiles et les mastocytes en réponse à un corps étranger. Les récepteurs Histaminiques **H1 pulmonaire, lorsqu'ils sont activés par l'histamine, entraînent une bronchoconstriction ainsi que la survenue d'œdèmes. Le blocage des récepteurs histaminique H1** de manière compétitive et réversible permet donc de limiter ces manifestations allergiques. Les récepteurs histaminiques sont également **présents au niveau du cœur, de l'intestin, des artères, du système nerveux central, des muqueuses nasales et de la peau.**

Certains antihistaminiques sont également des antagonistes compétitifs des récepteurs cholinergiques et possèdent donc un effet anticholinergique présenté ci-dessus.

Les antihistaminiques sont généralement utilisés comme traitement préventif des allergies, comme antitussif, comme traitement préventif du mal des transports et également lors de manifestations prurigineuses cutanées. Certains antihistaminiques comme le Ketotifène, sont utilisés dans le traitement  **systémique de l'asthme par voie orale.**

## **d) Les glucocorticoïdes**

Les corticoïdes sont naturellement présents et sont produits par la glande médullo-surrénale. Ils possèdent de nombreuses actions physiologiques : anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppresseur à forte dose. Ils jouent également un rôle de régulation du rythme circadien. Les glucocorticoïdes sont dits Anti-Inflammatoire Stéroïdien (en opposition aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens, AINS).

Les glucocorticoïdes inhalés agissent au niveau de la muqueuse bronchique **et améliorent l'ouverture des bronches**. Ils sont utilisés comme traitement de fond de l'asthme ou de la BPCO. **Ils se fixent sur leur récepteur qui se trouve au sein de la cellule**. Une fois ce récepteur activé, ils pénètrent au sein du noyau de la cellule puis se greffent **sur l'ADN, permettant de réguler et d'inhiber la libération de facteurs agissant sur l'immunité et l'inflammation**. **L'action des glucocorticoïdes n'est complète qu'après plusieurs semaines de traitement**.

La production endogène de corticoïdes est régie par deux hormones, **l'adénocorticotrophine (ACTH) et l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH)**. Ces hormones induisent la production de corticoïdes qui en retour inhibent la production de ces hormones, on parle de boucle de rétrocontrôle. Lors **d'un traitement au long cours en corticoïdes, suite à ce mécanisme de rétrocontrôle, la production d'ACTH et de CRH est fortement ralentie voire nulle**. **Ceci explique pourquoi il est nécessaire d'arrêter progressivement un traitement sur le long terme de corticoïdes afin de laisser à l'organisme le temps de relancer sa production d'ACTH et de CRH**.

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sont nombreux, notamment en cas de traitement à long terme. On retrouve notamment : une rétention hydro-sodée, une diminution du système immunitaire, un phénomène de dépendance **ou un retard de croissance**. **Lorsqu'ils sont inhalés, il est nécessaire de se rincer la bouche afin d'éviter une immunodépression locale pouvant favoriser les mycoses buccales (candidoses)**.

## e) Les spécialités

Le tableau I est une liste non exhaustive des différentes spécialités administrées par voie pulmonaire avec leur classe pharmaceutique, leurs indications, leur durée d'action et le nom du dispositif utilisé [27].

TABLEAU I: LISTE NON-EXHAUSTIVE DES SPECIALITÉS PHARMACEUTIQUE UTILISANT LA VOIE PULMONAIRE

Classe Pharmaceutique	Spécialité	Principe Actif	Durée d'action	Indication	Dispositif
β-2 agonistes	ONBREZ®	Indacatérol	24 heures	Traitement de fond de la BPCO	Breezhaler®
	SEREVENT®	Salmétérol	12 heures	Traitement de fond de la BPCO et de l'asthme	Evohaler® Accuhaler® (Diskus)
	FORADIL®	Formotérol	12 heures		Aerolizer®
	ASMELOR®	Formotérol	12 heures		Novolizer®
	AIROMIR®	Salbutamol	Action rapide		Autohaler®
	VENTILASTIN®	Salbutamol	Action rapide	Traitement de crise de l'asthme	Novolizer®
	ASMASAL®	Salbutamol	Action rapide		Clickhaler®
	VENTOLINE®	Salbutamol	Action rapide		Evohaler® Accuhaler® (Diskus)
Anti-cholinergiques	SPIRIVA®	Tiotropium	Action rapide	Traitement de crise de la BPCO	Handihaler®
	ATROVENT®	Ipratropium	Action rapide	Traitement de crise de la BPCO et de l'asthme	Monodose®

Corticoïdes	BECOTIDE®	Béclométasone	24 heures	Traitement de fond de l'asthme	Evohaler®
	MIFLASONE®	Béclométasone	24 heures		Aerolizer®
	MIFLONIL®	Budésonide	24 heures		Aerolizer®
	BEMEDREX®	Béclométasone	24 heures		Easyhaler®
	NOVOPULMON®	Budésonide	24 heures		Novolizer®
	FLIXOTIDE®	Fluticasone	24 heures		Evohaler® Accuhaler® (Diskus)
	PULMICORT®	Budésonide	24 heures		Turbuhaler® Nébuliseur
	QVAR®	Béclométasone	24 heures		Autohaler®
Anti-histaminique	LOMUDAL®	Cromoglycate de sodium	Action rapide	Traitement de crise de l'asthme	Nébuliseur
Association $\beta$ -2 agonistes et corticoïdes	SERETIDE®	Fluticasone + Salmétérol	24 heures	Traitement de fond de la BPCO et de l'asthme	Evohaler® Accuhaler® (Diskus)
	SYMBICORT®	Budésonide + Formétérol	24 heures		Turbuhaler®
	INNOVAIR®	Béclométasone + Formétérol	24 heures		Nexthaler®
Association $\beta$ -2 agonistes et anti-cholinergiques	BRONCHODUAL®	Fénotérol + Ipratropium	Action rapide	Traitement de crise de la BPCO et de l'asthme	Evohaler®

Anesthésiques inhalés	SUPRANE®	Desflurane	Action rapide	Induction ou entretien de l'anesthésie	Nébuliseur
	FORENE®	Isoflurane	Action rapide		Nébuliseur
	KALINOX®	N <sub>2</sub> O (50%) O <sub>2</sub> (50%)	Action rapide	Analgésique de courte durée	Masque facial
Oxygénothérapie	Oxygène médical	O <sub>2</sub>	Action rapide	Hypoxie ou intoxication au CO	Masque facial
Aide respiratoire	Air médical	O <sub>2</sub> (21%) N <sub>2</sub> (79%)	Action rapide	Hypoxie	Masque facial

## ***B. Les dispositifs d'administration***

Les spécialités utilisant la voie pulmonaire peuvent se présenter sous forme gazeuse : on y retrouve notamment les anesthésiques inhalés, l'oxygénothérapie ou simplement l'aide respiratoire. Elles peuvent également se présenter sous forme d'aérosol : il s'agit d'une dispersion de particules solides ou liquides au sein d'un gaz. Pour les particules liquides, les dispositifs utilisés sont des nébuliseurs ou les aérosols doseurs (Metered Dose Inhaler ou MDI). Pour ce qui est des particules solides, ce sont les inhalateurs à poudre sèche (Dry Powder Inhaler ou DPI) qui sont utilisés. Le choix du dispositif d'administration dépend majoritairement des propriétés physico-chimiques de la molécule : en fonction de celles-ci, une formulation liquide ou solide sera favorisée.

## 1. Nébuliseurs

Un nébuliseur est un appareil capable de générer un aérosol de fines particules liquides (nommé brouillard) sans nécessité de chauffer. Il existe deux types de nébuliseurs : les nébuliseurs à air et les nébuliseurs à ultrasons.

Les nébuliseurs à air, en faisant passer le liquide à mettre en suspension dans un dispositif spécialement conçu et en imposant le passage d'un flux d'air comprimé, génèrent un brouillard. La finesse des gouttelettes est dépendante d'à la fois de la pression imposée, du débit d'air et des caractéristiques physico-chimiques du liquide à disperser.

Les nébuliseurs à ultrason créent une dispersion du liquide en le soumettant à des ondes ultrasonores. Pour cela un matériau transducteur, c'est-à-dire capable de convertir l'énergie électrique en vibrations, est utilisé. Il s'agit généralement de quartz. La finesse des gouttelettes créées est directement dépendante de la fréquence d'oscillation.

Une fois l'aérosol créé, il est respiré par le patient. La nébulisation dure généralement 10 à 15 minutes en respirant lentement et profondément à l'aide d'un embout buccal ou d'un masque. Ce type de dispositif est notamment utilisé en milieu hospitalier afin de délivrer les anesthésiques inhalés. La figure 6 présente un nébuliseur fixe à embout buccal et un nébuliseur portatif avec masque facial [28-29].



FIGURE 6: NÉBULISEUR FIXE AVEC EMBOUT BUCCAL (À GAUCHE) ET NÉBULISEUR PORTATIF AVEC MASQUE FACIAL (À DROITE) D'APRÈS [28-29].

## 2. MDI (Metered Dose Inhaler)

Les aérosols pressurisés ou Metered Dose Inhaler en Anglais permettent la mise en suspension des particules grâce à un gaz pressurisé. Le principe actif est **mélangé au gaz vecteur au sein d'une petite cartouche**. La présence d'une valve doseuse permet de libérer une quantité précise de gaz et donc de principe actif. La cartouche est disposée dans un boîtier en plastique avec embout buccal. La figure 7 montre un exemple bien connu de MDI, l'Evohaler®.



FIGURE 7: CARTOUCHE, EMBOUT BUCCAL ET BOUCHON DE L'VOHALER

Le mode d'emploi de ces dispositifs est simple : il suffit de l'agiter, d'enlever le bouchon et d'appuyer sur la cartouche pour délivrer une dose. Cependant au moment de la délivrance le patient doit également être capable d'aspirer afin de récupérer la dose au niveau pulmonaire et non pas dans la bouche, la gorge ou la trachée. Cette compétence s'appelle la coordination main-poumon.

Les enfants présentent souvent des difficultés à utiliser ces dispositifs. Ainsi ont été développés des dispositifs dont la dose ne se déclenche qu'au moment de l'aspiration du patient. Ces dispositifs sont appelés « breath-actuated MDIs ». Il existe également des inhalateurs pressurisés à valve doseuse avec chambre d'inhalation. La dose délivrée par la cartouche est alors stockée avant d'être aspirée par le patient. Ceci permet de passer outre la coordination main-poumon mais le dispositif devient alors plus encombrant.



### 3. DPI (Dry Powder Inhaler)

Les inhalateurs à poudre sèche ou Dry Powder Inhaler (DPI) sont des dispositifs contenant une ou plusieurs doses de principe actif sous forme sèche avec ou sans excipients et dont seule l'aspiration du patient permet la remise en suspension. Ces dispositifs ne contiennent pas de gaz vecteur et ne présentent pas la nécessité de la coordination main-poumon. La figure 8 présente un exemple bien connu de DPI, l'Accuhaler® (aussi connu sous le nom de Diskus®).



FIGURE 8: UN EXEMPLE DE DPI MULTI-UNIDOSE, L'ACCUHALER

Il existe de nombreux dispositifs, présentant différents type de technologies, pour l'administration de poudres sèches. Ces dispositifs sont unidose, multidose ou multi-unidose :

- Unidose : La dose de principe actif est contenue dans une gélule. Celle-ci est placée dans le dispositif et percée. L'aspiration du patient permet alors la mise en suspension de la poudre et son transport vers les poumons.
- Multidose : Le dispositif contient un système doseur intégré, permettant l'administration d'une dose à chaque utilisation.
- Multi-unidose : le dispositif contient plusieurs doses mais ces dernières sont conditionnées unitairement dans un « strip ». Le dispositif ne libère alors qu'une dose à la fois et conserve les autres

conditionnées. **L'accuhaler présenté** sur la figure 8 est un dispositif multi-unidose. Il est possible de lire le nombre de doses restantes à droite du dispositif, ici « 60 ».

**Les DPI présentent de nombreux avantages. Ils sont faciles d'utilisation et ne nécessitent pas de coordination main-poumon. Il s'agit généralement de dispositifs compacts, facilement transportables et peu coûteux à fabriquer. L'administration est rapide et les doses délivrées sont précises. De plus, les DPI contiennent des poudres sèches qui sont, de façon générale, très stables dans le temps, ce qui constitue un grand intérêt pour la conservation des médicaments. De par ces nombreux avantages, les DPI semblent être prometteurs et il est possible de penser que ce type de dispositif va se développer dans l'avenir.**

Cependant, de par la complexité des mécanismes physiques mis en jeu **pour le transport de particules solides, le développement des DPI peut s'avérer difficile.** La compréhension des mécanismes mis en jeu et leur modélisation peut alors se montrer **d'une grande aide pour le développement de nouvelles spécialités.**

### ***C. Cas particulier des DPI***

#### **1. Formulations**

Il existe trois types de formulation au sein des DPI. Les formulations simples où seul le principe actif est présent sous forme de poudre. Les formulations binaires qui comprennent le principe actif et un excipient porteur. Les formulations tertiaires semblables aux binaires mais auxquelles ont été ajoutées **des particules fines d'excipient.**

##### **a) Formulations simple**

Lorsque les caractéristiques physico-chimiques du principe actif le **permettent, il n'est pas nécessaire d'ajouter des excipients au sein de la formulation.** Cependant ce cas reste rare en pratique. En effet pour atteindre les poumons les particules doivent posséder des diamètres aérodynamiques très faibles (inférieur ou égal à 5 micromètres) or pour des particules de cette taille les interactions électrostatiques et les forces de Van der Waals deviennent très

importantes ce qui empêche un décollage correct de la dose [30]. La figure 9 présente l'évolution des différentes forces en fonction du diamètre particulaire [31]

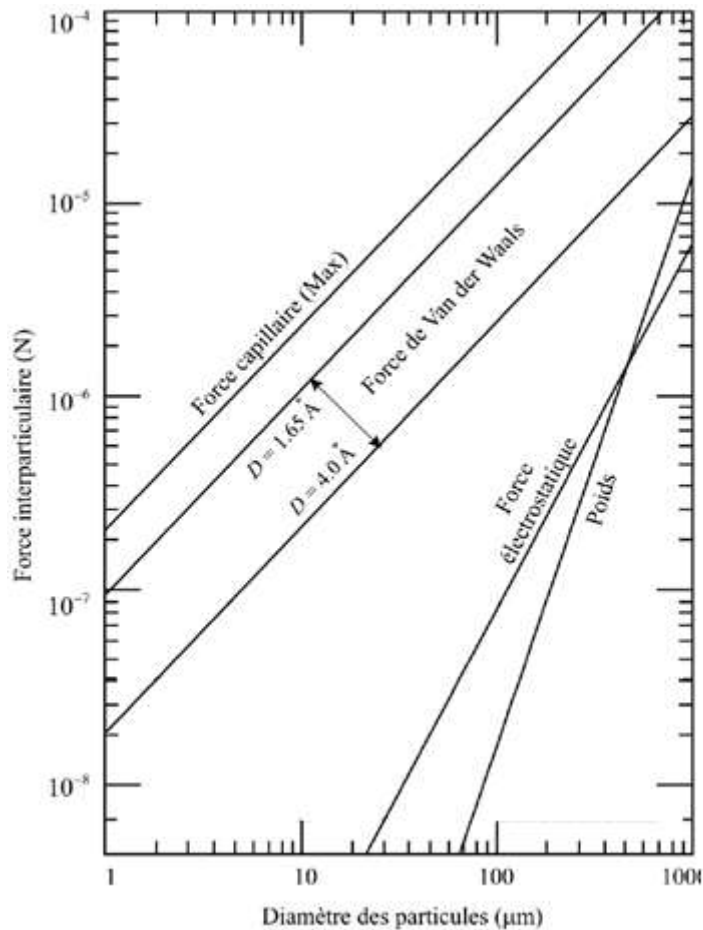


FIGURE 9: EVOLUTION DES DIFFÉRENTES FORCES EN FONCTION DU DIAMÈTRE PARTICULAIRE. ADAPTÉE DE SOULIÉ [31]

La figure 9 montre bien que plus le diamètre de la particule est faible, plus les forces capillaires et de Van-der-Waals sont importantes devant les forces électrostatiques et gravitationnelles. **Les particules risquent alors de s'agréger** entre elles, augmentant de ce fait leur diamètre aérodynamique. Les particules **ne sont alors plus en moyen d'atteindre leur lieu d'action** : les poumons.

## b) Formulations binaires

Une méthode simple utilisée afin de contrer ces interactions est l'utilisation de particules porteuses (ou « carrier »). Ces formulations, qualifiées de binaires, comportent de grosses particules d'excipients sur lesquelles le principe actif micronisé est déposé. Ceci permet d'éviter les interactions entre les particules de

principe actif et de les remplacer par des interactions principe actif – excipient, **plus faibles**. L'**excipient le plus couramment utilisé** est le lactose. Dans ces formulations le carrier représente la majeure partie de la masse de la formulation à hauteur de 95-98%. La figure 10 est une photographie obtenue par **Microscopie Electronique à Balayage (MEB)** d'une formulation binaire bromure d'ipratropium / lactose 2% (masse/masse) [32].

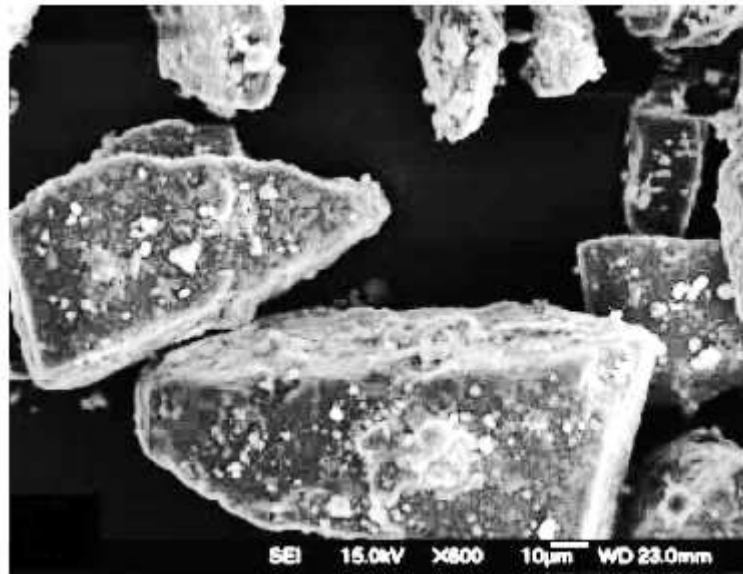


FIGURE 10: MICROGRAPHIE MEB D'UNE FORMULATION IPRATROPIUM/LACTOSE 2%(M/M).  
IMAGE EXTRAITE DE XU ET AL. [32]

La formulation ne peut cependant pas atteindre les poumons telle quelle. Les particules de lactose présentent des diamètres aérodynamiques trop importants. Le principe actif doit donc se détacher du carrier avant d'atteindre les bronches, on parle de désagglomération. Afin de faciliter cette dernière, les **fabricants de DPI incluent généralement une grille en sortie d'inhalateur** afin de générer de la turbulence, caractérisée par des fluctuations de vitesse produisant le détachement du PA.

La figure 11 montre de façon schématique le fonctionnement d'un inhalateur à poudre sèche comportant une formulation binaire. La formulation est dispensée par un système doseur, traverse une grille facilitant la désagglomération puis le principe actif, séparé du transporteur, peut atteindre les poumons. Le transporteur lui, bien plus gros, s'impacte dans la gorge ou la trachée.

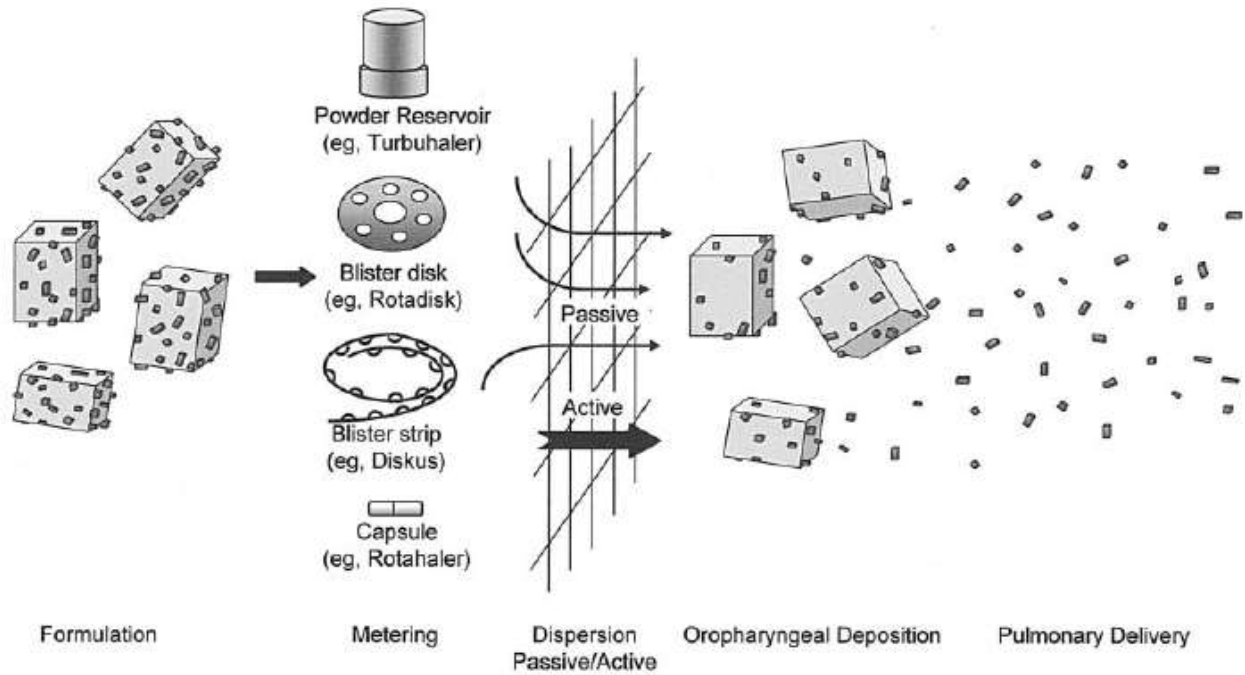


FIGURE 11: SCHÉMA REPRÉSENTANT LE FONCTIONNEMENT D'UN DPI AVEC FORMULATION BINAIRE D'APRÈS M.J.TELKO ET A.J.HICKEY [33]

Le mécanisme de désagglomération est essentiel au bon fonctionnement des DPI et fait l'objet de nombreuses études à la fois empiriques et numériques [34-36]. Ce phénomène est dépendant de nombreux facteurs tels que : les caractéristiques physico-chimiques du principe actif et de l'excipient, la géométrie de l'inhalateur, la taille et l'écart entre les mailles de la grille ainsi que le débit d'air.

L'étude menée par Yang et al. [36] a permis de montrer que ces différents facteurs peuvent être regroupés sous forme d'un ratio. Il existe ainsi une relation directe entre le pourcentage de désagglomération et le ratio force dispersive sur force de cohésion. De plus, il est montré que si la force dispersive est inférieure à la force cohésive, la désagglomération n'a pas lieu. Le pourcentage de désagglomération peut alors être modélisé par une fonction cumulative de Weibull :

$$\theta (\%) = \begin{cases} 1 - \exp\left(-\left(\frac{n - n_0}{\lambda}\right)^k\right), & n \geq n_0 \\ 0 & , \quad n < n_0 \end{cases}$$

Avec :

- $\theta$  : Pourcentage de désagglomération (sans unité)
- $n = \frac{Fd}{Fc} = \frac{\text{Force dispersive}}{\text{Force cohésive}}$  (sans unité)
- $\lambda$  : Paramètre d'échelle (sans unité)
- $k$  : Paramètre de forme (sans unité)
- $n_0$  : Valeur critique à partir de laquelle la désagglomération a lieu.

La figure 12 montre les résultats expérimentaux (points) obtenus par Yang et al. comparés au modèle (fonction cumulative de Weibull, ligne) pour des particules porteuses de diamètre allant de 26 à 52  $\mu\text{m}$ . On observe une **corrélation des résultats** et il est notable qu'en dessous d'une certaine force dispersive, la désagglomération n'a pas lieu. Cependant ce modèle est établi uniquement pour des particules situées **au sein d'un écoulement turbulent** et non au passage d'une grille.

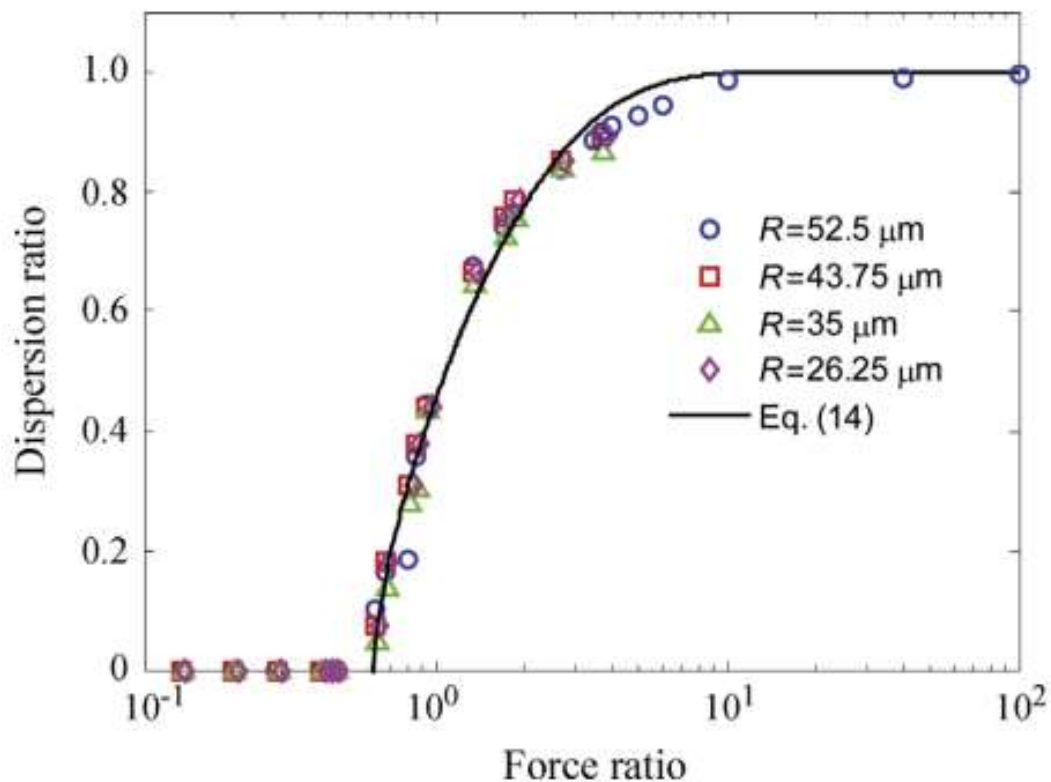


FIGURE 12: POURCENTAGE DE DESAGGLOMÉRATION (DISPERSION RATIO) EN FONCTION DU RATIO DE FORCE. COMPARAISON DE DONNÉES EXPÉRIMENTALES (POINTS) ET DU MODÈLE MATHÉMATIQUE (LIGNE) D'APRÈS YANG ET AL. [36]

Les travaux de Hickey et al. [37-39] proposent un modèle plus proche des dispositifs pharmaceutiques. Au lieu de la turbulence générée par un écoulement, ils proposent un modèle impliquant la contrainte de cisaillement. Cette dernière peut être provoquée à la fois par la turbulence **de l'écoulement mais aussi par la grille**. Nommé Powder Aerosol Deaggregation Equation (PADE), ce modèle est **basé sur une approche semblable à l'adsorption moléculaire proposée par Langmuir<sup>1</sup>** et est décrit par la formule suivante :

$$\frac{\text{FPF}}{\text{FPF}_{\text{max}}} = \frac{k_d \tau_s}{1 + k_d \tau_s}$$

ou encore :

$$\frac{\tau_s}{\text{FPF}} = \frac{\tau_s}{\text{FPF}_{\text{max}}} + \frac{1}{k_d(\text{FPF}_{\text{max}})}$$

avec :

- FPF : Fine Particle Fraction : **la fraction de particules fines (c'est-à-dire de principe actif) désagglomérée**. Elle peut être exprimée en dose absolue (FPD : Fine Particle Dose)
- $\text{FPF}_{\text{max}}$  : La fraction maximale de particules fines. Elle est exprimée en **dose absolue si la FPF l'est** aussi.
- $k_d$  : Constante de désagglomération. Elle dépend directement de **l'interaction solide-solide entre le principe actif et l'excipient porteur**.
- $\tau_s$  : Contrainte de cisaillement ( $\text{N/m}^2$ )

**Ce modèle s'est avéré cohérent avec l'expérience** pour quatre principes actifs différents représentatifs des quatre classes pharmaceutiques utilisées par voie pulmonaire : sulfate de salbutamol ( **$\beta$ -2 agoniste**), **bromure d'ipratropium** (anti-cholinergique), cromoglycatedisodique (anti-histaminique) et fluticasone (anti-inflammatoire stéroïdien) avec des coefficients de corrélation compris entre 0,9804 et **0,9998**. **Ce modèle a été testé à l'aide de trois excipients porteurs** différents : lactose, trehalose et D-mannitol et ce avec la même cohérence de résultats. **C'est ce modèle qui sera utilisé par la suite dans ce travail.**

---

<sup>1</sup> Le mécanisme d'adsorption moléculaire de Langmuir est détaillé en annexe A.

### c) Formulation tertiaire

Il a été observé expérimentalement que l'ajout de particules fines d'excipient (généralement de même nature que l'excipient porteur) permet d'augmenter la dose de principe actif (FPD) qui atteint les poumons [40]. On parle alors de formulation tertiaire : excipient, principe actif et particules fines d'excipient. Les doses de principes actifs atteignant les poumons peuvent atteindre jusqu'à deux fois la dose délivrée par la formulation binaire analogue.

Le tableau II montre les doses de principe actif délivrées aux poumons (en microgrammes) plus ou moins la déviation standard observée pour des formulations binaires ou tertiaires comprenant des particules fines de lactose, mannitol ou sorbitol.

TABLEAU II : DOSE DE PRINCIPE ACTIF DÉLIVRÉE AUX POUMONS (EN MICROGRAMMES)  
SELON LE TYPE DE FORMULATION. TABLEAU EXTRAIT DE [40]

		Binary formulation	Fine material		
			Lactose	Mannitol	Sorbitol
Carrier material	Lactose	29.7 ± 4.3	33.7 ± 6.9	51.3 ± 6.3	49.6 ± 3.7
	Mannitol	40.9 ± 4.4	57.7 ± 4.6	45.8 ± 5.9	50.0 ± 6.3
	Sorbitol	30.5 ± 3.0	53.8 ± 5.9	43.8 ± 1.5	45.1 ± 3.7

Quelles que soient les particules fines d'excipient utilisées, la dose de particules fines atteignant les poumons est augmentée. Bien qu'étant un sujet très étudié dans la littérature, le mécanisme d'action des formulations tertiaires n'est pas élucidé. Deux approches mécanistiques ont tout de même été proposées et chacune d'elle dispose de preuves expérimentales [41-42] :

- La première hypothèse repose sur la théorie des sites actifs. Elle stipule que les particules fines d'excipient occupent les sites à haute énergie des grosses particules d'excipient. Les liaisons du principe actif avec l'excipient porteur sont donc plus faibles rendant la désagglomération plus aisée.
- La seconde hypothèse propose la création d'agglomérats entre les particules fines d'excipient et le principe actif. Ces agglomérats seraient plus facilement détachés de la surface du porteur.



Aucune de ces deux hypothèses ne peut être considérée comme validée mais elles peuvent cependant être considérées comme vraisemblables. Elles font toutes deux intervenir les interactions solide-solide entre le porteur, le principe actif et les particules fines d'excipient. Les données de la littérature montrent que l'effet est sensible à différents paramètres [40-43] :

- La nature de l'excipient porteur : lactose, mannitol, sorbitol, tréhalose.
- La nature des particules fines d'excipient.
- La taille des particules fines d'excipient : plus la taille des particules fines augmente plus l'effet décroît.
- La quantité de particules fines : l'effet augmente avec le nombre de particules fines jusqu'à atteindre un seuil. L'effet maximal est obtenu pour un pourcentage de particules fines au sein de la formulation d'environ 1,5%.
- Le procédé de fabrication de la formulation : le moment de l'ajout des particules fines, avant ou après le principe actif, modifie l'effet. Ceci sera détaillé plus en détail au sein du paragraphe suivant (Fabrication).

## **2. Fabrication**

Le procédé de fabrication des poudres sèches pour inhalateur peut être décomposé en deux étapes distinctes : dans un premier temps, la fabrication des poudres (principe actif et excipients) puis leur mélange dans un second temps.

L'obtention des poudres ne représente pas un problème. Cependant de par l'existence de forces liées aux surfaces, il est souhaitable de contrôler la forme cristalline, la taille, la forme et la distribution des particules. La méthode la plus couramment utilisée consiste à produire la poudre par cristallisation puis à en réduire la taille par micronisation. Ce procédé, bien qu'il permette d'obtenir des particules de forme et taille souhaitée, produit des matériaux partiellement amorphes présentant de nombreuses charges en surface, augmentant les interactions entre l'excipient et le principe actif et diminuant donc la désagglomération [44]. Ce problème peut cependant être résolu par une optimisation soigneuse des conditions opératoires.

D'autres méthodes ont ainsi été développées comme par exemple le « Spray Drying », traduit par « séchage par pulvérisation ». Cette méthode consiste à atomiser une solution en fines gouttelettes en les faisant passer au sein d'une buse de pulvérisation. Le nébulisât ainsi obtenu est immédiatement séché à l'aide d'un courant d'air chaud [45].

L'utilisation d'un solvant en conditions supercritiques, généralement du CO<sub>2</sub> car il est peu coûteux, permet également de produire des particules de taille et structure définies. Dans ces conditions supercritiques<sup>2</sup>, le CO<sub>2</sub> voit son pouvoir de dissolution considérablement accru. Il est alors possible d'y dissoudre facilement un excipient ou un principe actif. Par retour à un état « normal » (en diminuant la pression par exemple), le CO<sub>2</sub> perd son pouvoir de solvation et le soluté précipite [46].

Il est ensuite nécessaire de mélanger l'excipient avec le principe et les particules d'excipient si la formulation est tertiaire. L'objectif du mélange est d'agglomérer de façon homogène les particules de principe actif sur l'excipient tout en prévenant la formation d'agrégats excipient – excipient ou principe actif – principe actif.

Si la formulation est tertiaire, des particules fines d'excipient sont ajoutées au mélange. Il a été montré par Zeng et al. [43] que l'ordre d'introduction des poudres module l'effet tertiaire :

- Si les particules fines d'excipient sont ajoutées avant le principe actif au mélange, l'effet tertiaire est total.
- Si les particules fines d'excipient et le principe actif sont ajoutés en même temps, l'effet tertiaire est diminué de plus d'un tiers.
- Si les particules fines d'excipient sont ajoutées après le principe actif, l'effet tertiaire est diminué de près de deux tiers.

Ces informations ne contredisent pas les hypothèses présentées précédemment. Dans le cas où les particules fines d'excipient sont ajoutées avant le principe actif, ces particules fines occupent les sites à haute énergie préférentiellement, ne laissant que les sites moins énergétiques pour le principe

---

<sup>2</sup> Point critique du CO<sub>2</sub> : T = 304,45 K P = 7,38 MPa ρ = 0,464 g.cm<sup>-3</sup>

actif (hypothèse 1). Dans le cas où les particules fines sont ajoutées après, c'est le principe actif qui occupe les sites à haute énergie. Cependant on observe toujours l'effet tertiaire, il est donc possible qu'il y ait formation d'agrégats (hypothèse 2). La figure 13 présente le mécanisme de dépôt des particules sur les sites de haute énergie de l'excipient porteur représentés par des cercles pointillés concentriques.

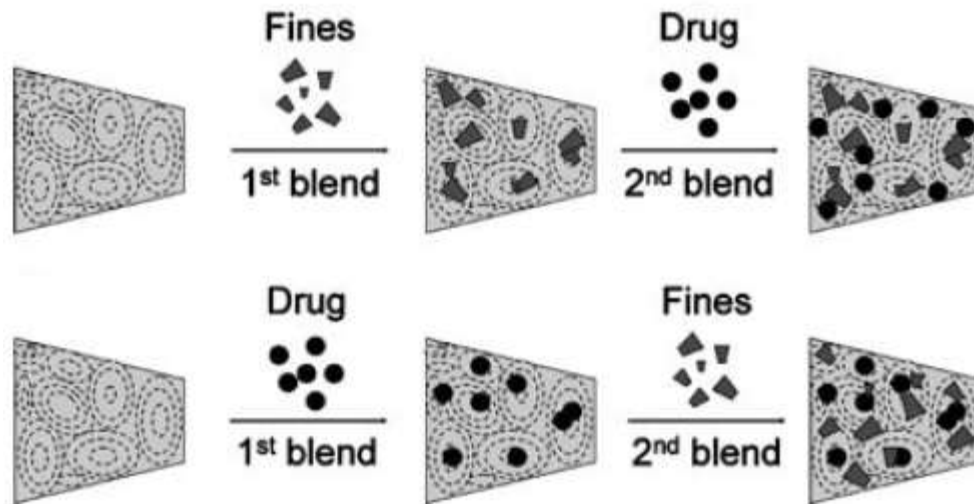


FIGURE 13: EN HAUT: LES PARTICULES FINES SONT AJOUTÉES EN PREMIER, NE LAISSANT QUE LES SITES DE FAIBLE ÉNERGIE AU PRINCIPE ACTIF. EN BAS: LE PRINCIPE ACTIF EST AJOUTÉ EN PREMIER ET SE LIE AUX SITES À HAUTE ÉNERGIE. D'APRÈS JONES ET PRICE [40]

### 3. Etude *in vitro*

Afin d'estimer l'efficacité d'un inhalateur à poudre sèche, des tests *in vitro* ont été développés. Certains d'entre eux sont présentés par la Pharmacopée Européenne [47] et font partie des tests du contrôle qualité nécessaire à la délivrance d'un lot. Deux tests sont à ce jour exigés : un test d'uniformité de la dose délivrée et une évaluation aérodynamique des particules fines.

L'appareillage nécessaire à l'essai d'uniformité de la dose délivrée est donné par la Pharmacopée Européenne et est présenté en figure 14. Le DPI est relié via un tube (D) à une pompe à vide (F). Un filtre intermédiaire (B) permet de récupérer la dose extraite du DPI. Un robinet (H) permet de réguler le débit tandis qu'une électrovanne (E) couplée à un minuteur (G) permet d'automatiser le temps des essais.

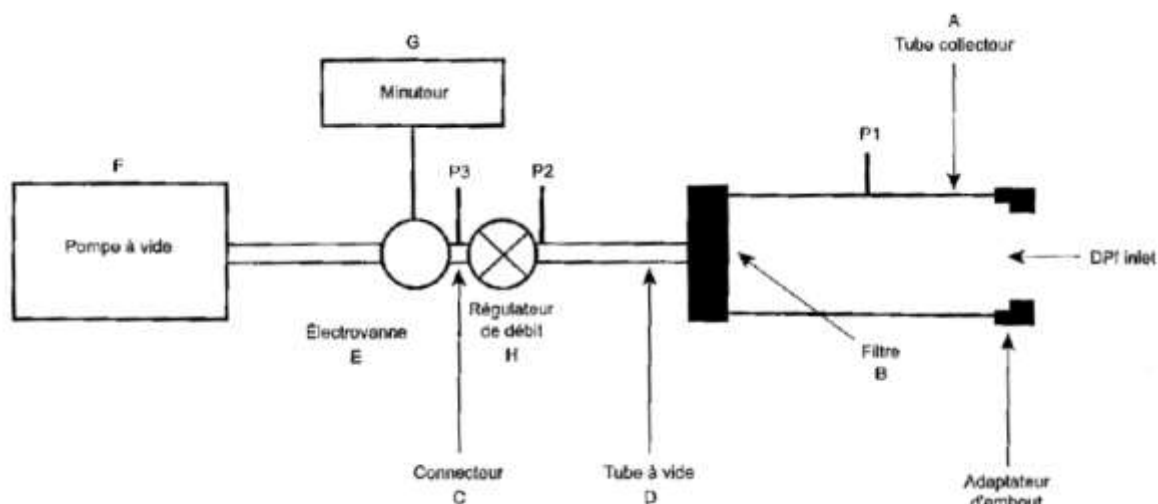


FIGURE 14: APPAREILLAGE PERMETTANT DE MESURER L'UNIFORMITÉ DE LA DOSE DÉLIVRÉE PAR LES INHALATEURS À POUDRE SÈCHE D'APRÈS LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE [47]

Le système est équipé de 3 manomètres (P1, P2 et P3). Le manomètre P1 est différentiel, il donne la différence de pression entre le point de lecture et la pression atmosphérique. Lors des essais le manomètre P1 doit indiquer une pression différentielle de 4000 Pascals. Les manomètres P2 et P3 sont des manomètres absolus : ils donnent la pression au point de lecture. Lors des essais le rapport des pressions  $P3/P2$  doit être inférieur ou égal à 0,5. Si cela n'est pas possible il faut changer la pompe à vide.

Avant de réaliser les essais le système est calibré à l'aide d'un débitmètre installé en lieu et place du DPI. Le débit à atteindre est de  $100 \pm 5$  L/min et doit être ajusté à l'aide du régulateur de débit (H). La durée de chaque essai est définie comme le temps correspondant au passage de 4 litres d'air à travers l'inhalateur. Au-delà de ce temps, l'électrovanne (E) réglée par le minuteur (G) se ferme. L'essai est réalisé sur 10 doses contenues dans l'inhalateur. A chaque essai la quantité de principe actif collectée est déterminée par dosage. L'essai est validé selon les critères suivants :

« La préparation satisfait à l'essai si, sur les 10 résultats obtenus, 9 sont compris entre 75 et 125 pour cent et tous entre 65 et 135 pour cent de la valeur moyenne. Si 2 ou 3 valeurs se situent en dehors de l'intervalle 75-125 pour cent, répétez l'essai sur 2 autres inhalateurs. Au maximum 3 des 30 valeurs obtenues se situent en dehors de l'intervalle 75-125 pour cent et aucune ne se situe en dehors de l'intervalle 65-135 pour cent. » Pharmacopée Européenne [47]

L'évaluation aérodynamique des particules fines permet de déterminer la FPD : la dose particules fines<sup>3</sup>, délivrée par l'inhalateur. Pour cela différents appareillages sont proposés, l'utilisateur est libre de choisir celui qu'il souhaite. Les différents appareillages sont présentés par la figure 15.

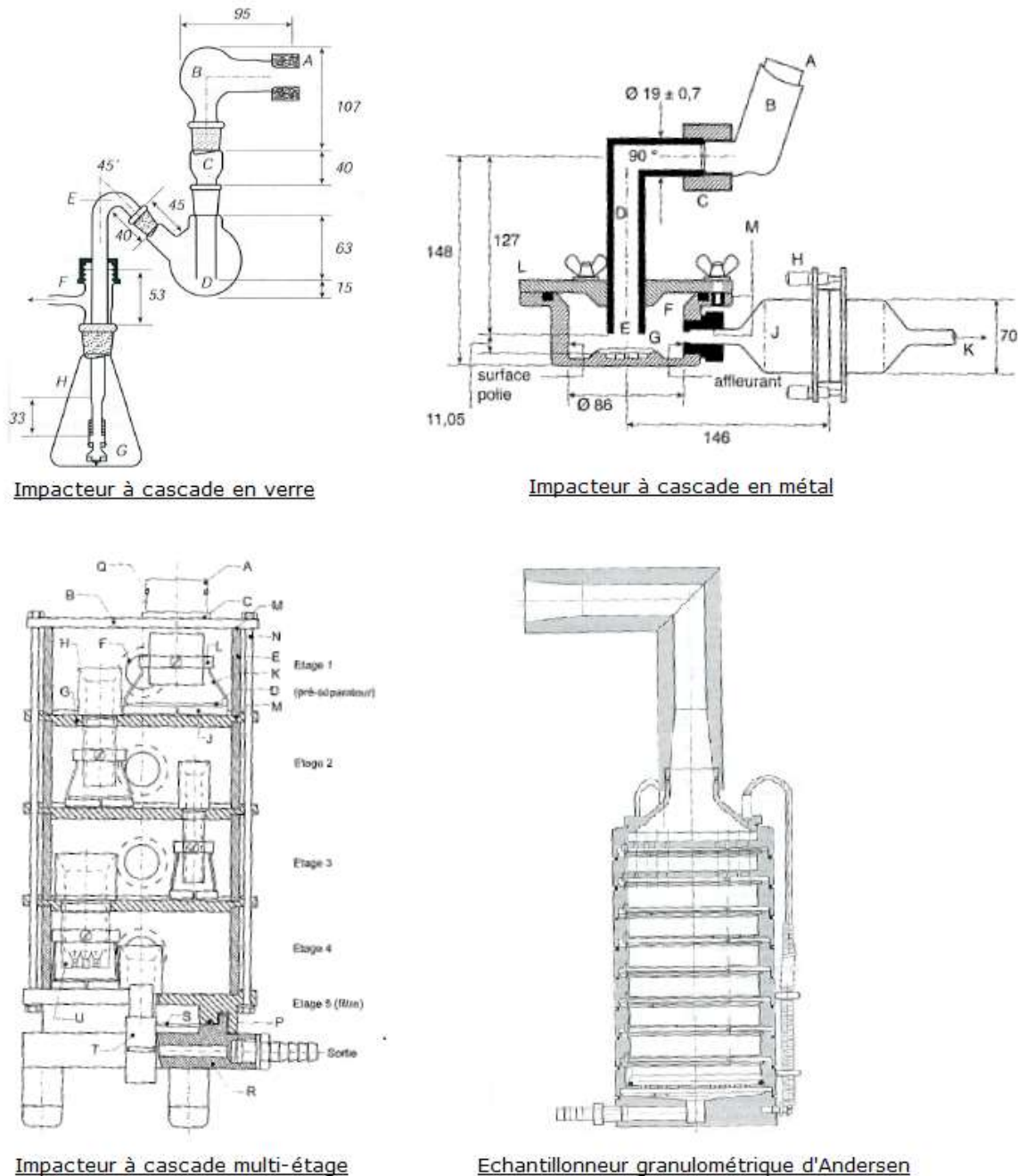


FIGURE 15: LES DIFFÉRENTS APPAREILLAGES PROPOSÉS PAR LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE POUR L'ÉVALUATION AÉRODYNAMIQUE DES PARTICULES FINES [47]

<sup>3</sup> Attention, par dose de particules fines on sous-entend dose de particules fines de principe actif. Les particules fines d'excipient ou autre ne sont pas incluses.

Ces appareillages fonctionnent tous selon le même principe : une pompe est reliée à la sortie et génère un flux d'air. Le DPI est fixé en entrée et la dose se déplace au sein de l'appareil. Seules les particules les plus fines (la FPD) sont en mesure d'atteindre les derniers niveaux de l'appareil. La dose de particules fines délivrée se situe alors :

- En G, dans le cas de l'impacteur à cascade en verre.
- En J, dans le cas de l'impacteur à cascade en métal.
- Au niveau des étages 4 et 5 dans le cas de l'impacteur à cascade multi-étage.
- Au niveau des étages 4 à 8 dans le cas de l'échantillonneur granulométrique d'Andersen.

L'impacteur multi-étage et l'échantillonneur granulométrique d'Andersen présentent cependant l'avantage de montrer la distribution granulométrique de la poudre. En effet, sur chaque étage se déposent les particules possédant un diamètre défini. Le tableau III donne, à titre informatif, la distribution granulométrique au sein de l'impacteur d'Andersen en fonction de l'étage.

TABLEAU III: RÉPARTITION GRANULOMÉTRIQUE AU SEIN DE L'ÉCHANTILLONNEUR D'ANDERSEN SELON LES ÉTAGES, D'APRÈS LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE [47]

Etage	Taille des particules piégées
1	9 µm et plus
2	5,8 à 9 µm
3	4,7 à 5,8 µm
4	3,3 à 4,7 µm
5	2,1 à 3,3 µm
6	1,1 à 2,1 µm
7	0,7 à 1,1 µm
8	0,4 à 0,7 µm

Sur ces quatre appareillages, une pièce est située entre le DPI et l'impacteur. Cette pièce mime la gorge et la trachée. Dans le cas de l'impacteur à cascade en verre, il s'agit d'un ballon à fond rond modifié (B sur le schéma de l'impacteur en verre). Pour tous les autres appareillages il s'agit de la tuyère d'Andersen présentée en figure 16.

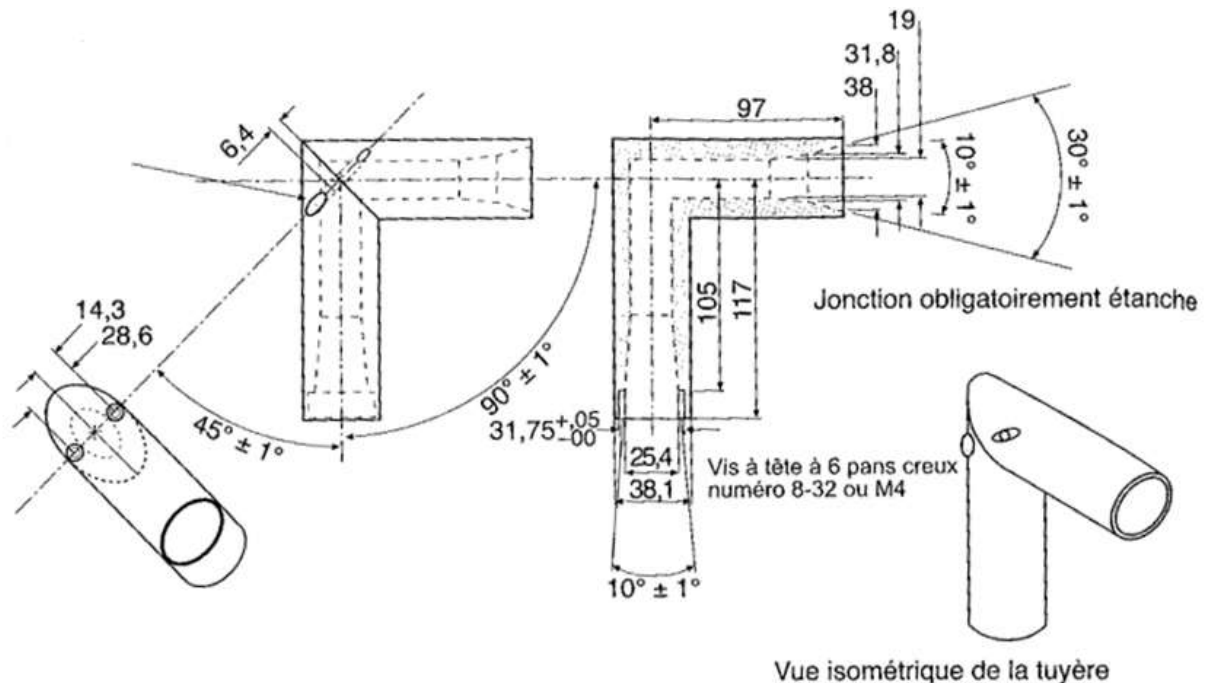


FIGURE 16: SCHÉMA DE LA TUYÈRE D'ANDERSEN AVEC COTES (EN MM)  
D'APRÈS LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE [47]

Cette tuyère représente la bouche, la gorge et la trachée du patient. Elle présente un coude à 90° qui induit une turbulence locale. Cette turbulence est essentielle car elle intervient dans le mécanisme de désagglomération du principe expliqué précédemment.

L'essai est réalisé sur 10 doses contenues dans l'inhalateur. L'essai est validé selon les critères suivants :

« Calculez la masse de principe actif déposée lors de chaque décharge aux différents étages ainsi que dans la tuyère d'admission, l'adaptateur d'embout et, le cas échéant, le pré-séparateur. La masse totale de principe actif n'est pas inférieure à 75 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de la valeur moyenne obtenue dans l'essai d'uniformité de la dose délivrée. Si la masse totale se situe en dehors de cet intervalle, répétez l'essai. » Pharmacopée Européenne [47].

#### **4. Etude *in vivo***

L'étude *in vivo* de la déposition des principes actifs est réalisée de manière non invasive grâce aux techniques de scintigraphie [48-49]. La scintigraphie consiste à introduire un émetteur de rayonnement au sein du corps humain puis à observer ces rayonnements à l'aide d'un détecteur adapté.

Il suffit alors de marquer le principe actif à l'aide d'un radionucléide pour pouvoir visualiser sa déposition après administration. Afin de ne pas modifier la structure chimique du principe actif, le radionucléide sera, si possible, un atome déjà présent au sein de la molécule. Les radionucléides sont des noyaux instables qui vont tendre à se stabiliser **par émission d'un rayonnement**. Ceux utilisés en scintigraphie sont :

- Les rayonnements gamma : **le noyau se stabilise par émission d'un photon de haute énergie**. Ces rayonnements sont les plus pénétrants : ils traversent aisément la matière. Ils sont couplés à des « gamma caméra » **pour observer le lieu d'émission du rayonnement**. Si la caméra filme en deux dimensions on parle de « gamma scintigraphy », si trois dimensions sont disponibles on parle alors de « SPECT » (Single Photon Emission Computed Tomography)
- Les émissions  $\beta^+$  : le noyau se stabilise en émettant un positon qui **lorsqu'il va rencontrer un électron créera deux photons orthogonaux par phénomène d'annihilation**. Ces émissions sont utilisées dans les scanners dit « PET » (Positon Emission Tomography).

A l'aide de ces techniques il est alors possible de visualiser les dépôts de principe actif radiomarké au sein du corps humain après l'aspiration de poudre sèche dans un DPI.

La figure 17 montre un exemple d'image qu'il est possible d'obtenir à l'aide d'un principe actif radiomarké et d'une aspiration lente ou rapide du patient. Les zones violettes et bleues sont les zones de faible déposition. Les zones rouges et jaunes sont les zones de forte déposition.



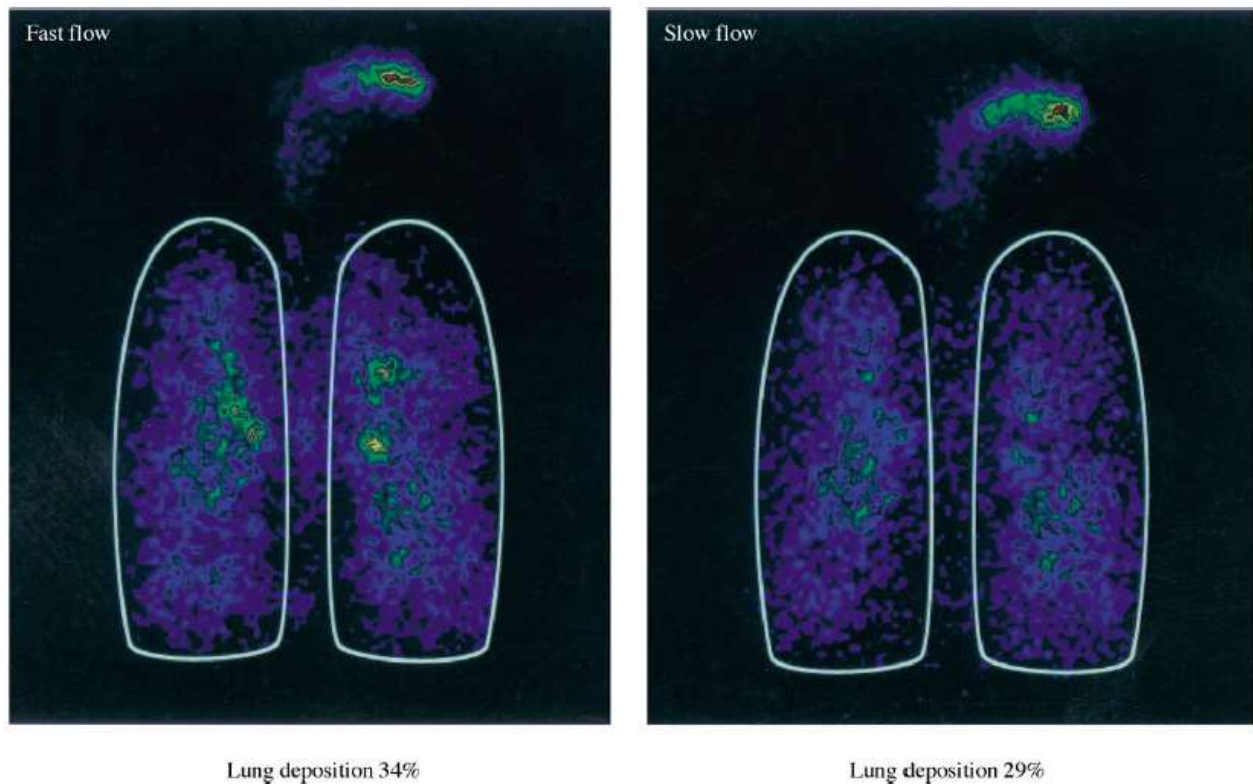


FIGURE 17: IMAGES OBTENUES PAR SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE APRÈS ADMINISTRATION DE POUDRE SÈCHE PAR INHALATEUR AVEC UNE ASPIRATION RAPIDE (À GAUCHE) OU LENTE (À DROITE), D'APRÈS PITCAIRN ET AL. [49]

A l'aide de ces images il est possible de déterminer quelle proportion de principe actif a atteint les bronches, les bronchioles ou les alvéoles pulmonaires. Cependant cette détermination reste approximative et seul le pourcentage de dépôt au sein des poumons est accessible avec une précision suffisante.

Pour déterminer l'efficacité d'un DPI il est également possible de travailler sur modèle animal *in vivo* (par scintigraphie) ou *ex-vivo*, respectivement en maintenant les poumons perfusés ou par culture cellulaire [48]. Cependant ces techniques sont biaisées par rapport à l'administration à l'Homme. En effet, bien que ces tissus présentent une ressemblance anatomique forte aux tissus humains il subsiste une différence non négligeable.

## Partie 2 Simulations numériques

Cette partie a pour but de présenter la simulation du transport de poudres dans un modèle gorge-trachée simplifiée réalisée au LRGP. Le modèle choisi est la **tuyère d'Andersen** (présenté en figure 16). Le principe de la mécanique des fluides numérique sera **d'abord** détaillé puis la simulation réalisée au LRGP sera présentée. **Les résultats obtenus pour la phase continue (l'air) et la phase discrète (la poudre) seront ensuite présentés, évalués et discutés.**

### A. Principe de la mécanique des fluides numérique

« La mécanique des fluides numérique (ou Computational Fluid Dynamics, CFD) est la science de la prédiction des écoulements, des transferts de masse et de chaleur, des réactions chimiques et des phénomènes associés par la résolution numérique des équations mathématiques gouvernant les phénomènes » ANSYS [50].

Parmi les équations gouvernant ces phénomènes physiques, on retrouve trois grandes lois physiques : la conservation de la masse, la conservation de **l'énergie et la conservation** de la quantité de mouvement [51]. En mécanique des fluides, **la conservation de la masse peut être décrite par l'équation de continuité :**

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot \rho \vec{V} = 0$$

avec  $\rho$  la masse volumique du fluide ( $\text{kg/m}^3$ ),  $t$  le temps(s) et  $\vec{V}$  le vecteur vitesse du fluide (de composantes  $u$ ,  $v$  et  $w$ , dans les directions  $x$ ,  $y$  et  $z$ ). En régime établi, **cette équation montre qu'au cours de son mouvement, le débit massique est constant.** Pour un fluide incompressible (dont la masse volumique est constante), l'équation devient :

$$\nabla \cdot \vec{V} = 0$$

ou en coordonnées cartésiennes :

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0$$

Le principe de conservation de l'énergie stipule que l'énergie ne se perd ni ne se crée pas, mais qu'elle se transforme. L'énergie cinétique d'un fluide lors d'un déplacement peut alors se transformer en chaleur par frottements par exemple ou en énergie électrique si le fluide passe par une turbine. Le premier principe de la thermodynamique permet de mettre en équation la conservation de l'énergie :

$$\Delta Ec + \Delta U = q + w$$

avec :

- $\Delta Ec$  : la variation d'énergie cinétique du système (Joules)
- $\Delta U$  : la variation de l'énergie interne du système (Joules)
- $q$  : la quantité de chaleur échangée par le système avec l'extérieur (Joules)
- $w$  : la quantité de travail échangée par le système avec l'extérieur (Joules)

Cette équation montre que l'énergie d'un système ne se perd pas, elle se transforme en travail (énergie mécanique) ou se dégrade en chaleur (énergie thermique). Dans le cas de la mécanique des fluides numérique, on s'intéresse plus particulièrement aux échanges de chaleur au sein même du système, il vient alors :

<p>Terme d'échange convectif</p>	<p>Terme d'échange conductif</p>
$\rho C_p \left( \frac{\partial T}{\partial t} + u \frac{\partial T}{\partial x} + v \frac{\partial T}{\partial y} + w \frac{\partial T}{\partial z} \right)$	$\left[ \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right]$
$+ 2\mu \left[ \left( \frac{\partial u}{\partial x} \right)^2 + \left( \frac{\partial v}{\partial y} \right)^2 + \left( \frac{\partial w}{\partial z} \right)^2 \right] + \mu \left[ \left( \frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \right)^2 + \left( \frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial y} \right)^2 + \left( \frac{\partial v}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial y} \right)^2 \right]$	
<p>Terme de dissipation visqueuse</p>	

avec :

- $\rho$  la masse volumique du fluide considéré ( $\text{kg/m}^3$ )
- $C_p$  la capacité calorifique massique du fluide ( $\text{J/kg/K}$ )
- $T$  la température du fluide au point considéré ( $\text{K}$ )
- $t$  le temps ( $\text{s}$ )
- $\lambda$  la conductivité thermique du fluide ( $\text{W/m/K}$ )
- $\mu$  la viscosité dynamique du fluide ( $\text{Pa.s}$ )
- $u$ ,  $v$  et  $w$  les composantes de la vitesse du fluide ( $\text{m/s}$ ) dans les directions  $x$ ,  $y$  et  $z$  respectivement.

Le principe de conservation de la quantité de mouvement du fluide s'exprime avec les équations de Navier-Stokes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho \left( \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} + w \frac{\partial u}{\partial z} \right) = - \frac{\partial P}{\partial x} + \rho g_x + \mu \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) \\ \rho \left( \frac{\partial v}{\partial t} + u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} + w \frac{\partial v}{\partial z} \right) = - \frac{\partial P}{\partial y} + \rho g_y + \mu \left( \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \right) \\ \rho \left( \frac{\partial w}{\partial t} + u \frac{\partial w}{\partial x} + v \frac{\partial w}{\partial y} + w \frac{\partial w}{\partial z} \right) = - \frac{\partial P}{\partial z} + \rho g_z + \mu \left( \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right) \end{array} \right.$$

avec :

- $P$  la pression au point considéré ( $\text{Pa}$ )
- $\mu$  la viscosité dynamique du fluide ( $\text{Pa.s}$ )
- $g_x$ ,  $g_y$  et  $g_z$  **les composantes de l'accélération de la pesanteur** ( $\text{m/s}^2$ ) suivant les axes  $x$ ,  $y$  et  $z$  respectivement.

Ces équations aux dérivées partielles sont complexes et ne peuvent être résolues analytiquement uniquement pour quelques cas simples monodimensionnels. La mécanique des fluides numérique permet de résoudre ces équations pour des écoulements au sein de géométries complexes.

Le logiciel utilisé au LRGP, ANSYS-Fluent®, utilise la **méthode des volumes finis** : le système est discrétisé en de nombreux éléments de petite taille, nommées mailles, au sein desquelles les équations de conservation précédemment présentées sont **résolues**. **L'utilisateur définit** ses mailles selon le **degré de précision qu'il souhaite atteindre et le temps qu'il consacre à sa**

simulation. Plus le nombre de mailles est grand plus le temps de calcul sera important. Ce temps peut être de quelques minutes à quelques jours. Il est donc **très important d'optimiser les calculs afin d'obtenir des simulations** les plus courtes possibles.

Les mailles peuvent avoir des formes cubiques, hexaédriques ou tétraédriques. Dans la méthode des volumes finis, **c'est la forme intégrale des équations de conservation** qui est appliquée à chaque volume (maille) afin **d'obtenir une équation discrétisée pour la maille**. Par exemple, la forme intégrale de l'équation de continuité pour un fluide incompressible est :

$$\int_S \vec{V} \cdot \vec{n} dS = 0$$

L'**intégration** est effectuée sur la surface S du volume.  $\vec{n}$  est le vecteur de norme 1, orthogonal à la surface et sortant du système. Physiquement, cette équation signifie que le flux traversant les frontières du volume est nul. Ce qui rentre dans la cellule est égal à ce qui sort de la cellule. La figure 18 présente, en deux dimensions, une cellule et ses différentes variables.

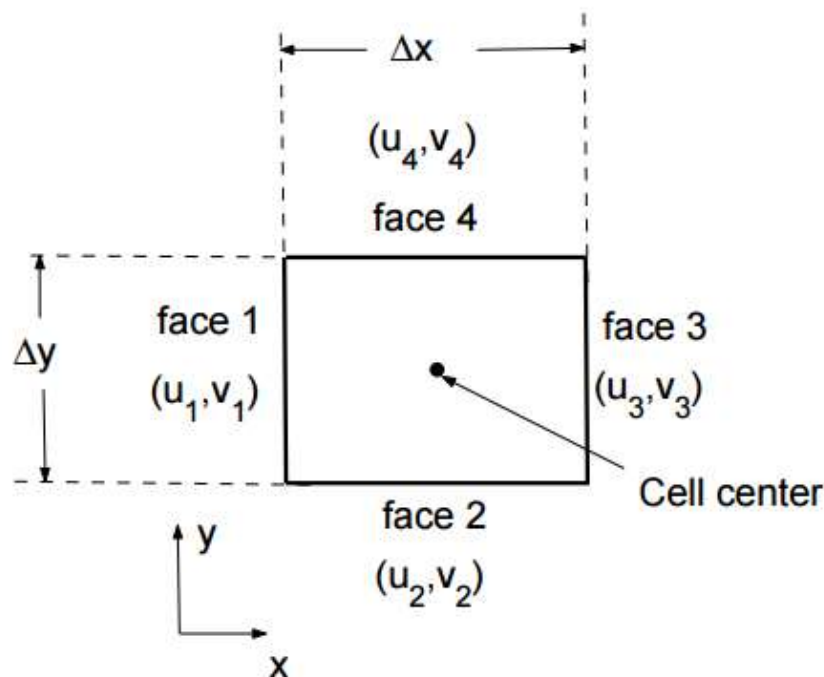


FIGURE 18: REPRÉSENTATION 2D D'UNE CELLULE ET DES VITESSES U ET V SELON X ET Y. D'APRÈS RAY, BHASKARAN ET COLLINS [52].

$u_1$  et  $v_1$  sont les composantes suivant  $x$  et  $y$  de la vitesse au niveau de la face 1. Plus généralement, la vitesse sur la face  $i$  est donnée par  $\vec{V}_i = u_i\vec{i} + v_i\vec{j}$ . En appliquant la conservation de la masse au volume de contrôle de la cellule il vient alors :

$$-u_1\Delta y - v_2\Delta x + u_3\Delta y + v_4\Delta x = 0$$

Il s'agit de la forme discrète de l'équation de continuité au sein d'une cellule. Cette équation revient à imposer que la somme des flux entrant et sortant de la cellule est nulle. Cela assure que le flux massique entrant est égal au flux massique sortant, par extension, la masse est conservée. Les solutions des équations de conservation aux centres des cellules sont obtenues directement par inversion de ces équations discrétisées. Les valeurs aux autres points sont obtenues par interpolation entre les centres des cellules.

Les équations de conservation de la quantité de mouvement **et de l'énergie** sont discrétisées selon une approche similaire. Le lecteur souhaitant plus de détails sur la méthode des volumes finis **est invité à lire l'article de Ray, Bhaskaran et Collins [52]** sur le sujet.

**Lorsque l'écoulement** est laminaire, **c'est-à-dire** lorsque la vitesse de l'écoulement est en dessous d'une valeur limite, il est possible de résoudre numériquement les équations de conservation présentées précédemment. **Lorsque l'écoulement** est turbulent (**vitesse d'écoulement élevées**) en revanche, la vitesse varie rapidement en espace et en temps et il faudrait des mailles extrêmement petites (et donc très nombreuses) pour obtenir une précision suffisante. La résolution numérique des équations de Navier-Stokes dans ce cas **n'est pas réalisable car** elle nécessiterait des ressources de calcul très largement supérieures aux puissances des ordinateurs actuels. Afin de contourner ce problème des modèles de turbulence ont été développés. L'approche **RANS** (Reynolds-Averaged Navier-Stokes) représente une catégorie de modèles de turbulence [53].

Dans cette approche, la vitesse et la pression instantanée, régies par les équations de Navier-Stokes sont décomposées **sous la forme d'une valeur moyenne et d'une fluctuation**. Par exemple la composante de la vitesse selon l'axe des  $x$ ,  $u_i$ , est ainsi décomposée:

$$u_i = \bar{u}_i + u'_i$$

Où  $\bar{u}_i$  et  $u'_i$  sont respectivement la moyenne et la fluctuation de la vitesse. Cette décomposition est effectuée pour tous les scalaires des équations de conservation comme la pression, l'énergie ou encore les concentrations. Il est alors possible, **d'obtenir un système d'équations régissant les valeurs moyennes** des fonctions. Ainsi, les équations de continuité et de Navier-Stokes **s'écrivent en** moyenne :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i}(\rho u_i) = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho u_i) + \frac{\partial}{\partial x_j}(\rho u_i u_j) = -\frac{\partial P}{\partial x_i} + \frac{\partial}{\partial x_j} \left[ \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} - \frac{2}{3} \delta_{ij} \frac{\partial u_l}{\partial x_l} \right) \right] + \frac{\partial}{\partial x_j}(-\rho \overline{u'_i u'_j})$$

Ces équations, **font apparaitre un terme, s'exprimant à partir des** fluctuations de vitesse qui représente les effets de la turbulence  $-\rho \overline{u'_i u'_j}$ . Il est nommé tenseur de Reynolds. Sa valeur est inconnue et afin de clore les équations moyennées ci-dessus, **il est nécessaire d'introduire une ou des** équations supplémentaires dont il est solution. ANSYS-Fluent® utilise par exemple le Reynolds Stress Model (RSM) :

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho \overline{u'_i u'_j}) + C_{ij} = D_{T,ij} + D_{L,ij} + P_{ij} + G_{ij} + \Phi_{ij} + \epsilon_{ij} + F_{ij}$$

avec :

$$C_{ij} = \frac{\partial}{\partial x_k}(\rho u_k \overline{u'_i u'_j}) \quad \text{Terme de convection}$$

$$D_{T,ij} = -\frac{\partial}{\partial x_k} \left[ \overline{\rho u'_i u'_j u'_k} + \overline{\rho'(\partial_{kj} u'_i + \partial_{ik} u'_j)} \right] \quad \text{Terme de diffusion turbulente}$$

$$D_{L,ij} = \frac{\partial}{\partial x_k} \left[ \mu \frac{\partial}{\partial x_k} (u'_i u'_j) \right] \quad \text{Terme de diffusion moléculaire}$$

$$P_{ij} = -\rho \left[ \overline{u'_i u'_k} \frac{\partial u_j}{\partial x_k} + \overline{u'_j u'_k} \frac{\partial u_i}{\partial x_k} \right] \quad \text{Terme de production (résultant du travail des contraintes)}$$

$$G_{ij} = -\rho \beta (g_i \overline{u'_j \theta} + g_j \overline{u'_i \theta}) \quad \text{Terme de flottabilité}$$

$$\phi_{ij} = \overline{p' \left( \frac{\partial u'_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u'_j}{\partial x_i} \right)}$$

Terme de corrélation  
pression-déformation

$$\epsilon_{ij} = -2\mu \overline{\frac{\partial u'_i}{\partial x_k} \frac{\partial u'_j}{\partial x_k}}$$

Terme de dissipation

$$F_{ij} = -2\rho\Omega_k \left( \overline{u'_j u'_m} \epsilon_{ikm} + \overline{u'_i u'_m} \epsilon_{jkm} \right)$$

Terme de production par  
rotation

Parmi tous ces termes,  $C_{ij}$ ,  $D_{L,ij}$ ,  $P_{ij}$  et  $F_{ij}$  ne nécessitent aucune modélisation. Des hypothèses de modélisation sont cependant nécessaires pour les termes  $D_{T,ij}$ ,  $G_{ij}$ ,  $\phi_{ij}$  et  $\epsilon_{ij}$ . Le lecteur souhaitant approfondir ces notions est invité à se référer au **Theory Guide d'ANSYS-Fluent®** [53].

## B. Présentation de la simulation

A l'aide des cotes fournies par la Pharmacopée Européenne [47], la tuyère d'Andersen a pu être modélisée sur le logiciel Gambit®, figure 19.

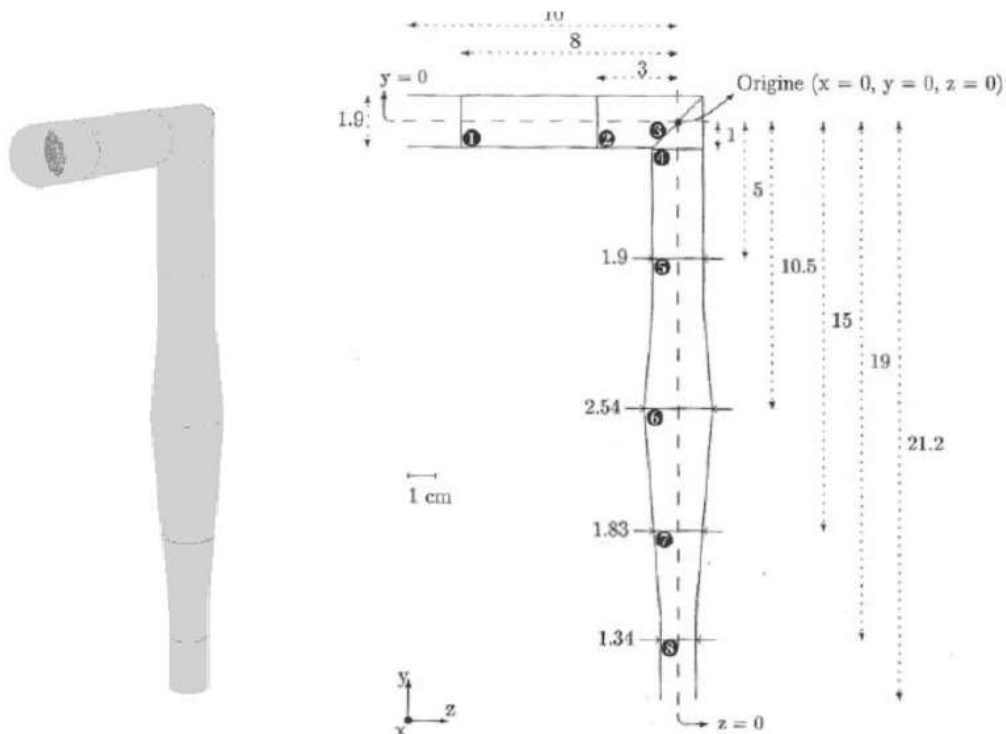


FIGURE 19: A GAUCHE : REPRÉSENTATION DE LA TUYÈRE D'ANDERSEN TELLE QU'ELLE A ÉTÉ MODÉLISÉE  
A DROITE : CÔTE DE LA TUYÈRE D'ANDERSEN SELON LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE [47]



**Le maillage, c'est-à-dire** la décomposition du modèle en petits éléments dans lesquels seront résolues les équations du mouvement, a également été réalisé **à l'aide du logiciel Gambit®**. La technique de maillage utilisée est nommée Cooper Hexaédrique. Des mailles hexaédriques sont définies puis raffinées selon la méthodologie Cooper<sup>4</sup>. Cette technique permet de maintenir un grand niveau de précision tout en réduisant le nombre de cellules nécessaires, ce qui permet un calcul rapide.

La figure 20 montre le maillage réalisé. Il contient en tout près de 850 000 éléments. On observe que les mailles sont plus petites sur les bords, permettant une meilleure résolution de la couche limite.

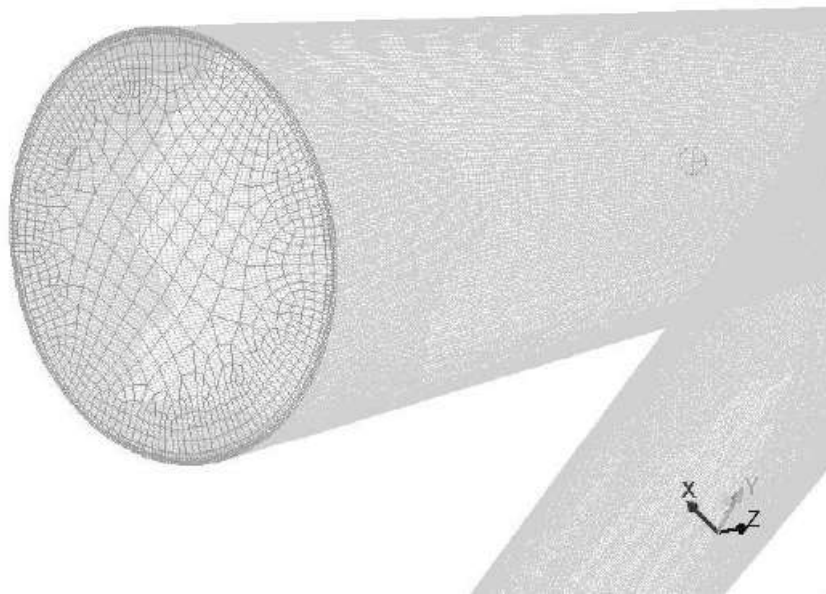


FIGURE 20: REPRÉSENTATION DU MAILLAGE DE LA TUYÈRE D'ADMISSION

Il est alors possible, à l'aide du logiciel Fluent®, de simuler un écoulement au sein de la tuyère et de visualiser, à l'aide d'outils proposés, différents paramètres tels que l'intensité de turbulence, les pertes de charge ou encore les transferts de chaleur et de matière.

Dans le cas de notre étude, seul le transport de particules au sein de la tuyère est étudié. Pour cela deux phases sont simulées au sein de la tuyère : une phase continue (l'air) qui possède une vitesse propre qui simule l'aspiration de l'utilisateur et une phase dispersée (la poudre) qui est entraînée dans la tuyère par l'air.

---

<sup>4</sup> Le lecteur désireux d'en savoir sur la méthodologie Cooper est invité à se référer au theory guide de Gambit®

### C. Résultats pour la phase continue

Dans cette partie, des simulations d'écoulement de la phase continue (l'air) sont présentées. Au sein de la tuyère, le débit d'air peut être fixé librement par l'utilisateur. La Pharmacopée Européenne préconise un débit de référence de 28,3 litres par minutes. Cependant il est intéressant d'observer quel type de résultats sont obtenus à l'aide d'autres débits d'aspiration. Le nombre de Reynolds permet de définir le régime de l'écoulement, laminaire ou turbulent, au sein de la tuyère pour ces différents débits. Il est défini par la relation suivante :

$$Re = \frac{\rho_F u_F d}{\mu_F} = \frac{4\rho_F Q_F}{\pi d \mu_F} \text{ avec } Q_F = u_F \frac{\pi d^2}{4}$$

avec :

- $\rho_F$  la masse volumique du fluide (kg/m<sup>3</sup>)
- $u_F$  la vitesse du fluide (m/s)
- $d$  le diamètre de la conduite (m)
- $\mu_F$  la viscosité du fluide (Pa.s)
- $Q_F$  le débit du fluide

Le diamètre de la tuyère variant, le nombre de Reynolds est calculé pour les valeurs extrêmes du diamètre,  $d_{\min}$  et  $d_{\max}$ . Ces diamètres, respectivement de 1,34 et 2,54cm peuvent être lus sur la figure 19. Le nombre de Reynolds varie donc entre  $Re_{\min}$  et  $Re_{\max}$  **calculés à l'aide de ces diamètres**. Le tableau IV présente les débits utilisés dans cette étude ainsi que les valeurs de  $Re_{\min}$  et  $Re_{\max}$  associés.

TABLEAU IV: DÉBITS D'AIR CHOISIS, DIAMÈTRES ET NOMBRE DE REYNOLDS EXTRÊMES

Débit (L/min)	Débit (m <sup>3</sup> /s)	$d_{\min}$ (m)	$d_{\max}$ (m)	$Re_{\min}$	$Re_{\max}$
30	$5 \cdot 10^{-4}$	0,0134	0,0254	47509	25064
60	$1 \cdot 10^{-3}$	0,0134	0,0254	95018	50128
90	$1,5 \cdot 10^{-3}$	0,0134	0,0254	142527	75191

Lorsque le nombre de Reynolds est inférieur à 2100, l'écoulement peut être considéré comme laminaire. Lorsqu'il est supérieur à 4000, il est turbulent. Pour chacun des débits d'aspiration de notre étude, l'écoulement est turbulent. Le choix du modèle de turbulence RANS pour représenter les équations du mouvement est donc pertinent.

Le débit de 30 L/min correspond à un patient possédant une faible aspiration, caractéristique d'un enfant ou d'un adulte souffrant d'une affection pulmonaire. Le débit de 60 L/min correspond à un patient exerçant une aspiration normale. Le débit de 90 L/min lui représente un patient aspirant volontairement très fortement.

Les contours de la norme de la vitesse, pour un débit de 30L/min, ont été tracés selon un plan vertical de la tuyère sur la figure 21. Le niveau de couleur représente l'intensité de la vitesse (en m/s) à l'endroit observé.

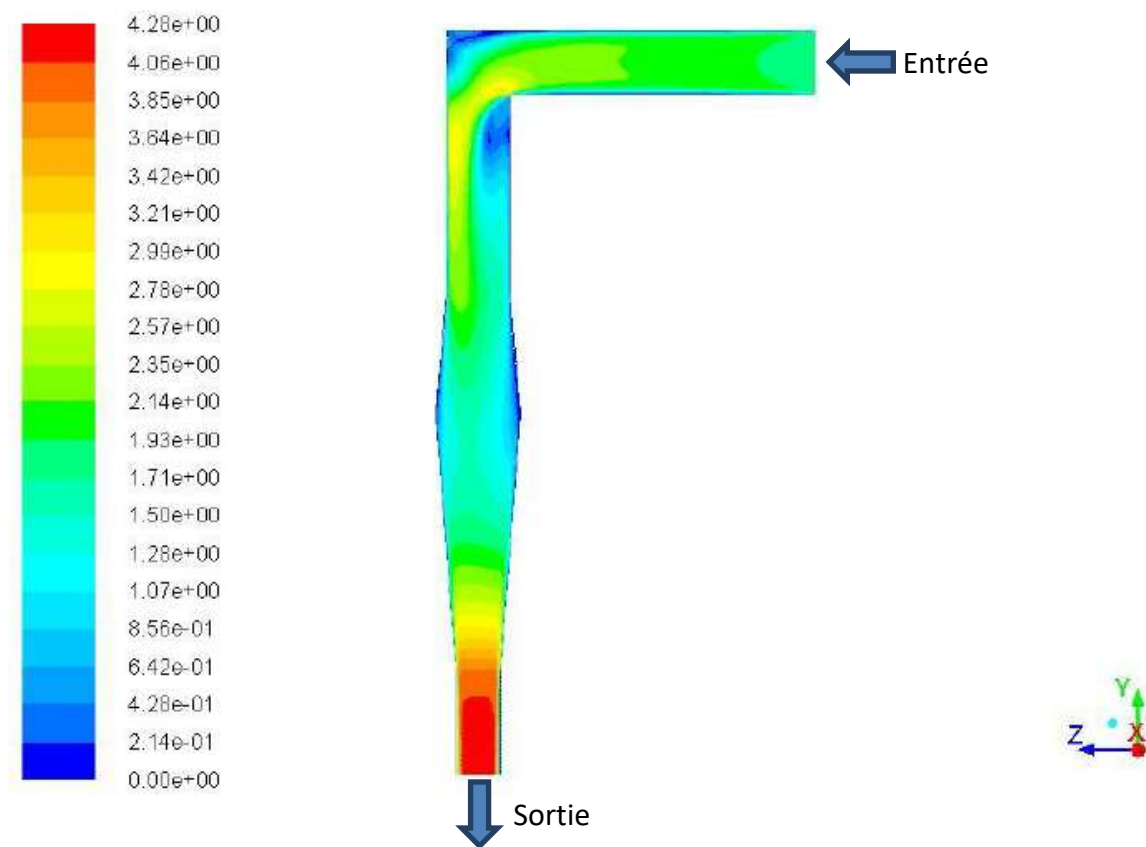


FIGURE 21: CONTOURS DE VITESSE (EN M/S) DE LA PHASE CONTINUE POUR UN DÉBIT DE 30L/MIN

Deux zones de faible vitesse (en bleu) apparaissent distinctement au niveau du coude de la tuyère. Ces zones correspondent au moment où l'air, de par son **inertie**, **s'impacte** contre la tuyère et perd une partie de son énergie cinétique qui se dissipe dans son environnement proche. La figure 22 montre une représentation vectorielle de cette zone pour le même débit de 30 L/min. Les vecteurs présentés sont les vecteurs vitesses.

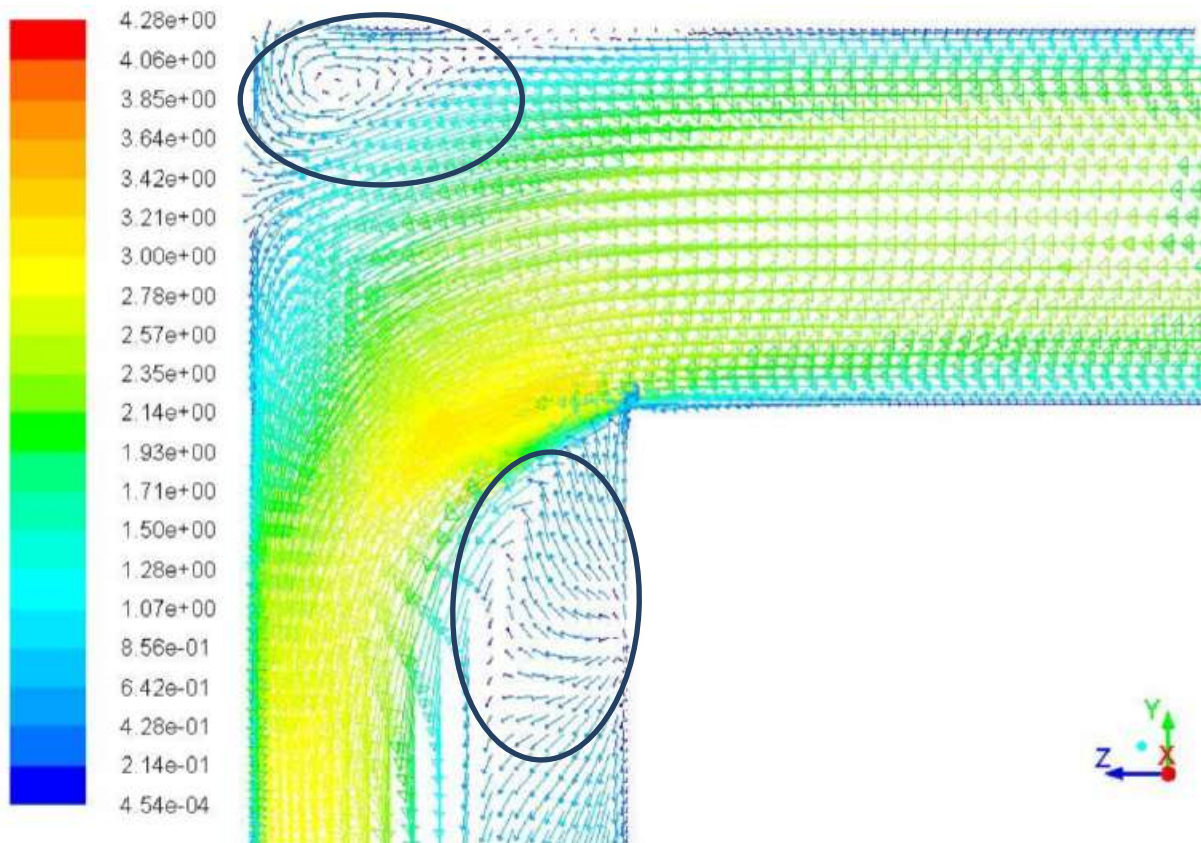


FIGURE 22: VECTEURS VITESSE (EN M/S) DE LA PHASE CONTINUE POUR UN DÉBIT DE 30L/MIN

Il est alors possible d'observer deux zones de recirculation (ou tourbillons, encerclés en bleu sur la figure 22) où l'air évolue dans une direction opposée à l'écoulement moyen. Ces zones seraient notamment susceptibles de provoquer le dépôt de particules en provoquant des impacts supplémentaires à la paroi.

Le logiciel Fluent® permet aussi de visualiser les profils de pression relative au fur et à mesure de l'écoulement ainsi que les contours de l'énergie cinétique turbulente, grandeur qui quantifie l'intensité de la turbulence locale.

Les figures 23 et 24 présentent respectivement ces deux paramètres pour un débit de 30 L/min. La figure 23 permet notamment de visualiser la dépression locale induite par le coude (en vert).

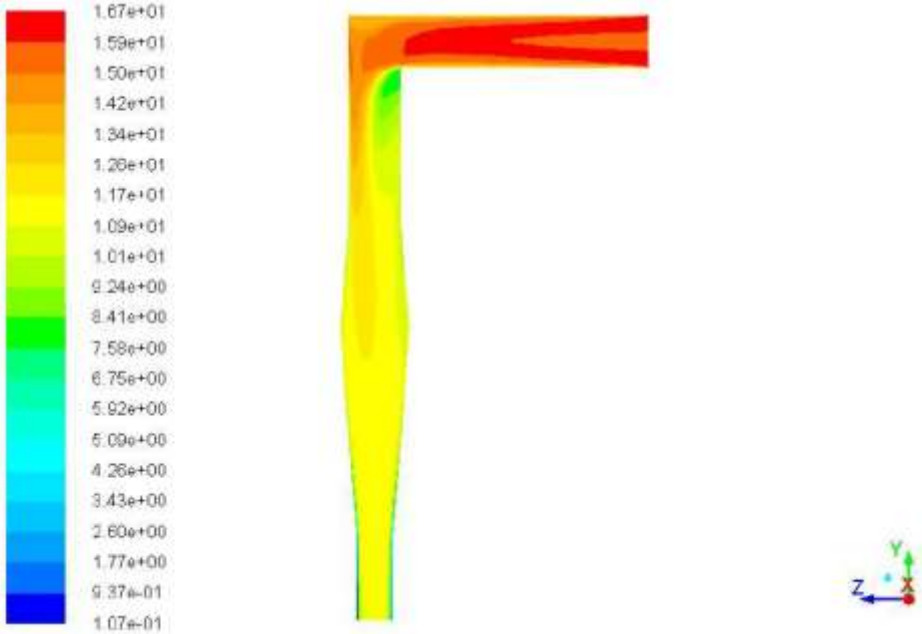


FIGURE 23: PROFIL DE PRESSION RELATIVE (EN PA) DE LA PHASE CONTINUE POUR UN DÉBIT DE 30L/MIN

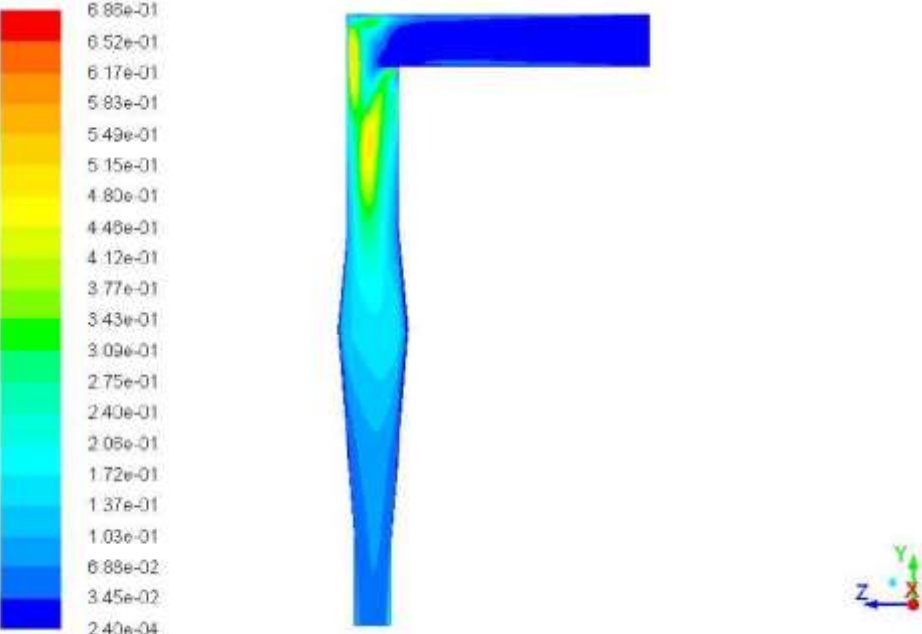


FIGURE 24: CONTOURS DE L'ÉNERGIE CINÉTIQUE TURBULENTE (EN JOULES) DE LA PHASE CONTINUE POUR UN DÉBIT DE 30L/MIN

Les contours de vitesse, vecteurs vitesses, profils de pression et contours de l'énergie cinétique turbulente pour des débits de 60 et 90 L/min sont donnés dans l'annexe B.

## ***D. Résultats pour la phase dispersée***

Le transport de la **phase dispersée**, c'est-à-dire la poudre, est également modélisé avec le logiciel ANSYS-Fluent®. 1000 particules, nombre **suffisant pour être représentatif**, sont injectées dans l'écoulement d'air précédemment établi. Il est possible de choisir le diamètre, la masse volumique et la forme des particules. Afin de simuler les conditions *in vivo*, une option nommée « trapped » a été ajoutée : si une particule au cours de son transport touche une paroi, elle est piégée. Ceci permet de simuler **l'humidité des parois qui retiennent** les particules de poudre sèche.

Ainsi lors d'une simulation, le logiciel donne le nombre de particules en entrée de la tuyère et en sortie. Il est alors possible de définir le pourcentage de particules échappées de la tuyère via la formule :

$$C = \frac{\text{Nombre de particules échappées}}{\text{Nombre de particules initial}}$$

Le pourcentage de déposition au sein de la tuyère est simplement défini par la formule :

$$\textit{Fraction déposée (\%)} = 1 - C$$

Il est alors possible, **grâce à de nombreuses simulations, d'établir des** courbes présentant la fraction déposée en fonction du diamètre des particules pour différents débits, densités, formes ou vitesses. La figure 25 montre la fraction de déposition dans la tuyère en fonction du diamètre des particules pour les trois débits étudiés : 30, 60 et 90 L/min. Les particules considérées sont des particules de lactose (de masse volumique  $\rho=1520\text{kg/m}^3$ ) supposées sphériques. On observe la même tendance globale pour les trois courbes : le pourcentage de particules déposées au sein de la tuyère augmente avec le **diamètre des particules**. On observe qu'au-delà de  $10\mu\text{m}$  le dépôt est très important ce qui est conforme aux informations présentées au sein de la partie 1.

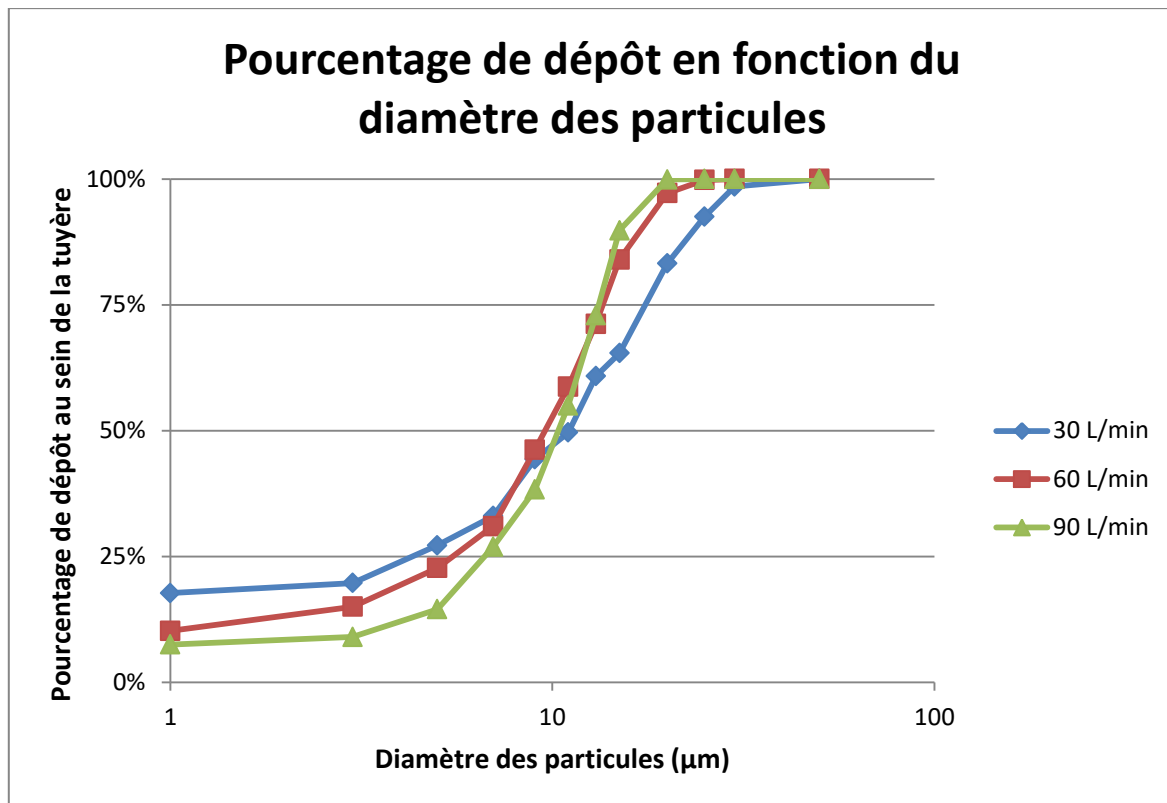


FIGURE 25: FRACTION DE LACTOSE DÉPOSÉE AU SEIN DE LA TUYÈRE EN FONCTION DU DIAMÈTRE DES PARTICULES POUR DIFFÉRENTS DÉBITS D'ASPIRATION

Sur les différentes figures présentées dans cette partie, chaque point sur les graphiques correspond à une simulation. Les lignes ont été ajoutées afin de mieux visualiser les tendances des courbes. De plus, pour une meilleure lisibilité l'échelle de l'axe des abscisses est logarithmique.

Pour un flux d'air faible (30L/min) la courbe est plus étalée : les particules de faibles diamètres sont plus déposées et celles de fort diamètre le sont moins. Pour un flux d'air fort (90L/min), l'inverse est observé. Une étude des forces permet d'expliquer ce phénomène : la force de traînée varie selon le carré du diamètre tandis que le poids varie selon le cube du diamètre. Pour les particules aux diamètres élevés le poids l'emporte sur la traînée, ce phénomène est amplifié pour de grands débits et diminué pour des débits plus faibles. Un débit d'air élevé permet de minimiser ce phénomène et donc de diminuer l'impaction de ces particules contre les parois.

Le pourcentage de dépôt est couramment représenté en fonction d'autres facteurs que le diamètre des particules. Le paramètre d'impaction ou le nombre de Stokes sont ainsi utilisés. Le nombre d'impaction est défini par  $\rho_p d_p^2 Q$  avec  $\rho_p$  la masse volumique de la poudre (en  $\text{g/cm}^3$ ),  $d_p$  le diamètre des particules (en  $\mu\text{m}$ ) et  $Q$  le débit (en  $\text{cm}^3/\text{s}$ ). La figure 26 représente le pourcentage de dépôt au sein de la tuyère pour différents débits en fonction du paramètre d'impaction. On observe que pour les 3 débits d'air considérés les paramètres d'impaction maximaux, au-delà desquels le dépôt est total, sont égaux.

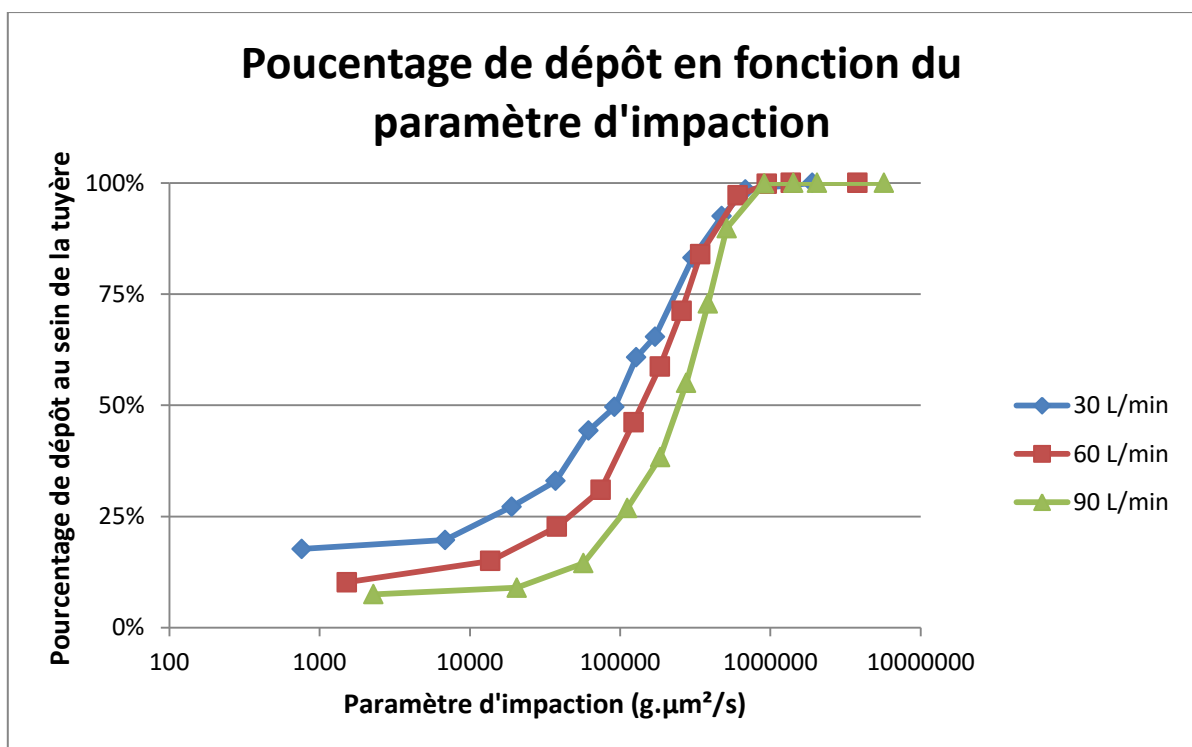


FIGURE 26: FRACTION DE LACTOSE DÉPOSÉE AU SEIN DE LA TUYÈRE EN FONCTION DU PARAMÈTRE D'IMPACTION POUR DIFFÉRENTS DÉBITS D'ASPIRATION

Le nombre de Stokes est un autre nombre adimensionnel utilisé pour étudier le comportement d'une particule au sein d'un fluide. Il est défini comme étant le rapport de l'énergie cinétique de la particule par l'énergie dissipée par frottement avec le fluide. Le nombre de Stokes peut être calculé par la formule suivante :

$$Stk = \frac{\rho_p d_p^2 u_F}{\mu L_c}$$



avec :

- $\rho_p$  la masse volumique de la particule ( $\text{kg/m}^3$ )
- $u_f$  la vitesse du fluide (m/s)
- $d_p$  le diamètre des particules (m)
- $\mu$  la viscosité du fluide (Pa.s)
- $L_c$  une longueur caractéristique. Dans notre cas on utilisera le diamètre de la tuyère en entrée (1,9 cm).

La figure 27 présente alors le pourcentage de dépôt au sein de la tuyère pour différents débits en fonction du nombre de Stokes. Le nombre de Stokes maximal au-delà duquel toutes les particules sont piégées dans la tuyère est le même pour les 3 débits considérés. La même observation avait été faite pour le paramètre d'impaction. Cette similarité s'explique par le fait que ces deux paramètres diffèrent d'un facteur invariant pour les 3 débits.

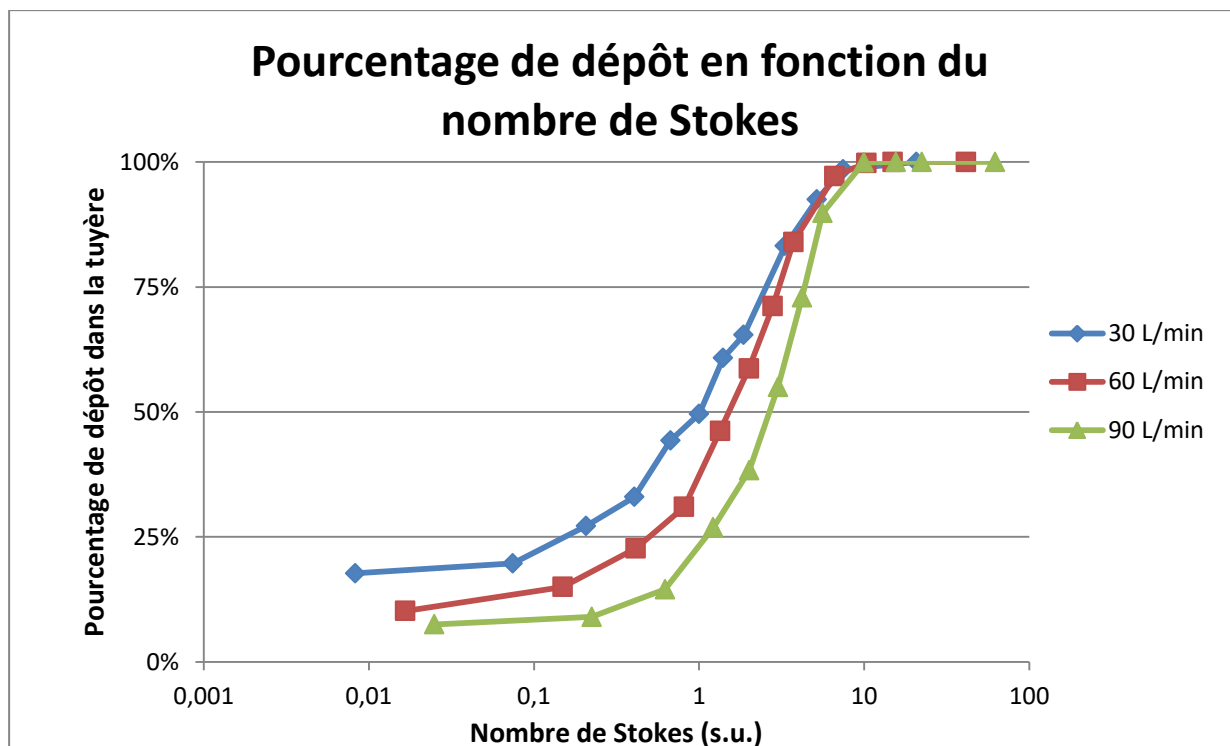


FIGURE 27:FRACTION DE LACTOSE DÉPOSÉE AU SEIN DE LA TUYÈRE EN FONCTION DU NOMBRE DE STOKES POUR DIFFÉRENTS DÉBITS D'ASPIRATION

Le paramètre d'impaction et le nombre de Stokes dépendent tous deux du débit : soit directement (paramètre d'impaction) soit indirectement via la vitesse (Stokes). Ainsi si le pourcentage de déposition dépendait uniquement

de ces nombres, les trois courbes ne dépendraient plus du débit et seraient **superposées. Ce n'est pas le cas** : ces nombres sont insuffisants pour décrire **complètement le phénomène. Cette observation est connue et d'autres** nombres plus pertinents ont alors été recherchés. Il est possible de citer le **facteur d'impaction modifié** :  $d_p^2 Q$ , le produit Stokes-Reynolds :  $Stk Re^{0.37}$ , le Stokes modifié, le nombre de Schmidt ou encore le diamètre aérodynamique [54-56].

Cependant aucun de ces paramètres **n'a réussi à s'imposer pour expliciter la fraction déposée. Cela peut s'expliquer par le grand nombre de** paramètre mis en jeu :

- $\rho_F$  la **masse volumique de l'air** ( $kg/m^3$ )
- $\rho_P$  la **masse volumique des particules** ( $kg/m^3$ )
- $D$  le **diamètre de la tuyère** (m)
- $d_p$  le **diamètre des particules** (m)
- **Q le débit d'air ou u la vitesse de l'air** ( $m^3/s$ )
- $\mu$  la **viscosité de l'air** (Pa.s)
- $\Theta$  **l'angle du coude de la tuyère** (rad)
- $L$  la **longueur de la tuyère** (m)
- $C$  le **pourcentage de particules échappées** (s.u)

Ces paramètres dépendent de 3 grandeurs fondamentales : la masse, la longueur et le temps. En effet les effets de température sont négligés dans cette étude. Le théorème de Buckingham-Pi-**Vaschy indique qu'il existe** autant de nombre adimensionnels décrivant le phénomène que la différence entre le nombre de paramètres et le nombre de grandeurs fondamentales :

$$\pi = \text{Nombre de paramètres} - \text{Nombre de grandeurs fondamentales}$$

Ces nombres adimensionnels sont liés par une fonction. Dans notre cas, il y aurait 6 nombres adimensionnels permettant de décrire le **phénomène. Leur choix est libre mais se doit d'être pertinent afin de**

représenter les différentes forces intervenant au sein du phénomène. La liste suivante est un choix jugé judicieux :

- $Re$ , rapport entre les forces d'inerties et les forces visqueuses pour le fluide
- $Stk$ , rapport entre l'énergie cinétique de la particule et l'énergie dissipée par frottement avec le fluide
- $\Theta$ , angle du coude
- $C$ , pourcentage de particules échappées
- $\frac{d_p}{D}$ , facteur géométrique entre les particules et la tuyère
- $\frac{D}{L}$ , facteur géométrique de la tuyère

Il existerait donc une relation de la forme :

$$C = f\left(Re, Stk, \Theta, \frac{d_p}{D}, \frac{D}{L}\right)$$

où  $f$  est une fonction. Afin de pouvoir définir cette dernière il serait nécessaire d'effectuer un grand nombre d'expérience, à l'aide d'un plan d'expérience factoriel ou complet, pour évaluer l'impact de chacun des facteurs. La recherche d'une telle équation serait longue et le résultat bien trop spécifique pour pouvoir être utilisé couramment. On comprend alors l'intérêt de la mécanique des fluides numérique pour modéliser ces problèmes, un grand nombre de facteur peut être pris en compte simultanément et les résultats sont sensiblement proches de ceux obtenus empiriquement [57].

## 1. Influence de la masse volumique des particules

Le logiciel Fluent® permet de modifier, la masse volumique des particules de la simulation. Il est alors possible de tracer le pourcentage de dépôt au sein de la tuyère en fonction du diamètre des particules pour différentes masses volumiques. La figure 28 présente ce tracé pour un débit volumique de 60 L/min.

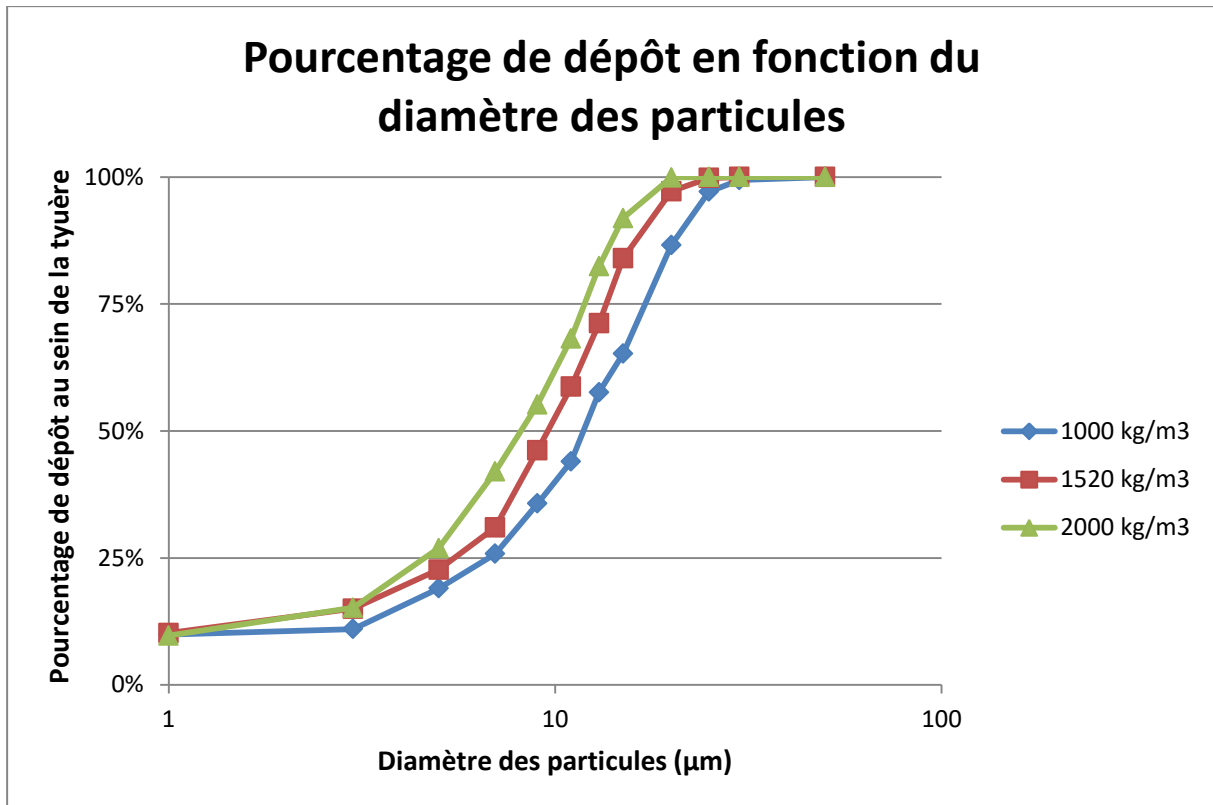


FIGURE 28: FRACTION DE LACTOSE DÉPOSÉE AU SEIN DE LA TUYÈRE EN FONCTION DU DIAMÈTRE DES PARTICULES POUR DIFFÉRENTES MASSES VOLUMIQUES ET UNE ASPIRATION DE 60L/MIN

Les trois courbes obtenues pour les différentes masses volumiques sont très similaires. Cependant plus une particule est dense, plus elle se dépose facilement sur les parois de la tuyère. Pour des particules de  $2000\text{kg/m}^3$  le dépôt est jusqu'à 25% supérieur au dépôt de particules de  $1000\text{kg/m}^3$ .

Les principes actifs et excipients possèdent des masses volumiques généralement comprises entre  $1200$  et  $1700\text{ kg/m}^3$ . Pour ces densités et des diamètres inférieurs ou égaux à  $5\mu\text{m}$ , l'impaction se situe entre 10 et 25%.

## 2. Influence de la forme des particules

Jusqu'à présent les particules ont été considérées comme parfaitement sphériques. En pratique cela est rarement le cas. Les particules, en fonction de leur forme, s'orientent différemment au sein de l'écoulement. Les frottements entre la particule et l'air sont directement proportionnels à la surface projetée de la particule. Une particule cylindrique, qui s'allonge dans le sens de l'écoulement, possède une surface projetée bien plus faible qu'une

particule sphérique. Ainsi les frottements générés sont moindres. La figure 29 illustre ce phénomène.

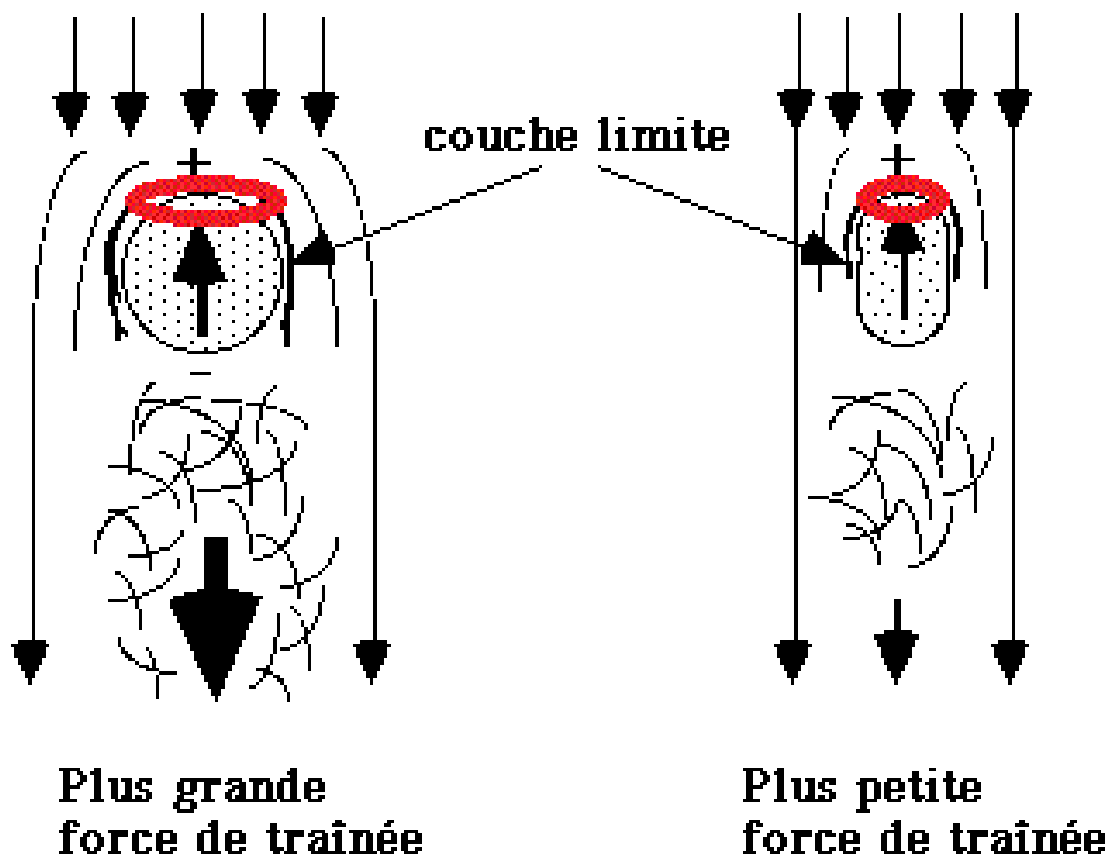
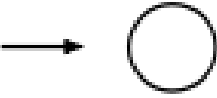






FIGURE 29: TURBULENCE GÉNÉRÉE PAR L'ÉCOULEMENT D'UNE PARTICULE SPHÉRIQUE OU CYLINDRIQUE AU SEIN D'UN ÉCOULEMENT. LA SURFACE EN ROUGE CORRESPOND À LA SURFACE PROJÉTÉE DE LA PARTICULE. IMAGE ADAPTÉE DE V.DESCHODT [58]

En mécanique des fluides, ce phénomène est pris en compte via un coefficient nommé coefficient de traînée. Il dépend directement de la géométrie du solide considéré. Le tableau V présente les coefficients de traînée pour différentes géométries usuelles et des valeurs du nombre de Reynolds comprises entre  $10^3$  et  $10^5$ .

TABLEAU V: COEFFICIENTS DE TRAÎNÉE POUR DIFFÉRENTES GÉOMÉTRIES

Forme	Schéma	Coefficient de traînée, $C_D$
Sphère		0,47
Demi-sphère		0,42
Cube		1,05
Corps profilé		0,04
Semi-corps profilé		0,09

La force de traînée quant à elle peut être calculée via la formule :

$$F_D = \frac{1}{2} \rho u_{RP}^2 C_D A$$

avec :

- $\rho$  la masse volumique du fluide
- $u_{RP} = u_F - u_P$  la vitesse relative des particules (m/s)
- $C_D$  le coefficient de traînée
- **A la surface projetée de l'objet**

Cependant les coefficients de traînée ne sont pas des constantes. Ils évoluent en fonction de la vitesse du fluide, sa viscosité et sa masse volumique. La figure 30 montre l'évolution des coefficients de traînée d'une sphère lisse et d'un cylindre lisse en fonction du nombre de Reynolds.

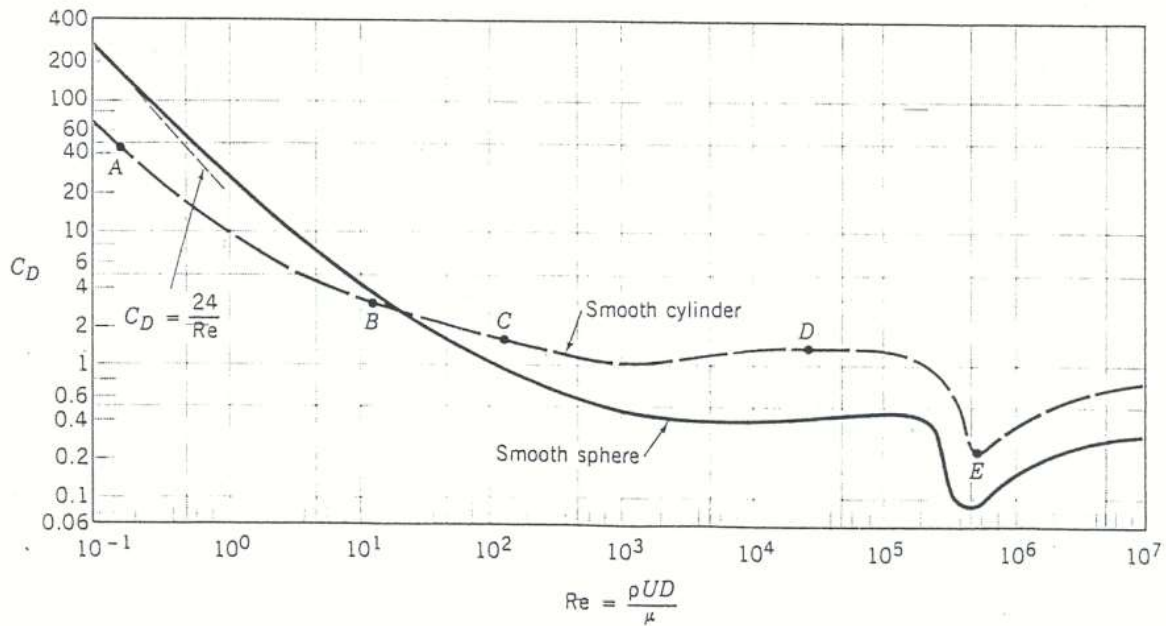


FIGURE 30: COEFFICIENTS DE TRAÎNÉE D'UNE SPHÈRE LISSE ET D'UN CYLINDRE LISSE EN FONCTION DU NOMBRE DE REYNOLDS. D'APRÈS BRUN, MARTINOT-LAGARDE ET MATHIEU [59]

Le logiciel Fluent® utilise quant à lui le modèle proposé par Haider and Levenspiel [60] pour le calcul des coefficients de traînée des particules non sphériques. La corrélation est la suivante :

$$C_D = \frac{24}{Re_{sph}} (1 + b_1 Re_{sph}^{b_2}) + \frac{b_3 Re_{sph}}{b_4 + Re_{sph}}$$

Avec  $Re_{sph}$  le nombre de Reynolds calculé avec le diamètre équivalent et les relations suivantes :

$$b_1 = \exp(2,3288 - 6,4581\phi + 2,4486\phi^2)$$

$$b_2 = 0,0964 + 0,5565\phi$$

$$b_3 = \exp(4,905 - 13,8944\phi + 18,4222\phi^2 - 10,2599\phi^3)$$

$$b_4 = \exp(1,4681 + 12,2584\phi - 20,7322\phi^2 + 15,8855\phi^3)$$

$\phi$  est le facteur de forme géométrique. Il est défini par la formule :

$$\phi = \frac{S}{S}$$

où  $s$  est la surface de la sphère ayant le même volume que la particule et  $S$  est la surface réelle de la particule. Les formules de la surface d'une sphère et du volume d'une sphère sont respectivement :

$$S = \pi d^2$$

$$V = \frac{4\pi d^3}{6}$$

Il est ainsi possible, pour de très nombreuses formes géométriques, de calculer le facteur de forme correspondant. Le tableau VI présente les facteurs de forme géométrique calculés pour les formes usuelles.

TABLEAU VI: FACTEURS DE FORME GÉOMÉTRIQUE POUR LES FORMES USUELLES

<b>Forme géométrique</b>	<b>Cotes</b>	<b>Facteur de forme géométrique</b>
Cube	1:1:1	0,806
Cylindre	Hauteur = 2 rayon	0,874
	Hauteur = 5 rayons	0,804
	Hauteur = 10 rayons	0,697
	Hauteur = 20 rayons	0,579
Pavé	1:1:2	0,767
	1:1:5	0,643
	1:1:10	0,534
	1:1:20	0,435

Il est notable que plus la forme s'éloigne de la sphère, en s'allongeant notamment, plus le facteur de forme est faible, induisant de ce fait, moins de frottements. La figure 31 montre la fraction de lactose déposée au sein de la



tuyère en fonction du diamètre des particules pour un débit de 60L/min et différents facteurs de forme.

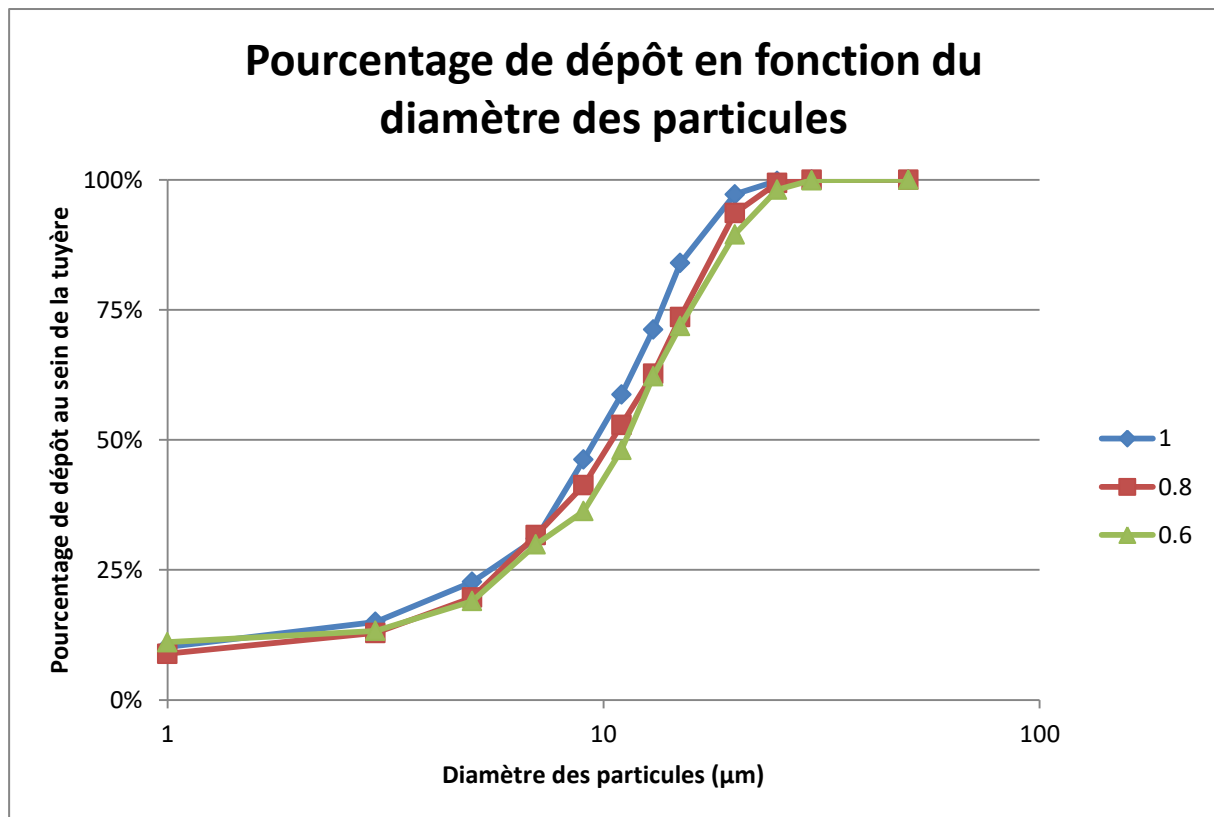


FIGURE 31: FRACTION DE LACTOSE DÉPOSÉE AU SEIN DE LA TUYÈRE EN FONCTION DU DIAMÈTRE DES PARTICULES POUR DIFFÉRENTS FACTEURS DE FORME ET UN DÉBIT DE 60L/MIN

La courbe bleue représente les particules sphériques. Les courbes rouges et vertes des particules non sphériques pouvant être respectivement un cube et un cylindre. Les particules non sphériques se déposent moins que les particules sphériques. Cela peut être expliqué par des frottements moins importants car la surface projetée est inférieure. Les particules circulent alors **plus aisément dans le fluide et s'impactent moins** sur les parois. Il est donc intéressant de disposer de particules non sphériques au sein des DPI afin de faciliter leur transport.

## Partie 3 Modèle prédictif

Dans cette partie, nous proposons un modèle pour prédire la dose de principe actif reçue par les poumons en fonction de la dose stockée dans le DPI. Le but de ce modèle est de fournir une estimation de la dose délivrée aux poumons et de permettre **d'identifier rapidement un couple inhalateur/formulation inefficace** afin de limiter le temps de travail nécessaire **au développement des DPI. D'autres utilisations du modèle sont également** possibles et seront détaillées plus loin.

Le modèle et ses paramètres seront **d'abord** détaillés. Les différentes utilisations possibles seront ensuite décrites et les résultats obtenus par le modèle seront comparés à des données in vitro et in vivo issues de la littérature.

### A. Présentation du modèle

Le modèle est basé sur les différents phénomènes physiques intervenant au cours du transfert de la poudre depuis l'inhalateur jusqu'aux poumons afin de calculer la dose de particules fines de PA qui atteignent les poumons (Fine Particle Dose ou FPD). Afin de simplifier le modèle, chaque facteur est considéré comme étant **d'ordre un. Le modèle complet s'exprime** via la formule suivante :

$$FPD = \frac{k_d \tau_s}{1 + k_d \tau_s} ABCD_{ini}$$

avec :

- $\frac{k_d \tau_s}{1 + k_d \tau_s}$  **le facteur de désagglomération** permet de tenir compte des effets de décrochement du principe actif de son porteur.

- **A, le facteur d'erreur.** Il rassemble les différentes sources d'erreur du modèle et tient compte de la déperdition de poudre.
- **B, le facteur tertiaire** qui prend compte de l'effet des particules fines d'excipient ajoutées à la formulation.
- **C, le facteur numérique qui** utilise la simulation présentée en Partie 2 afin de tenir compte de l'écoulement gaz-solide.
- **D<sub>ini</sub>, la dose initialement présente de principe actif** au sein de la formulation.

Une fois les différents facteurs du modèle déterminés, il est alors possible d'obtenir une première estimation de la dose de principe actif atteignant les poumons, la PFD. Chaque facteur ainsi que son obtention sera détaillé par la suite.

## 1. Facteur de désagglomération

Le facteur de désagglomération  $\frac{k_d \tau_s}{1 + k_d \tau_s}$  est issu du modèle de désagglomération de Hickey et al. [37-39]. En pratique afin d'obtenir la constante de dissociation  $k_d$  et la contrainte de cisaillement  $\tau_s$ , il est nécessaire d'effectuer quelques expériences *in vitro*.

Dans le cadre de notre modèle, la constante de dissociation  $k_d$  sera choisie égale à un. En effet les valeurs usuelles de cette constante sont comprises entre 0,6 et 1,3. Ainsi l'erreur générée est faible et peut être aisément corrigée par le coefficient d'erreur A.

Pour ce qui est de la contrainte de cisaillement  $\tau_s$ , l'analyse dimensionnelle montre qu'elle est homogène à une perte de charge : le newton par mètre carré étant homogène à des Pascals. Il est ainsi possible de poser une relation simple reliant la perte de charge  $\Delta P$  au sein de l'inhalateur et sa contrainte de cisaillement :

$$\tau_s = \alpha \Delta P$$

Les données issues de différentes sources de la littérature [37,61,62] ont permis de tracer le graphe suivant (figure 32) et conduisent à la valeur :

$$\alpha = 0,002$$

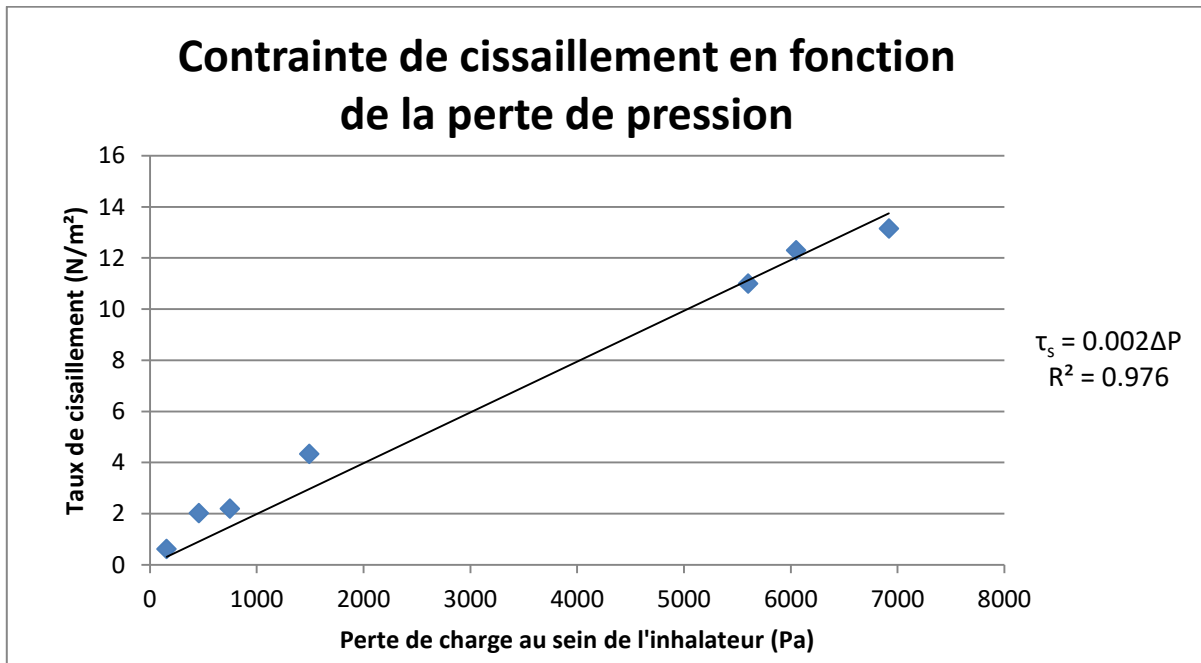


FIGURE 32: CONTRAINTE DE CISAILLEMENT EN FONCTION DE LA PERTE DE PRESSION, ETABLISSEMENT D'UNE RELATION EMPIRIQUE

Il est alors possible, pour n'importe quel inhalateur à poudre sèche, de prédire la contrainte de cisaillement effective pour un débit donné pour peu que sa perte de charge  $\Delta P$  soit connue. Elle peut être obtenue par une expérience simple, à l'aide d'un manomètre différentiel. Les travaux de Copley [62] ont montré qu'il existe une relation simple entre la perte de charge, l'inhalateur et le débit d'air :

$$\sqrt{\Delta P} = RQ$$

avec  $\Delta P$  la perte de charge exprimée en pascal,  $Q$  le débit volumique en litres par minute et  $R$  la résistance de l'inhalateur. Chaque inhalateur possède une résistance qui lui est propre est qui a été déterminée par Copley. La figure 33 est adaptée de ces travaux.

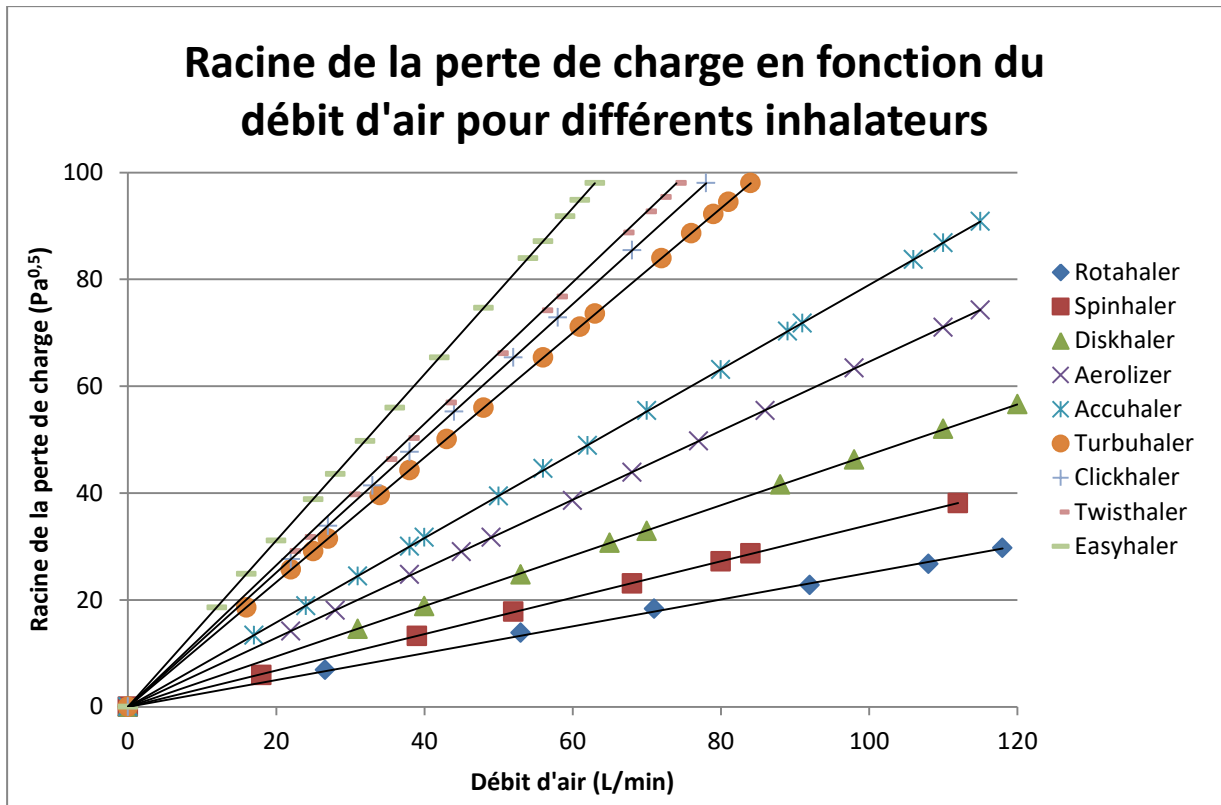


FIGURE 33: RACINE DE LA PERTE DE CHARGE EN FONCTION DU DÉBIT D’AIR POUR DIFFÉRENTS INHALATEURS. GRAPHIQUE TIRÉ ET ADAPTÉ DE COPLEY SCIENTIFIC [63]

A l’aide de ses données il est alors possible de déterminer la perte de charge  $\Delta P$  de ces inhalateurs pour n’importe quel débit d’air selon la formule :

$$\Delta P = (RQ)^2$$

Il est donc ensuite possible de calculer la contrainte de cisaillement :

$$\tau_s = 0,002 \Delta P = 0,002(RQ)^2$$

Le tableau VII présente les résistances R de ces 9 inhalateurs ainsi que la formule permettant de calculer directement leur contrainte de cisaillement en fonction du débit.

TABLEAU VII: RÉSISTANCE ET TAUX DE CISAILLEMENT EN FONCTION DU DÉBIT  
POUR DIFFÉRENTS INHALATEURS COMMERCIAUX

Inhalateur	Résistance (Pa <sup>0,5</sup> min/L)	Taux de cisaillement (N/m <sup>2</sup> )
Rotahaler®	0,252	$\tau_s = 1,27.10^{-4}Q^2$
Spinhaler®	0,342	$\tau_s = 2,34.10^{-4}Q^2$
Diskhaler®	0,473	$\tau_s = 4,47.10^{-4}Q^2$
Aerolizer®	0,644	$\tau_s = 8,29.10^{-4}Q^2$
Accuhaler®	0,788	$\tau_s = 1,243.10^{-3} Q^2$
Turbuhaler®	1,165	$\tau_s = 2,714.10^{-3} Q^2$
Clickhaler®	1,257	$\tau_s = 3,16.10^{-3} Q^2$
Twisthaler®	1,324	$\tau_s = 3,507.10^{-3} Q^2$
Easyhaler®	1,553	$\tau_s = 4,827.10^{-3} Q^2$

Ces données permettent de calculer aisément le facteur de désagglomération  $\frac{k_d \tau_s}{1 + k_d \tau_s}$  pour ces différents inhalateurs commerciaux. Pour d'autres inhalateurs il suffit de déterminer leurs résistances R à l'aide d'un manomètre différentiel afin de pouvoir calculer leur contrainte de cisaillement.

Au sein de ce modèle la constante de dissociation  $k_d$  est prise égale à un. Cependant il est possible de le déterminer à l'aide d'expériences *in vitro*. Le lecteur désireux de se renseigner sur la méthode pourra se reporter aux travaux de Hickey et al. [37-39]. De nombreuses valeurs de  $k_d$  pour différents excipients obtenus selon différentes méthodes de production y sont notamment tabulées.

## 2. Facteur d'erreur A

Le modèle de désagglomération proposé par Hickey et al. [37-39] comprend un facteur nommé  $FPD_{max}$ .

$$FPD = \frac{k_d \tau_s}{1 + k_d \tau_s} FPD_{max}$$

Ce facteur correspond à la dose de principe actif maximale qu'il est possible d'obtenir pour une désagglomération totale. Au sein du modèle présenté dans ce document, ce facteur a été renommé A car il intègre d'autres phénomènes. Parmi lesquels :

- La perte de poudre au sein de l'inhalateur. Il s'agit de la poudre qui n'est pas mise en suspension dans l'air ou qui rebondit contre la grille.
- La perte de poudre au sein de la bouche, sur la langue ou les parois buccales.
- L'erreur due au non réalisme de la tuyère d'Andersen. En effet cette dernière représente une version simplifiée de la gorge et la trachée. De ce fait les simulations numériques réalisées avec cette tuyère tendent à surestimer la dose de poudre délivrée [14].
- Les erreurs dues aux différentes approximations du modèle ( $k_d$  égal à un, estimation de  $\tau_s$ , difficulté de connaître la taille des particules).

Le facteur A est un facteur permettant de réunir tous les biais du modèle au sein d'une seule et unique constante et, afin de minimiser cette erreur, ce facteur doit être déterminé empiriquement. Pour cela une simple expérience *in vitro* à l'aide d'une formulation binaire est suffisante. Cela peut être réalisé à l'aide des appareillages et des modes opératoires proposés par la Pharmacopée Européenne (figure 15) [47].

### 3. Facteur tertiaire B

L'ajout de particules fines d'excipient au sein de la formulation permet d'augmenter de façon significative la dose de principe actif délivrée aux poumons. Le facteur tertiaire B permet de représenter ce phénomène. Les paramètres déterminés comme étant les plus influents sont la nature, la taille et le moment de l'ajout des particules au sein du mélange [40]. En supposant une interaction d'ordre un de chacun de ces paramètres, il est alors possible de calculer le facteur B selon le modèle suivant :

$$B = 1 + B_{max}PP \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right)$$

avec :

- $B_{max}$  l'effet tertiaire maximal. Généralement compris entre 0,8 et 1,3 ce facteur représente l'augmentation maximale obtenue par l'effet tertiaire. Par exemple si  $B_{max}$  est égal à un il est possible d'obtenir une augmentation de +100% de la PFD.
- PP le facteur Process Parameter. C'est-à-dire le moment de l'ajout des particules fines d'excipient dans la formulation.
  - Ajoutées avant le PA : PP = 1
  - Ajoutées après le PA : PP = 0,33
  - Ajoutées en même temps : PP = 0,66
- T la taille des particules fines d'excipient (en  $\mu\text{m}$ ) et  $T_{max}$  la taille des particules fines à partir de laquelle l'effet tertiaire disparaît. Il a été montré par Zeng et al. [43] que l'effet tertiaire diminue avec l'augmentation de la taille des particules fines d'excipient et ce jusqu'à un maximum de  $23\mu\text{m}$  à partir duquel l'effet tertiaire est nul.  $T_{max}$  sera alors pris égal à 23.



#### 4. Facteur numérique C

Le facteur C est issu d'une simulation numérique tel que présentée en partie 2. Lors ce qu'une particule touche une paroi, elle est piégée. Le facteur C est défini comme étant le rapport du nombre de particules échappées de la tuyère sur le nombre de particules introduites.

$$C = \frac{\text{Nombre de particules échappées}}{\text{Nombre de particules initial}}$$

La simulation est réalisée sur 1000 particules afin d'obtenir un temps de calcul et une précision acceptables. Ce facteur numérique permet d'introduire au sein du modèle le transport de la poudre ainsi que de nombreux paramètres :

- La densité des particules
- La taille des particules
- La forme des particules
- La vitesse du flux d'air
- La nature du flux d'air : densité et viscosité
- L'impaction des particules au cours de leur transport

#### 5. Dose initiale $D_{ini}$

La dose initiale  $D_{ini}$  correspond à la dose de principe actif initialement introduite dans la formulation. Elle est souvent bien supérieure à la dose de principe atteignant les poumons, la PFD. Par exemple une dose de Rotacaps® contient 400 µg de sulfate de salbutamol mais n'en délivre de 36,4 µg aux poumons [63]. Le reste étant perdu au sein de l'inhalateur, de la gorge ou de la trachée.

L'utilisation du modèle présenté dans cette partie peut aussi être de déterminer la dose initiale. Cet usage sera détaillé par la suite.

## ***B. Utilisation du modèle***

Lors de la conception d'un médicament, les phases de recherches et de développement représentent généralement 10 à 12 ans après le dépôt du brevet de la molécule. Il paraît donc intéressant de disposer d'un test rapide et sensible permettant de discriminer une formulation ou un inhalateur inefficace.

Tel qu'il est présenté dans ce travail, le modèle permet de déterminer la FPD, la dose de principe actif délivrée aux poumons. Il est ainsi possible de prédire facilement si une formulation, binaire ou tertiaire, atteindra les objectifs souhaités.

$$FPD = \frac{k_d \tau_s}{1 + k_d \tau_s} ABCD_{ini}$$

Les différents facteurs du modèle sont déterminés comme présentés précédemment ou peuvent être estimés à partir de données ultérieures. Les données de la littérature peuvent également renseigner les facteurs  $k_d$ , A et B.

Bien que cela soit une approximation, pour notre modèle nous considèrerons que le facteur A ne dépend que de l'inhalateur. Cette approximation permet de n'avoir à estimer ce facteur qu'une fois par appareillage, une fois le coefficient A d'un inhalateur connu, le modèle présenté dans ce travail est directement applicable.

Si le modèle donne un résultat trop éloigné des objectifs de la formulation. Par exemple s'il prédit une FPD de 20  $\mu\text{g}$  alors que 50 étaient attendus, on pourra alors considérer la formulation comme inefficace. On peut alors agir sur différents facteurs : l'inhalateur, la dose initiale, la taille et la densité des particules... etc. Cela permet d'obtenir une pré-optimisation rapide et simple de la formulation considérée.

Ce modèle s'adresse donc aux phases précoces du développement de nouvelles spécialités au sein d'inhalateur à poudre sèche. Il constitue une première estimation de l'efficacité d'un couple formulation/inhalateur.

Le modèle peut également être inversé afin de déterminer la dose initiale de principe actif nécessaire,  $D_{ini}$ . En effet certains laboratoires disposent d'inhalateurs brevetés avec lesquels ils sont habitués à travailler. Le département de développement galénique peut alors être amené à se demander quel doit être la dose de principe actif à mettre au sein de la formulation afin de disposer de la FPD souhaitée.

Cette utilisation est l'une des plus simple car dans ce cas les facteurs  $\tau_s$  et  $A$  sont déjà connus du laboratoire. Il n'y a alors qu'à appliquer la formule :

$$D_{ini} = \frac{1 + k_d \tau_s}{k_d \tau_s} \frac{FPD}{ABC}$$

Le principe actif, souvent issu d'un procédé multi-étapes chimique ou biotechnologique, est généralement l'élément le plus coûteux d'une spécialité. Il est ainsi intéressant de disposer d'une formule permettant de calculer, voire de minimiser, la dose nécessaire à une formulation.

Une troisième utilisation possible de ce modèle est l'optimisation d'une formulation déterminée ou existante. De par le grand nombre de paramètre qui rentrent en jeu au sein du modèle, il est possible de prédire l'effet qu'aura une modification d'un seul d'entre eux, ce qui est parfois difficile à réaliser expérimentalement. A titre d'exemple il est possible de prédire les phénomènes suivant :

- Une modification du taux de cisaillement  $\tau_s$  de l'inhalateur sans changer le débit d'aspiration  $Q$ .
- Une diminution des forces cohésives entre principe actif et excipient porteur, c'est-à-dire une augmentation de  $k_d$ , la constante de dissociation.

- L'effet de l'ajout de particules fines d'excipient si la formulation n'en contient pas.
- Une modification de la nature des particules d'excipient porteur. Soit une modification des paramètres  $k_d$  et/ou  $C$  par le biais de la taille, la densité ou la forme de ces particules.
- L'utilisation d'un inhalateur ou d'un débit d'aspiration différent.

Il est cependant nécessaire de ne pas oublier que le modèle ne permet **qu'une estimation de la FPD**. Bien que l'erreur soit réduite car mise au sein du facteur  $A$  déterminé empiriquement, **la simplicité du modèle fait qu'il ne permet qu'une approximation et ne saurait, une fois encore, remplacer l'expérimentation.**

Cependant afin de montrer la pertinence de ce modèle, la suite de ce travail sera consacrée à la comparaison entre les résultats donnés par ce modèle et des données issues de différentes sources de la littérature. Dans un premier temps le modèle sera évalué aux données issues d'expérimentations *in vitro* puis à celles *in vivo*.

### ***C. Comparaison du modèle et de données in vitro***

Afin de pouvoir comparer les données *in vitro* issues de la littérature aux résultats issus du modèle il est nécessaire de déterminer le coefficient  $A$  pour les différents inhalateurs étudiés. Ce coefficient, bien que multi-factoriel, sera considéré comme **n'étant qu'uniquement dépendant de l'inhalateur** choisi. **Afin de limiter l'erreur commise**, le facteur sera déterminé dans les conditions « standard » d'utilisation, c'est-à-dire avec un débit de 60 L/min et sur une formulation commerciale.

Le facteur  $A$  est **déterminé à partir d'expériences in vitro** présentée dans la littérature d'après la formule suivante :

$$A = \frac{1 + k_d \tau_s}{k_d \tau_s} \frac{FPD}{BCD_{ini}}$$

Comme précédemment le coefficient  $k_d$  est pris égal à un afin de faciliter les calculs. La formulation étant binaire et les pertes dans la tuyère (réelle) pouvant être considérés comme négligeables, les coefficients B et C sont aussi pris égaux à un. On a alors :

$$A = \frac{1 + \tau_s FPD}{\tau_s D_{ini}}$$

Le tableau VIII présente les coefficients A déterminés pour six inhalateurs commerciaux.

TABLEAU VIII: DÉTERMINATION DES COEFFICIENTS A POUR DIFFÉRENTS INHALATEURS COMMERCIAUX

Inhalateur	Principe actif	Débit (L/min)	$\tau_s$ (N/m)	$D_{ini}$ ( $\mu$ g)	$FPD_{exp}$ ( $\mu$ g)	A	Ref.
Rotahaler®	Salbutamol	60	2,026	400	33,48	<b>0,125</b>	[43]
Easyhaler®	Budesonide	60	12,1	100	36,04	<b>0,390</b>	[64]
Accuhaler®	Fluticasone	60	4,48	250	50,17	<b>0,245</b>	[65]
Aerolizer®	Fluticasone	60	2,98	250	66,85	<b>0,357</b>	[65]
Turbuhaler®	Budesonide	60	11,2	400	102,81	<b>0,280</b>	[66]
Spinhaler®	Terbutaline	60	8,42	200	22,4	<b>0,125</b>	[67]

Les coefficients A obtenus sont compris entre 0,125 et 0,4 ce qui les rend très influant au sein du modèle. Cette forte influence s'explique de par les pertes au sein de l'inhalateur due à la grille, à la capsule (s'il y en a une) ainsi qu'à l'erreur commise par le modèle.

Il est donc désormais possible, les coefficients A étant connus, de prédire à l'aide du modèle les FPD in vitro et in vivo. Les coefficients  $\tau_s$  étant obtenus dans la littérature ou à l'aide des formules empiriques présentées dans le tableau VII.

Les tableaux IX et X présentent les résultats obtenus par des expériences *in vitro* ( $FPD_{exp}$ ) comparés aux résultats issus du modèle ( $FPD_{calc}$ ). Les pertes au sein de tuyère (réelle) sont toujours considérées comme négligeables *in vitro* ainsi le coefficient C est toujours pris égal à un. La  $FPD_{calc}$  est alors issue de la formule :

$$FPD = \frac{\tau_s}{1 + \tau_s} ABD_{ini}$$

Dans le cas des formulations binaires, le coefficient B est pris égal à un **car il n'y a pas d'effet tertiaire (tableau IX)**. Dans le cadre des formulations tertiaires, le coefficient B est donné par la relation :

$$B = 1 + B_{max} PP \left( 1 - \frac{T}{T_{max}} \right)$$

Afin de mieux comparer les résultats issus du modèle et ceux issus des **expériences** l'écart relatif (en valeur absolue) entre ces deux valeurs est calculé. Il est défini par la formule :

$$Ecart_{relatif-abs} = ABS \left[ \frac{(FPD_{exp} - FPD_{calc})}{FPD_{exp}} \right]$$

En pratique il est souhaitable que cet écart soit minimal. Cependant les doses de particules fines arrivant aux poumons, les FPD, sont souvent faibles, **de l'ordre de la dizaine de microgrammes**. Il est alors intéressant de regarder également si les  $FPD_{exp}$  et  $FPD_{calc}$  possèdent le même ordre de grandeur.

TABLEAU IX : COMPARAISON DES FPD EXPÉRIMENTALES ET CALCULÉES PAR LE MODÈLE POUR DES FORMULATIONS BINAIRES *IN VITRO*

Inhalateur	Principe Actif	Débit (L/min)	$\tau_s$ (N/m)	A	D <sub>ini</sub> (µg)	FPD <sub>calc</sub> (µg)	FPD <sub>exp</sub> (µg)	Ecart relatif	Ref.
Easyhaler®	Budesonide	30	1,904	0,39	100	<b>25,57</b>	<b>32,66</b>	<b>21,71%</b>	[64]
Accuhaler®	Fluticasone	60	4,48	0,245	100	<b>20,03</b>	<b>19,06</b>	<b>5,08%</b>	[65]
Accuhaler®	Fluticasone	60	4,48	0,245	500	<b>100,15</b>	<b>114,8</b>	<b>12,76%</b>	[65]
Accuhaler®	Salbutamol	60	4,48	0,245	50	<b>10,01</b>	<b>11,69</b>	<b>14,33%</b>	[65]
Accuhaler®	Salbutamol	30	1,12	0,245	50	<b>6,47</b>	<b>6,665</b>	<b>2,90%</b>	[68]
Accuhaler®	Fluticasone	30	1,12	0,245	100	<b>12,94</b>	<b>14,68</b>	<b>11,83%</b>	[68]
Accuhaler®	Fluticasone	30	1,12	0,245	500	<b>64,72</b>	<b>91,25</b>	<b>29,08%</b>	[68]
Aerolizer®	Fluticasone	60	2,98	0,357	100	<b>26,73</b>	<b>23,09</b>	<b>15,77%</b>	[65]
Aerolizer®	Fluticasone	60	2,98	0,357	500	<b>133,65</b>	<b>114,8</b>	<b>16,42%</b>	[65]
Aerolizer®	Salbutamol	60	2,98	0,357	50	<b>13,37</b>	<b>15,295</b>	<b>12,62%</b>	[65]
Aerolizer®	Ciprofloxacin	60	2,98	0,357	200	<b>53,46</b>	<b>51,8</b>	<b>3,21%</b>	[65]
Aerolizer®	Doxycycline	60	2,98	0,357	100	<b>26,73</b>	<b>25,8</b>	<b>3,61%</b>	[65]

TABLEAU X : COMPARAISON DES FPD EXPÉRIMENTALES ET CALCULÉES PAR LE MODÈLE POUR DES FORMULATIONS TERTIAIRES DE SALBUTAMOL SULPHATE *IN VITRO*

Inhalateur	Principe Actif	Formulation	Débit	$\tau_s$ (N/m)	A	$B_{max}$	PP	T ( $\mu\text{m}$ )	$D_{ini}$ ( $\mu\text{g}$ )	$FPD_{calc}$ ( $\mu\text{g}$ )	$FPD_{exp}$ ( $\mu\text{g}$ )	Ecart relatif	Ref
Rotahaler®	Salbutamol	PA: Carrier: Fine 67,5: 1: 1	60	2,026	0,125	1,1	1	5	400	<b>61,53</b>	<b>61,0</b>	<b>0,87%</b>	[43]
Rotahaler®	Salbutamol	PA: Carrier: Fine 67,5: 1: 1	60	2,026	0,125	1,1	0,33	5	400	<b>42,74</b>	<b>35,8</b>	<b>19,37%</b>	[43]
Rotahaler®	Salbutamol	PA: Carrier: Fine 67,5: 1: 1	60	2,026	0,125	1,1	0,66	5	400	<b>51,99</b>	<b>42,2</b>	<b>23,21%</b>	[43]
Rotahaler®	Salbutamol	PA: Carrier: Fine 67,5: 1: 1	60	2,026	0,125	1,1	1	15,9	400	<b>42,42</b>	<b>39,5</b>	<b>7,39%</b>	[43]
Rotahaler®	Salbutamol	PA: Carrier: Fine 67,5: 1: 1	60	2,026	0,125	1,1	0,4	15,9	400	<b>37,05</b>	<b>31,7</b>	<b>16,89%</b>	[43]
Rotahaler®	Salbutamol	PA: Carrier: Fine 67,5: 1: 1	60	2,026	0,125	1,1	0,6	15,9	400	<b>38,84</b>	<b>42,9</b>	<b>9,46%</b>	[43]
Rotahaler®	Salbutamol	PA: Carrier: Fine 67,5: 1: 1	90	33,13	0,125	1,1	1	5	400	<b>89,21</b>	<b>96,6</b>	<b>7,65%</b>	[43]
Rotahaler®	Salbutamol	PA: Carrier: Fine 67,5: 1: 1	90	33,13	0,125	1,1	0,33	5	400	<b>61,96</b>	<b>80,1</b>	<b>22,65%</b>	[43]
Rotahaler®	Salbutamol	PA: Carrier: Fine 67,5: 1: 1	90	33,13	0,125	1,1	0,66	5	400	<b>75,38</b>	<b>83,3</b>	<b>9,51%</b>	[43]
Rotahaler®	Salbutamol	PA: Carrier: Fine 67,5: 1: 1	90	33,13	0,125	1,1	1	15,9	400	<b>61,50</b>	<b>54,4</b>	<b>13,05%</b>	[43]



Les facteurs  $\tau_s$ , A et B sont issus des déterminations des modèles présentés précédemment. De nombreux paramètres ne sont pas présentés dans les données issues de la littérature, souvent la taille, la forme et la masse des particules utilisées ne sont pas précisées. Ainsi notre modèle utilise des particules sphériques de 5  $\mu\text{m}$  de diamètre afin d'estimer au mieux la FPD. Ceci induit un décalage potentiel entre la FPD calculée et la FPD expérimentales puisque les paramètres ne sont pas les mêmes.

Cependant les résultats obtenus présentent une bonne corrélation. Les valeurs présentées en vert dans les tableaux IX et X correspondent aux FPD **expérimentales et calculées par le modèle**. Il est notable que l'écart entre ces deux valeurs est dans la plupart des cas, inférieur à 10  $\mu\text{g}$ . Les écarts relatifs, en gras dans les tableaux IX et X, sont pour la plupart inférieure à 20%.

Il est alors possible de dire que le modèle présenté dans ce travail permet d'obtenir une **première approximation acceptable** de la FPD d'inhalateurs à poudre sèche *in vitro*. Avec une marge d'erreur d'environ 20% au maximum, le modèle permet de discerner aisément les couples formulation/inhalateur inefficaces.

#### ***D. Comparaison du modèle et de données in vivo***

Le tableau XI présente les résultats obtenus par des expériences *in vivo* ( $\text{PFD}_{\text{exp}}$ ) comparés aux résultats issus du modèle ( $\text{PFD}_{\text{calc}}$ ). Les pertes au sein de tuyère ne peuvent plus être considérés comme négligeables, des pertes ayant lieu au sein de la trachée et de la gorge. Le coefficient C est obtenu par simulation numérique comme présenté au paragraphe A.4. La  $\text{FPD}_{\text{calc}}$  est alors issue de la formule :

$$FPD = \frac{\tau_s}{1 + \tau_s} ABCD_{ini}$$

TABLEAU XI : COMPARAISON DES FPD EXPÉRIMENTALES ET CALCULÉES PAR LE MODÈLE POUR DES FORMULATIONS *IN VIVO*

Inhalateur	Principe Actif	Débit	$\tau_s$	A	Forme PA	$\emptyset$	$d_{PA}$	$\rho_{PA}$	C	$D_{ini}$	$FPD_{calc}$	$FPD_{exp}$	Ecart relatif	Ref
Rotahaler	Salbutamol	60	2,026	0,125	Cylindrique	0,59	2,3	1520	0,8	400	<b>33,48</b>	<b>36,4</b>	<b>8,03%</b>	[69][70]
Rotahaler	Cromoglycate	60	2,026	0,125	Sphérique	1	5	1600	0,772	100	<b>6,46</b>	<b>6,20</b>	<b>4,21%</b>	[30]
Easyhaler	Budesonide	30	1,904	0,39	Sphérique	1	5	1280	0,736	200	<b>37,7</b>	<b>37,0</b>	<b>1,78%</b>	[71]
Easyhaler	Budesonide	60	12,1	0,39	Sphérique	1	5	1280	0,791	200	<b>57,0</b>	<b>48,0</b>	<b>18,78%</b>	[72]
Turbuhaler	Budesonide	58-66	11,2	0,28	Sphérique	1	5	1280	0,845	400	<b>100,4</b>	<b>86,88</b>	<b>15,56%</b>	[72]
Turbuhaler	Budesonide	64	11,2	0,28	Sphérique	1	5	1280	0,845	200	<b>43,6</b>	<b>43,44</b>	<b>0,37%</b>	[71]
Turbuhaler	Terbutaline	55-60	11,2	0,28	Sphérique	1	5	1171	0,848	500	<b>107</b>	<b>108,99</b>	<b>1,82%</b>	[72]
Turbuhaler	Terbutaline	60	11,2	0,28	Sphérique	1	5	1171	0,791	500	<b>84,5</b>	<b>101,66</b>	<b>16,88%</b>	[73]
Turbuhaler	Terbutaline	60	11,2	0,28	Sphérique	1	5	1171	0,791	250	<b>52</b>	<b>50,83</b>	<b>2,30%</b>	[73]
Spinhaler	Cromoglycate	62,8	1,6	0,125	Sphérique	1	5	1600	0,848	20000	<b>1204,16</b>	<b>1100</b>	<b>9,47%</b>	[72]
Spinhaler	Cromoglycate	119,9	129	0,125	Sphérique	1	5	1600	0,957	20000	<b>2191,37</b>	<b>2620</b>	<b>16,36%</b>	[72]

Comme pour la comparaison du modèle et des données *in vitro*, certains paramètres tels que la taille des particules de principe actif, leur forme et leur masse ne sont pas présentés dans les données de la littérature. Les paramètres choisis sont alors les paramètres « moyens » **c'est-à-dire** un diamètre particulaire de 5  $\mu\text{m}$ , une forme sphérique (facteur de forme  $\phi = 1$ ) et une masse calculée à partir de la masse volumique du principe actif ( $\rho_{\text{PA}}$ ).

Une bonne corrélation entre les résultats du modèle  $\text{FPD}_{\text{calc}}$  et ceux de l'**expérience**  $\text{FPD}_{\text{exp}}$  est observable. Il est possible de comparer ces valeurs au sein du tableau XI. Comme pour les formulations *in vitro* **l'écart entre les** valeurs du modèle et expérimentales sont pour la plupart inférieure à la dizaine de microgramme. Le cromoglycate de sodium constitue une exception car la quantité de principe actif initialement présente au sein de la formulation ( $D_{\text{ini}}$ ) est cent fois supérieure aux quantités « classiques ».

**L'écart relatif entre les résultats du modèle et de l'expérience est,** comme pour la comparaison *in vitro*, compris entre 0 et 20%. Il est alors possible de dire que le modèle présenté dans ce travail permet d'obtenir une **première approximation acceptable** de la FPD d'inhalateurs à poudre sèche *in vivo*. Avec une marge d'erreur d'environ 20% au maximum, le modèle permet de discerner aisément les couples formulation/inhalateur inefficaces.

## Discussion

Les inhalateurs à poudres sèches font intervenir de nombreux mécanismes physiques lors de leur utilisation : la mise en mouvement de la **dose, son passage à travers la grille de l'inhalateur, la désagglomération** ainsi que le transport à travers la gorge et la trachée. Ces phénomènes sont difficiles à caractériser car ils font intervenir de nombreux paramètres tels que la taille, la forme et la masse des particules mais aussi la géométrie de **l'inhalateur, sa grille, le débit d'aspiration et les interactions** particulaires.

Les méthodes d'analyse *in vitro* proposées par la Pharmacopée permettent d'obtenir une approximation de la dose de principe actif déposé dans les poumons. Si le coefficient A de l'inhalateur utilisé est connu, le modèle mathématique proposé dans ce travail permet de déterminer cette dose sans effectuer d'expériences, ce qui constitue un gain de temps.

Le modèle présente également l'avantage d'être basé sur des phénomènes physiques, **représentés chacun par un terme d'ordre 1**. Bien que l'utilisation de l'ordre 1 puisse sembler simpliste pour représenter ces phénomènes complexes et qu'aucune interaction entre ces facteurs ne soit considérée, le modèle a montré une bonne adéquation avec l'expérience qu'elle soit *in vitro* ou *in vivo*. De plus tous les paramètres fondamentaux du problème interviennent de façon directe ou indirecte au sein du modèle. La figure 34 montre au sein de quel facteur du modèle intervient quel paramètre.

Certains de ces facteurs sont des regroupements de plusieurs facteurs plus complexes qu'ils seraient difficiles de déterminer.  $k_d$  regroupe ainsi les interactions entre particules de types électrostatiques et Van der Waals. La contrainte de cisaillement  $\tau_s$  tient compte des effets liés au **débit d'aspiration, à la géométrie de l'inhalateur, à la densité et à la viscosité** du fluide porteur, l'air.

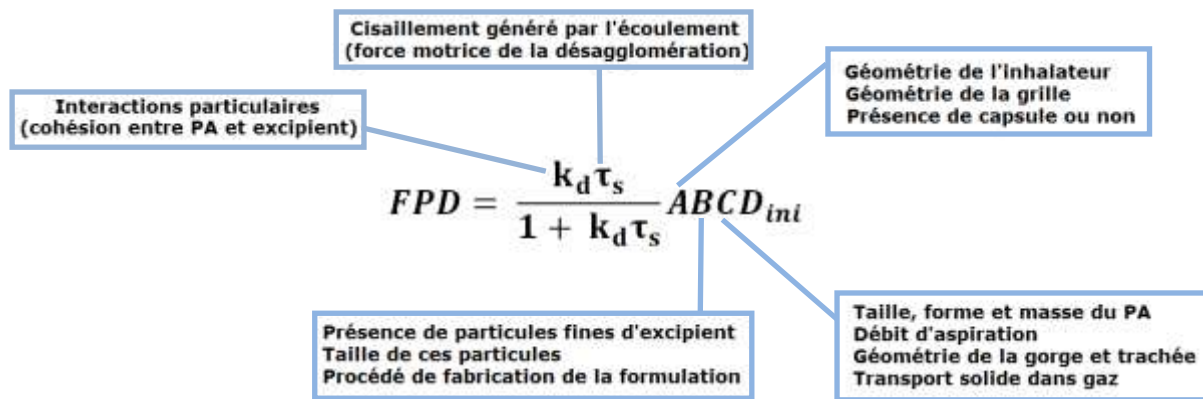


FIGURE 34: PARAMÈTRES INTERVENANT AU SEIN DU MODÈLE

De par le fait que chaque facteur possède un sens physique, il est possible de **l'estimer** pour un couple inhalateur/formulation donné :

- $k_d$  est souvent proche de l'unité. C'est une constante de dissociation. Elle peut être exprimée comme l'inverse de la constante « d'adhésion » qui représente les forces à vaincre pour désagglomérer le principe actif de l'excipient. Si  $k_d$  augmente, la dissociation est plus aisée et la FPD augmente par conséquent.
- La contrainte de cisaillement  $\tau_s$  est généralement comprise entre 1 et 15. Elle constitue la force motrice de la désagglomération. Elle peut être estimée numériquement à l'aide du logiciel ANSYS-Fluent® ou par les relations présentées au sein du tableau VII.
- Le coefficient A est compris entre 0 et 1. Il représente les pertes dans les zones « mortes » de l'inhalateur et au sein de la bouche. Il corrige également l'erreur due au fait que le modèle ne soit pas expérimental mais numérique. On suppose que A ne dépend que de l'inhalateur. Des valeurs de A sont présentées pour les principaux inhalateurs au sein du tableau VIII.
- B est supérieur ou égal à un. Dans le cas des formulations binaires il vaut un et n'intervient pas sur la FPD. Dans le cas des formulations tertiaires, il représente l'effet tertiaire. Sa valeur,

souvent proche de 2, peut alors être estimé à partir de sa formule.

- C le facteur numérique est compris entre 0 et 1. Il représente les **pertes au sein de la gorge et de la trachée due à l'impaction des particules**. Sa valeur est généralement proche de 0,8 pour des particules sphériques de 5µm de diamètre.

Le fait que **chaque facteur dispose d'un sens physique** augmente la validité du modèle. **Pour quantifier la validité du modèle, on définit l'écart relatif (sans valeur absolue) entre le calcul et l'expérience par la formule.**

$$Ecart_{relatif} = \frac{(FPD_{exp} - FPD_{calc})}{FPD_{exp}}$$

L'écart peut être positif (le modèle sous-estime la FPD) ou négatif (le modèle surestime la FPD). Dans ces conditions, il est possible de calculer l'écart moyen pour les différents cas répertoriés dans la littérature. Ce dernier vaut 0,61% ce qui est très proche de zéro. Au sein des tableaux IX, X et XI, 15 FPD calculées sont surestimées et 18 sont sous-estimées. Il est alors **possible de dire à la vue de ces données, qu'en moyenne, le modèle sous-estime environ autant qu'il surestime**. A titre **indicatif l'écart type sur cet écart** est de 13,75%. Il est également possible de visualiser cette information **sous forme d'un graphique** : la figure 35 présente les FPD calculées par le modèle en fonction des FPD expérimentales.

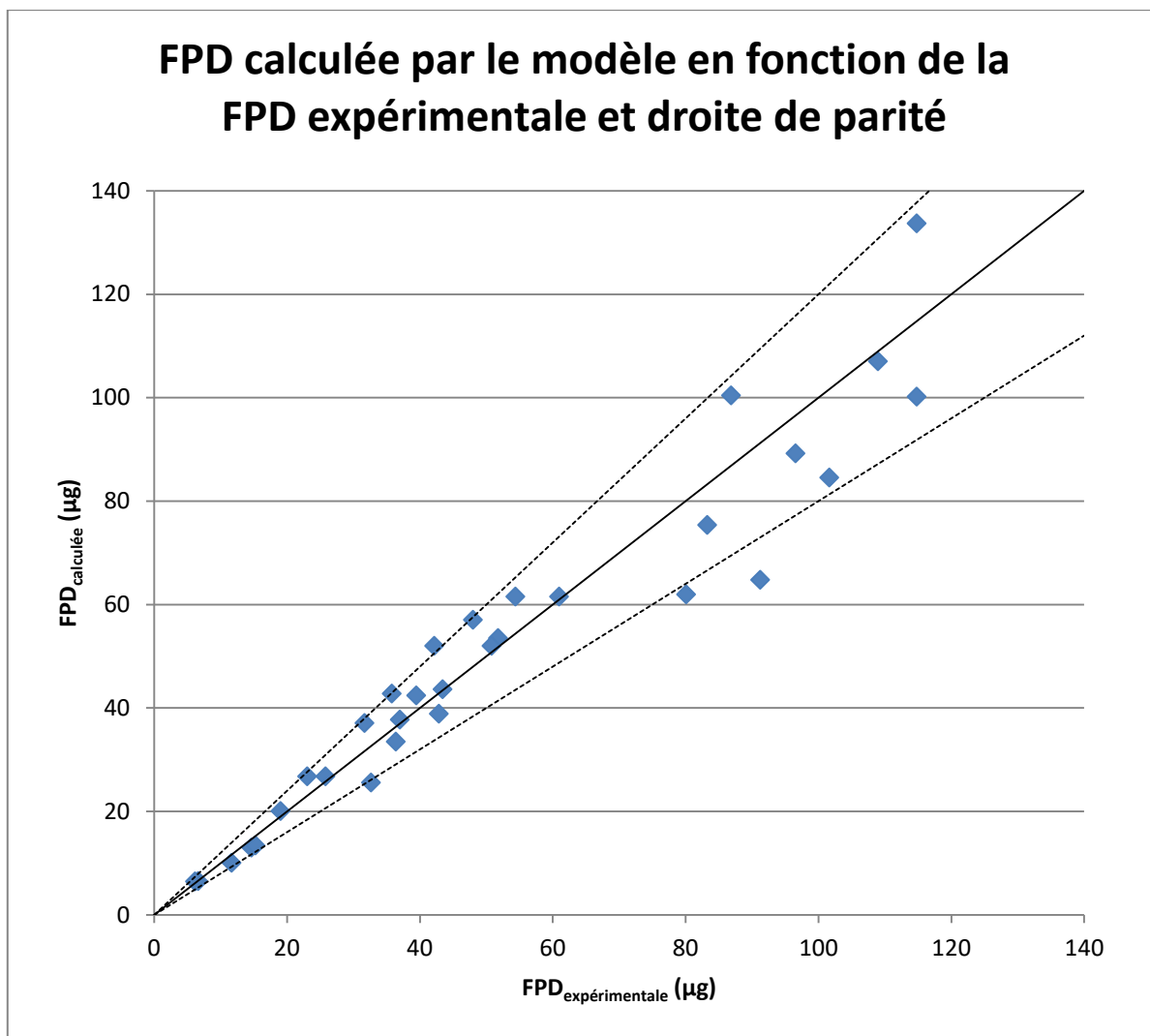


FIGURE 35: FPD CALCULÉE PAR LE MODÈLE EN FONCTION DE LA FPD EXPÉRIMENTALE ET DROITE DE PARITÉ

La droite représentée sur la figure 35 est la droite de parité, elle correspond au cas idéal où la FPD calculée est égale à la FPD expérimentale. **A l'aide de ce graphe il est observable que les résultats proposés par le modèle se répartissent de façon homogène autour de la droite.**

Les droites pointillées supérieures et inférieures représentent respectivement les limites de +20% et -20% d'écart relatif. On observe bien que la plupart des valeurs se trouvent entre ces deux limites.

Il est également notable que le modèle semble être plus performant pour prédire les FPD inférieures à 60 µg que celles supérieures à 60 µg pour lesquelles on observe une plus grande dispersion des résultats.

## Conclusion et perspectives

La voie pulmonaire est une voie facile d'accès, disposant d'une très grande surface d'échange et de conditions douces pour les principes actifs. De nombreux dispositifs utilisant cette voie ont été développés tel que les inhalateurs pressurisés, les nébuliseurs ou les inhalateurs à poudre sèche.

De par leur facilité d'utilisation et les faibles doses utilisées, les DPI favorisent l'observance du patient et présentent moins d'effets secondaires que les spécialités à usage systémique. Ils sont des dispositifs de choix pour le traitement des affections pulmonaires comme la BPCO ou l'asthme qui nécessitent des traitements au long cours.

Comme pour toutes les spécialités pharmaceutiques, le développement des DPI se fait via des nombreuses années de travail. La possibilité d'obtenir un modèle numérique discriminant prend alors son sens : il est possible de prédire, avec une précision acceptable, si un couple inhalateur/formulation sera efficace ou non.

Les modèles de prédiction de la FPD basés sur des paramètres simples tels que le paramètre d'impaction ou le nombre de Stokes sont incomplets car ils ne prennent pas en compte la géométrie de l'inhalateur, les types de poudres ou encore les pertes au sein de la bouche ou de l'inhalateur. Un modèle phénoménologique intégrant tous ces facteurs est alors utile.

Le modèle proposé et présenté au sein de ce travail prend en compte chaque phénomène du transport du principe actif de l'inhalateur aux poumons : les pertes, la désagglomération des particules, l'effet tertiaire et le transport des particules au sein de la gorge et de la trachée. Chaque phénomène est modélisé par un facteur obtenu par le calcul, la simulation ou l'expérience. Il est ainsi possible de repérer aisément le degré d'influence de chaque facteur.



Ce modèle a montré sa validité au travers de comparaison avec des résultats expérimentaux à la fois *in vitro* et *in vivo* pour lesquels un écart **d'environ 20%** au maximum a été observé. Il est notable que **l'écart relatif** soit centré sur zéro ce qui renforce le caractère valide de ce modèle.

**De nombreux axes d'amélioration de ce modèle sont néanmoins envisageables :**

- Le coefficient de désagglomération  $k_{id}$  a été pris égal à un, une détermination précise de ce dernier permettra une amélioration des résultats du modèle. **Cela peut être réalisé à l'aide d'expériences in vitro en utilisant la forme linéaire de l'équation de Hockey et al. [37-39] :**

$$\frac{\tau_s}{FPF} = \frac{\tau_s}{FPF_{max}} + \frac{1}{k_d(FPF_{max})}$$

Le tracé de  $\frac{\tau_s}{FPF}$  en fonction de  $\tau_s$  permet d'obtenir une droite de pente  $\frac{1}{FPF_{max}}$  et d'ordonnée à l'origine  $\frac{1}{k_d(FPF_{max})}$ . Cela permet de déterminer  $FPF_{max}$  et  $k_d$ . **Il est notable qu'il est possible d'utiliser la FPD (et FDA) au lieu de la FPF (et  $FPF_{max}$ ).**

- Le coefficient A été considéré dépendant uniquement de **l'inhalateur**. Il pourrait cependant dépendre aussi du débit **d'aspiration**. Etablir une relation liant le facteur A de chaque inhalateur au débit d'aspiration serait pertinent.
- La relation permettant de calculer le coefficient de l'effet tertiaire, B, a été établie à partir des résultats issus de différentes sources de la littérature [40-43]. **Un plan d'expérience factoriel ou complet est envisageable afin de rendre cette relation plus précise ou pour préciser la valeur des coefficients.**

- L'utilisation d'une géométrie simplifiée pour représenter la gorge et la trachée peut également être source d'erreur. Il existe des modèles gorge-trachée plus réaliste, comme celui présenté en figure 36, qui permettraient d'obtenir des résultats plus précis pour le coefficient C.

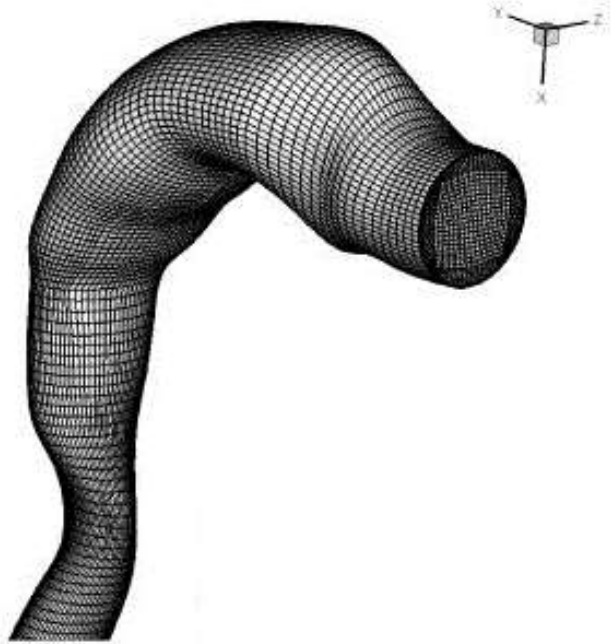


FIGURE 36 : MODÈLE RÉALISTE GORGE-TRACHÉE MODÉLISÉ NUMÉRIQUEMENT.  
IMAGE EXTRAITE DE [74]

## Bibliographie

1. J.G. Weers, J. Bell et al. Pulmonary Formulations: What Remains to be Done? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* **2010**;23:Supplement 2.
2. K.Amighi. La délivrance pulmonaire : une nouvelle voie d'accès pour les médicaments - état de l'art, réalisations et perspectives. Académie royale de Médecine de Belgique; **2014**. Consulté en ligne le 01/07/2016 à l'adresse : <http://www.youtube.com/watch?v=wbY9XRquwuc>
3. M.T. Newhouse. Drug Delivery: Pulmonary Delivery. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, third edition. **2007**: 1279–1286.
4. M.B. Chougule, B.K. Padhi et al. Development of Dry Powder Inhalers. *Recent Pat Drug DelivFormul.* **2007**;1:11–21.
5. W.H. DeHaan, W.H. Finlay. Predicting Extrathoracic Deposition from Dry Powder Inhalers. *Aerosol sci.* **2004**;35:309-331.
6. A. Schoubben, P. Blasi et al. Powder, Capsule and Device: An Imperative Menage a Trois for Respirable Dry Powders. *Int J Pharm.* **2015**;494:40-48.
7. S.R. BabuBehara, I. Larson, P. Kippax, D. Morton, P. Stewart. The Kinetic of Cohesive Powder De-agglomeration from Three Inhaler Devices. *Int J Pharm.* **2011**;421:72-81.
8. Z.B. Tong, B. Zheng, R.Y. Yang, A.B. Yu, H.K. Chan. CFD-DEM investigation of the Dispersion Mechanisms in Commercial Dry Powder Inhalers. *Powder Technol.***2013**;240:19-24.
9. J. Yang, C-Y. Wu, M. Adams. Three-dimensional DEM–CFD analysis of air-flow induced detachment of API particles from carrier particles in dry powder inhalers. *Acta Pharm Sin B.* **2014**;
10. S.T. Jayaraju, M. Brouns, S. Verbanck, C. Lacor. Fluid flow and particle deposition analysis in a realistic extrathoracic airway model using unstructured grids. *Aerosol Sci.* **2007**;38:494–508.
11. P. F.Ghalati, E.Keshavarzian et al. Numerical analysis of micro-and nano-particle deposition in a realistic human upperairway. *ComputBiol Med.* **2012**;42:39–49.
12. W.H. DeHaan, W.H. Finlay. Predicting Extrathoracic Deposition from Dry Powder Inhalers. *Aerosol sci.* **2004**;35:309-331.
13. G.Surcin. Simulations lagrangiennes d'écoulements de poudre pour inhalation dans la tuyère de l'impacteur en cascade Andersen [Thèse]. [Faculté de Pharmacie]: Université Henry Poincaré-Nancy 1; **2007**.
14. B. Romuald. Etude des paramètres influençant le transport des aérosols solides médicamenteux dans les voies respiratoires supérieures : application à la tuyère d'admission de la Pharmacopée [Thèse]. [Faculté de Pharmacie] :Université d'Auvergne ; **2014**.
15. N.R. Labiris, M.B. Dolovich. Pulmonary Drug Delivery. Part I: Physiological Factors affecting Therapeutic Effectiveness of Aerosolized Medications. *Br J ClinPharmacol.* **2003**;56:588-599.
16. N. Wauthoz, P. Deleuze et al. Temozolomide-Based Dry Powder Formulations of Lung Tumor-Related Inhalation Treatment. *Pharm Res.* **2011**;28:762-775.

17. J. Varshosaz, F Hassanzadeh et al. Feasibility of Haloperidol-Anchroed Albumin Nanoparticles Loaded with Doxorubicin as Dry Powder Inhaler for Pulmonary Delivery. *Pharm Dev Technol.* **2015**;20:183-196.
18. S. Faure, M. Guerriaud, N. Clère. La phase d'absorption des médicaments. Bases fondamentales en pharmacologie. Elsevier Masson; **2014**.
19. W.C. Hinds. *Aerosol Technology : Properties, Behavior, and Measurement of Airborne Particles*, 2nd Edition. Wiley; **1999**.
20. A.Kleitz, D.Boulaud. Granulométrie des particules en mouvement et des aérosols. *Tech Ing.* **1995**.
21. A. Bocquier et al. Interet des Données de Remboursement de l'Assurance-Maladie pour l'Etude des Disparités Territoriales de la Prévalence de l'Asthme. *Revue d'Epidemiologie et de Santé Publique.* **2012**, Elsevier-Masson : 155-162.
22. Améli-Santé. Définition et Diagnostic de l'Asthme. **2013**. Consulté en ligne le 06/07/2016 à l'adresse : <https://www.ameli-sophia.fr/asthme/mieux-connaître-asthme/definition-et-contrôle-de-l'asthme/definition-et-diagnostic-de-l'asthme.html>
23. I. Zaïen. Epidémiologie de l'Asthme chez la Femme au Cours de la Vie. *Rev Mal Respir.* **2015** ;7 :98-100.
24. Inserm. Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive. **2015**. Consulté en ligne le 06/07/2016 à l'adresse : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco>
25. Amélio-Santé. La Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive.**2016**. Consulté en ligne le 06/07/2016 à l'adresse : <http://www.ameli-sante.fr/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco/quest-ce-que-la-bpconbsp.html>
26. A. Boubaya, V. Vanneph. Médicaments Administrés par Voie Nasale, Bronchodilatateurs de Très Longue Durée d'Action et Aerosolthérapie. Elsevier Masson. **2014**.
27. Vidal. **2016**. Consulté en ligne le 06/07/2016 à l'adresse : <https://www.vidal.fr>
28. Médical Expo. Nébuliseur à tamis vibrant Geratherm®. **2016**. Consulté en ligne le 11/07/2016 à l'adresse : <http://www.medicalexpo.fr/prod/geratherm-medical/product-70918-662754.html>
29. Matériel Médical. Aérosol Nébuliseur Ultrasonique Omron U17®. **2016**. Consulté en ligne le 11/07/2016 à l'adresse : <http://www.materielmedical.fr/A-10013168-aerosol-nebuliseur-ultrasonique-omron-u17.aspx>
30. S.P. Newman, W.W. Busse. Evolution of Dry Powder Inhaler Design, Formulation and Performance. *Respir Med.* **2002**;96:293-304.
31. F. Soulié. Cohésion par Capillarité et Comportement Mécanique en Milieu Granulaires [Thèse d'Université]. Université Montpellier II – Science et Technique du Languedoc. **2005**.
32. Z. Xu, H.M. Mansour, T. Mulder et al. Dry powder aerosols generated by standardized entrainment tubes from drug blends with lactose monohydrate 2. Ipratropium Bromide Monohydrate and Fluticasone Propionate. *J PharmSci.* **2010**;99:3415-3429.
33. M.J. Telko, A.J. Hickey. Dry Powder Inhaler Formulation. *Respir Care.* **2005**;50(9):1209–27.

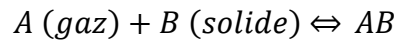
34. S.C. Das, S.R. BabuBehara, D. Morton, I. Larson, P.J. Stewart. Importance of Particle Size and Shape on the Tensile Strength Distribution and De-agglomeration of Cohesive Powders. *Powder Technol.* **2013**;249:297-203.
35. S.R. BabuBehara, I. Larson, P. Kippax, D. Morton, P. Stewart. The Kinetic of Cohesive Powder De-agglomeration from Three Inhaler Devices. *Int J Pharm.* **2011**;421:72-81.
36. J. Yang, C-Y. Wu, M. Adams. Three-dimensional DEM–CFD analysis of air-flow induced detachment of API particles from carrier particles in dry powder inhalers. *Acta Pharm Sin B.* **2014**;
37. H.M. Mansour, Z. Xu, A.J.Hickey. Dry powder aerosols generated by standardized entrainment tubes from drug blends with lactose monohydrate 1. Albuterol Sulfate and Disodium Cromoglycate. *J Pharm Sci.* **2010**;99:3415-3429.
38. H.M. Mansour, Z. Xu, A.J.Hickey. Dry powder aerosols generated by standardized entrainment tubes from drug blends with lactose monohydrate 2. Ipratropium Bromide Monohydrate and Fluticasone Propionate. *J Pharm Sci.* **2010**;99:3415-3429.
39. H.M. Mansour, Z. Xu, A.J.Hickey. Dry powder aerosols generated by standardized entrainment tubes from alternative sugar blends: 3.Trehalose dihydrate and D-mannitol carriers. *J Pharm Sci.* **2010**;99:3430-3441.
40. M.D. Jones, R. Price. The Influence of Fine Excipient Particles on the Performance of Carrier-Based Dry Powder Inhalation Formulations. *Pharm Res.* **2006**;23(8).
41. F. Grasmeyer, A.J. Lexmond, M. van den Noort et al. New Mechanisms to Explain the Effects of Added Lactose Fines on the Dispersion Performance of Adhesive Mixtures for Inhalation. *PLoS ONE.* **2014**;9(1)
42. G. Pilcer, N. Wauthoz, K.Amighi. Lactose Characteristics and the Generation of the Aerosol. *Adv Drug Deliv Rev.* **2012**;64:233-56.
43. X.M. Zeng, G.P. Martin, S-K. Tee et al. Effects of Particles Size and Adding Sequence of Fine Lactose on the Deposition of Salbutamol Sulphate from Dry Powder Formulation. *Int J Pharm.* **1999**;182:133-44.
44. M.B. Chougule, B.K. Padhi, K.A. Jinturkar et al. Development of Dry Powder Inhalers. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* **2007**;1:11–21.
45. H-K. Chan, N.Y.K Chew. Dry Powder Aerosols: Emerging Technologies. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* third edition. James Swarbrick; **2007**. p. 1428–35.
46. R.E Sievers. Formation of aqueous small droplet aerosols assisted by supercritical carbon dioxide. *AerosolSciTechnol.* **1999**;30(1):3–15.
47. Préparation pour inhalation. *Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> Edition.* p.2.9.18.
48. K. Nahar, N. Gupta, R. Gauvin et al. In vitro, in vivo and ex vivo models for studying particle deposition and drug absorption of inhaled pharmaceuticals. *Eur J PharmSci.* **2013**;49:805–18.
49. G.R. Pitcairn, T. Lankinen, O.P. Seppala et al. Pulmonary Drug Delivery from the Taifun Dry Powder Inhaler is Relatively Independant of the Patient’s Inspiratory Effort. *J Aerosol Med.* **2000**;10:97-104.
50. ANSYS. Introduction to CFD Methodology. *Fluent User’s Guide.* **2010**.

51. E. Saadjan. Phénomènes de Transport et leurs Résolutions Numériques. Editions Polytechnica. **1993**. 356p.
52. B. Ray, R. Bhaskaran, L.R. Collins. Introduction to CFD Basics. Cornell Online Course. 2012. Consulté le 18/06/2016 à l'adresse : <http://dragonfly.tam.cornell.edu/teaching/mae5230-cfd-intro-notes.pdf>
53. ANSYS. Fluent Theory Guide. Fluent User's Guide. **2013**.
54. B. Grgic, W.H. Finlay, A.F. Heenan. Regional Aerosol Deposition and Flow Measurements in an Idealized Mouth and Throat. *Aerosol Sci.* **2004**;35:21-32.
55. S.T. Jayaraju, M. Brouns, S. Verbanck et al. Fluid Flow and Particle Deposition Analysis in a Realistic Extrathoracic Airway Model using Unstructured Grids. *Aerosol Sci.* **2007**;38:494-508.
56. Y.S. Cheng. Aerosol Deposition in the Extrathoracic Region. *Aerosol Sci Technol.* **2003**;37:659-71.
57. W. Wong, D.F. Fletcher, D. Traini et al. The Use of Computational Approaches in Inhaler Development. *Adv Drug Deliv Rev.* **2012**;64:312-22.
58. V.Deschodt. Mécanique des Fluides. Site web. Consulté en ligne le 20/06/2016 à l'adresse : <http://veronique.deschodt.free.fr/mecafluides.html>
59. E.A. Brun, A. Martinot-Lagarde, J. Mathieu. Mécanique des fluides. EditionsDunod. **1968**.
60. A. Haider, O. Levenspiel. Drag Coefficient and Terminal Velocity of Spherical and Nonspherical Particles. *Powder Technol.* **1989**;58:63-70.
61. S.R BabuBehara, I. Larson, P. Kippax et al. Insight into Pressure Drop Dependant Efficiencies of Dry Powder Inhalers. **2012**;46:142-148.
62. Mark Copley. Assessing dry powder inhalers. Copley Scientific; **2010**.
63. M.P. Timsina, G.P. Martin, C. Marriott et al. Drug Delivery to the Respiratory Tract using Dry Powder Inhalers. *Int J Pharm.* **1994**;101:1-13.
64. H. Steckel, B.W. Muller. In Vitro Evaluation of Dry Powder Inhalers I: Drug Deposition of Commonly used Devices. *Int J Pharm.* **1997**;154:19-29.
65. M.Taki, S.Ahmed, C.Mariott et al. The 'Stage by Stage' Deposition of Drugs from Commercial Single-Active and Combination Dry Powder Inhaler Formulations. **2011**;43:225-235.
66. N. Islam, M.J. Cleary. Developing an Efficient and Reliable Dry Powder Inhaler for Pulmonary Drug Delivery - A Review for Multidisciplinary Researchers. *Medical Engineerigng and Physics.* **2012**;34:409-427.
67. M-P. Flament, P. Leterme, A. Gayot. The Influence of Carrier Roughness on Adhesion, Content Uniformity and the In Vitro Deposition of TerbutalineSulphate from Dry Powder Inhalers. *Int J Pharm.* **2004**;275:201-209.
68. M.Taki, C.Mariottt, X-M.Zeng et al. Aerodynamic Deposition of Combination Dry Powder Formulation in Vitro: A Comparison of Three Impactors. *Int J Pharm.* **2010**;388:40-51.
69. B.M. Zainudin, M. Biddiscombe, S.E. Tolfree, M.Short. Comparaison of Bronchodilatator Responses and Deposition Patters of Salbutamol Inhaled from a Pressurised Metered Dose Inhaler, as a Dry Powder, and as a Nebulised Solution. *Thorax* **1990**;45:469-473.

70. M.P. Timsina, G.P. Martin, C. Marriott, D. Ganderton, M.Yianneskis. Drug Delivery to the Respiratory Tract using Dry Powder Inhalers. *Int J Pharm.* **1994**;101:1-13.
71. P.H. Hirst, R.E. Bacon, G.R. Pitcairn et al. A Comparison of the Lung Deposition of Budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respiratory medicine.* **2001**;95:720-727.
72. M.Y. Yang, J. Gar Yan Chan, H-K. Chan. Pulmonary Drug Delivery by Powder Aerosols. *Journal of Controlled Release.* **2014**;194:228-240.
73. L. Borgstrom, T. Bengtsson, E. Derom, R. pauwels. Variability in Lung Deposition of Inhaled Drug, within and between Asthmatic Patients, with a pMDI and a Dry Powder Inhaler, Turbuhaler. *Int J Pharm.* **2000**;193:227-230.
74. J.Xi, P.Longest. Effects of Oral Airway Geometry Characteristics on the Diffusional Deposition of Inhaled Nanoparticles. *J Biomech Eng.* **2008**;130(1).

## Annexe A : Modèle d'adsorption moléculaire de Langmuir

Langmuir a proposé que l'adsorption des gaz sur des particules solides se fasse selon un équilibre exprimé par la relation suivante :



Avec  $K_a$  la constante d'équilibre vers la formation des produits (AB) et  $K_d$  la constante d'équilibre vers la formation des réactifs.

On introduit alors  $\theta$ , la fraction de sites occupés par les molécules de gaz. Par extension, le nombre de sites libres est donné par  $(1-\theta)$ . La vitesse d'adsorption des molécules dépend de deux facteurs : la pression  $P$  et le nombre de sites libres  $(1-\theta)$ . La vitesse d'adsorption peut être exprimée par :

$$r_a = K_a P (1 - \theta)$$

La vitesse de désorption elle ne dépend que du nombre de sites occupés  $\theta$ . On a alors :

$$r_d = K_d \theta$$

Lorsque l'équilibre est atteint, les vitesses d'adsorption et de désorption sont égales, on a alors :

$$K_d \theta = K_a P (1 - \theta)$$

$$\theta = \frac{K_a P}{K_d + K_a P}$$

Avec  $K = \frac{K_a}{K_d}$ , on obtient alors :

$$\theta = \frac{KP}{1 + KP}$$

$\theta$ , fraction de sites occupés, peut être défini comme la quantité  $q$  de molécules adsorbées sur la quantité  $q_{\max}$  qu'il est possible d'adsorber sur la surface. On a alors :

$$\frac{q}{q_{\max}} = \frac{KP}{1 + KP}$$



Ce modèle n'est utilisable que si les hypothèses suivantes sont acceptées :

- Les molécules sont adsorbées sur des sites bien définis à la surface de l'adsorbant. Tous les sites sont considérés identiques.
- Chaque site ne peut fixer qu'une seule molécule, il ne peut donc y avoir qu'une seule couche de molécule à la surface de l'adsorbant, on parle de monocouche.
- L'énergie de chaque molécule adsorbée est indépendante de sa position sur la surface.

### **Lien avec la PADE :**

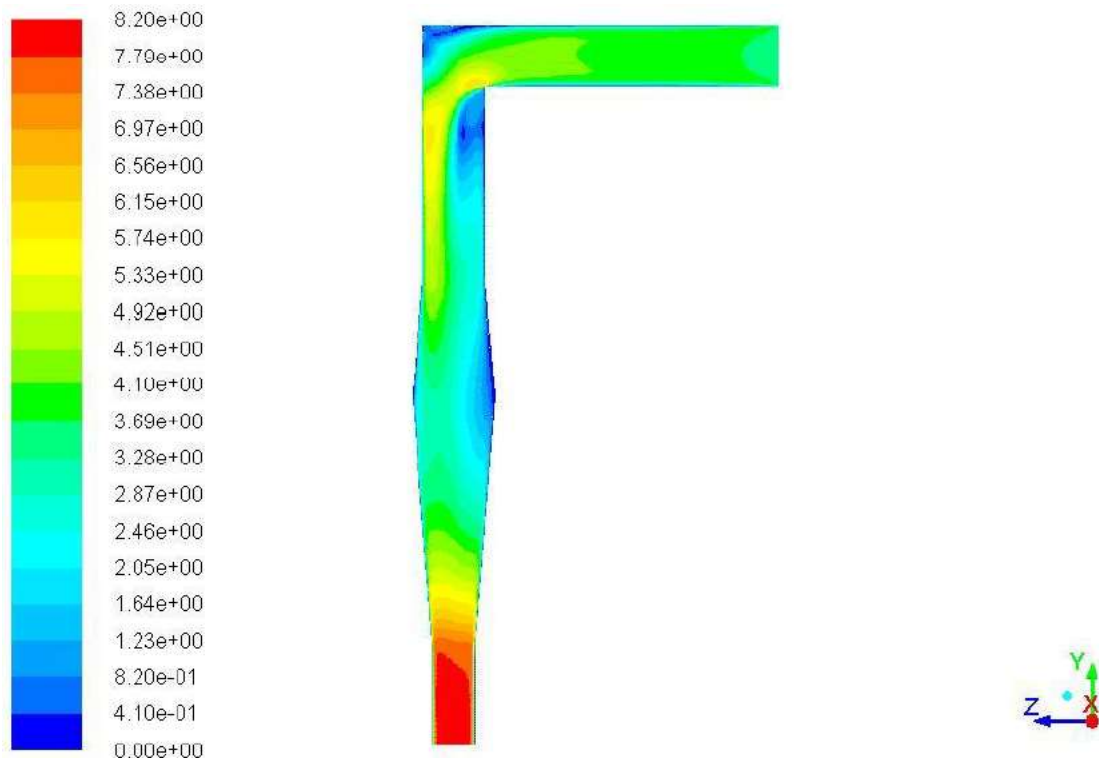
La Powder Aerosol Deaggregation Equation proposée par Hickey et al. se base sur les mêmes hypothèses pour définir les interactions solide-solide (et non plus solide-gaz). La relation est la suivante :

$$\frac{\text{FPD}}{\text{FPD}_{\text{max}}} = \frac{k_d \tau_s}{1 + k_d \tau_s}$$

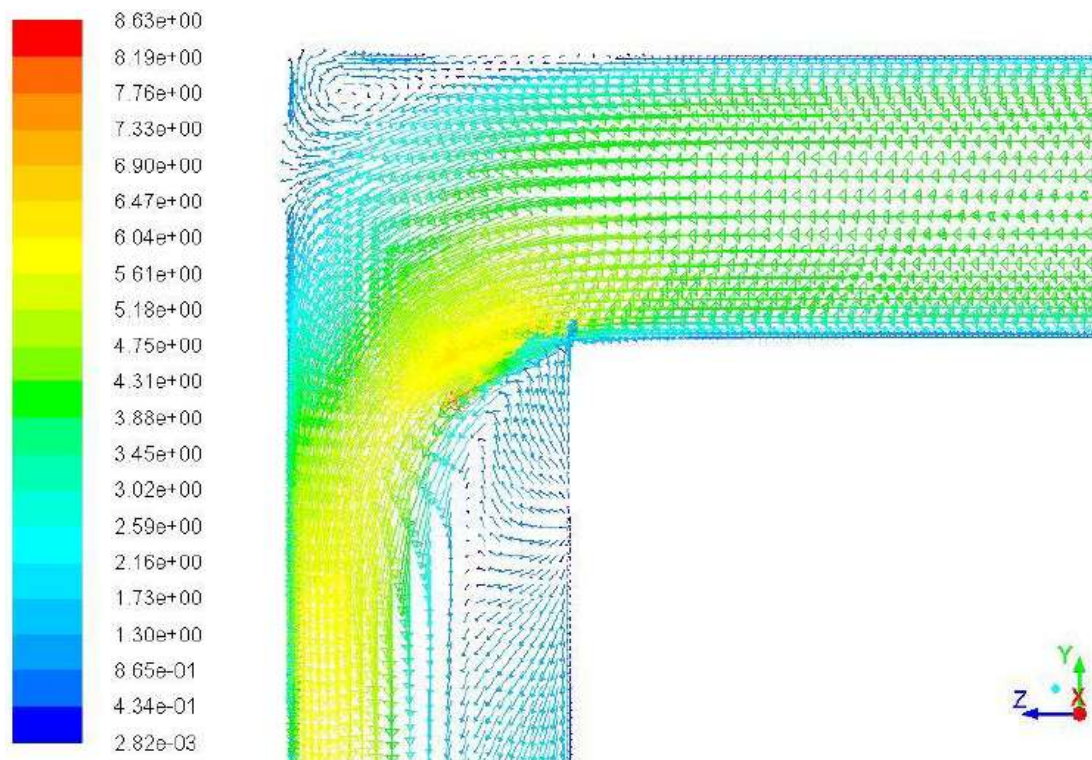
On observe directement l'analogie entre cette équation et le modèle d'adsorption moléculaire de Langmuir. Dans chaque cas le modèle permet de calculer une quantité de particules (FPD et  $q$ ) par rapport à une quantité maximale (FPD<sub>max</sub> et  $q_{\text{max}}$ ) selon un modèle faisant intervenir une constante d'interaction entre les particules ( $k_d$  et  $K$ ) et une extensité ( $P$  et  $\tau_s$ ).

Pour plus de détails concernant ce modèle le lecteur est invité à lire les travaux de Hickey et al. [37].

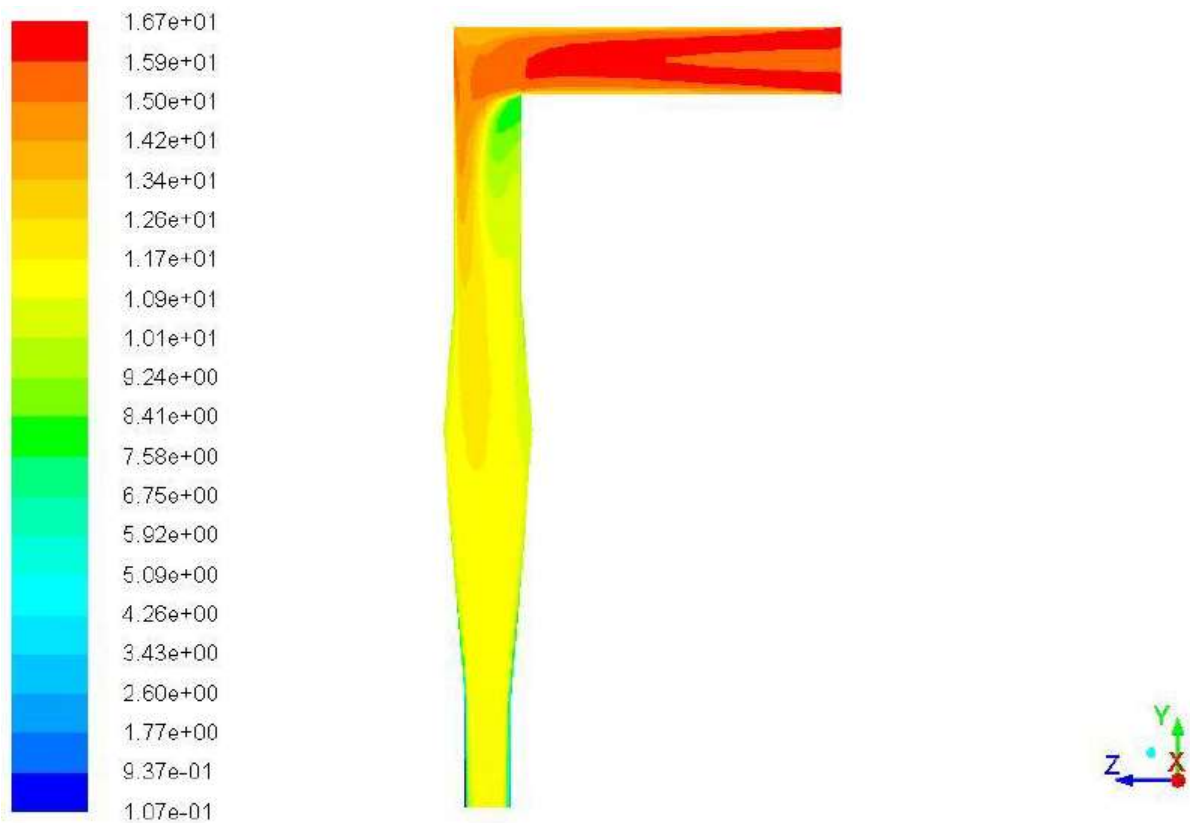
## Annexe B : Contours et vecteurs obtenus pour des débits de 60 et 90 L/min.



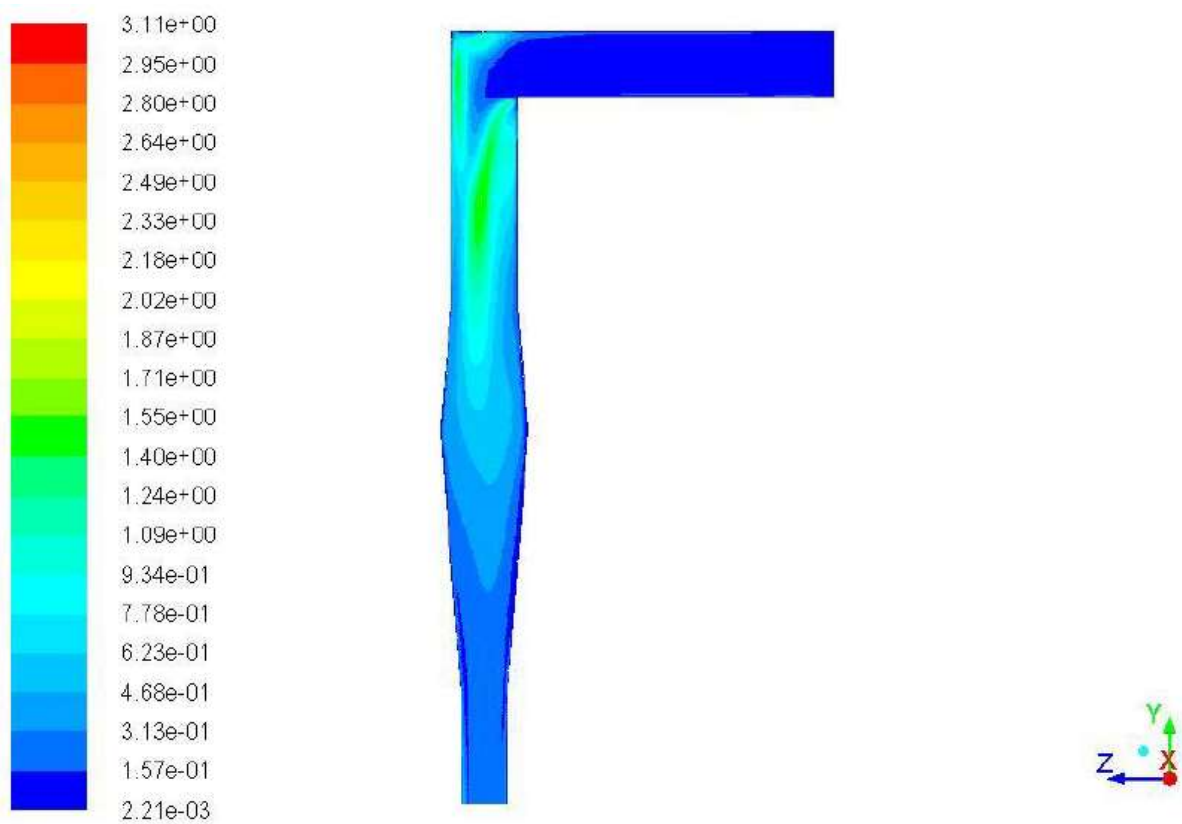
Contours de vitesse (en m/s) de la phase continue pour un débit de 60 L/min



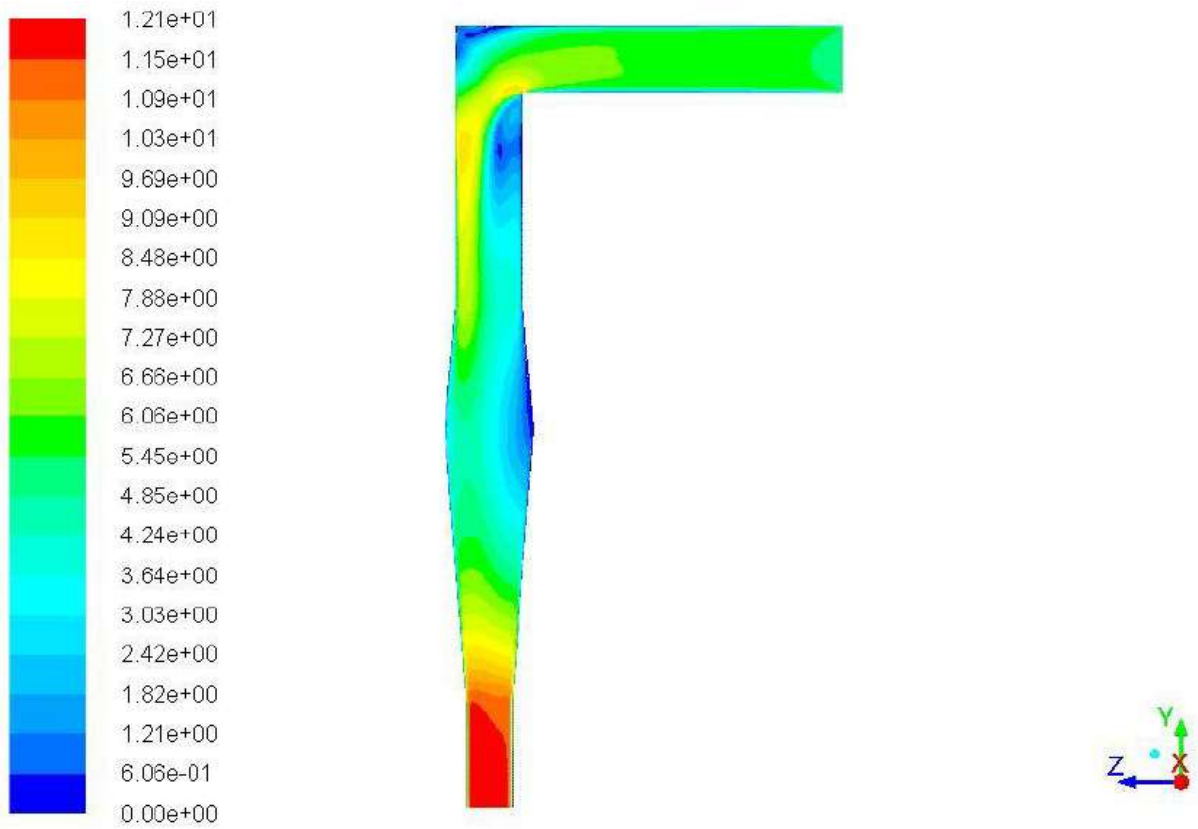
Vecteurs vitesse (en m/s) de la phase continue pour un débit de 60 L/min



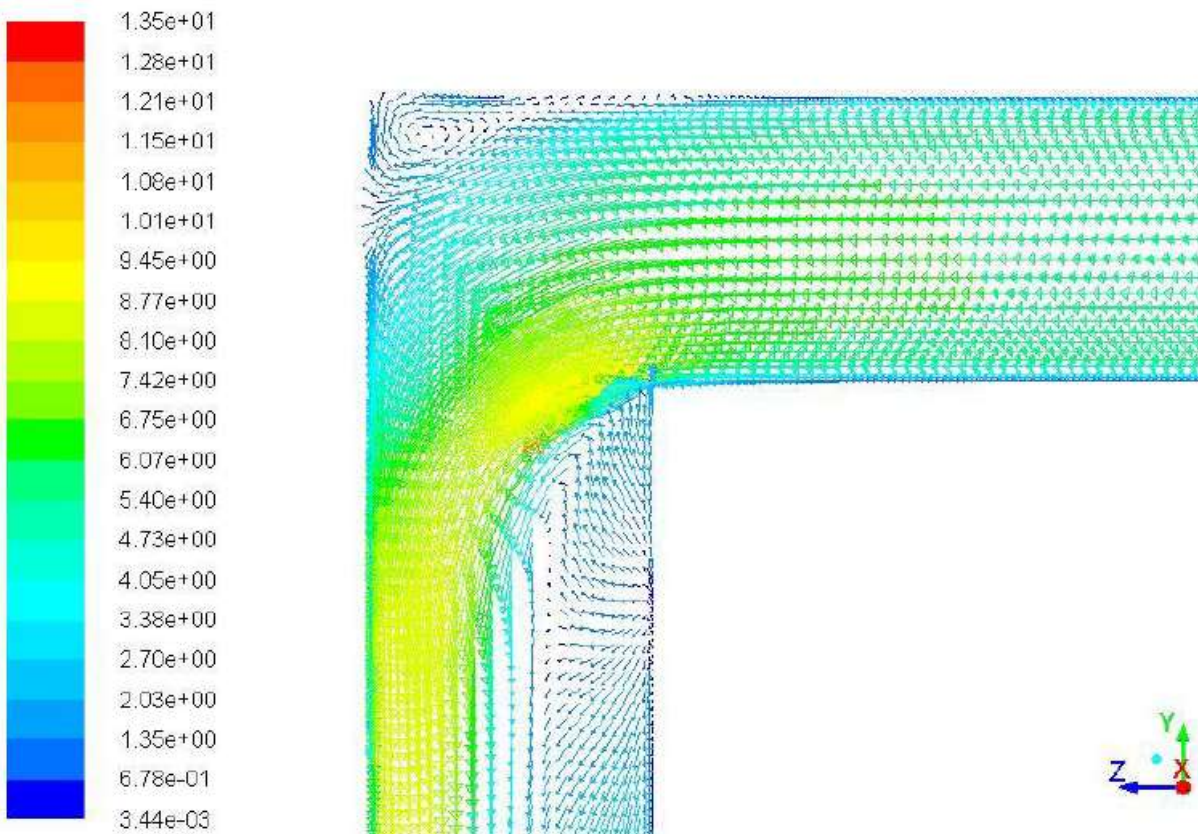
Contours de pression (en Pa) de la phase continue pour un débit de 60 L/min



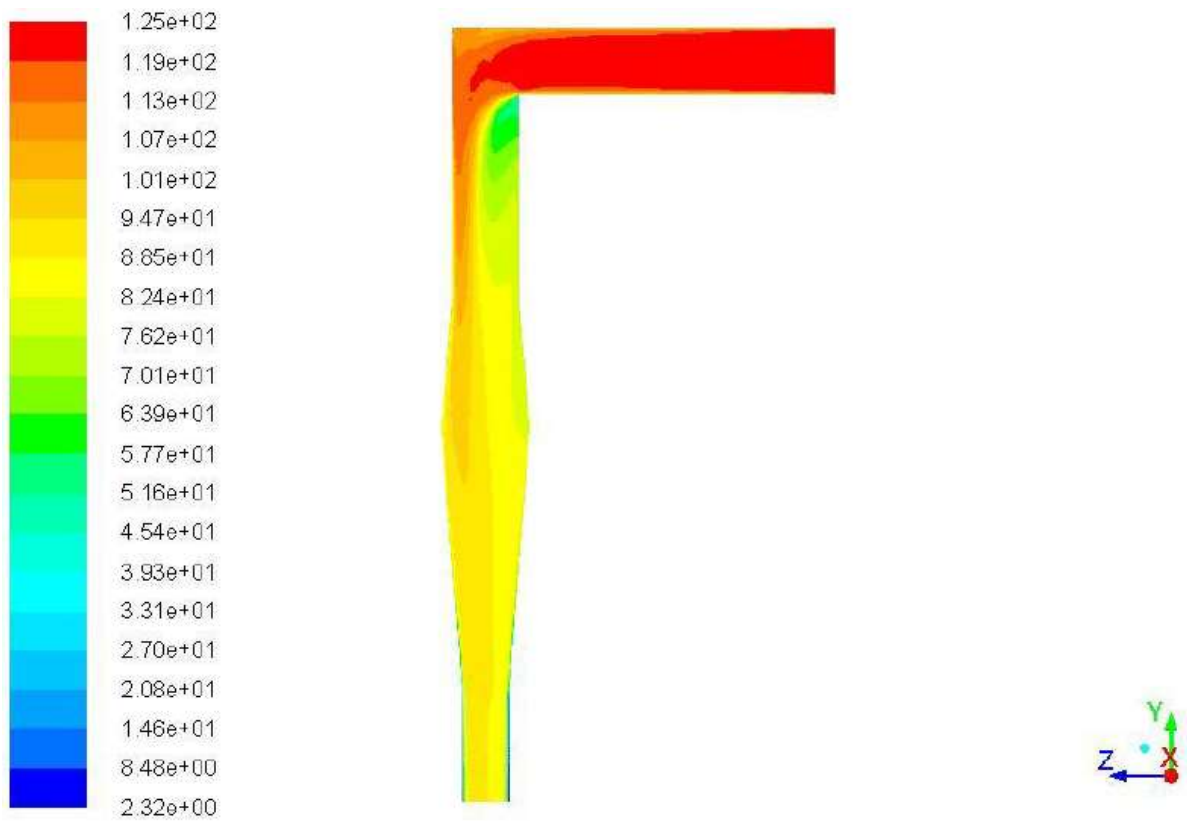
Contours de l'énergie cinétique turbulente (en joules)  
de la phase continue pour un débit de 60 L/min



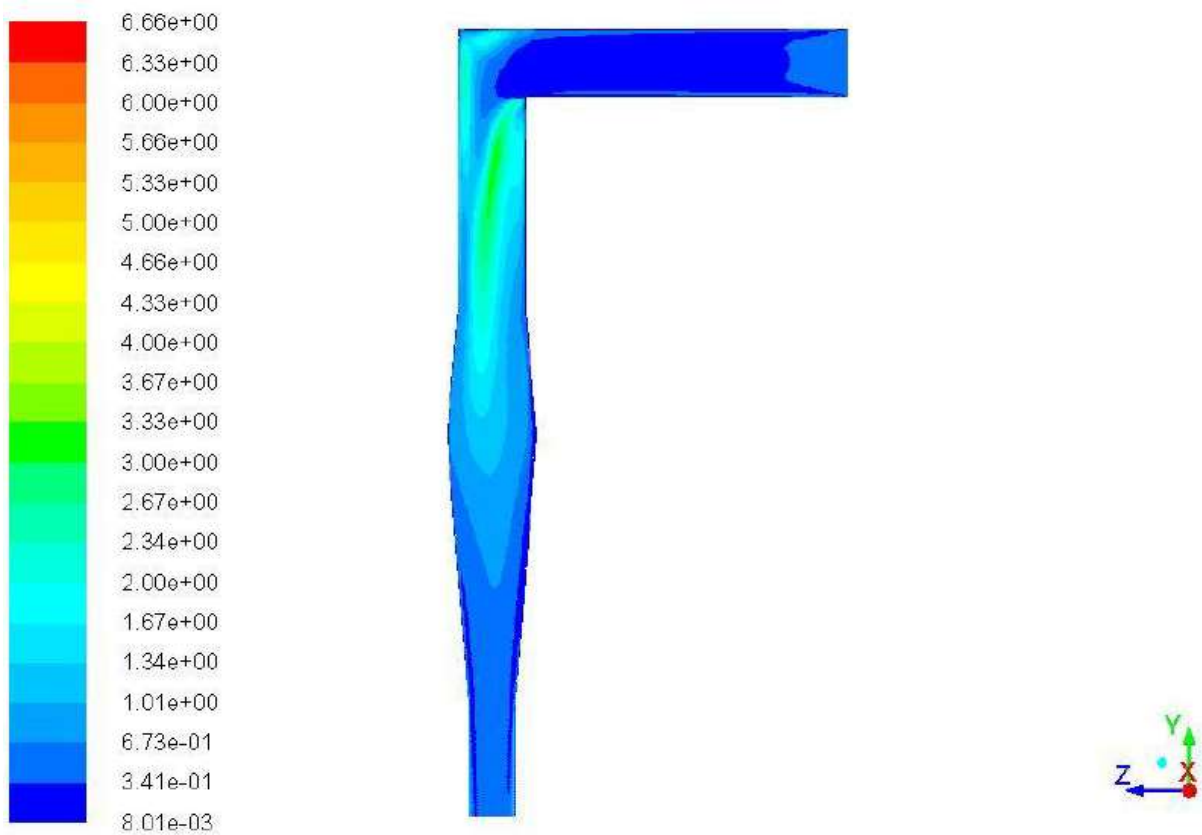
Contours de vitesse (en m/s) de la phase continue pour un débit de 90 L/min



Vecteurs vitesse (en m/s) de la phase continue pour un débit de 90 L/min



Contours de pression (en Pa) de la phase continue pour un débit de 90 L/min



Contours de l'énergie cinétique turbulente (en joules)  
de la phase continue pour un débit de 60 L/min

**DEMANDE D'IMPRIMATUR**

Date de soutenance : 17 Février 2017

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Dorian GROSEMOUGE

Sujet : Simulations d'écoulements diphasiques au sein de la tuyère d'Andersen : Application à la prédiction de la dose de principe actif délivrée par les inhalateurs à poudre sèche

Jury :

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur, Pharmacien  
 Directeur : Mme Nathalie MONNIER, Maître de Conférences  
 Juges : Mme Cécile LEMAITRE, Maître de Conférences  
 M. Florent ROBIN, Pharmacien  
 Mme Marion TROMPETTE, Médecin

Vu,

Nancy, le 11 Janvier 2017

Le Président du Jury

Directeur de Thèse




M. Philippe MAINCENT

Mme. Nathalie MONNIER

Vu et approuvé,

Nancy, le 16.01.2017

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,



Francine PAULUS



Vu,

Nancy, le 25.01.2017

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9434

N° d'identification : 9434

**TITRE**

**Simulations d'écoulements diphasiques au sein de la tuyère d'Andersen :  
Application à la prédiction de la dose de principe actif délivrée par  
les inhalateurs à poudre sèche**

Thèse soutenue le 17 Février 2017

Par Dorian GROSDÉMOUGE

**RESUME :**

La voie pulmonaire est une voie de choix pour le traitement des affections pulmonaires. Parmi les spécialités utilisant cette voie on retrouve les inhalateurs à poudre sèche. Ces inhalateurs fonctionnent sur la seule aspiration du patient et ne nécessitent pas de coordination main-poumons. Ils occupent une place de choix dans les thérapies des affections pulmonaires cependant seule une faible dose de la quantité de principe actif initialement présente dans l'inhalateur arrive aux poumons. A l'aide de simulations numériques réalisées sur le logiciel ANSYS-Fluent® un modèle simplifié prédisant la quantité de principe actif traversant effectivement la gorge et la trachée a été proposé. Il permettra aux équipes de développement galénique d'identifier rapidement un couple formulation/inhalateur inefficace. Les résultats issus de ce modèle sont comparés aux résultats issus de différentes expériences in vitro et in vivo de la littérature et confirment sa validité.

**MOTS CLES :** Simulations, inhalateur, poudre sèche, prédiction

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr MONNIER Nathalie	Laboratoire Réaction et Génie des Procédés UMR 7274	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <b>3</b>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

③ – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle