

2M11.2644.1.

Université de Montréal

**MONTAGE ET ÉTUDE D'UN PROCÉDÉ DE RÉDUCTION DE
TAILLE DE PARTICULES PAR EXPANSION RAPIDE DE
SOLUTIONS À L'ÉTAT SUPERCRITIQUE**

par

Patrick Gosselin

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.Sc.)

en sciences pharmaceutiques

option technologie pharmaceutique

Août, 1998

© Patrick Gosselin, 1998



II. 5010. 11. 11

QV

705

U58

1998

V.010

Université de Montréal

MONTAGE ET ÉTUDE D'UN PROCÉDÉ DE RÉDUCTION DE

TAILLE DE PARTICULES PAR EXPANSION RAPIDE DE

SOLUTIONS À L'ÉTAT SUPERCRITIQUE

par

Fabrice Gosselin

Fabrice Gosselin

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise en sciences de la

chimie

présenté par

Année 1998

© Fabrice Gosselin, 1998



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**MONTAGE ET ÉTUDE D'UN PROCÉDÉ DE RÉDUCTION DE
TAILLE DE PARTICULES PAR EXPANSION RAPIDE DE
SOLUTIONS À L'ÉTAT SUPERCRITIQUE**

présenté par

Patrick Gosselin

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président du jury : Dr Louis Cartilier

Directeur de recherche : Dr Roch Thibert

Co-directeur de recherche : Dr Jean Norbert McMullen

Membre du jury : Dr Sophie-Dorothée Clas

Mémoire accepté le : 09.11.1998

SOMMAIRE

Les procédés conventionnels de réduction de taille comportent des températures élevées ou des forces mécaniques qui peuvent affecter les substances thermo-sensibles et leurs structures cristallines, ce qui a pour effet de modifier l'efficacité thérapeutique. De plus, ces techniques utilisent souvent des solvants organiques dont les résidus sont problématiques. Cette étude propose une méthode alternative de réduction de taille utilisant des fluides supercritiques, plus particulièrement le dioxyde de carbone. La méthode est appelée l'expansion rapide de solutions supercritiques (RESS).

La première étape du projet consiste à évaluer la solubilité de différentes molécules dans le dioxyde de carbone supercritique. Un modèle théorique a été appliqué afin de prédire la solubilité de différents composés dans le dioxyde de carbone supercritique et d'étudier l'influence des caractéristiques du soluté sur la solubilité. Le modèle représente bien le comportement des solutions supercritiques et fournit une approximation convenable de l'ordre de grandeur de la solubilité des composés dans le CO₂ supercritique. De façon générale, les molécules de faibles poids moléculaire, volume molaire et facteur d'acentricité sont les plus susceptibles d'être solubles dans le CO₂ supercritique. Les molécules doivent également posséder des conditions critiques et une polarité limitées.

Ensuite, un montage expérimental a été conçu et fabriqué afin de produire des microparticules à l'aide d'une méthode utilisant le CO₂ supercritique comme seul solvant. Cette méthode consiste d'abord à dissoudre le soluté d'intérêt dans du dioxyde de carbone à l'état supercritique. La solution, appelée, supercritique subit ensuite une expansion très rapide par le passage à travers un minuscule orifice jusqu'aux conditions atmosphériques. L'expansion force l'évaporation du solvant et la précipitation du soluté.

Des particules de caféine ont été produites sous différentes conditions opératoires de température et de pression. Les particules ont été caractérisées par la taille, la distribution de taille, la morphologie et la cristallinité. La substance a subi une réduction importante de la taille et de la distribution de taille suite au traitement par le procédé. La taille et la distribution de taille des particules diminuent avec l'augmentation de la température et de la pression de solubilisation, mais augmentent avec la température d'expansion. De plus, les particules produites ont conservé leurs morphologies et leurs cristallinités.

En conclusion, l'utilisation dans le domaine pharmaceutique de la méthode de l'expansion rapide de solutions supercritiques à l'aide de dioxyde de carbone comme seul solvant est limitée. En effet, si le procédé de réduction de taille produit des particules de forme, de taille et de distribution de taille uniformes, par contre, la solubilité dans le CO₂ supercritique limite son utilisation. En effet, rares sont les molécules pharmaceutiques solubles dans le dioxyde de carbone et l'utilisation d'un anti-solvant organique ou d'un autre solvant supercritique engendre des problèmes de solvants résiduels ou de conditions d'opérations dommageables pour bien des molécules pharmaceutiques thermo-sensibles. Bref, la réduction de taille de produits pharmaceutiques par fluides supercritiques s'avère avantageuse dans le cas de molécules possédant les attributs adéquats, au niveau de la solubilité dans le CO₂ supercritique, pour ce type de procédé.

Mots-clés : Dioxyde carbone, expansion, microparticules, supercritique.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	III
TABLE DES MATIÈRES.....	VI
LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XII
REMERCIEMENTS.....	XIV
AVANT-PROPOS.....	XV
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 LES FLUIDES SUPERCRITIQUES.....	1
<u>1.1.1 Définition d'un fluide supercritique</u>	1
<u>1.1.2 Propriétés caractéristiques des fluides supercritiques</u>	2
<u>1.1.3 Le dioxyde de carbone : Le fluide supercritique de choix</u>	5
<u>1.1.4 Applications générales des fluides supercritiques</u>	6
1.2 UTILISATION DES FLUIDES SUPERCRITIQUES DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE	8
<u>1.2.1 Production de microparticules</u>	9
1.2.1.1 Revue des différentes méthodes de production de microparticules	9
<i>Expansion rapide de solutions supercritiques (RESS)</i>	9
<i>Formation de particules à partir de solutions gazeuses saturées</i>	10
<i>Formation d'aérosols par fluides supercritiques (SFA)</i>	11
<i>Production de liposomes</i>	11
<i>Méthode de l'anti-solvant supercritique (SAS ou GASR)</i>	12
<i>Système d'extraction par solvant en aérosol (ASES)</i>	13

<i>Méthode de la solution dispersée par un fluide supercritique (SEDS)</i> ..	14
1.2.1.2 Micronisation ou réduction de taille	15
1.2.1.3 Production de matrices polymériques pour libération contrôlée. .	17
1.2.1.4 Microencapsulation	18
1.2.1.5 Production de microparticules de protéines	18
1.2.1.6 Changement morphologique de particules.....	20
<u>1.2.2 Extraction de produits pharmaceutiques à partir de diverses matrices</u>	20
1.2.2.1 Formulations.....	22
1.2.2.2 Matrices biologiques.....	22
1.2.2.3 Influence de la matrice	23
1.2.2.4 Utilisation de co-solvants.....	24
<u>1.2.3 Fluide supercritique comme milieu réactionnel</u>	25
<u>1.2.4 Fluides supercritiques utilisés en analyse</u>	26
2 OBJECTIFS	27
3 MATÉRIELS ET MÉTHODES	28
3.1 PARTIE THÉORIQUE : PRÉDICTION DE LA SOLUBILITÉ DE DIFFÉRENTES MOLÉCULES DANS LE CO ₂ SUPERCRITIQUE	28
3.2 PARTIE EXPÉRIMENTALE : PRODUCTION DE MICROPARTICULES PAR LA MÉTHODE RESS	36
<u>3.2.1 Exemple de calculs de la dimension de l 'orifice</u>	40
4 RÉSULTATS ET DISCUSSION	44
4.1 APPROCHE THÉORIQUE DE PRÉDICTION DE LA SOLUBILITÉ DE DIFFÉRENTES MOLÉCULES DANS LE CO ₂ SUPERCRITIQUE	44

4.2 PRODUCTION DE MICROPARTICULES PAR LA MÉTHODE RESS	57
<u>4.2.1 Caractérisation des particules de caféine</u>	57
4.2.1.1 Taille et distribution de taille	57
<i>Effet de la température et de la pression d'extraction sur les particules</i>	58
<i>Effet de la température d'expansion sur les particules</i>	58
4.2.1.2 Morphologie.....	62
4.2.1.3 Cristallinité	69
<i>Diffraction des rayons-X</i>	69
<i>Calorimétrie différentielle à balayage</i>	72
5 CONCLUSION	74
6 RÉFÉRENCES	76
ANNEXE	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Propriétés physiques des différents fluides.....	3
Tableau II : Propriétés critiques de quelques fluides.....	6
Tableau III : Caractéristiques importantes des molécules de caféine, salbutamol, fénotérol, progestérone, flunisolide, budésonide, béclométhasone et triamcinolone.....	33
Tableau IV : Taille et distribution de taille de la caféine en fonction des conditions opératoires (P= Pression, T= Température, T_{exp} = Température d'expansion).....	60
Tableau V : Valeur des températures de fusion et d'enthalpies de vaporisation de la caféine originale et produites à différentes conditions opératoires..... (P= Pression, T= Température, T_{exp} = Température d'expansion, T_f = Température de fusion et ΔH_{vap} = Enthalpie de vaporisation).....	72

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de phase typique d'une substance pure (tiré et adapté de la référence (1)).....	2
Figure 2 : Variation de la densité réduite d'une substance pure autour de son point critique (tiré et adapté de la référence (4)).....	4
Figure 3 : Expansion volumétrique du DMSO en présence de CO ₂ compressé (tiré et adapté de la référence (36))	14
Figure 4 : Aiguille de lovastatine enrobée de DL-PLA produit par RESS (tiré de la référence (48)).....	19
Figure 5 : La structure chimique des molécules modèles :	35
Figure 6 : Schéma du montage expérimental	38
Figure 7 : Schéma de l'unité d'expansion	39
Figure 8 : Solubilité théorique de la caféine dans le CO ₂ supercritique.....	45
Figure 9 : Solubilité théorique du salbutamol dans le CO ₂ supercritique.....	46
Figure 10 : Solubilité théorique du fénotérol dans le CO ₂ supercritique	47
Figure 11 : Solubilité théorique de la progestérone dans le CO ₂ supercritique .	48
Figure 12 : Solubilité théorique du flunisolide dans le CO ₂ supercritique	49
Figure 13 : Solubilité théorique du budésonide dans le CO ₂ supercritique	50
Figure 14 : Solubilité théorique du béclométhasone dans le CO ₂ supercritique	51
Figure 15 : Solubilité théorique du triamcinolone dans le CO ₂ supercritique.....	52
Figure 16 : Comparaison de la solubilité théorique et expérimentale du cholestérol dans le CO ₂ supercritique à 40°C	56
Figure 17 : Comparaison de la taille et distribution de taille de particules de caféine originale avec un échantillon 1A.....	61
Figure 18 : Microphotographie de la caféine originale à un grossissement de 90X.....	63

Figure 19 : Microphotographie de la caféine originale à un grossissement de 5000X.....	64
Figure 20 : Microphotographie à un grossissement de 5000Xde la caféine micronisée par solubilisation dans le CO ₂ supercritique aux conditions 1A.....	65
Figure 21 : Microphotographie à un grossissement de 10000X.....	66
de la caféine micronisée par solubilisation dans le CO ₂ supercritique aux conditions 1B.....	66
Figure 22 : Microphotographie à un grossissement de 10000X.....	67
de la caféine micronisée par solubilisation dans le CO ₂ supercritique aux conditions 1D.....	67
Figure 23 : Microphotographie à un grossissement de 5000X.....	68
de la caféine micronisée par solubilisation dans le CO ₂ supercritique aux conditions 3A.....	68
Figure 24 : Spectre de diffraction des rayons-X de la caféine originale	70
Figure 25 : Spectre de diffraction des rayons-X de la caféine micronisée par solubilisation dans le CO ₂ supercritique aux conditions 1A.....	71

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ASES : Système d'extraction par solvant en aérosol
a, A : Paramètres de l'équation Peng-Robinson
b, B : Paramètres de l'équation Peng-Robinson
bar : Bar, unité de pression
°C : Degré Celcius, unité de température
cm² : Centimètre carré, unité de surface
cm³ : Centimètre cube, unité de volume
CO₂ : Dioxyde de carbone
D : Coefficient de diffusivité
DMSO : Diméthyle sulfoxyde
F : Coefficient de perte d'énergie par friction
FSC : Fluide supercritique
g : Gramme, unité de masse
g : Accélération gravitationnelle, 9.8 m/s²
GASR : Méthode de l'anti-solvant supercritique
H : Hauteur
H_{vap} : Enthalpie de vaporisation
K : Kelvin, unité de température
k_{ij} : Paramètre d'interaction binaire
kg : Kilogramme, unité de masse
Ln : Logarithme népérien
m : Mètre
m³ : Mètre cube, unité de volume
mg : Milligramme, unité de masse
min : Minute, unité de temps
mJ : Millijoules, unité d'énergie
ml : Millilitre, unité de volume
mm : Millimètre, unité de longueur
No : Numéro
P : Pression
Pa : Pascal, unité de pression
P_c : Pression critique
PC : Point critique
PCA : Précipitation par un anti-solvant compressé
PMMA : Polyméthylméthacrylate
PEMA : Polyéthylméthacrylate
PGSS : Formation de particules à partir de solutions gazeuses saturées
P_r : Pression réduite
PLA : Acide polylactique
P_{vap} : Pression de vapeur du soluté
Q : Débit volumique
R : Constante universelle des gaz parfaits

RESS : Expansion rapide de solutions supercritiques
RMN : Résonance magnétique nucléaire
s : Secondes, unité de temps
S : Surface
SAS : Méthode de l'anti-solvant supercritique
SC : Supercritique
SEDS : Solution dispersée par un fluide supercritique
SFA : Formation d'aérosols par fluides supercritiques
T : Température
 T_c : Température critique
 T_f : Température de fusion
 T_r : Température réduite
 T_{exp} : Température d'expansion
v : Vitesse
V : Volume molaire du soluté
y : Solubilité
Z : Facteur de compressibilité
 μm : Micromètre, unité de longueur
 ρ : Densité, masse volumique
 ρ_c : Densité critique
 ρ_r : Densité réduite
 η : Viscosité
 α : Paramètre de l'équation Peng-Robinson
 ϕ : Fugacité du soluté
 ω : Facteur d'acentricité

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier certaines personnes qui ont été, ma foi, essentielles à la réalisation de ce travail. Ce sont d'abord mes directeurs de recherche, les docteurs Roch Thibert et Jean Norbert McMullen. Ils m'ont donné ma première chance et ont été ma porte d'entrée vers le merveilleux monde de la pharmacie industrielle. Leurs expériences et connaissances furent, on ne peut plus, appréciées. Ensuite, il y a l'indispensable Monsieur Gilles Degagné pour le support technique, le Dr Sophie-Dorothée Clas pour les conseils aux niveaux de la DSC et du XRPD et les gens de l'aile de " techno " (surtout Richard, Grégoire et F-X) pour les nombreuses discussions, les judicieux conseils et les rafraîchissements. Finalement, je remercie mes parents pour plein de choses. Ils savent de quoi je parle.

Je remercie également les différents organismes qui, grâce à leurs supports financiers, ont permis la réalisation de ce projet. Ce sont Merck Frosst Canada Inc., Sabex Inc., Medis Inc., la FAECUM et la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal.

AVANT-PROPOS

Il existe plusieurs procédés de réduction de taille de particules dans le domaine pharmaceutique, tels le séchage par nébullisation, la recristallisation à partir de solvant et le broyage. Malheureusement, ces procédés sont trop souvent dommageables pour les composés pharmaceutiques. En effet, ces traitements, qui comportent des températures élevées ou des forces mécaniques, peuvent affecter les substances thermo-sensibles par dégradation ou modifier la structure cristalline des molécules, ce qui a pour effet de dégrader la substance active ou d'en modifier l'efficacité thérapeutique. De plus, l'utilisation de solvants organiques est de moins en moins souhaitable dans l'industrie à cause des coûts de disposition et des traces résiduelles.

Cette étude propose donc une méthode alternative de réduction de taille utilisant des fluides supercritiques, plus particulièrement le dioxyde de carbone. La méthode appelée l'expansion rapide de solutions supercritiques (RESS) consiste d'abord à dissoudre un soluté dans du dioxyde de carbone à l'état supercritique. La solution appelée supercritique subit alors une expansion très rapide lors de son passage à travers un minuscule orifice. Le CO₂ s'évapore et le produit « micronisé » précipite sans solvant résiduel.

Le projet consiste d'abord à évaluer de manière théorique la solubilité de différentes substances pharmaceutiques dans le CO₂ supercritique afin de déterminer le potentiel d'utilisation de la méthode. Ensuite, il s'agira de construire un montage expérimental permettant de produire des microparticules grâce à cette technologie. Par la suite, des microparticules seront produites à différentes conditions opératoires de température et de pression. Finalement, les particules seront caractérisées afin de s'assurer de la réduction de taille et du maintien de l'intégrité cristalline et, également, d'évaluer l'influence des conditions opératoires sur les propriétés physiques de ces particules.

1 INTRODUCTION

1.1 Les fluides supercritiques

1.1.1 Définition d'un fluide supercritique

Une substance soumise à une température et une pression supérieures à son point critique est appelée fluide supercritique. Comme le montre la Figure 1, le point critique d'une substance est l'endroit où l'on ne peut plus parler de gaz, ni de liquide. Dans la région supercritique, un liquide ne peut pas être obtenu d'un gaz par simple compression, la température doit diminuer. De la même façon, à pression constante, un gaz ne pourra être obtenu à partir d'un liquide par augmentation de la température, une diminution de la pression sera nécessaire(1). Pratiquement, le terme supercritique est réservé aux substances se situant dans les intervalles de pressions et températures réduites suivants : $1 \leq P_r \leq 2$, $1 \leq T_r \leq 1.1$ (2). En effet, c'est dans cette région que l'on observe la plus grande sensibilité de la densité en fonction de la température et de la pression (voir Figure 2). Les pressions et températures réduites sont des nombres adimensionnels qui représentent le rapport entre la pression et la température (K) de la substance sur ses constantes critiques (i.e. $T_r = T/T_c$, $P_r = P/P_c$).

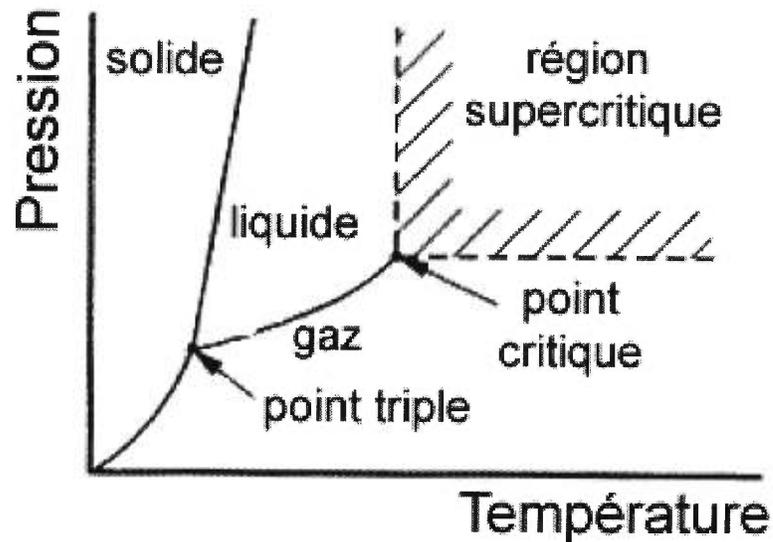


Figure 1 : Diagramme de phase typique d'une substance pure (tiré et adapté de la référence (1))

1.1.2 Propriétés caractéristiques des fluides supercritiques

Les fluides supercritiques, en tant que solvant, possèdent des caractéristiques intéressantes. Ils possèdent des caractéristiques similaires aux gaz pour ce qui est de la viscosité, de la conductivité thermique et des coefficients de diffusivité tandis que les propriétés de densité et de pouvoir de solubilisation ressemblent plus à celles d'un liquide. Ils sont également plus compressible qu'un gaz idéal. Cette combinaison de propriétés appartenant à

la fois aux gaz et aux liquides permet aux fluides supercritiques de pénétrer facilement une matrice, même de faible porosité, pour ensuite y solubiliser un composé. Les ordres de grandeurs des propriétés physiques des différents fluides se retrouvent au Tableau I(3).

	ρ (kg/m ³)	η (Pa .s)	D (cm ² /s)
GAZ (1 bar, 15-30°C)	0.6-2	(1-3)*10 ⁻⁵	0.1-0.4
FLUIDES SUPERCRITIQUES (P _c , T _c)	200-500	(1-3)*10 ⁻⁵	0.7*10 ⁻³
(4P _c , T _c)	400-900	(3-9)*10 ⁻⁵	0.2*10 ⁻³
LIQUIDES (1 bar, 15-30°C)	600-1600	(0.2-3)*10 ⁻³	(0.2-2)*10 ⁻⁵

Tableau I : Propriétés physiques des différents fluides

L'extrême sensibilité de la densité du solvant supercritique vis-à-vis de la température et de la pression est une autre caractéristique intéressante, la densité étant la propriété qui dirige de façon prédominante le pouvoir de solubilisation. Comme le montre la Figure 2, un léger changement de pression ou de température dans la zone supercritique (ombragée) entraîne une énorme variation de la densité, spécialement dans les intervalles de pressions et de températures réduites mentionnées précédemment(4). Ceci permet un très bon contrôle sur la solubilité d'un produit. Effectivement, lors d'un procédé, un composé peut être solubilisé dans le fluide à des conditions opératoires précises pour être séparé plus tard grâce à un léger changement de pression ou de température(5).

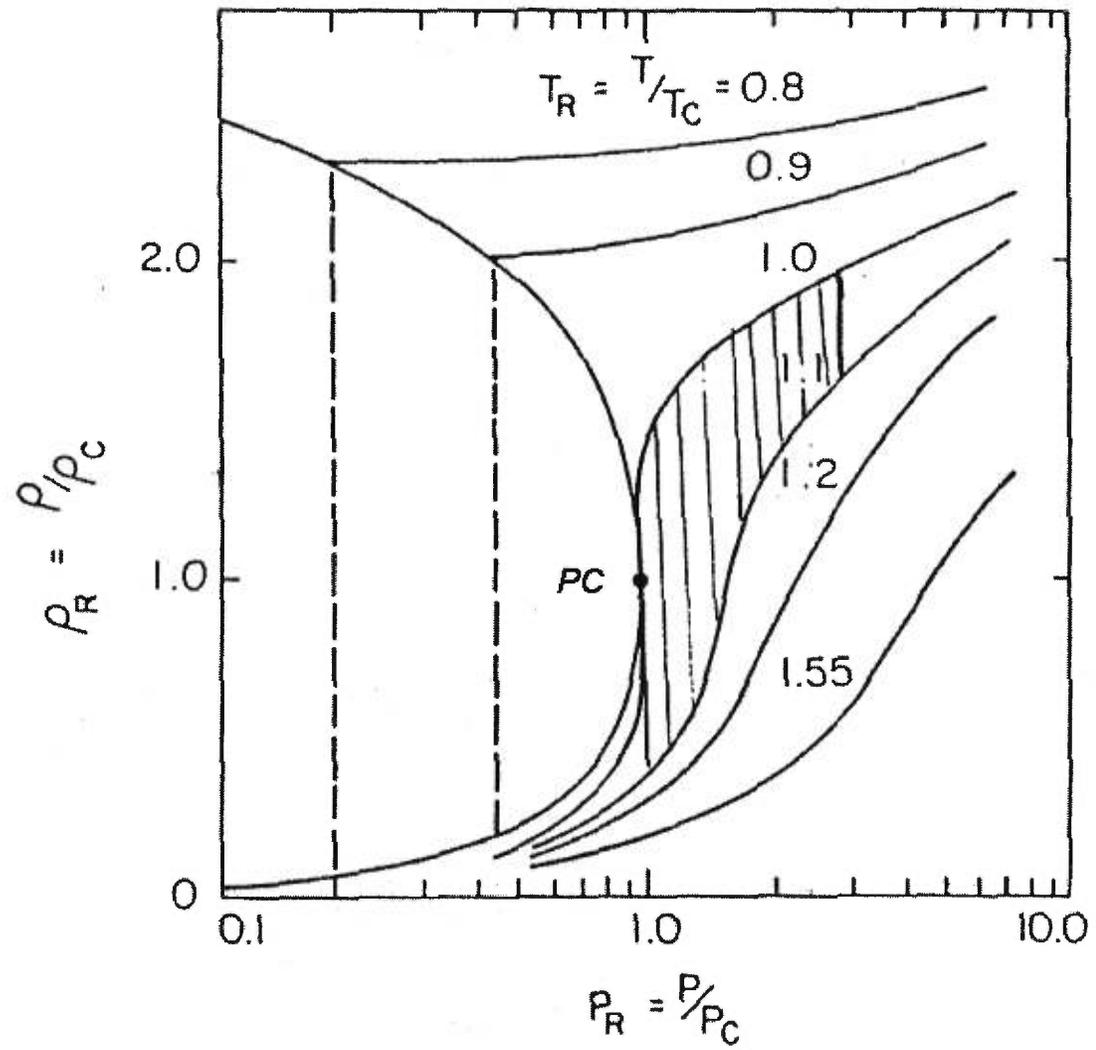


Figure 2 : Variation de la densité réduite d'une substance pure autour de son point critique (tiré et adapté de la référence (4))

1.1.3 Le dioxyde de carbone : Le fluide supercritique de choix

Le dioxyde de carbone, grâce à ses propriétés, est le solvant de choix pour la majorité des applications utilisant les fluides supercritiques. En effet, sa température critique se situe tout près de la température ambiante ($T_c = 31.0^\circ\text{C}$) et sa pression critique n'est pas très élevée ($P_c = 73.8$ bar). De plus, la densité du CO_2 est supérieure à la majorité des autres fluides supercritiques. Il est également sécuritaire, ininflammable, inoffensif, non toxique, recyclable et non polluant. Il est aussi inerte, ce qui minimise le risque de réactions indésirables avec le soluté ou la matrice. Enfin, il est disponible facilement en grande quantité, dans un grade élevé de pureté et à coût modique(6). Tous ces attributs simplifient sa manipulation par rapport aux solvants organiques conventionnels. Ces propriétés permettent des conditions opératoires modérées qui sont moins susceptibles d'altérer les produits sensibles, comme les produits pharmaceutiques qui nous intéressent particulièrement. Les considérations environnementales et les coûteux systèmes de ventilation autour des lieux de travail sont choses du passé avec le CO_2 supercritique. Le Tableau II rassemble les propriétés critiques de quelques fluides en guise de comparaison avec le dioxyde carbone. Le CO_2 possède une densité critique plus élevée et des températures et pressions critiques plus modérées que les autres fluides à l'exception des composés chlorofluorés qui sont par contre très dangereux et interdits dans plusieurs pays.

SOLVANT	T _c (°C)	P _c (bar)	ρ _c (g/ml)
Dioxyde de carbone (CO ₂)	31.0	73.8	0.468
Eau (H ₂ O)	374.1	221.2	0.315
Éthane (C ₂ H ₆)	32.2	48.8	0.202
Éthanol (C ₂ H ₆ O)	240.8	61.4	0.276
n-Propane (C ₃ H ₈)	96.8	42.5	0.217
Propylène (C ₃ H ₆)	91.8	46.0	0.232
n-Pentane (C ₅ H ₁₂)	196.6	33.3	0.237
Fluoroforme, R-23 (CHF ₃)	26.1	49.5	0.525
Chlorotrifluorométhane, R-13 (CClF ₃)	28.8	39.2	0.575

Tableau II : Propriétés critiques de quelques fluides

1.1.4 Applications générales des fluides supercritiques

Les fluides supercritiques sont présents dans bien des champs d'applications. Cette technologie est déjà employée aux niveaux expérimentaux et industriels dans plusieurs domaines.

Agro-alimentaire

La première utilisation des fluides supercritiques en tant que solvant fut dans le domaine agro-alimentaire. En effet, la décaféination des grains de café à l'aide de CO₂ supercritique a été la première application industrielle de la technologie des FSC(7). On extrait également les lipides et protéines des os à l'aide de CO₂ supercritique(8).

Polymères

Plusieurs études de solubilité de différents polymères de faible poids moléculaire dans des fluides supercritiques ont été effectuées(9). Ces fluides sont utilisés entre autres afin de fractionner des polymères et ainsi en réduire la polydispersité(10).

Inorganiques /céramiques

Les fluides supercritiques sont utilisés lors de procédés de fabrication de céramiques afin d'obtenir, après solubilisation de SiO_2 et de GeO_2 , des particules chimiquement pures et finement divisées(11) qui contribueront à densifier le produit final.

Environnement

Les solvants supercritiques sont utilisés dans les traitements de sols contaminés par divers polluants organiques (12). Ils agissent comme solvant lors de l'extraction de ces contaminants. Cependant, cette technique ne peut s'appliquer qu'à de faible quantité de sols à cause du volume de fluide requis.

Électronique

Une technique utilisant des FSC est actuellement étudiée afin de produire des nanoparticules (de l'ordre de 100 nm) d'acétates d'yttrium, de samarium et de neodymium qui serviront de précurseurs superconducteurs(13).

Pharmaceutique

La suite du document traite des applications des fluides supercritiques dans le domaine pharmaceutique.

1.2 Utilisation des fluides supercritiques dans le domaine pharmaceutique

L'utilisation des fluides supercritiques dans l'industrie pharmaceutique est la plus récente et prometteuse application de cette nouvelle technologie. Précisément, les FSC sont employés à l'échelle du laboratoire et semi-industrielle lors de différents procédés de réduction de taille(14, 15), d'extraction de substances pharmaceutiques(16), de changement de morphologie de particules(17), de production de formes à libération modifiée(18, 19), d'analyse comme la chromatographie(20, 21) et de synthèse(6).

1.2.1 Production de microparticules

1.2.1.1 Revue des différentes méthodes de production de microparticules

Il existe plusieurs méthodes de production de microparticules. Le point commun de toutes ces méthodes est que le fluide supercritique est utilisé soit comme solvant, soit comme anti-solvant.

- i) Fluide supercritique comme solvant (toutes ces méthodes impliquent que le soluté soit soluble dans le fluide supercritique)

Expansion rapide de solutions supercritiques (RESS)

L'expansion rapide de solutions supercritiques (RESS, Rapid Expansion of Supercritical Solutions) est une méthode qui consiste d'abord à dissoudre le soluté non-volatile dans un fluide à l'état supercritique. La dissolution se fait généralement dans un contenant en acier inoxydable où la pression et la température sont contrôlées. Deux phases se partagent alors l'unité d'extraction, une phase solide (soluté pur) et une phase liquide (soluté dissout dans le FSC). La solution, appelée supercritique, subit alors une très rapide expansion lors du passage à travers un orifice, un capillaire ou une tuyère jusqu'à la pression atmosphérique. La température de l'expansion doit être contrôlée afin d'éviter une désolubilisation du soluté causée par une réaction endothermique. Le gradient de pression est élevé et soudain. En effet, la pression de la solution passe de plusieurs dizaines à un bar en un temps

typiquement inférieur à 10^{-5} secondes. Cette décompression rapide a pour effet de créer une diminution de densité et donc du pouvoir de solvant. Il y a alors une supersaturation du soluté dans le solvant et donc une précipitation. La cristallisation rapide perturbe mécaniquement le système à la vitesse du son, ce qui limite le phénomène de nucléation et provoque la formation de petites particules de l'ordre du micron avec une morphologie uniforme et une distribution de taille étroite. L'utilisation de la RESS est limitée par la solubilité des substances pharmaceutiques dans le fluide. Le procédé peut se réaliser en mode continu ou discontinu (en mode " batch ")(22, 23).

Formation de particules à partir de solutions gazeuses saturées (PGSS)

La formation de particules à partir de solutions gazeuses saturées (PGSS, Particles from Gas Saturated Solutions) est une variante de la RESS. La différence majeure est le fait que ce n'est pas le solide qui est dissout dans le FSC, mais le FSC, lui-même, qui est dissout dans le solide en phase liquide (fusion) avant d'être séparé par dépressurisation. Deux phases liquides se partagent alors l'unité d'extraction, une phase riche en soluté liquide dans laquelle est dissout le FSC et une phase riche en FSC qui contient une faible quantité de soluté. La température d'opération doit donc être plus élevée que lors de la RESS et supérieure au point de fusion du solide d'intérêt. Cependant, cette technique consomme moins de solvant que la RESS par un facteur 1000. Cette méthode est utilisée dans le cas où le soluté n'est pas thermosensible et possède un point de fusion relativement bas(24, 25).

Formation d'aérosols par fluides supercritiques (SFA)

Il s'agit, à l'aide de fluides supercritiques, de former des aérosols de fines particules (taille entre 0.3-3 μm) (SFA, Supercritical Fluid Aerosolization)(26). Le médicament est dissous dans du CO_2 supercritique contenant 2 à 3% (v/v) d'oxygène et la solution après dépressurisation est directement administrée aux poumons par inhalation ou par intubation(27). L'avantage de cette technique réside dans le fait que le procédé de fabrication des microparticules est en même temps le produit final.

Production de liposomes

Il existe un procédé produisant des liposomes à l'aide de la technologie des FSC. Les lipides sont d'abord dissous à haute pression dans du CO_2 supercritique. La solution supercritique subit ensuite une expansion, en présence d'une phase aqueuse contenant le composé d'intérêt, en étant transférée dans une unité à basse pression par le passage à travers un capillaire. L'encapsulation du composé hydrophile dans les liposomes se produit dans le capillaire(28).

ii) Fluide supercritique comme anti-solvant (toutes ces méthodes impliquent que la substance n'est pas soluble dans le fluide supercritique et donc que l'utilisation d'un autre solvant, souvent organique est requis). Ils représentent une technologie alternative des FSC, lorsque le produit

en question n'est pas soluble dans le CO₂ supercritique et que l'utilisation d'un autre fluide exigerait des conditions opératoires dommageables pour la substance.

Méthode de l'anti-solvant supercritique (SAS ou GASR)

La méthode de l'anti-solvant supercritique (SAS, Supercritical Anti-Solvent ou GASR, Gas Anti-Solvent Recrystallization) requiert que le soluté soit d'abord dissous dans un solvant liquide, généralement un solvant organique. Ensuite, un FSC dans lequel la substance n'est pas soluble, mais qui est miscible avec le solvant organique est ajouté à la solution. Pour une opération discontinue (en mode " batch "), le FSC est dissout dans une phase liquide en excès. Ce qui peut causer une expansion volumétrique non négligeable qui entraîne une diminution de la densité d'énergie de cohésion de la phase liquide et donc une précipitation du soluté. La Figure 3 démontre l'expansion volumétrique du solvant organique DMSO utilisé fréquemment en SAS en présence de CO₂ compressé(29, 30). Tandis que pour une opération en mode continu, la phase liquide et le FSC sont alimentés continuellement dans une unité de précipitation. La solution liquide est dispersée sous forme de fines gouttelettes (inférieures au millimètre) à l'aide d'une baisse de pression imposée par un étrangleur. Les gouttelettes sont ensuite mises en contact avec un excès de FSC. Il y a donc dissolution du FSC dans les gouttes liquides et, sous des conditions opératoires appropriées, évaporation du liquide par le FSC et précipitation du soluté(31, 32). Deux principes régissent donc cette

méthode et force la précipitation du soluté, soient l'expansion de la phase liquide par l'anti-solvant comprimé et l'évaporation du solvant organique par ce même anti-solvant.

Système d'extraction par solvant en aérosol (ASES)

Le système d'extraction par solvant en aérosol (Aerosol Solvent Extraction System) est une variante de la SAS. Le solide, qui est insoluble dans le CO₂ supercritique, est dissous dans un solvant organique. Cette solution est ensuite vaporisée à travers une buse dans un contenant pressurisé rempli de CO₂ supercritique. La phase supercritique peut être statique ou en circulation. Le solvant organique est solubilisé dans la phase supercritique, ce qui force la précipitation de la drogue. Le facteur limitant de ce procédé est le transfert de masse du solvant dans la phase supercritique(33, 34). Il existe aussi un autre procédé appelé précipitation par un anti-solvant comprimé (PCA, Precipitation with a Compressed fluid Antisolvent) qui fonctionne selon le même principe(35).

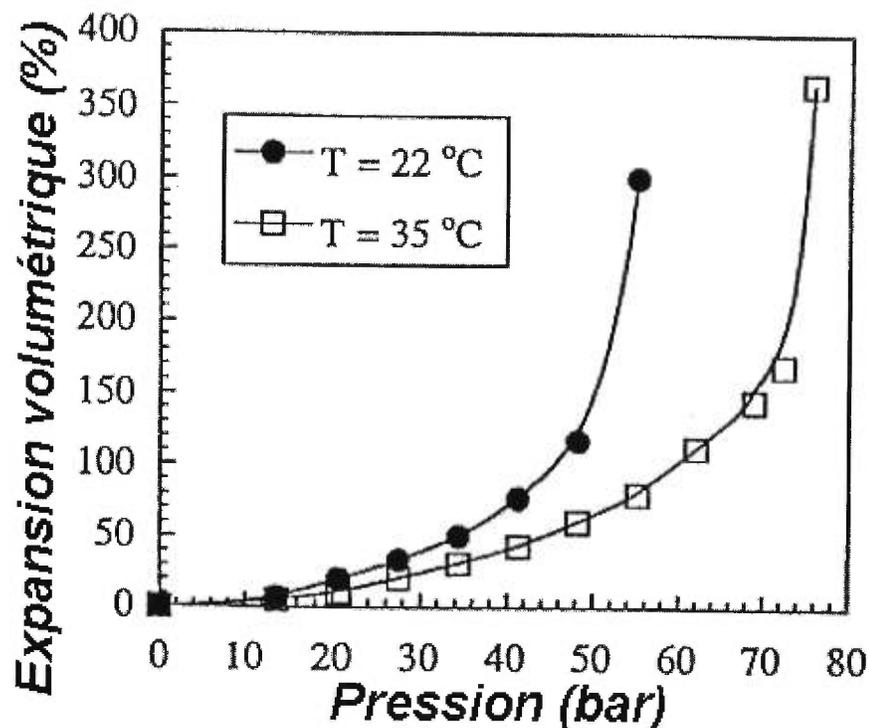


Figure 3 : Expansion volumétrique du DMSO en présence de CO₂ compressé
(tiré et adapté de la référence (36))

Méthode de la solution dispersée par un fluide supercritique (SEDS)

La méthode de la solution dispersée par un fluide supercritique (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids) se décrit comme suit. Le soluté d'intérêt est dissout dans un solvant approprié. La solution est alors mélangée à un fort débit de CO₂ supercritique pour être dispersée en fine gouttelettes à l'aide d'une buse spécialement conçue à cette fin. Tout cela se passe à température contrôlée dans un cyclone maintenu sous pression. Le solvant de

la phase dispersée est rapidement extrait par le FSC et le soluté, insoluble dans la phase supercritique, est récupéré sous forme de poudre sèche. Les fines gouttelettes servent à optimiser le transfert de matière en diminuant la tension de surface. Finalement, c'est un séchoir à nébullisation (" spray-dryer ") où l'air est remplacé par le CO₂ SC. Par contre, l'avantage par rapport au séchage par nébullisation réside dans le fait que la température d'opération peut être beaucoup moins élevée(37, 38).

1.2.1.2 Micronisation ou réduction de taille

Les procédés de micronisation constituent une opération unitaire importante dans le domaine pharmaceutique. La réduction de taille des particules est effectuée pour plusieurs raisons dans l'industrie pharmaceutique. Par exemple, elle est utilisée afin de faciliter la dissolution de principes actifs peu solubles dans l'eau et ainsi augmenter la biodisponibilité du médicaments. Elle sert également à optimiser le traitement par inhalation de maladies pulmonaires. En effet, la déposition dans les alvéoles pulmonaires d'un médicament est maximale lorsqu'il est composé de particules de diamètre moyen entre 1 et 5 microns et de distribution de taille étroite(39).

Les procédés conventionnels de réduction de taille présentent des problèmes majeurs. Le broyage produit des particules aux larges distributions de taille avec une énergie de cohésion élevée. La recristallisation à partir de solvant laisse des résidus. Le séchage par nébullisation (" spray dryer ") oblige

l'utilisation de température élevée(40). Bref, toutes ces techniques impliquent des facteurs tel des élévations de températures, des forces mécaniques, de la génération de chaleur, de friction et d'électricité statique. Ces facteurs peuvent être particulièrement problématiques lors du traitement de produits sensibles à la température ou aux changements polymorphiques. En fait, beaucoup de produits pharmaceutiques solides démontrent des propriétés polymorphiques qui peuvent présenter différentes propriétés physico-chimiques et, par conséquent, des activités thérapeutiques différentes(41).

La micronisation à l'aide de fluides supercritiques semblent donc être une alternative intéressante. Sencar-Bozic (42)et al ont utilisé la méthode PGSS afin de microniser de la nifédipine et ainsi augmenter ses caractéristiques de dissolution dans l'eau. Par ailleurs, Phillips et al (43)ont démontré la possibilité d'utiliser la méthode RESS au lieu de la méthode par broyeur à jet (" jet-mill ") afin de produire des poudres destinées à l'inhalation.

En résumé, la réduction de taille de particules pharmaceutiques à l'aide de CO₂ SC se fait principalement grâce à la RESS. Cette méthode peut produire à température et pression modérées des particules de taille semblable ou inférieure aux autres méthodes et en évitant les traces de solvant. La solubilité du médicament dans le dioxyde de carbone supercritique constitue la limitation de la méthode.

1.2.1.3 Production de matrices polymériques pour libération contrôlée.

Plusieurs techniques existent actuellement pour préparer des micromatrices polymériques à libération contrôlée(44, 45). La méthode classique la plus communément utilisée consiste à dissoudre simultanément la drogue et le polymère dans un solvant organique qui est évaporé par la suite(46). Toutes ces méthodes utilisent des solvants organiques qui doivent être éliminés avant l'usage in vivo des microsphères. L'élimination de ces solvants se fait souvent par addition de chaleur, ce qui peut affecter la stabilité du médicament. Les surfactants, utilisés pour prévenir l'agglomération des particules solides formées, doivent souvent être éliminés avant l'usage in vivo, car non-biocompatibles. Finalement, les microsphères produites par ces méthodes possèdent parfois une large distribution de taille(47).

L'application de la technologie des FSC dans la production de microsphères polymériques et de microparticules à libération contrôlée constitue donc une alternative intéressante, car elle permet de produire en une seule étape des particules solides complètement libres de solvants. Par exemple, Tom(48) au cours de sa thèse a démontré la faisabilité du procédé RESS quant à la coprécipitation en une seule étape de microsphères chargées, utilisables pour le relargage contrôlé de principes actifs. Il y a donc dissolution et précipitation en simultané du principe actif et du polymère dans le même solvant. Dans ce cas, le principe actif est la lovastatine qui cristallise sous forme d'aiguille et qui est enrobé par le polymère (PLA). Lors de la

coprécipitation, les conditions opératoires sont ajustées afin d'obtenir une morphologie sphérique du polymère. La forme pharmaceutique est de type réservoir, car le principe actif est entouré de polymères par lequel il diffuse. Le produit final (Figure 4) est assez spectaculaire et ressemble à un ballon allongé enveloppant l'aiguille de lovastatine.

1.2.1.4 Microencapsulation

Muller et Fischer(49) ont rapporté la microencapsulation d'hydrochlorure de clonidine dans une matrice de PLA. La drogue et le polymère étaient dissous dans du chlorure de méthylène. Cette phase organique était ensuite mise en contact en continu et à contre-courant avec du CO₂ supercritique, afin de forcer la coprécipitation. La technique utilisée était la SAS.

1.2.1.5 Production de microparticules de protéines

Les protéines sont particulièrement sensibles à la dénaturation par les stress (température, forces mécaniques) imposés par les procédés conventionnels de production de particules. Les particules de protéines de taille entre 1 et 5 microns sont idéales pour l'incorporation dans des microsphères injectables(36). Winters et al(50) ont produit des microparticules de taille moyenne entre 1 et 5 μm d'insuline, trypsine et lysosyme grâce à la SAS tout en conservant l'activité biologique.



Figure 4 : Aiguille de lovastatine enrobée de DL-PLA produit par RESS (tiré de la référence (48))

1.2.1.6 Changement morphologique de particules

La structure cristalline d'une particule dépend , lors de la cristallisation, de sa vitesse de nucléation et de la présence d'impuretés et de déformations. La vitesse de nucléation peut être contrôlée lors du procédé RESS par le gradient de pression et donc le temps de résidence de la solution supercritique dans l'unité d'expansion. Lele et al(51) ont étudié l'effet de la dynamique de la RESS sur la morphologie de polymères (PMMA, PEMA). Hanna et al (52) ont, eux, obtenu des particules d'acétaminophène de différentes morphologies selon les conditions opératoires par le procédé SEDS.

1.2.2 Extraction de produits pharmaceutiques à partir de diverses matrices

Les fluides supercritiques sont également utilisés en tant que solvant dans différents procédés d'extraction. Plus précisément, le soluté d'intérêt ou des impuretés peuvent être extraits de plusieurs types de matrices pharmaceutiques (formulations, biologiques) grâce aux FSC. De tels procédés évitent l'utilisation et la disposition des solvants organiques . De plus, les temps d'extractions sont généralement courts et seule la substance d'intérêt est extraite, du à la sélectivité élevée des FSC. Les systèmes d'extraction peuvent être couplés directement avec différents instruments d'analyse tels la spectrométrie de masse ou la chromatographie en phase gazeuse ou liquide. La séparation entre le soluté et le solvant supercritique se fait habituellement

par simple évaporation. L'intégrité du soluté et de la matrice sont maintenues et il n'y a aucune trace de solvant résiduel. Grâce à ses propriétés caractéristiques (i.e., haute diffusivité et basse viscosité), les FSC assurent des transferts de masse élevés même dans des matrices difficilement accessibles. Les transferts de matière sont d'autant plus grands que les FSC possèdent une tension de surface presque nulle(53), ce qui permet facilement l'entrée et la sortie du solvant dans les matériaux poreux. L'absence de réactions chimiques durant l'extraction permet d'assurer que les produits isolés soient représentatifs de l'échantillon(54). Il a également été démontré que, dans plusieurs cas, cette technique peut être plus économique que l'extraction par solvants liquides(55).

Les procédés d'extraction par FSC peuvent s'opérer en mode dynamique, statique ou recirculatoire. Dans tous les cas, le contrôle de la température et de la pression du système est fondamental afin d'optimiser la densité et, par le fait même, la solubilité du soluté dans le fluide. En mode dynamique, le FSC pur circule à travers la matrice contenant le soluté jusqu'au pourcentage d'extraction voulu. Les modes statique et recirculatoire emploient une quantité moindre et fixe de solvants supercritiques. En mode statique, le solvant et la matrice sont uniquement mis en contact dans une unité d'extraction pressurisée. Après un certain temps, l'équilibre est atteint. Lors de ce procédé, le transfert de masse est limité par la diffusion. Finalement, en mode recirculatoire, le solvant est recirculé continuellement à travers la matrice dans l'extracteur pressurisé jusqu'à l'obtention de l'équilibre soluté-solvant(56).

1.2.2.1 Formulations

L'extraction par FSC permet le dosage du (ou des) principe(s) actif(s) ou des divers excipients d'une forme pharmaceutique. Dean et Lowdon (57) ont rapporté l'extraction d'acétate de megestrol à partir de comprimés. De la même façon, Scalia et al. (58) ont extrait de la vitamine A et E ainsi que leurs esters de comprimés broyés. Moore et Taylor (59) ont démontré avec succès l'application des FSC dans l'extraction de sulfate de polymyxine B à partir de crèmes et d'onguents. Mulcahey et Taylor(60) ont rapporté l'extraction d'ingrédients actifs polaires à partir de matrices liquides. L'étude portait sur l'extraction de sulfaméthazole et de triméthoprime à partir de la suspension Septra™. L'extraction de triamcinolone à partir de timbre dermique a été réussie par Edwardson et Gardner (61). Il est également possible d'éliminer les solvants résiduels contenus dans des microparticules produites à l'aide de procédés utilisant des solvants organiques grâce aux FSC. Les solvants doivent évidemment être solubles dans le fluide supercritique(62).

1.2.2.2 Matrices biologiques

Grâce aux FSC, il est possible d'extraire et de doser les médicaments ainsi que leurs métabolites dans différentes matrices biologiques lors d'études pharmacologiques ou toxicologiques. Ramsey et al (63) ont extrait, à l'aide de CO₂ supercritique pur, quatre médicaments vétérinaires (triméthoprime, hexestrol, diéthylstilbestrol et denestrol) de tissus de reins de porcs. Edder et al

(64) ont démontré l'utilisation de cette méthode d'extraction dans la détection de substances tel la codéine et la morphine dans les cheveux humains.

L'extraction de budésonide à partir de plasma sanguin humain fut réussie par Karlsson et al.(65).

On peut également extraire des produits pharmaceutiques à partir d'autres genres de matrices biologiques. La vitamine K₁ peut être extraite à partir de lait en poudre(66). Le taxane, un médicament contre le cancer peut être récupéré dans les aiguilles séchées de l'if anglais par extraction en phase supercritique(67).

1.2.2.3 Influence de la matrice

L'extraction de composés par les FSC est hautement dépendante de la nature chimique de la matrice et du niveau d'incorporation de la drogue dans cette matrice. En effet, si le soluté est adsorbé, donc à la surface, l'extraction sera courte et opérée à des conditions modérées de température et de pression. Par contre, s'il est situé à l'intérieur de la matrice, des conditions extrêmes et un temps plus long d'extraction seront requis. Des études ont démontré que l'étape limitante des procédés d'extraction est souvent la désorption du soluté hors de la matrice plutôt que la solubilité de celui-ci(68). Lorsque la matrice contient des substances hydrophobes ou hydrophiles, celles-ci modifient le pouvoir de solubilisation du solvant supercritique. Par exemple,

si le soluté est polaire (comme c'est souvent le cas pour les substances pharmaceutiques) et que le solvant SC est le dioxyde de carbone non-polaire, le contenu en eau de la matrice agira comme co-solvant et facilitera la solubilisation et donc l'extraction. L'effet opposé sera observé avec les substances non-polaires comme les graisses et les huiles(69). Il a également été démontré que le contact entre le CO₂ supercritique et l'eau provoque une diminution du pH de l'eau jusqu'à 2.8-2.9. Comme la plupart des matrices contiennent de l'eau, il faut donc s'assurer que les co-solvants ou les autres composants de la matrice ne réagiront pas en milieu acide(70).

1.2.2.4 Utilisation de co-solvants

Des co-solvants polaires sont ajoutés afin d'augmenter la solubilité des substances polaires dans le CO₂ supercritique dont le moment dipolaire est nul. Des substances tel le méthanol, le triéthylamine ou l'acétone sont souvent employées(6). Ces substances sont utilisées en faible concentration (5% ou moins en pourcentage volumique). Les chances d'interactions chimiques entre le co-solvant et le soluté doivent être limitées. Par exemple, le méthanol peut agir en tant qu'acide ou base de Lewis(71).

1.2.3 Fluide supercritique comme milieu réactionnel

Les fluides supercritiques sont également utilisés en tant que milieu réactionnel non-aqueux lors de réactions enzymatiques. Kamat et al (72) ont utilisé la pression pour contrôler l'activité enzymatique dans une variété de solvant supercritique. Ces résultats ont prouvé la faisabilité d'utiliser les FSC dans la production de composés chiraux et la séparation des stéréoisomères. Comme milieu réactionnel, les FSC offrent plusieurs avantages par rapport aux solvants organiques conventionnels. La diffusivité élevée et les faibles viscosité et tension de surface favorisent l'optimisation des taux de réaction, du rendement et de la sélectivité en réduisant les limitations face aux transferts de matière. La sensibilité de la densité aux changements de température et de pression et les propriétés de transport facilitent la manipulation de la réaction et la séparation des produits(73).

1.2.4 Fluides supercritiques utilisés en analyse

Le domaine analytique est un autre champ d'application des fluides supercritiques. Les fluides supercritiques sont utilisés comme phase mobile en chromatographie(74). L'usage de FSC en chromatographie comporte plusieurs avantages. Le CO₂ supercritique, comme solvant, offre une meilleure sensibilité, car il est transparent pour les détecteurs à flamme d'ionisation. Il y a également possibilité d'utiliser des détecteurs sélectifs sans dérivation chimique pour effectuer la séparation(75). Les FSC peuvent également être utilisés comme solvant en RMN. En effet, la faible viscosité des FSC permet un considérable rétrécissement, comparativement aux solvants conventionnels, des signaux de RMN de protons pour les noyaux avec des spins $> \frac{1}{2}$ (76).

2 OBJECTIFS

L'utilisation des fluides supercritiques dans le domaine pharmaceutique semble prometteuse. La réduction de taille des particules est une opération unitaire problématique, car elle affecte trop souvent l'intégrité des composés traités. La réduction de taille à l'aide de fluides supercritiques, spécialement le dioxyde de carbone, représente une approche particulièrement intéressante. L'abandon des solvants organiques, le souci de l'environnement et les températures d'opérations modérées justifient son intérêt. Le projet consiste donc à concevoir et construire un procédé de réduction de taille de particules utilisant comme seul solvant le CO₂ supercritique. Les objectifs spécifiques du projet sont les suivants :

- Évaluation de la solubilité de différents produits pharmaceutiques dans le dioxyde de carbone supercritique en utilisant une approche théorique
- Conception et construction d'un montage expérimental permettant de produire des microparticules grâce à une méthode d'expansion rapide de solutions de dioxyde de carbone à l'état supercritique (RESS)
- Production de microparticules sous différentes conditions opératoires
- Analyse de l'influence des conditions opératoires sur les particules produites

3 MATÉRIELS ET MÉTHODES

3.1 PARTIE THÉORIQUE : PRÉDICTION DE LA SOLUBILITÉ DE DIFFÉRENTES MOLÉCULES DANS LE CO₂ SUPERCRITIQUE

La revue de littérature a démontré l'importance de la connaissance de la solubilité des solutés d'intérêt dans les fluides supercritiques. Les données de solubilité sont essentielles à toutes les applications des fluides supercritiques. Elles permettent d'évaluer le potentiel d'utilisation de la technologie pour le produit d'intérêt. Elles peuvent également orienter le choix et le statut (solvant ou anti-solvant) du fluide supercritique utilisé. Malheureusement, le manque de données expérimentales ralentit le développement de cette technologie dans le domaine pharmaceutique.

Différentes méthodes ont été développées à ce jour afin d'évaluer la solubilité de composés dans les FSC. Il existe des méthodes expérimentales qui nécessitent un appareillage particulier(77, 78) et des méthodes théoriques (79)compliquées qui exigent des données difficilement disponibles. Par exemple, on peut prédire la solubilité à l'aide de réseaux neuronaux(80) ou par le temps de rétention du soluté dans une colonne à chromatographie(81). Évidemment, toutes ces méthodes ne sont pas parfaites. Une approche théorique utilisant des équations d'état appropriées a donc été appliquée afin de prédire de façon simple et rapide la solubilité de solides dans le dioxyde de

carbone supercritique. Le modèle permet également d'identifier l'influence des caractéristiques moléculaires sur la solubilité.

Méthode

Certains postulats ont du être posés afin de simplifier les calculs thermodynamiques et de permettre l'utilisation des Équations 1 à 12. Premièrement, les solides utilisés sont considérés purs et incompressibles. Deuxièmement, les solutions supercritiques sont diluées, ce qui permet de considérer les température, pression et densité du système comme étant celles du fluide supercritique. Troisièmement, la variation du coefficient d'interaction binaire (soluté-solvant) en fonction de la température est négligeable. La valeur constante de 0.1 est donc considérée pour le k_{ij} . Finalement, la pression de vapeur du soluté est négligeable par rapport à la pression du système. Ceci permet de réduire le facteur de correction de Poynting qui est le terme exponentielle de l'Équation 1.

La solubilité (en fraction molaire) de solides dans des liquides compressés s'exprime par l'Équation 1(82):

$$y = \frac{P_{\text{vap}}^* e^{(P-P_{\text{vap}})V/RT}}{P^* \phi} \quad \text{Équation 1}$$

où P (bar) représente la pression du système ; P_{vap} (bar), la pression de vapeur du soluté à la température, T (K), du système ; V (m^3/mol) est le volume molaire du soluté ; R ($bar.m^3/mol.K$) , la constante universelle des gaz parfaits et ϕ (adimensionnel) correspond au coefficient de fugacité du soluté. La fugacité représente une correction par rapport aux comportement non-idéal de la solution pressurisée.

Le seul terme problématique de l'Équation 1 est le coefficient de fugacité qui peut être obtenu en dérivant des équations d'état classiques comme celle de Peng-Robinson ou Redlich-Kwong. Pour cette étude, l'équation d'état Peng-Robinson (83)(Équation 2) a été sélectionnée, car elle représente bien le comportement des fluides pressurisés(84). La fugacité ϕ (adimensionnel) (Équation 3) est ensuite obtenue en dérivant l'Équation 2.

$$P = \frac{RT}{V - b} - \frac{a}{V^2 + 2Vb - b^2} \quad \text{Équation 2}$$

$$\ln \phi_2 = \frac{b_2}{b} (Z-1) - \ln (Z-B) + \frac{A}{2\sqrt{2}B} \left(\frac{2\sum_k y_k a_{2k}}{a} - \frac{b_2}{b} \right) \ln \frac{Z+B(1-\sqrt{2})}{Z+B(1+\sqrt{2})} \quad \text{Équation 3}$$

Où

$$Z = PV/RT \quad \text{Équation 4}$$

$$A = aP/(RT)^2 \quad \text{Équation 5}$$

$$B = bP/RT \quad \text{Équation 6}$$

$$b = \sum y_i b_i \quad \text{Équation 7}$$

$$a = \sum \sum y_i y_j a_{ij} \quad \text{Équation 8}$$

$$a_{ij} = (1 - k_{ij})(a_i a_j)^{1/2} \quad \text{Équation 9}$$

$$b_i = \frac{0.0778RT_c}{P_c} \quad \text{Équation 10}$$

$$a_i = \frac{0.45724R^2 T_c^2 [\alpha(1 + T_r^{1/2})]^2}{P_c} \quad \text{Équation 11}$$

$$\alpha = 0.37464 + 1.54226\omega - 0.26992\omega^2 \quad \text{Équation 12}$$

ω étant le facteur d'acentricité (facteur adimensionnel décrivant la non sphéricité d'une molécule), Z (sans unité), le facteur de compressibilité du mélange et k_{ij} (sans unité) le paramètre d'interaction binaire. L'indice 2 correspond au soluté.

Comme le coefficient de fugacité comprend également la valeur de solubilité du soluté dans le solvant supercritique, c'est un système à une équation et deux inconnus. La résolution de l'équation doit donc se faire par itération jusqu'à convergence des valeurs de solubilités comprises dans les Équations 1 et 2. Un programme informatique a été créé afin de mener à bien cette opération. Le programme est très facile d'utilisation et fournit rapidement des courbes de solubilité du soluté dans le solvant dans des intervalles de température et de pression correspondant à des conditions typiques d'opérations avec le CO₂ supercritique.

Pour obtenir les résultats, le programme ne nécessite que le point d'ébullition normal, la température et pression critique et le volume molaire du soluté. Ces données sont souvent disponibles dans la littérature ou peuvent

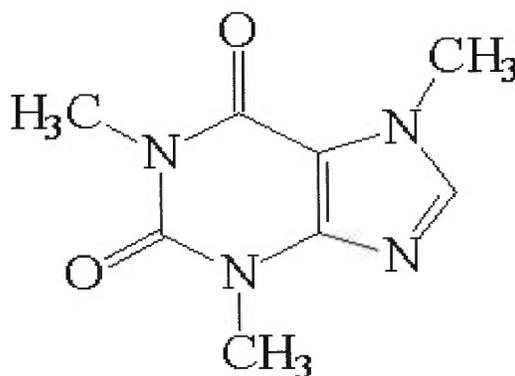
être facilement estimées par plusieurs méthodes valables proposées dans des références de chimie(85, 86) ou par des logiciels spécialisés en chimie comme Molecular Modeling Pro™ ou Chemcad™. Le programme utilise les quatre données initiales, exécute des itérations jusqu'à un facteur de convergence de 1/10000 entre les valeurs de solubilité des Équations 1 et 2 et finalement trace les courbes de solubilité en fonction de la température et de la pression. Le listage du programme se trouve en Annexe 1.

La solubilité d'un bon nombre de molécules dans le CO₂ supercritique a été évaluée à l'aide du modèle, mais tout en demeurant dans des conditions normales d'opérations de ce genre de procédé ($31^{\circ}\text{C} < T < 100^{\circ}\text{C}$, $70 \text{ bar} < P < 350 \text{ bar}$). Les simulations ont également mis en évidence l'influence de certaines caractéristiques moléculaires sur la solubilité. Ces caractéristiques sont le poids moléculaire, le volume molaire, le facteur d'acentricité, la pression et la température critique, la complexité de la molécule, le nombre de groupes fonctionnels, la polarité et l'hydrophobicité. Les molécules étudiées ont été choisies en fonction de leurs différences au niveau des caractéristiques moléculaires et de leurs potentiels d'utilisation dans un procédé de réduction de taille de particule à l'aide de dioxyde de carbone supercritique. La Figure 5 présente quelques unes des molécules modèles étudiées lors des études de solubilité dans le CO₂ supercritique tandis que le Tableau III résume leurs caractéristiques propres. Les températures et pressions critiques sont tirées de la littérature ou estimés par la méthode de Lydersen(85) et les facteurs d'acentricité ont été calculés grâce à la relation d'Edmister(86). Les volumes

molaires ont été obtenus par Molecular Modeling Pro™ et les degrés de polarité ont été déterminés à l'aide du Merck Index(87).

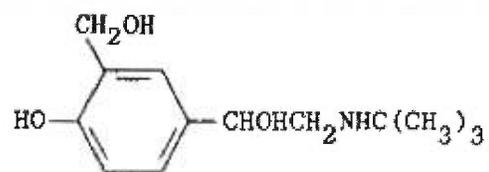
	Poids moléculaire (g/mol)	T _c (K)	P _c (bar)	V (m ³ /mol) (10 ⁶)	ω	Polarité (1- forte à 8-faible)
Caféine	194.2	642	33.6	195	0.72	1
Salbutamol	239.0	807	25.7	220	1.54	3
Fénotérol	303.4	919	25.9	251	1.60	2
Progestérone	314.5	891	16.5	327	0.79	8
Flunisolide	434.5	952	14.9	414	1.22	6
Budésonide	430.6	967	14.6	427	1.23	7
Béclométhasone	408.9	985	17.7	387	1.33	5
Triamcinolone	394.5	967	18.4	357	1.39	4

Tableau III : Caractéristiques importantes des molécules de caféine, salbutamol, fénotérol, progestérone, flunisolide, budésonide, béclométhasone et triamcinolone

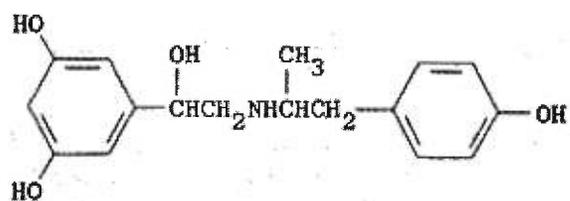


A)

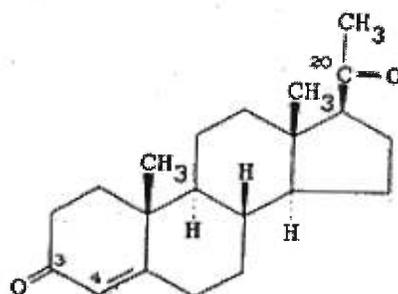
B)



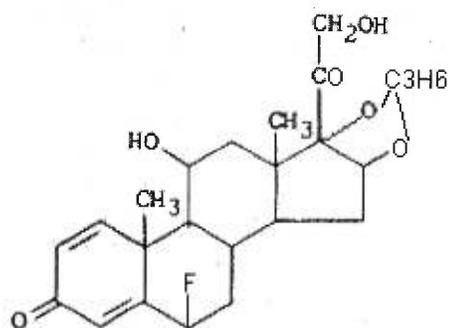
C)



D)



E)



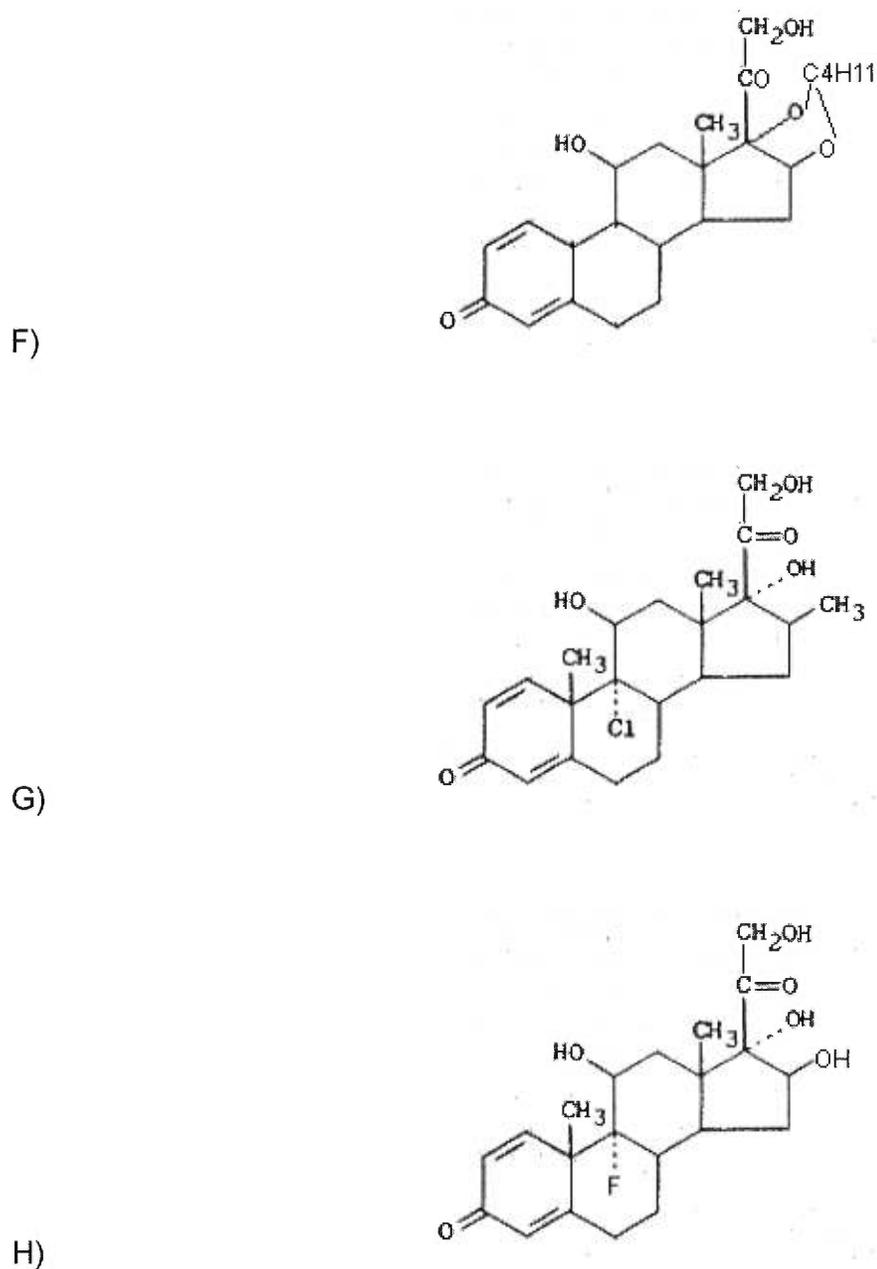


Figure 5 : La structure chimique des molécules modèles :

A) caféine ($C_8H_{10}N_4O_2$); B) salbutamol ($C_{13}H_{21}NO_3$); C) fénotérol ($C_{17}H_{21}NO_4$);

D) progestérone ($C_{21}H_{30}O_2$); E) flunisolide ($C_{24}H_{31}FO_6$) ; F) budésone

($C_{25}H_{34}O_6$); G) béclo méthasone ($C_{22}H_{29}ClO_5$) et H) triamcinolone ($C_{21}H_{27}FO_6$)

3.2 PARTIE EXPÉRIMENTALE : PRODUCTION DE MICROPARTICULES PAR LA MÉTHODE RESS

La partie expérimentale du projet consiste à concevoir et bâtir un montage permettant de produire des microparticules sous différentes conditions opératoires (pression et température d'extraction, température d'expansion) en utilisant comme seul solvant le CO₂ supercritique. Afin d'assurer la reproductibilité des résultats, plusieurs lots de poudre furent produits à chacune des conditions expérimentales.

Matériels et méthode

Le montage expérimental conçu et construit afin de produire des microparticules grâce à l'expansion rapide de solutions supercritiques (RESS) est le suivant. Le schéma du montage se trouve à la Figure 6. Le système est composé de trois unités, soient l'unité 1) d'extraction, 2) d'expansion et de 3) récupération qui se décrivent comme suit. Un solvant, du dioxyde de carbone (A) (Praxair, UN 1013, grade supercritique 99.997%) dans cette étude, est amené au-delà de ses conditions de température et de pression critiques à l'aide d'une pompe (B) à fluide supercritique (Brownlee Microgradient™ Pump) et d'un four à chromatographie gazeuse (C) (Hewlett-Packard 5890 Capillary GC). Le solvant traverse alors l'unité d'extraction (D), qui est en fait un tube en acier inoxydable de 15 cm de longueur et de 1 cm de diamètre interne se situant à l'intérieur du four à température contrôlée. La colonne contient

préalablement la poudre à microniser (environ 1.5 grammes) et un garnissage (billes de verre de 5 mm de diamètre) afin de faciliter le passage du solvant et de maximiser le transfert de matière. La poudre et le garnissage ont d'abord été mélangés dans un contenant en verre. Le solide est dissous par le fluide supercritique dans la colonne d'extraction.

Le solvant et le soluté, qui forment la solution supercritique sortent de l'unité d'extraction en passant par une valve (E) (Nupro SS-ORS2) et se dirigent vers l'unité d'expansion. C'est à cet endroit que la solution subit une expansion très rapide par le passage à travers un orifice (F) de 20 microns de diamètre jusqu'à l'air ambiant. L'orifice est en fait un disque en acier inoxydable de la compagnie Melles Griot de 0.013 mm d'épaisseur et de 9.5 mm de diamètre percée au centre au laser. Le disque est fixé au montage à l'aide d'un support de fabrication maison qui constitue l'unité d'expansion dont le schéma se trouve à la Figure 7. Cette expansion très rapide fait passer la solution d'une pression de plusieurs centaines de bar à la pression atmosphérique. Le solvant passe à l'état gazeux et la supersaturation de la solution force la précipitation du soluté. L'unité d'expansion est entourée d'un élément chauffant afin de compenser pour la perte de chaleur causée par la baisse de pression endothermique et ainsi éviter les bouchons dus à la désolubilisation du soluté dans l'unité d'expansion. L'unité d'expansion est donc isolée et alimentée en chaleur à l'aide d'un ruban chauffant (Electrothermal) contrôlé par un rhéostat (Carl Zeiss Canada Ltée, modèle CPS-7.5A).

L'unité de récupération (G) où se dépose le soluté micronisé se compose d'un contenant de verre relié à une autre pompe (H) (Graseby Andersen, modèle 10-709) qui crée une dépression supplémentaire. Cette pompe est précédée par un filtre (Millipores, type GS, 0.22 μm) (I) qui retient les fines particules emportées par le courant gazeux. Toute l'unité de récupération est mise à la terre, car l'expansion crée beaucoup d'électricité statique qui entraîne la formation d'agglomérats et rend plus difficile la récupération de la poudre.

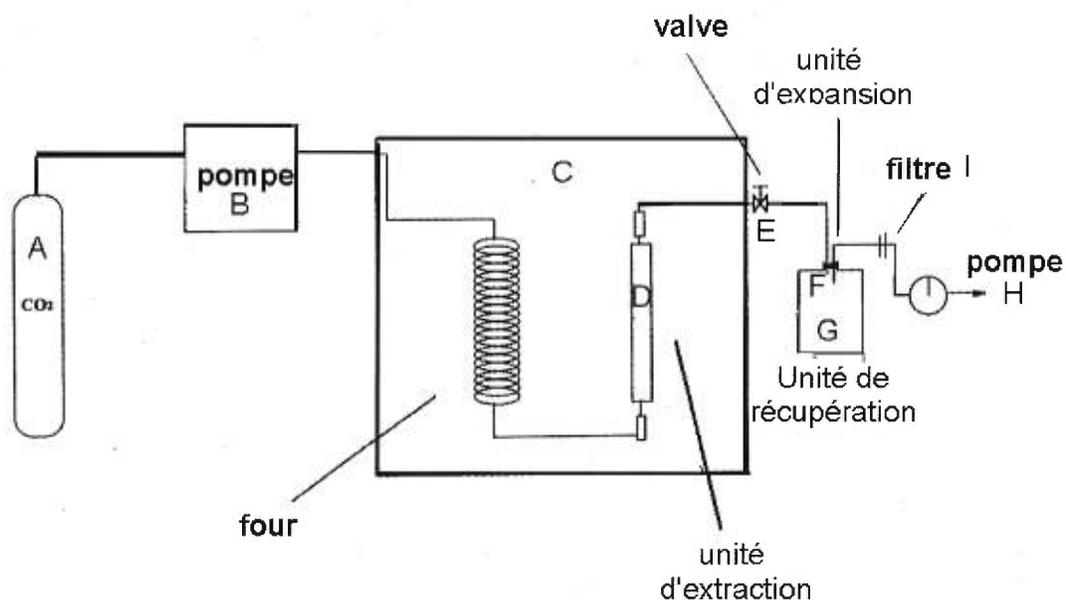


Figure 6 : Schéma du montage expérimental

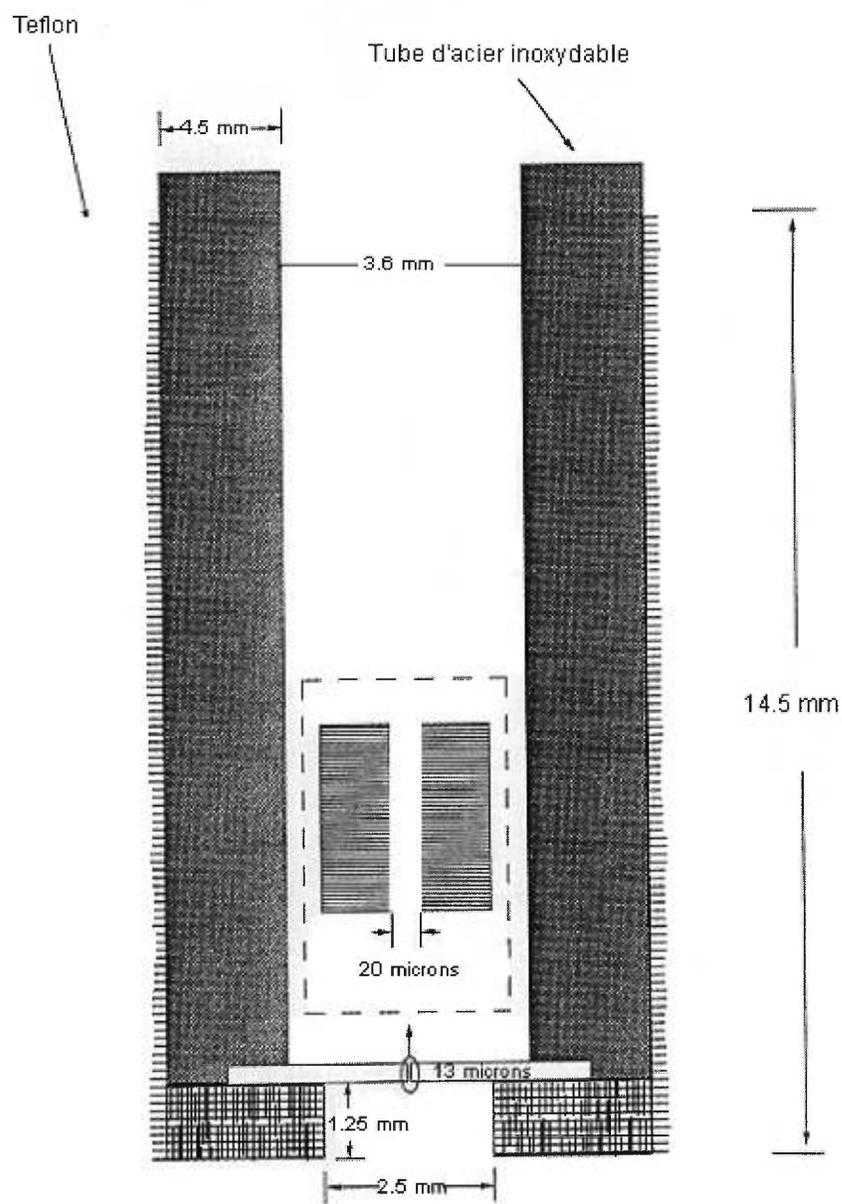


Figure 7 : Schéma de l'unité d'expansion

3.2.1 Exemple de calculs de la dimension de l'orifice

Dans la prochaine section est présenté un exemple des calculs qui permettent de déterminer la dimension de l'orifice nécessaire à la création de l'expansion en fonction du débit de la pompe. Le débit maximal que peut fournir la pompe Brownlee Microgradient™ est de 9.9 ml/min.

Selon le bilan d'énergie mécanique de Bernouilli (88)

Équation 13

$$(H_2 - H_1) + (P_2/\rho_2g - P_1/\rho_1g) + (v_2^2/2g - v_1^2/2g) + F(v_2^2/2g - v_1^2/2g) = 0$$

où H (m) est la hauteur de la solution par rapport au niveau de la mer, P (Pa) est la pression, ρ (kg/m^3) est la masse volumique, g (m/s^2) est l'accélération gravitationnelle, v (m/s) est la vitesse du fluide et F (sans unité) est le coefficient de perte d'énergie par friction sur les parois des tuyaux et des accessoires (i.e., coudes, valves, jonctions). Le premier terme représente la variation d'énergie potentielle. Le deuxième terme constitue la variation d'énergie hydraulique. Le troisième est la variation d'énergie cinétique et le dernier représente les pertes d'énergies du à la friction. L'indice 2 est associé aux conditions de la solutions à l'air ambient, donc après l'expansion tandis que l'indice 1 s'associe aux conditions de la solution à l'entrée de l'orifice, donc avant l'expansion.

Certaines hypothèses ont été posées afin de simplifier les calculs.

Premièrement, la variation d'énergie potentielle est négligeable.

Deuxièmement, la vitesse du fluide à la sortie du montage, et donc à l'air ambiant, est négligeable par rapport à la vitesse dans l'orifice. Troisièmement, la vitesse ne possède qu'une composante linéaire. De plus, la solution supercritique est très diluée, ce qui nous permet de considérer la pression et la densité de la solution comme étant celles du fluide pur. Finalement, la friction sur les parois est négligeable par rapport à celle créée par la contraction et l'expansion.

L'Équation 13 devient donc :

$$v_1 = \sqrt{(P_2/\rho_2 - P_1/\rho_1) / 2.5} \quad \text{Équation 14}$$

$$Q/v_1 = A \quad \text{Équation 15}$$

En effet, les coefficients de friction, F , sont de 0.5 pour la contraction et de 1 pour l'expansion(88). Alors, à des conditions d'opérations de 170 bar et 75°C, la densité du CO₂ est de 598 kg/m³ tandis qu'à la pression atmosphérique et à 25°C, la densité est de 1.6 kg/m³. Il existe un gradient de densité que subit la solution en l'espace d'une fraction de seconde. La vitesse de la solution dans l'orifice (v_1) calculée à l'aide de l'Équation 14 est donc de 166 m/s. Le débit de la pompe (Q) que l'on divise par la vitesse donne la surface (A) du trou nécessaire à la dépression (Équation 15). Le débit maximale de la pompe étant de 9.9 ml/min. ($1.65 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$), la surface de l'orifice doit être de 9.9×10^{-10}

m² et, par conséquent, le diamètre de l'orifice de 18 microns. C'est pour cette raison que des disques percés avec un orifice de 20 microns ont été choisis.

Des microparticules de caféine (Caféine anhydre Denis Giroux Inc., lot 1381) ont ensuite été produites grâce au procédé expliqué précédemment. Le choix de cette substance est justifiable. En effet, la caféine est très soluble dans le CO₂ supercritique, ce qui permet d'étudier l'influence de conditions opératoires variées sur les particules produites. Par, ailleurs, il y a également un intérêt à réduire la taille de ces particules en raison de sa faible biodisponibilité causée par sa faible solubilité dans l'eau. Le modèle théorique avait d'ailleurs prédit la solubilité élevée de cette substance.

Des essais ont été faits avec d'autres types de molécules. Ces composés sont la terbutaline, le dexaméthasone, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), la théophylline, la griséofulvine, la carbamazépine, le salicylate de sodium, la progestérone, le cholestérol, l'hydrocortisone et la rispéridone. Le modèle théorique avait prédit de très faibles solubilités pour ces produits, ce qui s'est confirmé expérimentalement.

Des particules de caféine ont été produites à différentes conditions opératoires. Les températures d'extraction ont varié de 35 à 75°C, les températures d'expansion de 40 à 70°C et les pressions d'extraction de 100 à 340 bar.

Les particules ont donc été caractérisées par différentes méthodes d'analyse. L'appareil utilisé pour étudier la morphologie est un microscope électronique à balayage Jeol JSM 820. Il a également permis l'étude de la taille et de la distribution de taille des particules. Un échantillon représentatif des poudres est enrobé d'or sur un porte-échantillon et photographié à différents grossissements.

La taille et la distribution de taille des particules sont déterminées par diffraction de rayons laser. L'appareil utilisé est un Malvern Series 2600 laser sizer. Quelques milligrammes de poudre sont mis d'abord en suspension dans un non-solvant (huile minérale pour la caféine). La suspension est passée au bain à ultrasons (Branson 3210) pendant 5 minutes afin de défaire les agrégats. Les rayons laser diffractent à travers la suspension et une lecture est prise à un niveau d'obturation d'environ 0.2 (nombre sans dimension).

L'intégrité cristalline des particules fut évaluée grâce à un diffractomètre des rayons-X (Scintag XDS-2000) et de la calorimétrie différentielle à balayage (SEIKO RDC-220). La température est augmentée de 100 à 275°C à un taux de 10°C par minute durant le test de la calorimétrie différentielle à balayage. La diffraction des rayons-X fut mesurée d'un angle (2θ) de 2 à 70 degrés avec un temps d'analyse de 30 secondes à chaque angle.

4 RÉSULTATS ET DISCUSSION

4.1 APPROCHE THÉORIQUE DE PRÉDICTION DE LA SOLUBILITÉ DE DIFFÉRENTES MOLÉCULES DANS LE CO₂ SUPERCRITIQUE

Les Figures 8 à 15 présentent des courbes théoriques de solubilité de différentes molécules dans le dioxyde de carbone. La structure et les caractéristiques de ces molécules se trouvent à la Figure 5 et au Tableau III. Ces courbes ont été obtenues grâce au modèle d'évaluation de solubilité expliqué précédemment et comparées avec les rares données expérimentales disponibles. Comme prévu, la solubilité des composés est maximale au-delà du point critique du CO₂ et augmente avec la densité (pression) à température constante. Toutes les courbes montrent qu'une élévation de la température, à pression constante, engendre une augmentation prononcée de la solubilité tout juste après le point critique, suivie d'un maximum et finalement d'une diminution de la solubilité. La solubilité augmente plus rapidement en fonction de la pression que de la température. Par contre cette augmentation est notable très près de la température critique, mais plus éloignée de la pression critique. Ces comportements peuvent être expliqués par le fait que lors d'élévation de température, la densité du CO₂ diminue plus lentement à basse pression. La densité, qui contrôle le pouvoir du solvant, est donc beaucoup plus fonction de la pression que de la température à faible pression(89).

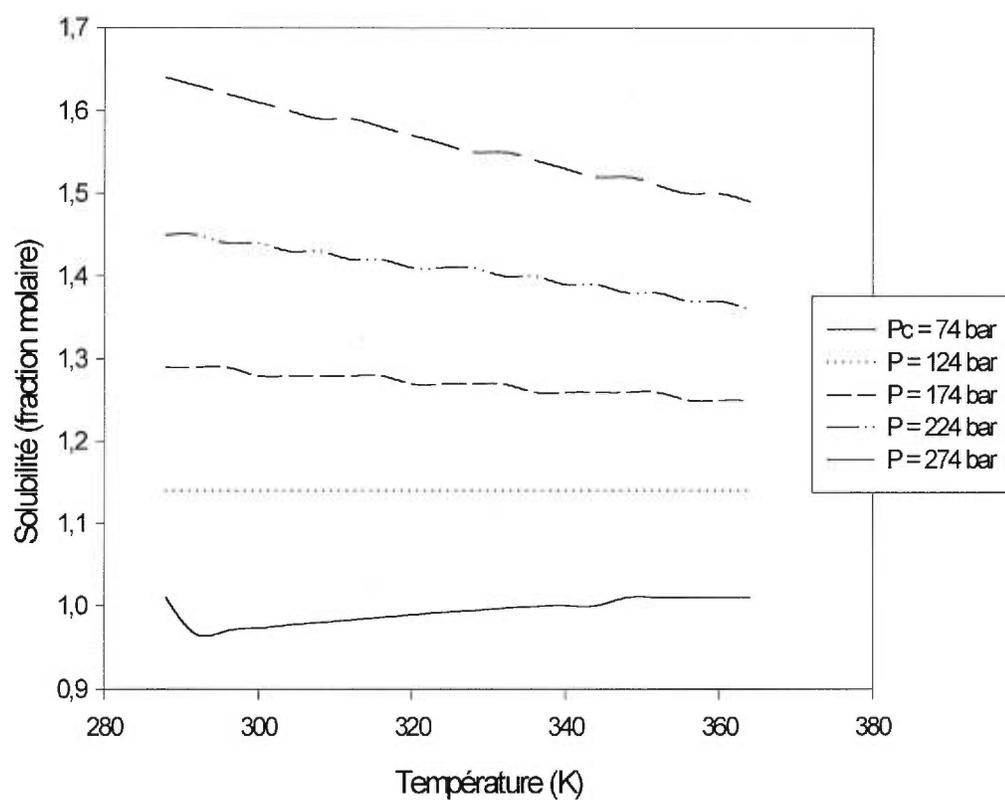


Figure 8 : Solubilité théorique de la caféine dans le CO₂ supercritique

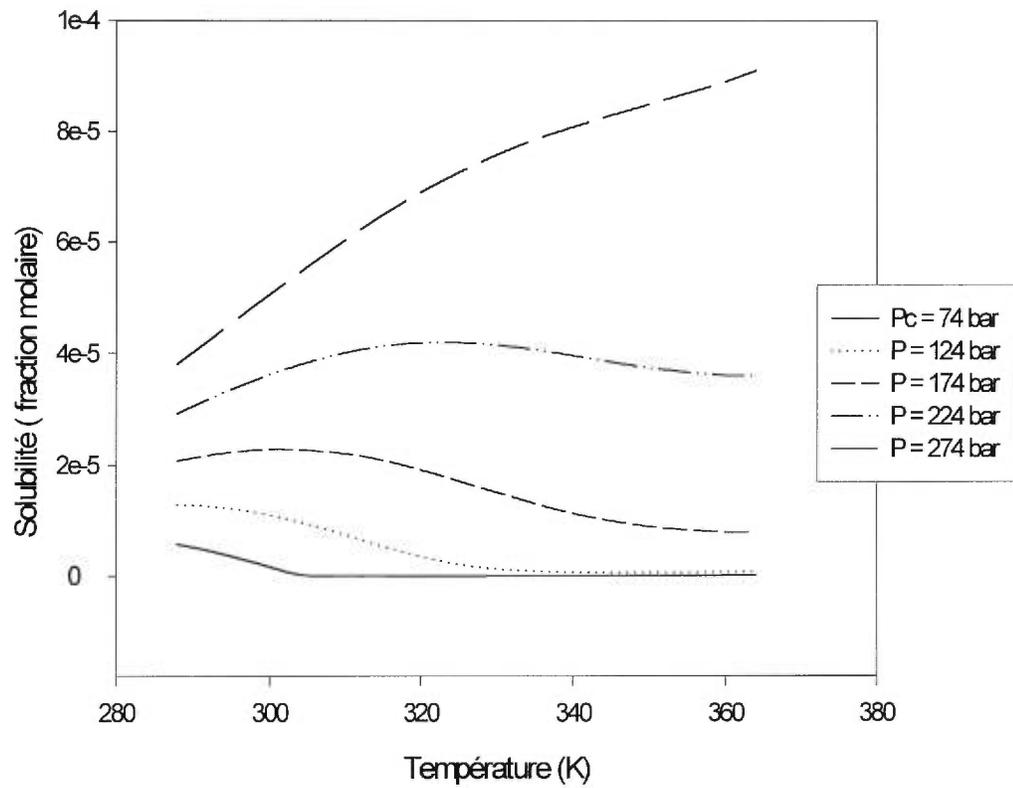


Figure 9 : Solubilité théorique du salbutamol dans le CO₂ supercritique

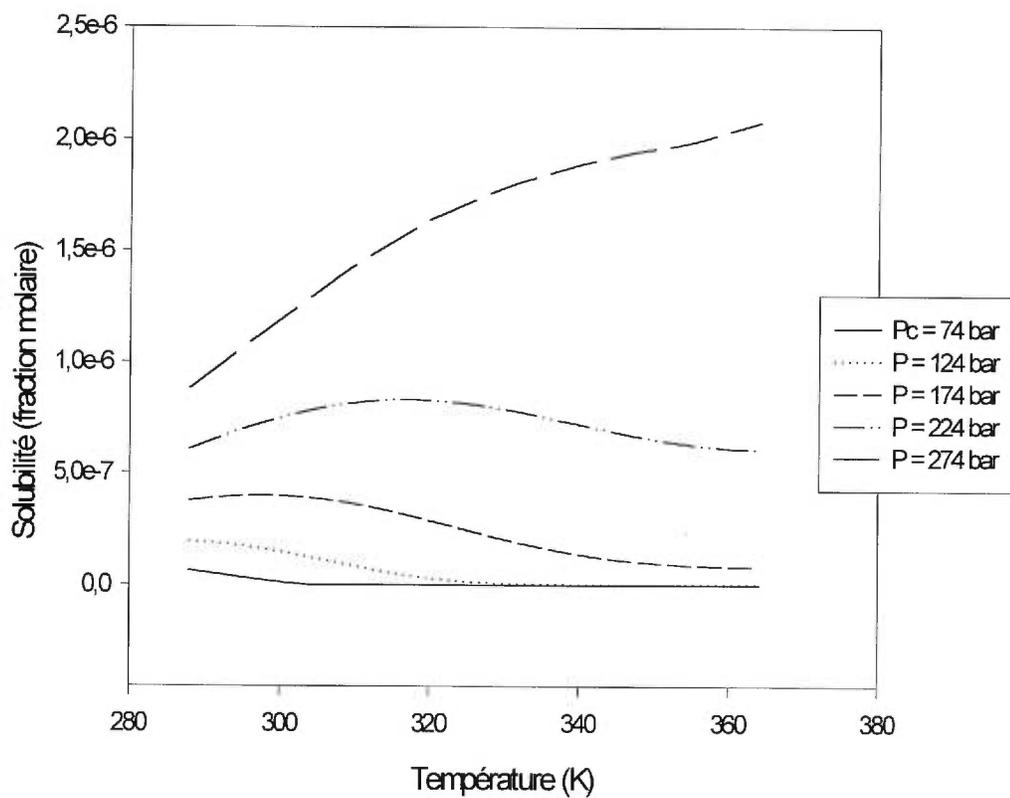


Figure 10 : Solubilité théorique du fénofénol dans le CO₂ supercritique

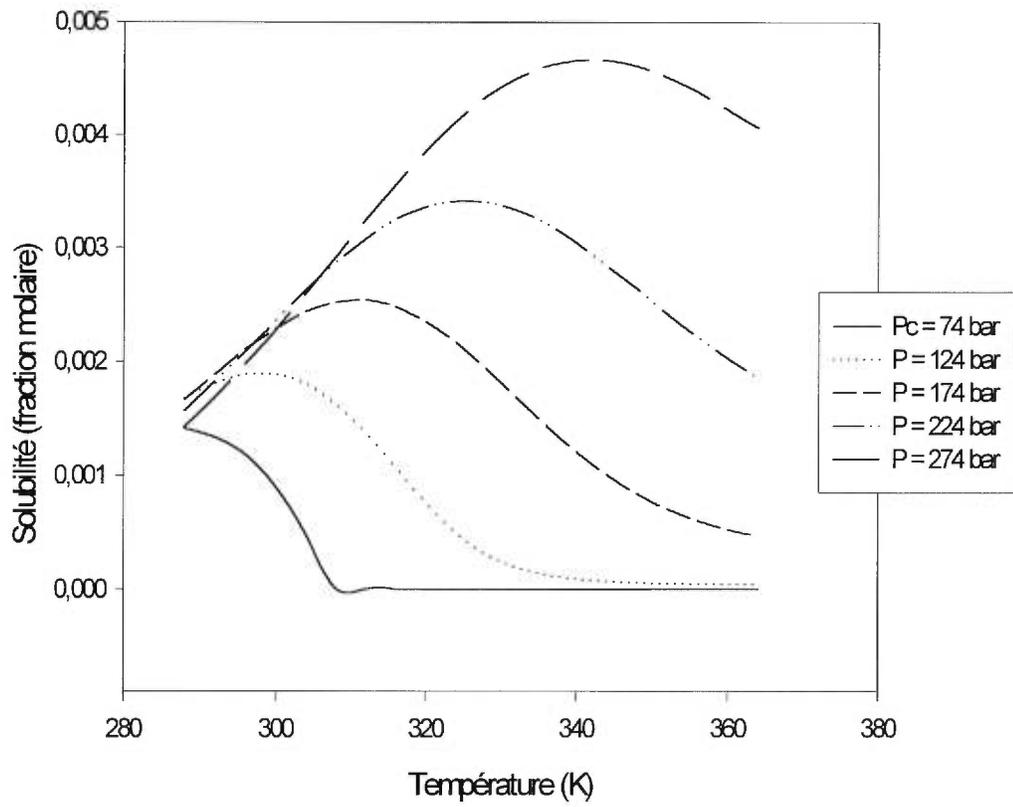


Figure 11 : Solubilité théorique de la progestérone dans le CO₂ supercritique

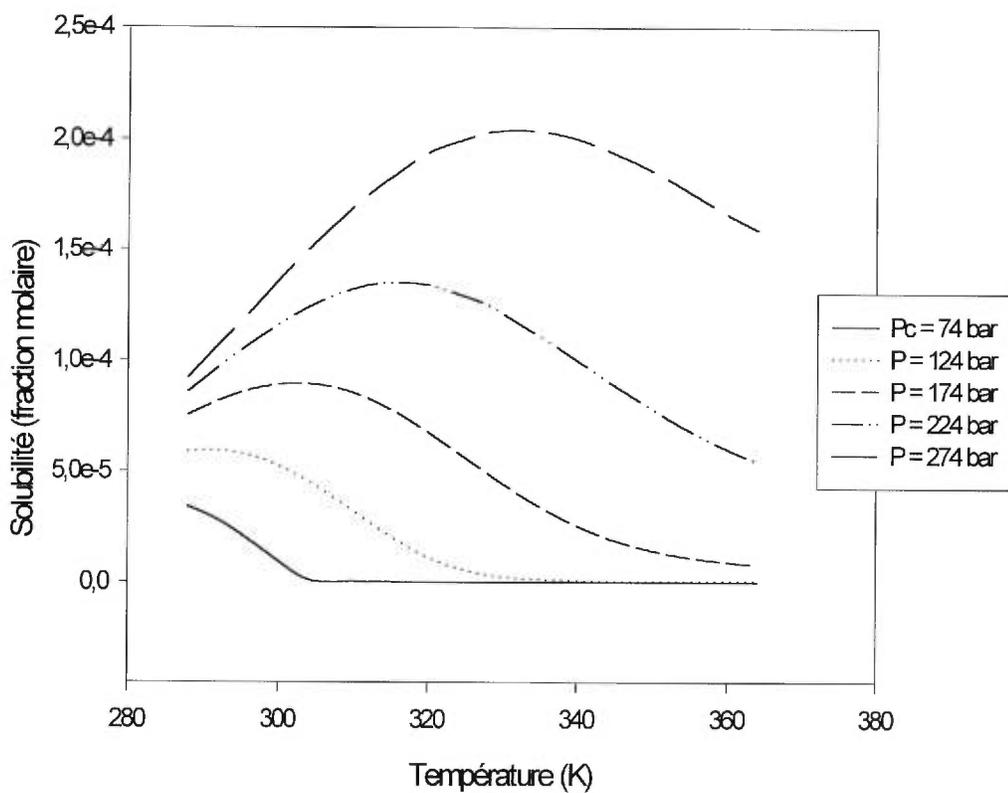


Figure 12 : Solubilité théorique du flunisolide dans le CO₂ supercritique

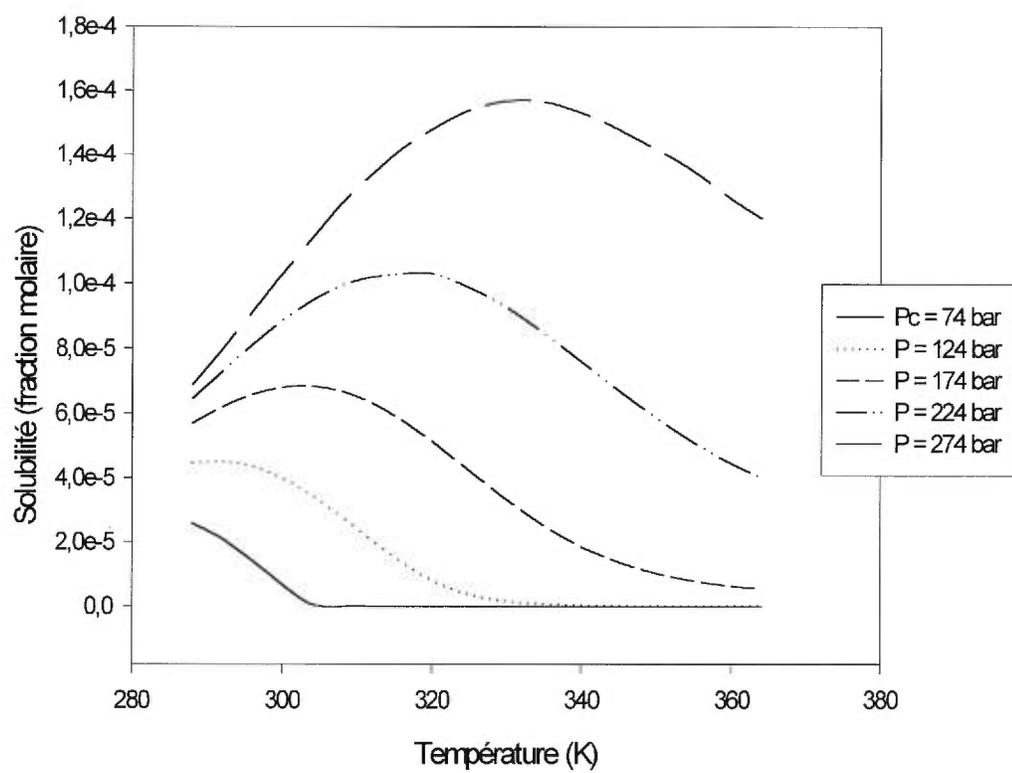


Figure 13 : Solubilité théorique du budésone dans le CO₂ supercritique

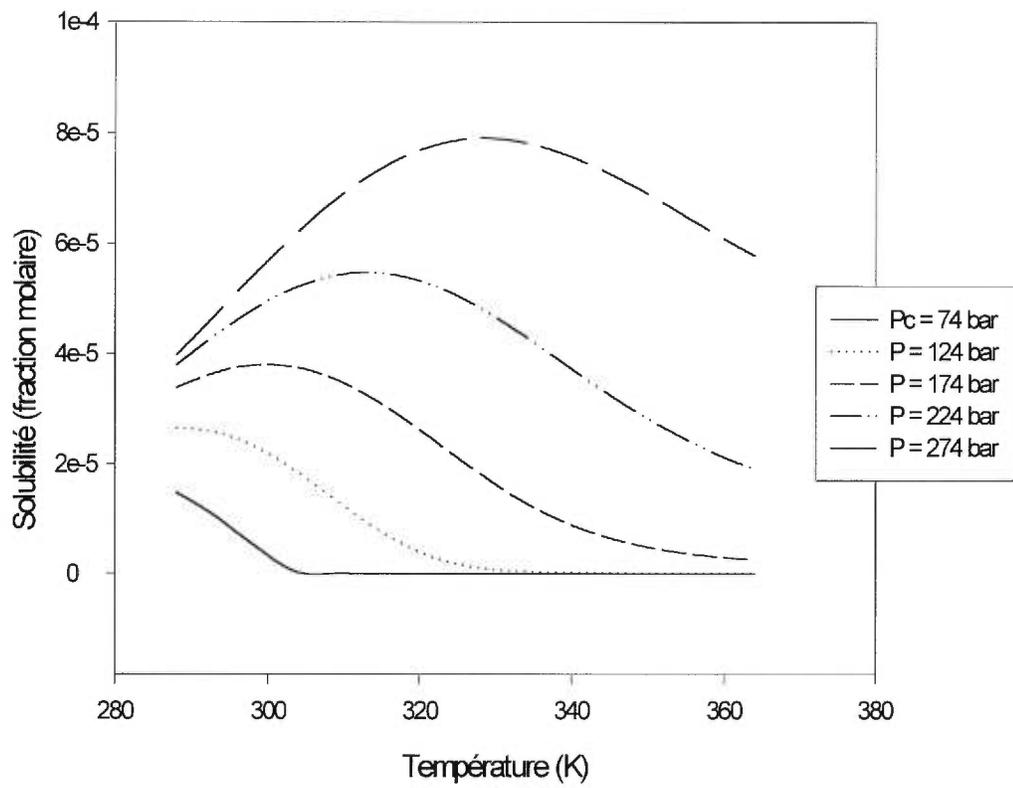


Figure 14 : Solubilité théorique du béclométhasone dans le CO₂ supercritique

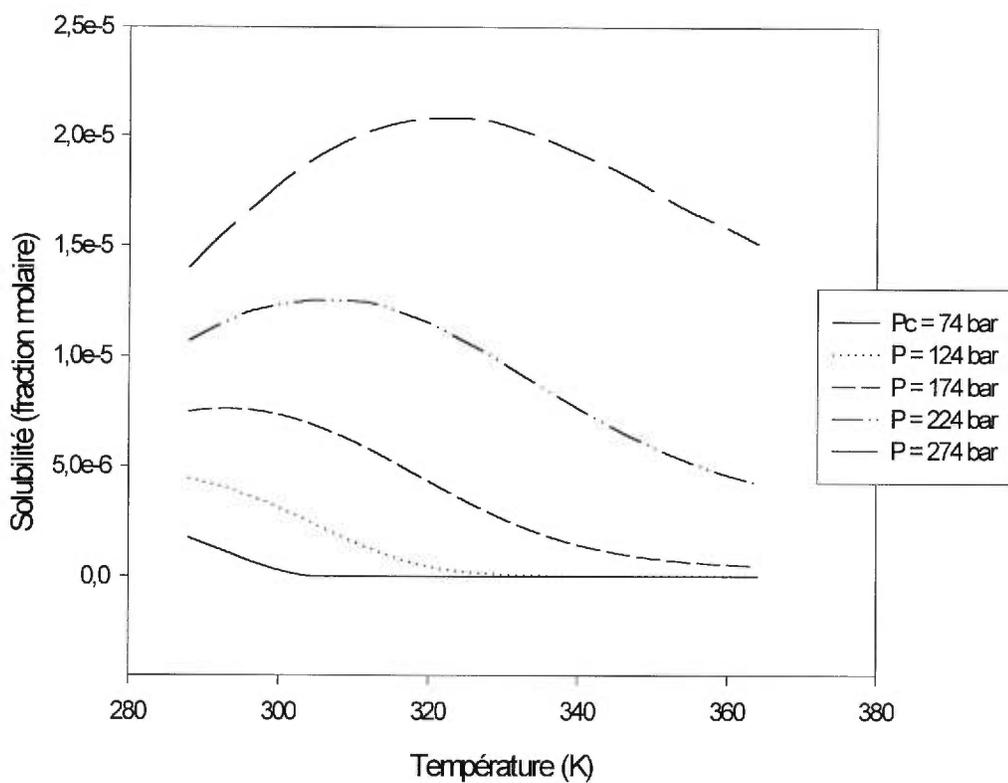


Figure 15 : Solubilité théorique du triamcinolone dans le CO₂ supercritique

Les données théoriques ont été comparées avec de diverses données expérimentales(90, 91). En général, l'équation d'état de Peng-Robinson décrit mieux le comportement des solutions supercritiques de dioxyde de carbone que l'équation d'état de Redlich-Kwong. Le modèle représente bien le comportement et fournit une approximation convenable de l'ordre de grandeur de la solubilité des composés dans le CO₂ supercritique, mais tend à la surestimation. Ceci peut être expliqué par l'estimation de la pression de vapeur en fonction de la température. En effet, la pression de vapeur des composés est calculée grâce à la corrélation analytique de Riedel(86) qui démontre une meilleure précision à haute pression. Ceci cause la surestimation du modèle par rapport au données expérimentales à basse pression. La Figure 16 présente la comparaison entre la solubilité théorique obtenue à partir du modèle et des données expérimentales(92, 93).

De façon générale, des tendances ont pu être observées en ce qui concerne l'influence des caractéristiques du soluté sur la solubilité dans le CO₂ supercritique. Ces tendances ont pu être obtenues par analyse des caractéristiques moléculaires de composés comme celles du Tableau III et de la Figure 5 et de leurs courbes de solubilité correspondantes (Figures 8 à 15).

En effet, il a été remarqué que les masses moléculaires, les volumes molaires et les facteurs d'acentricité élevés ont une influence défavorable sur la solubilité dans le dioxyde de carbone supercritique. Ce qui signifie en fait que les petites molécules sont plus susceptibles d'être solubles dans le CO₂

supercritique. Également, les conditions de température critiques élevées, donc éloignées de celles du CO₂ tendent à diminuer la solubilité. Une pression critique élevée semble avoir une influence néfaste sur la solubilité, mais cette tendance n'est pas aussi évidente que pour les autres facteurs. Le nombre élevé de groupes fonctionnels, spécialement les groupements polaires et la complexité de la molécule ont aussi un effet défavorable sur la solubilité. C'est donc dire que les squelettes moléculaires simples avec un nombre restreint de ramifications et de groupes fonctionnels peuvent être dissous plus facilement dans le CO₂ supercritique. Finalement, les molécules hautement polaires ne montrent pas de grande solubilité. Ce qui s'explique par le fait que le dioxyde de carbone est une molécule non-polaire.

Ces tendances sont confirmées par les courbes de solubilité des molécules modèles présentées aux Figures 8 à 15. En effet, c'est la caféine (Figure 8) qui possède, de façon marquée, la meilleure solubilité grâce à son faible poids moléculaire, facteur d'acentricité et volume molaire et à sa faible température critique. La triamcinolone (Figure 15) présente la pire solubilité en raison de ces hautes constantes critiques et de son facteur d'acentricité et de sa masse moléculaire élevés.

D'autres tendances sont observées en analysant les courbes de solubilité des molécules ayant le même squelette comme le salbutamol (Figure 9) et le fénotérol (Figure 10) et la série de stéroïdes présentée aux Figures 11 à 15. Le fénotérol est moins soluble dans le CO₂ que le salbutamol, car il possède une

masse moléculaire, des constantes critiques, un volume molaire, un facteur d'acentricité et une polarité plus élevés que ce dernier. La structure chimique du fénotérol est également plus complexe, plus ramifiée et comprend plus de groupements fonctionnels. Les mêmes conclusions peuvent être tirées en comparant les courbes des différents stéroïdes (Figure 11 à 15). Dans cette série de stéroïdes, c'est ce qui explique que la progestérone soit le plus soluble tandis que la triamcinolone est le moins soluble. Les courbes de solubilité des autres molécules (flunisolide, budésonide et béclo méthasone) suivent également ces tendances. Le flunisolide et le budésonide présentent des caractéristiques très semblables et des solubilités équivalentes dans le CO₂ supercritique. Le poids moléculaires, la température critique et le facteur d'acentricité semblent avoir des influences déterminantes sur la solubilité tandis que la pression critique semble avoir une influence mitigée.

De façon générale, les molécules de faibles poids moléculaire, volume molaire et facteur d'acentricité sont les plus susceptibles d'être solubles dans le CO₂ supercritique. Les molécules doivent également posséder des conditions critiques, spécialement la température, modérées et une polarité limitée. Elles doivent finalement posséder un squelette moléculaire simple, idéalement non-ramifié, sans groupements polaires.

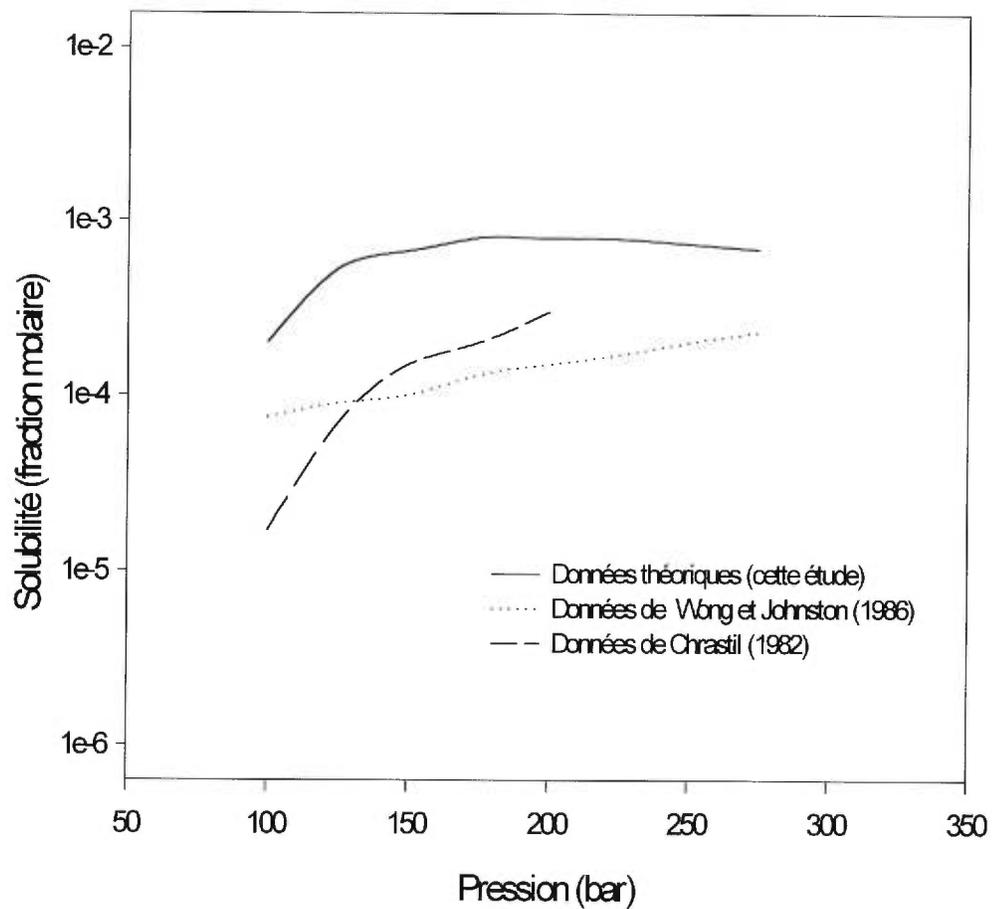


Figure 16 : Comparaison de la solubilité théorique et expérimentale du cholestérol dans le CO₂ supercritique à 40°C

4.2 PRODUCTION DE MICROPARTICULES PAR LA MÉTHODE RESS

4.2.1 Caractérisation des particules de caféine

4.2.1.1 Taille et distribution de taille

Les résultats de taille et de distribution de taille sont présentés au Tableau IV. Le diamètre inférieur (10%) représente toutes les particules dont le diamètre est inférieur à 10% de la médiane et le diamètre supérieur (90%) représente toutes les particules dont le diamètre est inférieur à 90% de la médiane. Cela donne une indication de la distribution de taille. Les données recueillies sont relatives, car les particules observées sont en forme d'aiguille et les résultats sont exprimés en diamètre. Cependant, les données relatives fournissent des indications pertinentes des tendances observées. On note une réduction importante de la taille et de la distribution de taille de la poudre produite à l'aide du procédé par rapport à la poudre originale. En effet, la taille de la caféine originale est d'environ 50 microns avec des particules aussi grosses que 100 microns. La caféine produite à toutes les conditions opératoires est de taille beaucoup plus petite (environ 10 microns) et possèdent une distribution de taille beaucoup plus étroite que la poudre originale. À titre d'exemple, la Figure 17 présente la comparaison des données de taille et de distribution de taille des particules originales et des particules produites aux conditions 1A.

Effet de la température et de la pression d'extraction sur les particules

Il a été remarqué que l'augmentation de la pression et de la température d'extraction entraîne une diminution de taille et de distribution de taille des particules produites. Ce qui signifie que des gradients élevés de conditions de pression et de température entre le procédé et la sortie du montage entraînent l'obtention de particules plus petites avec des distributions de taille plus étroites. Ce gradient élevé augmente la vitesse d'expansion, d'évaporation du solvant, de désolubilisation du soluté et donc de nucléation. Les particules disposant d'un temps très court pour désolubiliser, et donc se former, sont donc de taille très faible. La nucléation se produisant dans un laps de temps limité assure également une formation uniforme des particules. C'est pour cette raison que les gradients élevés de conditions génèrent les distributions de taille les plus étroites.

Effet de la température d'expansion sur les particules

À l'inverse, on remarque qu'une augmentation de la température d'expansion entraîne une augmentation de la taille et de la distribution de taille des particules produites. L'hypothèse émise pour expliquer ce fait est que la température d'expansion trop élevée peut mener à la dilatation de l'acier du disque percé au laser (épaisseur de 0.013 mm) et donc à l'évasement de l'orifice. L'agrandissement du trou ralentit la vitesse de nucléation, ce qui cause la formation de particules plus grosses et de distributions de taille plus

étendues. La température d'expansion doit donc être fixée en fonction de la quantité de chaleur demandée par l'expansion endothermique. La température d'expansion doit être suffisante afin de ne pas provoquer la désolubilisation du soluté, par l'abaissement de la température, avant ou dans l'unité d'expansion et ainsi risquer de boucher l'orifice. Par contre, elle ne doit pas être trop élevée pour ne pas créer d'évasement de l'orifice et ainsi diminuer la vitesse de nucléation et risquer le bris du disque de métal. Les expériences ont démontré qu'une température d'expansion de 40°C joue très bien ce rôle aux conditions standards d'opérations. À une température inférieure à 40°C, l'orifice se bouchait et à une température supérieure, le disque s'endommageait.

Donc, le procédé d'expansion rapide de solutions supercritiques (RESS) micronise la caféine à l'aide du dioxyde de carbone. Afin d'obtenir une micronisation optimale, la température et la pression d'extraction doivent être élevées tandis que la température d'expansion doit être limitée par l'énergie demandée par l'expansion du fluide. En fait, afin de produire des microparticules entre 1 et 5 μm , la pression d'opération devrait être à 240 bar tandis que les températures d'extraction et d'expansion se situeraient respectivement à 75°C et 40°C.

No	P (bar)	T (°C)	T _{exp} (°C)	Diamètre médian (μm)	Diamètre inférieur (μm) 10%	Diamètre supérieur (μm) 90%
originale	N/A	N/A	N/A	47.98	9.96	101.33
1A	170	35	40	16.69	5.03	39.93
1B		55	40	11.00	3.18	22.01
1C		75	40	6.69	2.28	12.95
1D		75	70	9.17	2.81	17.73
2A	240	35	40	9.85	3.39	23.07
2B		55	40	5.47	2.19	7.44
2C		75	40	4.59	2.12	7.11
3A	340	35	40	4.81	1.57	10.75

Tableau IV : Taille et distribution de taille de la caféine en fonction des conditions opératoires (P= Pression, T= Température, T_{exp}= Température d'expansion)

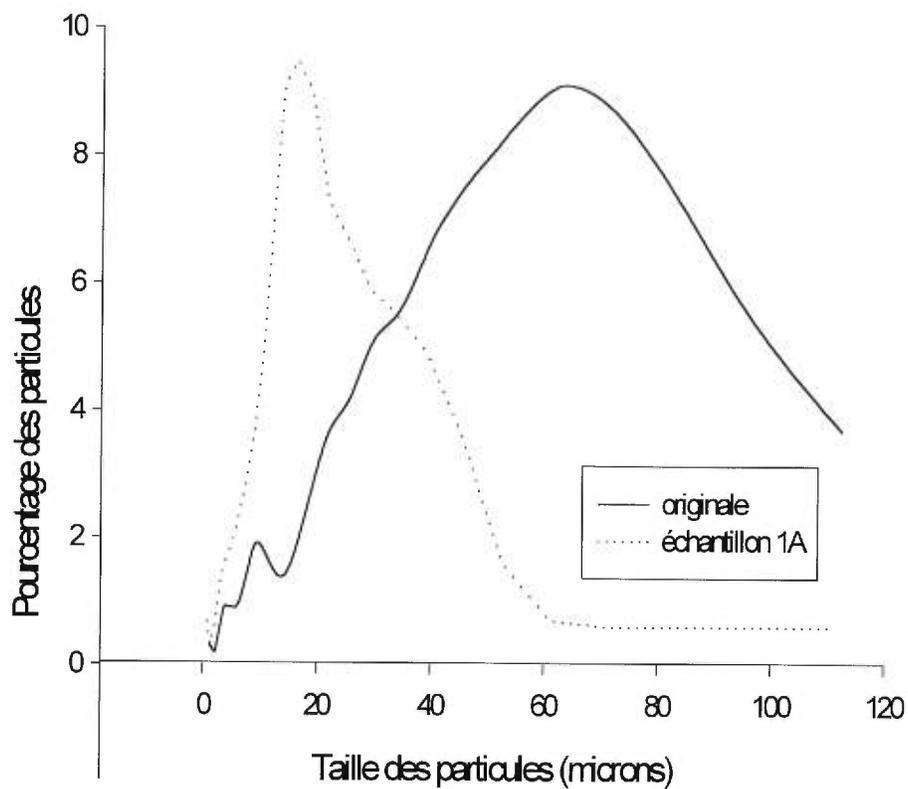


Figure 17 : Comparaison de la taille et distribution de taille de particules de caféine originale avec un échantillon 1A

4.2.1.2 Morphologie

Les Figures 18 et 19 présentent des microphotographies de la caféine originale alors que les Figures 20 à 23 montrent des microphotographies de particules de caféine produites à différentes conditions opératoires. La différence de taille entre les particules produites par le procédé (Figures 20 à 23) et la poudre originale (Figures 18 et 19) est évidente. En effet, les particules produites à toutes les conditions opératoires sont de taille beaucoup plus petite que les particules originales. Par contre, la forme est semblable. Effectivement, les particules originales et celles ayant subi le procédé, bien que leur tailles soient très différentes, possèdent la même morphologie de type aiguille. En comparant les Figures 20 à 23, on constate que la variation des conditions opératoires ne semblent pas avoir d'influence sur la morphologie des particules. On constate donc que le mode de cristallisation n'a pas été modifié lors du procédé.

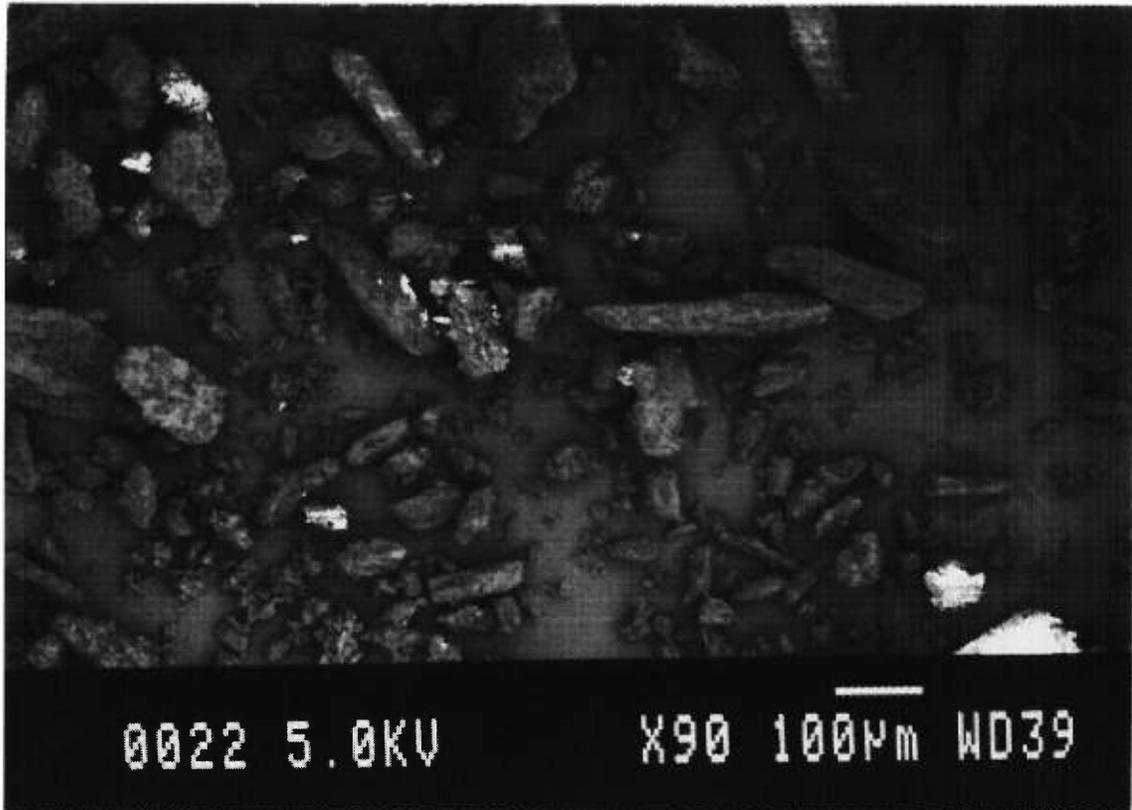


Figure 18 : Microphotographie de la caféine originale à un grossissement de 90X

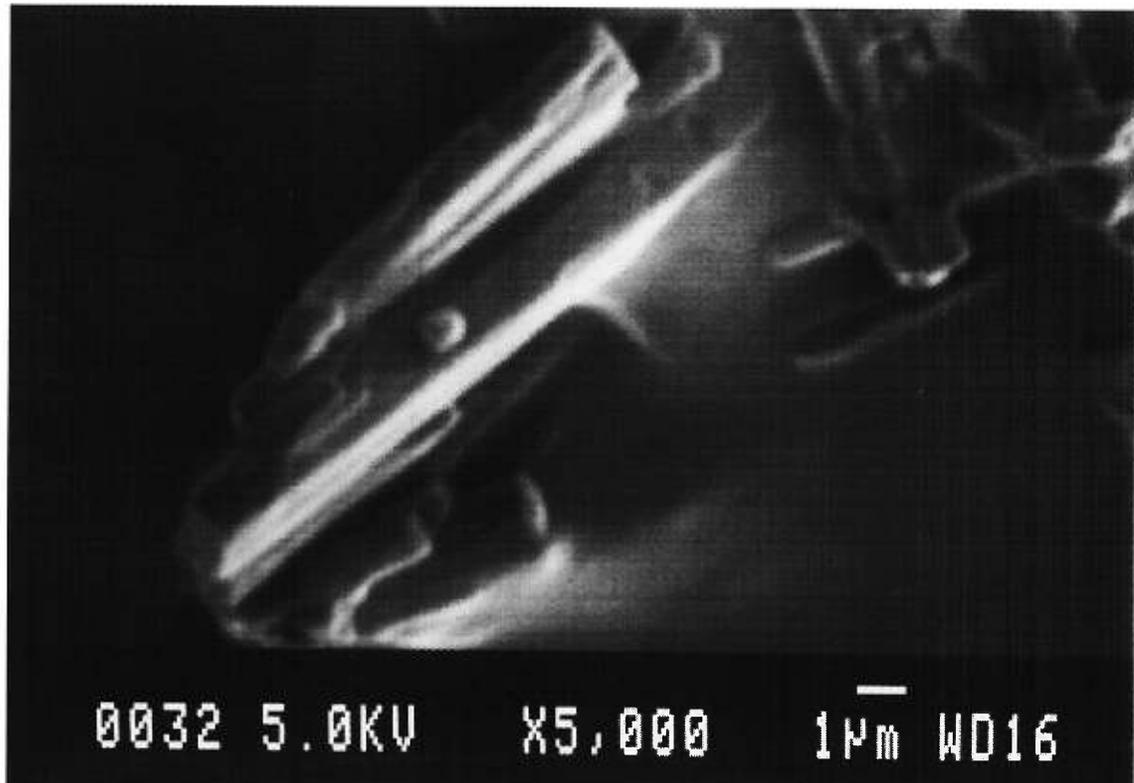


Figure 19 : Microphotographie de la caféine originale à un grossissement de 5000X

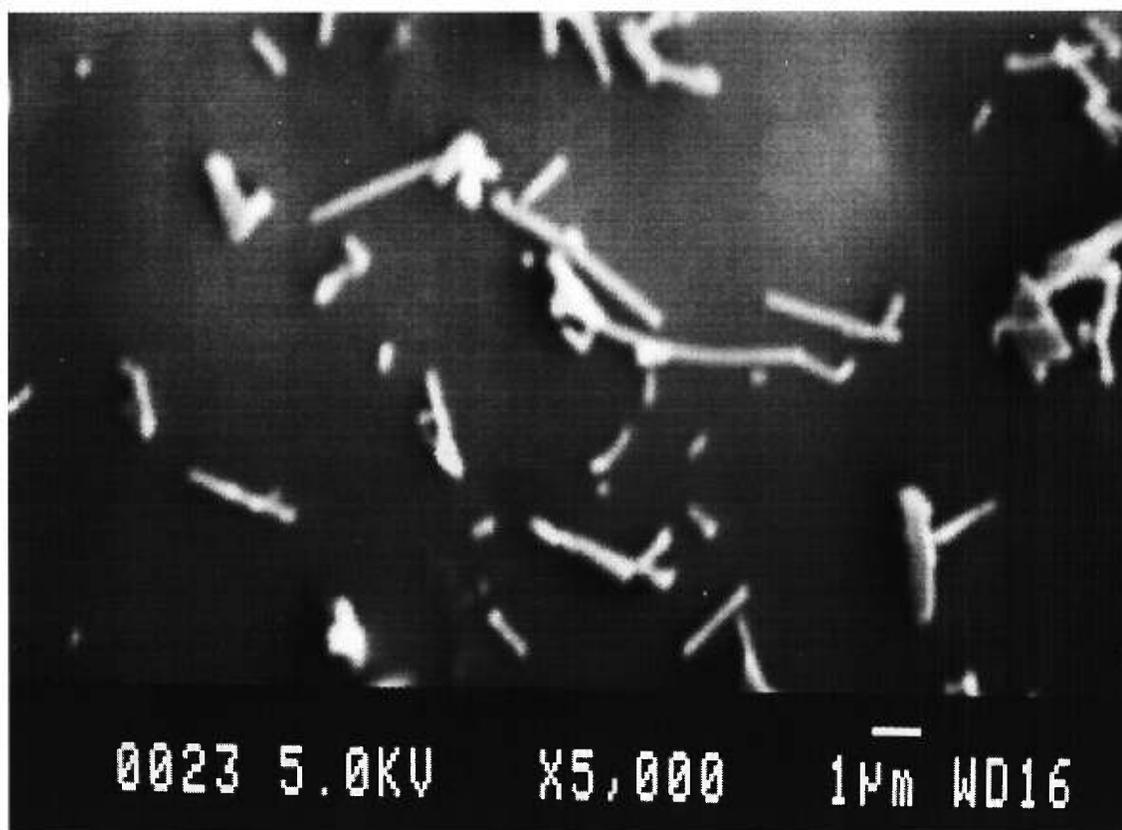


Figure 20 : Microphotographie à un grossissement de 5000X
de la caféine micronisée par solubilisation dans le CO₂ supercritique aux
conditions 1A

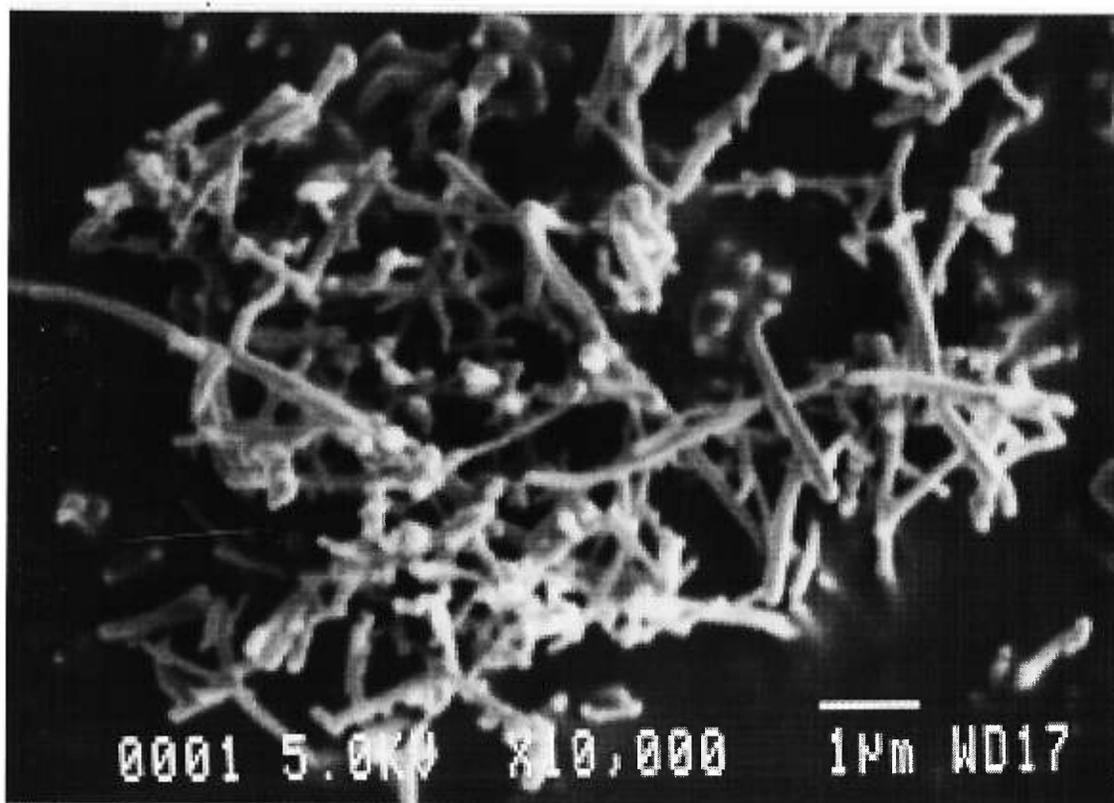


Figure 21 : Microphotographie à un grossissement de 10000X
de la caféine micronisée par solubilisation dans le CO₂ supercritique aux
conditions 1B

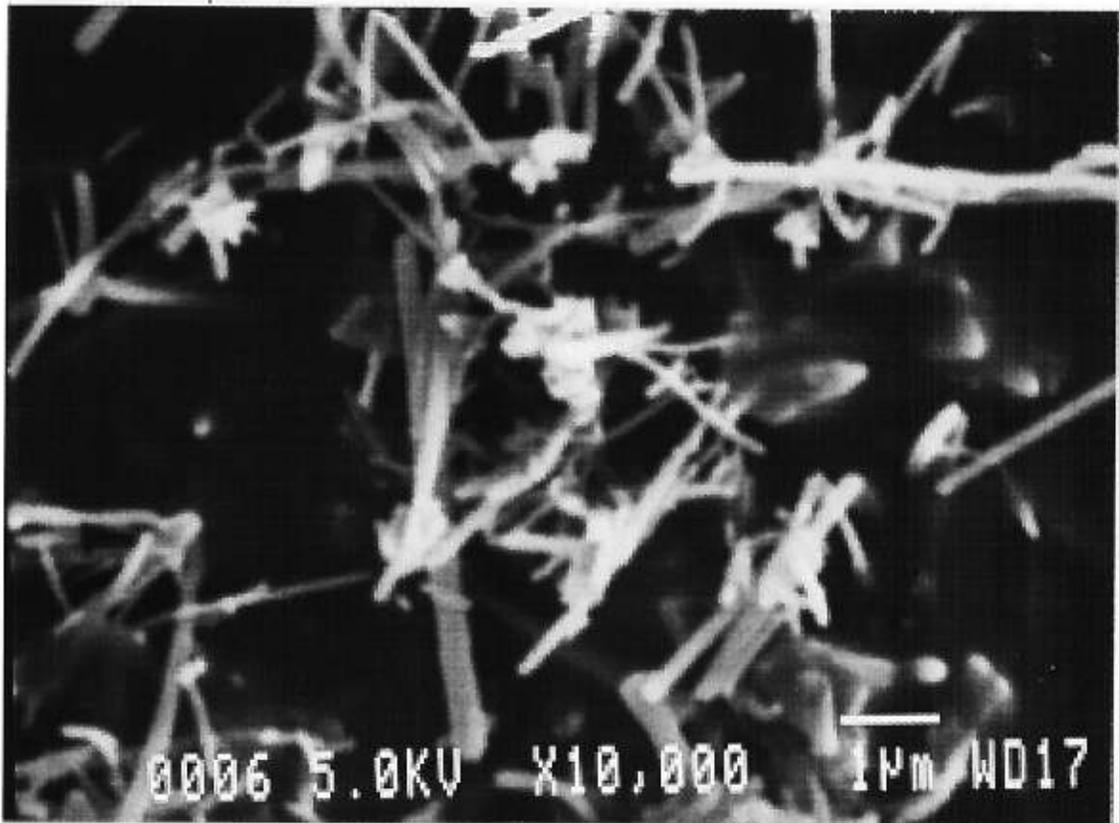


Figure 22 : Microphotographie à un grossissement de 10000X
de la caféine micronisée par solubilisation dans le CO₂ supercritique aux
conditions 1D

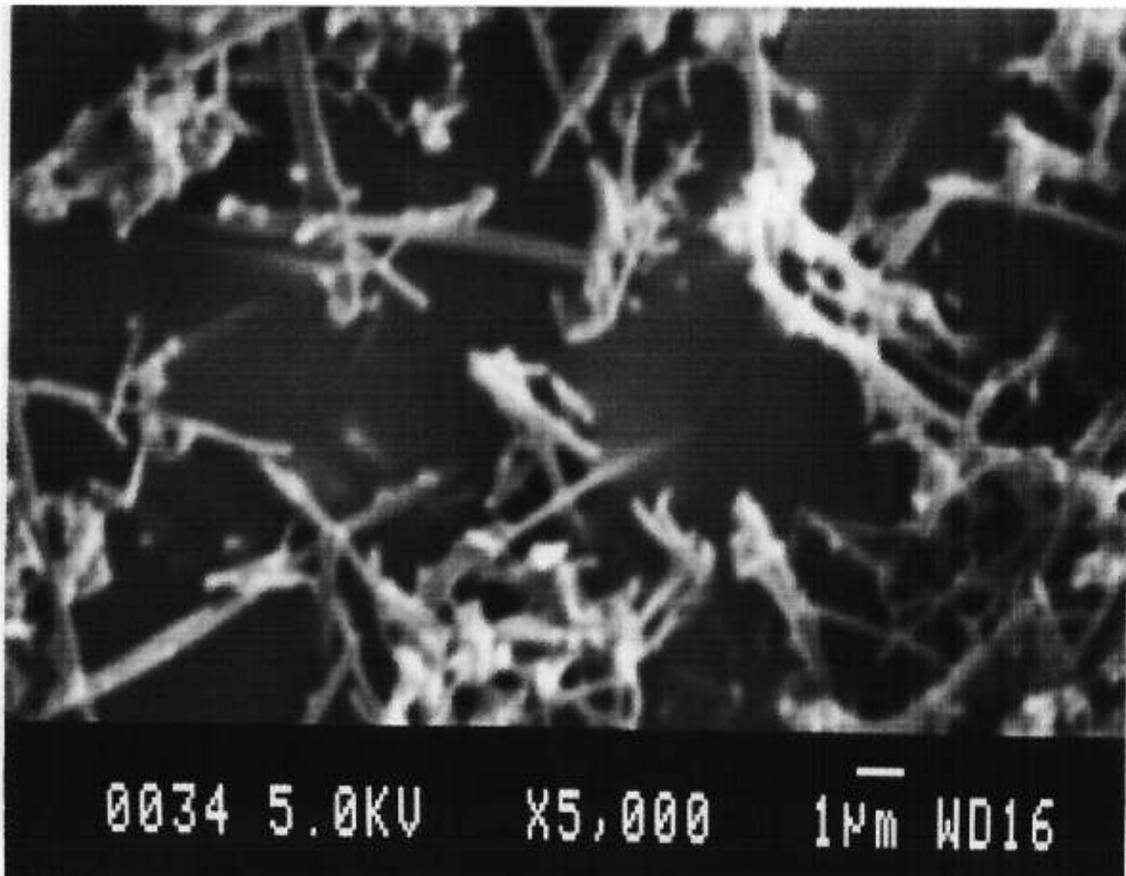


Figure 23 : Microphotographie à un grossissement de 5000X
de la caféine micronisée par solubilisation dans le CO₂ supercritique aux
conditions 3A

4.2.1.3 Cristallinité

Deux tests ont été effectués afin de vérifier si la cristallinité de la poudre a été affectée par le procédé.

Diffraction des rayons-X

Il n'y a aucune différence entre les spectres de diffraction des rayons-X de la caféine originale et de toutes les caféines produites à toutes les conditions opératoires. Ils sont tous identiques. Les Figures 24 et 25, en exemple, montrent les spectres de la caféine originale et celui de l'échantillon 1A.

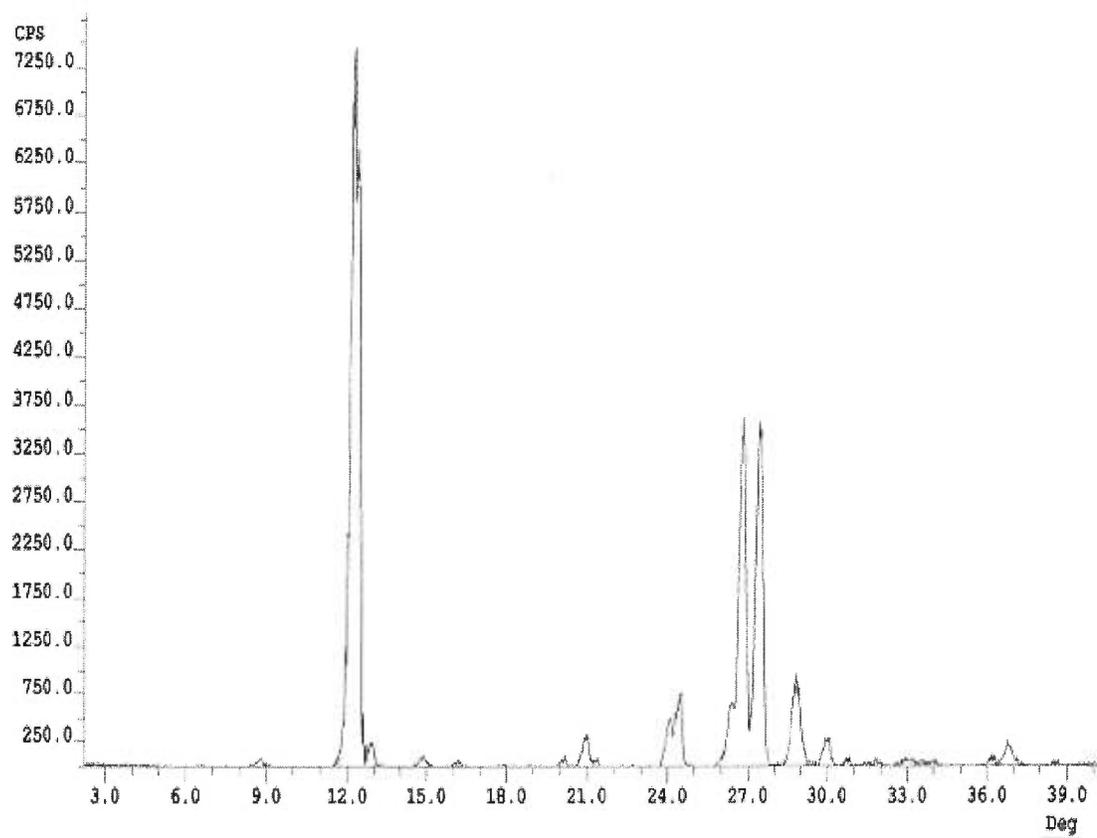


Figure 24 : Spectre de diffraction des rayons-X de la caféine originale

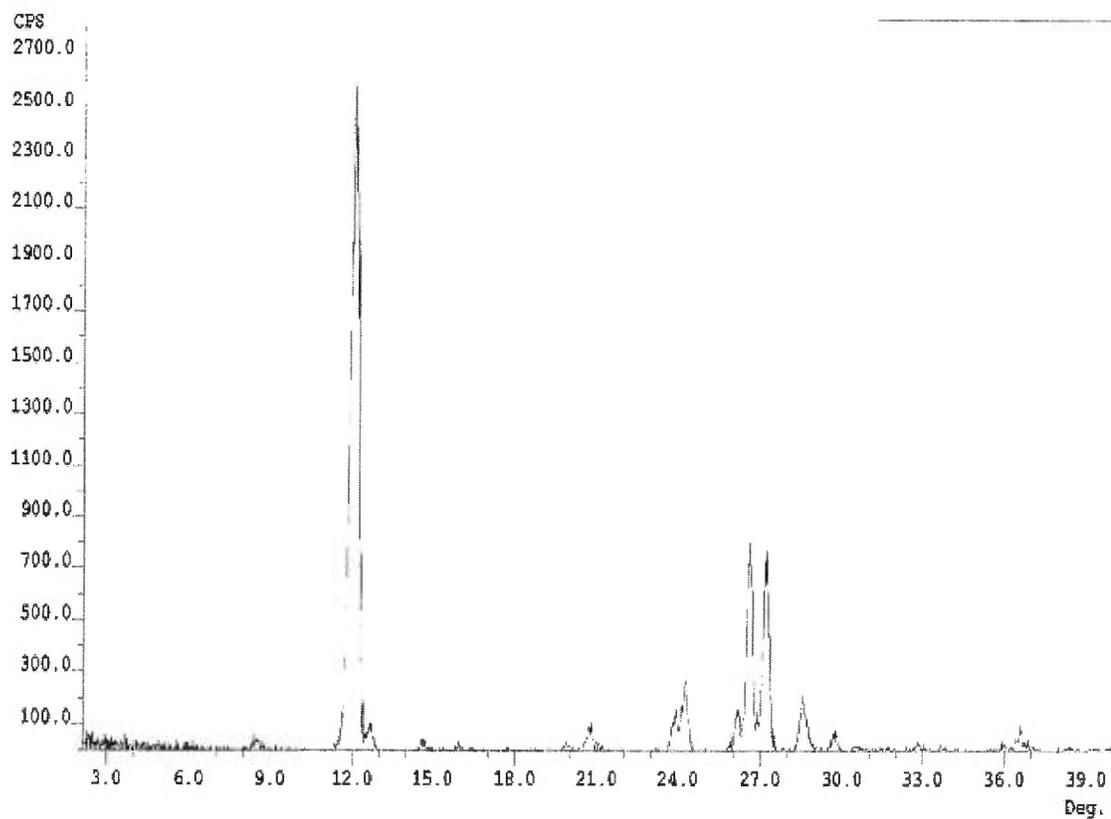


Figure 25 : Spectre de diffraction des rayons-X de la caféine micronisée par solubilisation dans le CO₂ supercritique aux conditions 1A

Calorimétrie différentielle à balayage

La température de fusion et l'enthalpie de vaporisation de la caféine originale et de toutes les caféines produites à toutes les conditions opératoires sont semblables comme le montrent le Tableau V.

No	P (bar)	T (°C)	T _{exp} (°C)	T _f (°C)	ΔH _{vap} (mJ/mg)
originale	N/A	N/A	N/A	234.9	97.9
1A	170	35	40	235.3	93.5
1B		55	40	235.6	97.9
1C		75	40	236.0	89.9
1D		75	70	236.0	95.3
2A	240	35	40	236.7	89.0
2B		55	40	236.0	93.4
2C		75	40	236.0	90.7
3A	340	35	40	235.6	98.3

Tableau V : Valeur des températures de fusion et d'enthalpies de vaporisation de la caféine originale et produites à différentes conditions opératoires (P= Pression, T= Température, T_{exp}= Température d'expansion, T_f= Température de fusion et ΔH_{vap}= Enthalpie de vaporisation)

Ces deux tests nous indiquent que la cristallinité de la caféine n'est pas affectée par le procédé de micronisation par expansion rapide en solution supercritique.

5 CONCLUSION

En conclusion, le potentiel d'utilisation de la méthode d'expansion rapide de solutions supercritiques à l'aide de dioxyde de carbone comme seul solvant a été évalué afin de réduire la taille des particules de produits pharmaceutiques. Tout d'abord, un modèle théorique a été conçu afin de prédire la solubilité de différentes molécules dans le dioxyde de carbone supercritique et d'étudier l'influence des caractéristiques du soluté sur la solubilité. Le modèle représente bien le comportement des solutions supercritiques et fournit une approximation convenable de l'ordre de grandeur de la solubilité des composés dans le CO₂ supercritique.

Des microparticules de caféine ont été produites sous différentes conditions opératoires de température et de pression. La caractérisation des particules a été faite par détermination de la taille, la distribution de taille, la morphologie et la cristallinité. La substance a subi une réduction importante de la taille et de la distribution de taille suite au traitement par le procédé. La taille et la distribution de taille des particules diminuent avec l'augmentation de la température et de la pression de solubilisation, mais augmentent avec la température d'expansion. De plus, les particules produites ont conservé leur morphologie et leur cristallinité.

Pour terminer, l'utilisation dans le domaine pharmaceutique de la méthode de l'expansion rapide de solutions supercritiques à l'aide de dioxyde de carbone comme seul solvant est limitée. En effet, le procédé de réduction de taille fonctionne très bien, car il produit des particules de forme, de taille et de distribution de taille uniformes. Par contre, la solubilité dans le CO₂ supercritique limite l'utilisation de la méthode dans le domaine pharmaceutique. En effet, rares sont les molécules solubles dans le dioxyde de carbone et l'utilisation d'un co-solvant organique ou d'un autre solvant supercritique engendre des problèmes de résidus de solvant ou de conditions de températures élevées d'opérations dommageables pour bien des molécules pharmaceutiques thermosensibles. Bref, la réduction de taille de produits pharmaceutiques par fluides supercritiques s'avèrent avantageuse dans le cas des molécules possédant les attributs adéquats, au niveau de la solubilité dans le CO₂ supercritique, pour ce type de procédé. De façon générale, les molécules de faibles poids moléculaire, volume molaire et facteur d'acentricité sont les plus susceptibles d'être solubles dans le CO₂ supercritique. Les molécules doivent également posséder des conditions critiques et une polarité limitées. Les conditions opératoires seront choisies en fonction de la solubilité maximale du produit dans le solvant.

6 RÉFÉRENCES

1. Jiang, H. D., Kam, V., Kamotani, Y., Ostrach, S. 1995. Transport phenomena in supercritical fluid extraction. *Chemistry Engineering Communication* 132:35-50
2. Brennecke, J. F., Eckert, C. A. 1989. Phase Equilibria for Supercritical Fluid Process Design. *AIChE Journal* 35:1409-1427
3. Subra, P. 1995. Precipitation of solids after the expansion of a supercritical solution (RESS process). *Annales de Chimie-Science des Matériaux* 20:305-325
4. McHugh, M., Krukoni, V. J. 1986. *Supercritical Fluid Extraction, Principles and Practice*. Boston: Butterworths
5. Tom, J. W., Debenedetti, P. G. 1991. Particle formation with supercritical fluids - a review. *Journal of Aerosol Sciences* 22:555-584
6. Eckert, C. A., Knutson, B. L., Debenedetti, P. G. 1996. Supercritical fluids as solvents for the chemical and materials processing. *Nature* 383:313-318
7. Marentis, R. T. 1988. *Supercritical Fluid Extraction and Chromatography Techniques and Applications*. ACS Symposium Series 366. Washington, DC: American Chemical Society
8. Fages, J., Marty, A., Delga, C., Condoret, J. S., Combes, D., et al. 1994. Use of Supercritical CO₂ for Bone Delipidation. *Biomaterials* 15:650-656
9. Rindfleisch, F., DiNoia, T. P., McHugh, M. A. 1996. Solubility of polymers and copolymers in supercritical CO₂. *Journal of Physical Chemistry* 100:15581-15587
10. Via, C., Braue, C. L., Taylor, L. T. 1994. Supercritical fluid fractionation of a low molecular weight, high-density polyethylene wax using carbon dioxide, propane, and propane-modified carbon dioxide. *Pure & Applied Chemistry* 66:603-609
11. Matson, D., Fulton, J., Peterson, R., Smith, R. 1987. Rapid expansion of supercritical fluid solutions : solute formation of powders, thin films and fibers. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 26:2298

12. Becnel, J. M., Dooley, K. M. 1998. Supercritical fluid extraction of polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures from contaminated soils. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 37:584-594
13. Reverchon, E., Dellaporta, C., Ditrolio, A., Pace, S. 1998. Supercritical antisolvent precipitation of nanoparticles of superconductor precursors. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 37:952-958
14. Donsi, G., Reverchon, E. 1991. Micronization by means of supercritical fluids: Possibility of application to pharmaceutical field. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 66:170-173
15. Schmitt, W. J., Salada, M. C., Shook, G. G., Speaker-III, S. M. 1995. Finely-divided powders by carrier solution injection into a near or supercritical fluid. *Materials, Interfaces and Electrochemical Phenomena* 41:2476-2486
16. Veress, T. 1994. Sample preparation by supercritical fluid extraction for quantification - A model based on the diffusion-layer theory for determination of extraction time. *Journal of Chromatography* 668:285-291
17. Halverson, D. S. 1989. Precipitation from Supercritical Fluids : Effects of Process Conditions on the Morphology and Particle Size of Precipitation Products. In *Chemical Engineering*, pp. 161. Princeton: Princeton University
18. Tom, J. W., Lim, G. B., Debenedetti, P. G., Prud'homme, R. K. 1993. Applications of supercritical fluids in the controlled release of drugs. :238-257
19. Debenedetti, P. G., Tom, J. W., Yeo, S. D., Lim, G. B. 1993. Application of supercritical fluids for the production of sustained delivery devices. *Journal of Controlled Release* 24:27-44
20. ASTM. 1992. Standard Guide for Supercritical Fluid Chromatography terms and relationships. Philadelphia: American Society for Testing and Materials
21. Smith, R. M. 1993. Nomenclature for supercritical fluid chromatography and extraction. *Pure & Applied Chemistry* 65:2397-2403
22. Aniedobe, N. E., Thies, M. C. 1997. Formation of cellulose acetate fibers by the rapid expansion of supercritical methanol solutions. *Macromolecules* 30:2792-2794
23. Ksibi, H., Subra, P., Garrabos, Y. 1995. Formation of fine powders of caffeine by RESS. *Advanced Powder Technology* 6:25-33

24. Alessi, P., Cortesi, A., Kikic, I., Foster, N. R., Macnaughton, S. J., et al. 1996. Particulate production of steroid drugs using supercritical fluid processing. *Industrial Engineering Chemical Research* 35:4718-4726
25. Weider, E., Knez, Z., Novak, Z. 1994. PGSS (Particle from gas saturated solutions)- A new process for powder generation. *3rd International Symposium of Supercritical fluids*
26. Hybertson, B. M., Repine, J. E., Beehler, C. J., Rutledge, K. S., Lagalante, A. F., et al. 1993. Pulmonary drug delivery of fine aerosol particles from supercritical fluids. *Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance & Effects in the Lung*. 6:275-286
27. Hybertson, B. M., Leff, J. A., Beehler, C. J., Barry, P. C., Repine, J. E. 1995. Effect of Vitamin E Deficiency and Supercritical Fluid Aerosolized Vitamin E Supplementation on Interleukin-1-Induced Oxidative Lung Injury in Rats. *Free Radical Biology & Medicine* 18:537-542
28. Frederiksen, L., Anton, K., Hoogevest, P. V., Keller, H. R., Leuenberger, H. 1997. Preparation of Liposomes Encapsulating Water-Soluble Compounds Using Supercritical Carbon Dioxide. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86:921-928
29. Dixon, D. J., Johnston, K. P. 1991. Molecular thermodynamics of solubilities in gas antisolvent crystallisation. *AIChE journal* 37:1441
30. Yeo, S. D., Lim, G. B., Debenedetti, P. G., Bernstein, H. 1993. Formation of microparticulate protein powders using a supercritical fluid antisolvent. *Biotechnology & Bioengineering* 41:341
31. Dixon, D. J., Johnston, K. P., Bodmeier, R. A. 1993. Polymeric materials formed from precipitation with a compressed fluid antisolvent. *A IChE Journal* 39:127
32. Yeo, S. D., Debenedetti, P. G., Radosz, M., Schmidt, H. W. 1993. Supercritical antisolvent (SAS) process for substituted aromatic polyamides : Phase equilibrium and morphology study. *Macromolecules* 26:6207
33. Steckel, H., Thies, J., Müller, B. W. 1997. Micronizing of steroids for pulmonary delivery by supercritical carbon dioxide. *International Journal of Pharmaceutics* 152:99-110
34. Bleich, J., Müller, W. 1996. Production of drug loaded microparticules by the use of supercritical gases with the aerosol solvent extraction system (ASES) process. *Journal of Microencapsulation* 13:131-139

35. Falk, R., Randolph, T. W., Meyer, J. D., Kelly, R. M., Manning, M. C. 1997. Controlled release of ionic compounds from poly(L-lactide) microspheres produced by precipitation with a compressed antisolvent. *Journal of Controlled Release* 44:77-85
36. Knutson, B. L., Debenedetti, P. G., Tom, J. T. 1996. Preparation of Microparticulates Using Supercritical Fluids. In *Microparticulate systems for the delivery of proteins and vaccines*, ed. S. C. a. H. Bernstein, pp. 89-125. New-York
37. Palakodaty, S., Hanna, M., York, P., Humphreys, G. 1997. An Experimental Method for the Determination of Solid Solubility in Pure and Modified Supercritical Carbon Dioxide. *16th Pharmaceutical Technology Conference, Athens*
38. York, P., Hanna, M. 1996. Particle Engineering by Supercritical Fluid Technologies for Powder Inhalation Drug Delivery. *Respiratory Drug Delivery* 5:231-239
39. Hickey, A. J. 1993. Characteristics influencing the effective administration of drugs as inhalation aerosols. *Chest* 103:657
40. Palakodaty, S., Hanna, M., York, P., Rudd, D., Pritchard, J. 1997. Particle Formation using Supercritical Fluids - A Novel Approach. *IChemE 1997 Jubilee Research Event*
41. Yu, L., Reutzel, S. M., Stephenson, G. A. 1998. Physical characterization of polymorphic drugs : an integrated characterization strategy. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1:118-127
42. Sencar-Bozic, P., Srcic, S., Knez, Z., Kerc, J. 1997. Improvement of nifedipine dissolution characteristics using supercritical CO₂. *International Journal of Pharmaceutics* 148:123-130
43. Phillips, E. M., Stella, V. J. 1993. Rapid expansion from supercritical solutions: Application to pharmaceutical processes. *International Journal of Pharmaceutics* 94:1-10
44. Langer, R. 1990. New methods of drug delivery. *Science* 279:1473
45. Rosen, H. B., Kohn, J., Leong, K., Langer, R. 1988. *Controlled release systems: Fabrication technology*. Boca Raton, Florida: CRC Press

46. Langer, R. S., Hsieh, D. S. T., Peil, A., Bawa, R., Rhine, W. 1981. Polymers for the controlled release of macromolecules: Kinetics, applications and external control. In *AIChE Symposium Series*, ed. K. Chandrasekaran. New-York: American Institute of Chemical Engineers
47. Fong, J. W. 1988. *Controlled release systems : Fabrication technology*. Boca Raton, Florida: CRC Press
48. Tom, J. 1993. Supercritical solutions: Particle formation experiments and integral equation calculations. In *Chemical Engineering*. Princeton, NJ: Princeton University
49. Muller, B. W., Fischer, W. 1989. Manufacture of sterile sustained-release drug formulations using liquified gas. W.Germany: 3,744,329
50. Winters, M. A., Knutson, B. L., Debenedetti, P. G., Sparks, H. G., Przybycien, T. M., et al. 1996. Precipitation of proteins in supercritical carbon dioxide. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 85:586-594
51. Lele, A. K., Shine, A. D. 1994. Effect of RESS dynamics on polymer morphology. *Industrial Engineering Chemical Research* 33:1476-1485
52. Hanna, M., Shekunov, B. Y., Palakodaty, S., York, P., Humphreys, G. 1997. Control of particle morphology using solution enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS). *AAPS Annual Meeting, Boston, Ma, USA*
53. Messer, D. C., Taylor, L. T., Moore, W. N., Weiser, W. E. 1993. Assessment of supercritical fluids for drug analysis. *Therapeutic Drug Monitoring* 15:581-587
54. Dean, J. R., Khundker, S. 1997. Extraction of pharmaceuticals using pressurised carbon dioxide. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 15:875-886
55. Bicchi, C., Rubiolo, P., Frattini, C., Sandra, P., David, F. 1991. Off-line Supercritical Fluid Extraction and Capillary Gas Chromatography of Pyrrolizidine Alkaloids in Senecio Species. *Journal of Natural Products* 54:941
56. Hedrick, J. L., Mulcahey, L. J., Taylor, L. T. 1992. Supercritical fluid extraction. *Mikrochim Acta* 108:115-132
57. Dean, J. R., Lowdon, J. 1993. Application of supercritical fluid extraction in the pharmaceutical industry : Supercritical fluid extraction of megestrol acetate from a tablet matrix. *Analyst* 118:747-751

58. Scalia, S., Roberto, G., Bonina, F. 1995. Determination of vitamin A, vitamin E, and their esters in tablet preparations using supercritical fluid extraction and HPLC. *Journal of pharmaceutical sciences* 84:433-436
59. Moore, W. N., Taylor, L. T. 1994. Analytical inverse supercritical fluid extraction of polar pharmaceutical compounds from cream and ointment matrices. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 12:1227-1232
60. Mulcahey, L. J., Taylor, L. T. 1992. Supercritical fluid extraction of active components in a drug formulation. *Analytical chemistry* 64:981-985
61. Edwardson, P. A. D., Gardner, R. S. 1990. Problems associated with the extraction and analysis of triamcinolone acetonide in dermatological patches. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 8:935-938
62. Ruchatz, F., Kleinebudde, P., Müller, B. W. 1997. Residual solvents in biodegradable microparticules. Influence of process parameters on the residual solvent in microparticules produced by the aerosol solvent extraction system (ASES) process. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86:101-105
63. Ramsey, E. D., Perkins, J. R., Games, D. E., Startin, J. R. 1989. Analysis of drug residues in tissue by combined SFE/SFC/MS. *Journal of chromatography* 464:353-364
64. Edder, P., Staub, C., Veuthey, J. L., Pierroz, I., Haerdi, W. 1994. Subcritical fluid extraction of opiates in hair of drug addicts. *Journal of chromatography* 658B:75-86
65. Karlsson, L., Jaegfeldt, H., Gere, D. 1994. Supercritical fluid extraction recovery studies of budesonide from blood plasma. *Analytica Chimica Acta* 287:35-40
66. Schneiderman, M. A., Sharma, A. K., Mahanama, K. R. R., Locke, D. C. 1988. Determination of vitamin K1 in powdered infant formulas using SFE and liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of assoc. of anal. chem.* 71:815-817
67. Heaton, D. M., Bartle, K. D., Rayner, C. M., Clifford, A. A. 1993. Application of supercritical fluid extraction and supercritical chromatography to the production of taxanes as anti-cancer drugs. *Journal of high resolution chromatography* 16:666-670
68. Morrison, J. F., Chesler, S. N., Yoo, W. J., Selavka, C. M. 1998. Matrix and Modifier Effects in the Supercritical Fluid Extraction of Cocaine and Benzoyllecgonine from Human Hair. *Analytical Chemistry* 70:163-172

69. Pipkin, W. 1990. Practical considerations for supercritical fluid extraction. *American Laboratory* 40Q
70. Toews, K., Schroll, R., Wai, C. M., Smart, N. G. 1995. PH-defining equilibrium between water and supercritical CO₂ - influence on SFE of organics and metal chelates. *Analytical chemistry* 67:4040-4043
71. Phelps, C. L., Smart, N. G., Wai, C. M. 1996. Past, present, and possible future applications of supercritical fluid extraction technology. *Journal of Chemical Education* 73:1163-1168
72. Kamat, S. V., Iwaskewycz, B., Beckman, E. J., Russell, A. J. 1993. Biocatalytic synthesis of acrylates in supercritical fluids: tuning enzyme activity by changing pressure. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 90:2940-2944
73. Subramaniam, B., Rajewski, R. A., Snavely, K. 1997. Pharmaceutical Processing with Supercritical Carbon dioxide. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86:885-890
74. Chester, T. L., Pinkston, J. D., Raynie, D. E. 1994. Supercritical Fluid Chromatography and Extraction. *Analytical Chemistry* 66:106R-130R
75. Chang, H. C., Taylor, L. T. 1990. Use of sulfur chemiluminescence detection after SFC. *Journal of Chromatography* 517:491-501
76. Oneill, M. P., Kruus, P., Burk, R. C. 1993. Solvatochromic parameters and solubilities in supercritical fluid systems. *Canadian journal of chemistry* 71:1834
77. Dean, J. R., Kane, M., Khundker, S., Dowle, C., Tranter, R. L., et al. 1995. Estimation and determination of steroid solubility in supercritical carbon dioxide. *Analyst* 120:2153-2157
78. Macnaughton, S. J., Kikic, I., Foster, N. R., Alessi, P., Cortesi, A., et al. 1996. Solubility of anti-inflammatory drugs in supercritical carbon dioxide. *Journal of Chemical Engineering* 41:1083-1086
79. Goldman, S., Gray, C. G., Li, W., Tomberli, B., Joslin, C. G. 1996. Predicting solubilities in supercritical fluids. *Journal of Physical Chemistry* 100:7246-7249
80. Battersby, P., Dean, J. R., Tomlinson, W. R., Hitchen, S. M. 1994. Predicting solubility in supercritical fluid extraction using a neutral network. *Analyst* 119:925-928

81. Yang, J., Griffiths, P. R. 1996. Prediction of the solubility in supercritical fluids based on supercritical fluid chromatography retention times. *Analytical Chemistry* 68:2353-2360
82. Prausnitz, J. M. 1965. Solubility of Solids in Dense Gases. *U.S. Nat. Bureau Std. Technical Note 316*
83. Peng, D. Y., Robinson, D. B. 1976. A new two-constant equation of state. *Ind. Eng. Chem. Fundam.* 15:59
84. Kwauk, X., Debenedetti, P. G. 1993. Mathematical Modeling of Aerosol Formation by Rapid Expansion of Supercritical Solutions in a Converging Nozzle. *Journal of Aerosol Sciences* 24:445-469
85. Reid, R. C., Prausnitz, J. M., Sherwood, T. K. 1977. *The Properties of Gases and Liquids*. New York: McGraw-Hill
86. Perry, R. H., Chilton, C. H. 1973. *Chemical Engineers' Handbook*. McGraw-Hill Chemical Engineering Series. New-York: McGraw-Hill
87. Co., M. 1983. *The Merck Index*. Chemicals, drugs and biologicals. Rahway, N.J., U.S.A.: Merck & Co., Inc.
88. Ltée, C. 1988. *Flow of fluids trough valves, fittings and pipe*. England: Crane Ltée
89. Stahl, E., Quirin, K.-W., Gerard, D. 1988. *Dense Gases for Extraction and Refining*. New-York: Springer
90. Choi, Y. H., Kim, J., Noh, M. J., Choi, E. S., Yoo, K. P. 1998. Effect of Functional Groups on the Solubilities of Coumarin Derivatives in Supercritical Carbon Dioxide. *Chromatographia* 47:93-97
91. Schmitt, W. J., Reid, R. C. 1986. Solubility of monofunctional organic solids in chemically diverse supercritical fluids. *Journal of Chemical Engineering* 31:204-212
92. Chrastil, J. 1982. Solubility of Solids and Liquids in Supercritical Gases. *Journal of Physical Chemistry* 86:3016
93. Wong, J. M., Johnston, K. P. 1986. Solubilization of Biomolecules in Carbon Dioxide Based Supercritical Fluids. *Biotechnology Progress* 2:29

ANNEXE

ANNEXE 1

Listage du programme de solubilité

' Macro Solubilité d'un soluté dans du CO2 supercritique

' Macro recorded 5/6/97 by Patrick Gosselin

,

,

Dim w1 As Double 'Acentric factor solvant

Dim TC1 As Double 'Température critique solvant(Kelvin)

Dim PC1 As Double 'Pression critique solvant(Pascal)

Dim NitT As Integer 'Nombre d'iteration de la boucle Température

Dim NitP As Integer 'Nombre d'iteration de la boucle Pression

Dim J As Integer 'Iteration de la boucle Température

Dim K As Integer 'Iteration de la boucle Pression

Dim w2 As Double 'Acentric factor soluté

Dim TC2 As Double 'Température critique soluté(Kelvin)

Dim Tb2 As Double 'Température critique soluté(Kelvin)

Dim PC2 As Double 'Pression critique soluté(Pascal)

Dim V2S As Double 'Volume molaire du soluté(m3/mol)

Dim R As Double 'Constante des gaz (Pa.m3/mol.K)

Dim P As Double 'Pression d'opération(Pa)

Dim T As Double 'Température d'opération(K)

Dim y1 As Double 'Fraction molaire du solvant

Dim y2 As Double 'Solubilité à l'équilibre(mole soluté/mole total)

Dim alpha1 As Double

Dim alpha2 As Double

Dim a1 As Double 'Coefficient equation d'état Peng-Robinson

Dim a2 As Double 'Coefficient equation d'état Peng-Robinson

Dim b1 As Double 'Coefficient equation d'état Peng-Robinson

Dim b2 As Double 'Coefficient equation d'état Peng-Robinson

Dim dij As Double 'Binary interaction parameter

Dim PV2 As Double 'Pression vapeur du soluté(Pa)

Dim BBB As Double 'Coefficient pression vapeur du soluté

Dim alphac As Double 'Coefficient pression vapeur du soluté

Dim aalpha As Double

Dim A As Double 'Coefficient equation fugacité et facteur de compressibilité

Dim B As Double 'Coefficient equation fugacité et facteur de compressibilité

Dim bP As Double 'Coefficient equation cubique facteur de compressibilité

Dim cP As Double 'Coefficient equation cubique facteur de compressibilité

Dim dP As Double 'Coefficient equation cubique facteur de compressibilité

Dim pP As Double 'Coefficient equation cubique resolution

Dim qP As Double 'Coefficient equation cubique resolution

Dim RP As Double 'Coefficient equation cubique resolution

Dim AAP As Double 'Coefficient equation cubique resolution

Dim BBP As Double 'Coefficient equation cubique resolution

Dim z As Double 'Facteur de compressibilité
 Dim z2 As Double 'Facteur de compressibilité
 Dim y2n As Double 'Solubilité à l'équilibre(mole soluté/mole total)
 Dim q1 As Double 'Coefficient equation de fugacité
 Dim q2 As Double 'Coefficient equation de fugacité
 Dim q3 As Double 'Coefficient equation de fugacité
 Dim q4 As Double 'Coefficient equation de fugacité
 Dim q5 As Double 'Coefficient equation de fugacité
 Dim q6 As Double 'Coefficient equation de fugacité
 Dim phi2 As Double 'Fugacité du soluté à l'équilibre
 Dim DIFF As Double 'Condition de convergence de la solubilité

'1=solvant(CO2) et 2= soluté

Sub Solubilite()

w1 = 0.225

TC1 = 304.25

PC1 = 7380000

dij = 0.1 'binary interaction coefficient

Tb2 = Worksheets("Sheet1").Cells(2, 1)

TC2 = Worksheets("Sheet1").Cells(2, 2)

PC2 = Worksheets("Sheet1").Cells(2, 3)

V2S = Worksheets("Sheet1").Cells(2, 4)

w2 = ((3 / (7 * (TC2 / Tb2 - 1))) * (Log(PC2 / 101325) / 2.3)) - 1

R = 8.314

y1 = 1

y2 = 0

alpha1 = 0.37464 + 1.54226 * w1 - 0.26992 * w1 ^ 2

alpha2 = 0.37464 + 1.54226 * w2 - 0.26992 * w2 ^ 2

b1 = 0.0778 * R * TC1 / PC1

b2 = 0.0778 * R * TC2 / PC2

NitT = 20

T = 288

For J = 1 To NitT 'Boucle de convergence de température

Worksheets("Sheet1").Cells(J + 4, 1) = T

a1 = ((0.45724 * R ^ 2 * TC1 ^ 2) * (1 + alpha1 * (1 - (T / TC1) ^ 0.5)) ^ 2) /

PC1

a2 = ((0.45724 * R ^ 2 * TC2 ^ 2) * (1 + alpha2 * (1 - (T / TC2) ^ 0.5)) ^ 2) /

PC2

```

alphac = 5.808 + 4.93 * w2
BBB = (36 * TC2 / T) - 35 - ((T / TC2) ^ 6) + 42 * Log(T / TC2)
PV2 = PC2 / (10 ^ (0.118 * BBB - 7 / 2.3 * Log(T / TC2) + (alphac - 7) *
(0.0364 * BBB - (Log(T / TC2)) / 2.3)))

```

```
P = PC1
```

```
NitP = 5
```

```
P = 7380000
```

```
For K = 1 To NitP 'Boucle de convergence de pression
```

```
DIFF = 1
```

```
While DIFF > 0.0001 'Boucle de convergence de solubilité
```

```
y1 = 1 - y2
```

```
aalpha = (a1 * y1 ^ 2 + a2 * y2 ^ 2 + 2 * y1 * y2 * (1 - dij)) * (a1 * a2) ^
```

```
(0.5))
```

```
A = aalpha * P / ((R * T) ^ 2)
```

```
B = (y1 * b1 + y2 * b2) * P / (R * T)
```

```
bP = -(1 - B)
```

```
cP = A - 3 * B ^ 2 - 2 * B
```

```
dP = -(A * B - B ^ 2 - B ^ 3)
```

```
pP = (1 / 3) * (3 * cP - bP ^ 2)
```

```
qP = (1 / 27) * (2 * bP ^ 3 - 9 * bP * cP + 27 * dP)
```

```
RP = (qP ^ 2) / 4 + (pP ^ 3) / 27
```

```
If RP > 0 Then
```

```
    AAP = -(qP / 2) + RP ^ 0.5
```

```
    If AAP > 0 Then
```

```
        AAP = AAP ^ (1 / 3)
```

```
    Else
```

```
        AAP = -((-AAP) ^ (1 / 3))
```

```
    End If
```

```
    BBP = (-qP / 2) - RP ^ 0.5
```

```
    If BBP > 0 Then
```

```
        BBP = BBP ^ (1 / 3)
```

```
    Else
```

```
        BBP = -((-BBP) ^ (1 / 3))
```

```
    End If
```

```
    z = AAP + BBP - bP / 3
```

```
ElseIf (RP = 0) Then
```

```
    AAP = (-qP / 2) ^ (1 / 3)
```

```
    z = 2 * AAP - bP / 3
```

```
    z2 = -AAP - bP / 3
```

```
    Worksheets("Sheet1").Cells(1, 5) = "deux racines"
```

```
Else  
Worksheets("Sheet1").Cells(1, 5) = "Ha non"  
End If
```

```
q1 = (b2 / (b1 * y1 + b2 * y2)) * (z - 1)  
q2 = Log(z - B)  
q3 = A / (2.828 * B)  
q4 = b2 / (b1 * y1 + b2 * y2)  
q5 = (2 / aalpha) * (y1 * (1 - dij) * (a1 * a2) ^ (0.5) + y2 * a2)  
q6 = Log((z + 2.414 * B) / (z - 0.414 * B))  
phi2 = Exp(q1 - q2 + q3 * (q4 - q5) * q6)  
y2n = (PV2 / (P * phi2)) * Exp(V2S * P / (R * T))
```

```
DIFF = (y2n - y2) / y2n
```

```
y2 = y2n
```

```
Wend
```

```
Worksheets("Sheet1").Cells(J + 4, K + 1) = y2  
P = P + 5000000
```

```
Next K  
T = T + 4  
Next J
```

```
End Sub
```