HAL
open science

Etude de la cristallisation d'une nouvelle molécule à efficacité cardiotonique dans un mélange liquide ionique-eau

Jacqueline Resende de Azevedo, Jean-jacques Letourneau, Fabienne Espitalier, Maria-Inês Ré

To cite this version:

Jacqueline Resende de Azevedo, Jean-jacques Letourneau, Fabienne Espitalier, Maria-Inês Ré. Etude de la cristallisation d'une nouvelle molécule à efficacité cardiotonique dans un mélange liquide ionique-eau. CRISTAL 7 -7ème édition du colloque Cristallisation et précipitation industrielles, May 2013, Albi, France. Art. 31-9 p. hal-01768684

HAL Id: hal-01768684

https://hal.science/hal-01768684v1

Submitted on 6 Sep 2018

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

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

Etude de la cristallisation d'une nouvelle molécule à efficacité cardiotonique dans un mélange liquide ionique - eau

Resende de Azevedo Jacqueline*, Letourneau Jean-Jacques, Espitalier Fabienne*, Ré Maria Inês
Université de Toulouse, Mines Albi, CNRS, Centre RAPSODEE,
Campus Jarlard, F-81013 Albi CT cedex 09, France.

Résumé

Une nouvelle molécule ayant haute activité biologique (LASSBio-294) présente une biodisponibilité limitée en raison de ses faibles solubilité et vitesse de dissolution en phase aqueuse. La cristallisation par effet antisolvant a été utilisée comme une technique d'obtention de cristaux plus petits de cette molécule en vue d'améliorer sa biodisponibilité. Des liquides ioniques (LIs) dérivés du cation imidazolium ont été utilisés comme solvant alternatif pour cette molécule. La solubilité a été mesurée dans 5 LIs, dans l'eau et dans des mélanges eau/LI. Dans l'eau pure la solubilité est très faible (1 à 2 ppm). En revanche, dans certains LIs, elle est supérieure à 200 mg/g solution. Les résultats de solubilité dans des mélanges eau/LI ont permis de choisi le rapport eau/LI pour l'obtention d'un bon rendement théorique en solide. La recristallisation a été réalisée avec le 1-éthyl-3-méthylimidazolium méthyl phosphonate [emim][(MeO)(H)PO_2] comme solvant et l'eau comme antisolvant. Des essais préliminaires de cristallisation ont été réalisés avec deux rapports eau/LI. Les solides formés ont été caractérisés par granulomètrie laser, microscopie électronique à balayage, diffractométrie de rayons X et calorimétrie différentielle à balayage. Il a été montré que la sursaturation joue un rôle important dans la diminution de taille des particules.

Mots-clés : liquide ionique, cristallisation, solubilité.

1. Introduction

Le 3,4-methylenedioxybenzoyl-2-thienylhydrazone (LASSBio-294) est une molécule pharmaceutique synthétisée à partir du safrole, un produit naturel obtenu à partir d'huile de Sassafras (*Ocotea pretiosa and Piper hispidinervum*) (Gonzalez-Serratos et al, 2001). Cette molécule présente des caractéristiques thérapeutiques intéressantes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque et la prévention de l'infarctus du myocarde (Costa et al, 2010). Malgré son potentiel thérapeutique, elle présente une efficacité limitée notamment de part sa faible solubilité dans les milieux aqueux. Une amélioration de sa biodisponibilité peut avoir pour conséquence de réduire et d'optimiser considérablement la dose de médicament à administrer ou éventuellement de permettre de changer de voie d'administration : passage d'une voie injectable à une voie orale.

Plusieurs techniques sont communément utilisées pour améliorer la biodisponibilité, telles que la réduction de taille de particules (Zhang et al, 2009 ; Viçosa et al, 2012). Parmi celles-ci on peut citer la cristallisation par effet antisolvant. C'est une technique prometteuse pour préparer des cristaux de petites tailles. Une limitation associée à cette technologie est que la molécule doit être soluble dans au moins un solvant. LASSBio-294 est faiblement soluble dans les solvants organiques classiques tels que l'éthanol. L'utilisation de solvants alternatifs pour une recristallisation par effet antisolvant est donc une obligation pour cette molécule.

Les liquides ioniques (LIs), sels fondus à la température ambiante et formés par un cation organique complexé avec un anion organique ou inorganique, sont décrits comme de bons solvants pour des molécules pharmaceutiques (Mizuuchi et al, 2008 ; Smith et al, 2011 ; Manic et Najdanovic-Visak, 2012). Dans la littérature, il existe quelques travaux sur la solubilité de molécules d'intérêt pharmaceutique et sur la cristallisation utilisant des LIs comme solvant (Kroon et al, 2008 ; Viçosa et al, 2012). Nous avons

* Auteur/s à qui la correspondance devrait être adressée : jresende@mines-albi.fr

donc choisi des LIs comme solvant alternatif et l'eau comme antisolvant. Dans ce travail, une étude de solubilité de la molécule dans différents liquides ioniques et mélange liquide ionique/eau et des essais préliminaires de cristallisation sont présentés. Des LIs basés sur le cation imidazolium complexé avec différents anions ont testés. Les solides obtenus ont été caractérisés et comparés avec le solide initial.

2. Matériels et méthodes

2.1 Produits

La molécule pharmaceutique étudiée, LASSBio-294 ($C_{13}H_{10}N_2O_3S$), est en cours de développement industriel par la société Cristália Ltda (Itapira, SP, Brésil). Elle se présente sous forme d'un solide légèrement jaune qui présente une masse molaire de 274,3 g/mol et pureté de 99,6%. Les liquides ioniques utilisés (Solvionic, Toulouse, France) sont : 1-éthyl-3-méthylimidazolium méthyl phosphonate [emim][(MeO)(H)PO_2] (>98%), 1-éthyl-3-méthyl-imidazolium éthyl phosphonate [emim][(EtO)(H)PO_2] (>98%), 1-éthyl-3-méthyl-imidazolium acétate [emim][CH_3OO] (98%), 1,3-diméthyl-imidazolium méthyl phosphonate [dmim][(MeO)(H)PO_2] (>98%), 1-butyl-3-méthylimidazolium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide [bmim][NTf_2] (99%), 1-butyl-3-méthylimidazolium acetate [bmin][CH_3OO] (98%), 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate [emim][BF_4] (99%). L'acétonitrile pour les analyses HPLC a une pureté minimum de 99,9% (Scharlau Chemie, Barcelone, Espagne). L'eau est de l'eau ultrapure (système Milli-Q de purification d'eau, Purelab classique MK2 DI, Elga, Royaume-Uni). Tous les autres produits chimiques sont de qualité analytique.

2.2 Détermination de la concentration du LASSBio-294 en solution

La molécule en solution est dosée par HPLC (chromatographe Agilent, Modèle 1100 séries, équipé d'un détecteur UV-Vis). La colonne Xterra RP18 5 µm (3,9 mm x 150 mm) est maintenue à température ambiante. La phase mobile est constituée d'un mélange de 50% d'acétonitrile et 50% d'eau. Le débit est de 0,8 $mL.min^{-1}$, la longueur d'onde de 318 nm et le volume d'injection de 20 µL.

2.3 Etude de solubilité

La solubilité du LASSBio-294 dans les différents LIs, dans l'eau et dans des mélanges eau/LIs à différentes températures (15, 25 et 35°C) est déterminée selon le mode opératoire suivant. Des solutions agitées, contenant un excès de solide, sont maintenues dans un bain à une température contrôlée et pression atmosphérique. Après 72h, les suspensions sont centrifugées pendant 15 minutes à 4000 tours/min. Le surnageant prélevé est dilué avec un mélange de 60% et d'acétonitrile et 40% d'eau (m/m). Les solutions sont filtrées (GHP Acrodisc, taille des pores 0,2 µm, Millipore, Bedford, MA, États-Unis) et analysées par HPLC pour évaluer les quantités de soluté dissous.

2.4 Cristallisation

Les essais de recristallisation sont réalisée avec le 1-éthyl-3-méthylimidazolium méthyl phosphonate [emim][(MeO)(H)PO_2] comme solvant et l'eau comme antisolvant

Pour la recristallisation, le solide est initialement solubilisé dans un LI choisi après l 'étude de solubilité (30 ± 0,5°C, 159 mg LASSBio-294/g solution). Le mélange de la solution (LI+LASSBio-294) et l'antisolvant (l'eau) est effectué dans un pré-mélangeur type Roughton dont la fabrication a été basé sur des travaux de la littérature (Lindenberg et al, 2008 ; Lindenberg et al, 2009). Chaque solution est introduite dans le pré-mélangeur par des pompes péristaltiques (Watson Marlow 520U/solution et 505S/eau, Falmouth, England). La suspension est ensuite coulée dans une cuve agitée de 200 ml. Des essais ont été réalisés avec des rapports massique eau/LI. Les cristaux formés sont filtrés, lavés avec de l'eau et séchés dans une étuve à 200 mbar à 50 ± 1°C pendant 24h. Après séchage, les solides sont caractérisés par granulométrie laser, microscopie électronique à balayage, diffractométrie de rayons X et calorimétrie différentielle à balayage. La distribution de taille du solide humide et la concentration sont aussi analysés au cours du temps. Le solide humide est issu du gâteau après lavage. La concentration en soluté est déterminée par HPLC. Les échantillons sont dilués avec un mélange de 60% d'acétonitrile et 40% d'eau (m/m).

2.5 Caractérisation des solides

Les méthodes utilisées pour la caractérisation du solide sous sa forme initiale et recristallisée sont présentées.

2.5.1 Taille de particule

Les distributions de taille de particules du solide humide ou sec sont déterminées en utilisant un granulomètre laser (MasterSizer 3000 laser, Malvern Instruments, Royaume-Uni). Les échantillons sont dispersés dans l'eau jusqu'à l'obtention d'une bonne obscuration.

2.5.4 Microscopie électronique à balayage (MEB)

Le faciès des cristaux est observé au microscope électronique à balayage (XL30 ESEM-FEG, Philips) avec une tension d'accélération du faisceau de 20 kV. Les échantillons sont fixés sur un support à l'aide d'un adhésif double face et revêtu de platine par pulvérisation (SC7640, Polaron) avant les analyses.

2.5.3 Diffractométrie de rayons X (DRX)

Les analyses DRX sont réalisées en vue de comparer la cristallinité du solide avant et après recristallisation. Les mesures sont faites avec un rayonnement CuKα à une vitesse de balayage de 0,018517°/s de 8 à 40° en appliquant 45 kV et 40 mA (Philips X'Pert).

2.5.2 Calorimétrie Différentielle à Balayage (DSC)

La DSC est utilisée déterminer l'enthalpie (ΔH_f) et la température de fusion (T_f) du solide avant et après recristallisation. Les mesures sont effectuées en utilisant un analyseur thermique DSC Q200 (TA Instruments, France). Les échantillons (≈ 2 mg) sont analysés à une vitesse de chauffage de 10°C.min^{-1} sous atmosphère d'azote (50 mL.min^{-1}) dans une plage de températures allant de 10 à 220 °C.

3. Résultats et discussion

3.1 Etude de solubilité

Les résultats de solubilité du solide dans différents liquides ioniques sont présentés dans le Tableau 1. Chaque résultat présente la moyenne de la concentration déterminée par HPLC pour au moins deux essais identiques. Dans certains cas, la concentration d'équilibre n'a pas pu être déterminée en raison de la formation d'un gel à forte concentration en solide. Les résultats montrent que le solide initial présente des solubilités différentes en fonction des LIs.

Le succès de la dissolution d'un solide dans un solvant dépend de la capacité du solvant à interagir avec le solide pour former des liaisons plus stables que les liaisons soluté-soluté et solvant-solvant. Dans la littérature, des hypothèses pour expliquer la solubilisation des molécules dans LIs sont encore peu explorées. Des interactions comme des liaisons hydrogène, les forces de van der Waals et les interactions π-π entre les groupes imidazolium du LI et la molécule sont décrites (Holbrey et al., 2003; Mizuuchi et al., 2008, Smith et al., 2011). Les valeurs de solubilité obtenues dans le [emim][(MeO)(H)PO_2], [emim][(EtO)(H)PO_2], [emim][CH_3OO] et [dmim][(MeO)(H)PO_2] suggèrent l'existence d'interactions favorables soluté-solvant.

Table 1. Solubilité du LASSBio-294 dans différents LIs à 25°C.

LI	Concentration (mg/g $_{solution}$)
[emim][(MeO)(H)PO_2]	254 ± 2
[emim][(EtO)(H)PO_2]	474 ± 3
[emim][CH_3OO]	457 ± 5
[dmim][(MeO)(H)PO_2]	367 ± 2
[bmim][CH_3OO]	473 ± 6
[bmim][NTf_2]	Insoluble
[bmim][BF_4]	Insoluble

À partir des données de solubilité dans les LIs purs à 25°C, [emim][(MeO)(H)PO_2], [emim][(EtO)(H)PO_2] et [emim][CH_3OO] ont été choisis pour évaluer l'influence de la température sur cette solubilité. Les résultats (Tableau 2) indiquent que la solubilité dans les LIs purs augmente en fonction de la température. L'augmentation de la température peut augmenter le mouvement moléculaire thermique du système, ce qui entraîne une augmentation de la solubilité. De plus, la viscosité du LI peut être diminuée avec l'augmentation de la température, ce qui peut favoriser la diffusion du solide dans le milieu, et donc sa vitesse dissolution (Hasse et al., 2009). La solubilité mesurée dans l'eau pour des températures de 15, 25 et 35°C est inférieure à 5 ppm. La technique de détermination de la concentration ne permet pas d'avoir une précision suffisante pour voir une évolution en fonction de la température.

Table 2. Solubilité du LASSBio-294 dans les LIs à différentes températures.

Température	[emim][(MeO)(H)PO_2]	[emim][(EtO)(H)PO_2]	[emim][CH_3OO]
15°C	233 ± 2	475 ± 1	437 ± 8
25°C	254 ± 2	474 ± 3	457 ± 5
35°C	302 ± 1	> 508,52 ± 8*	> 641 ± 1*

*Les solutions ont été sous-saturées.

Dans des mélanges eau/[emim][(MeO)(H)PO_2], eau/[emim][(EtO)(H)PO_2] et eau/[emim][CH_3OO] pour des fractions massiques eau/LI entre comprises 0 et 1 à 25 ± 0,5 °C, la solubilité diminue fortement quand l'eau est ajoutée au mélange (Figure 1). Ces données confirment que la cristallisation par effet antisolvant du LASSBio-294 solubilisé dans LIs, en utilisant l'eau comme antisolvant, est possible et intéressante.

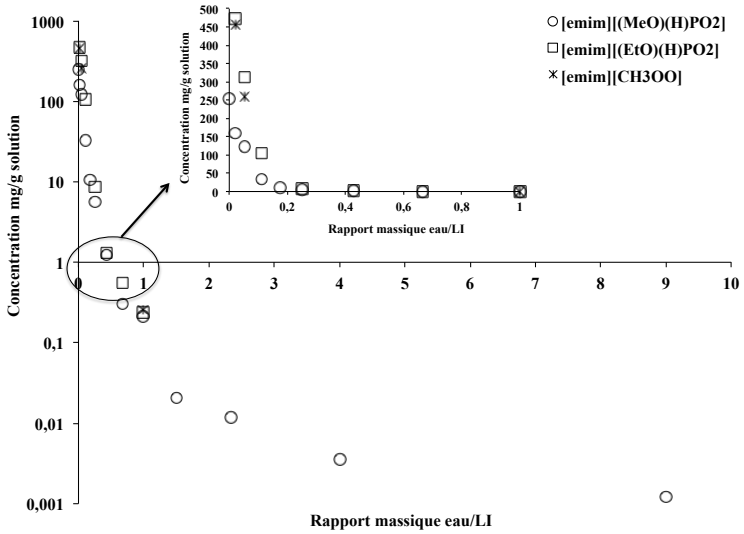

Figure 1. Solubilité du LASSBio-294 à 25°C ± 0,5 °C en fonction de rapport massique eau/LI.

L'influence de la température sur la solubilité du LASSBio-294 a été observé aussi a partir des résultats obtenus dans des mélanges eau/[emim][(MeO)(H)PO_2], eau/[emim][(EtO)(H)PO_2] et eau/[emim][CH_3OO] (Tableau 3).

Table 3. Solubilité du LASSBio-294 dans les mélanges eau/LI à différentes températures.

		Concentration mg/g solution		
Température	Rapport massique eau/LI	Eau/[emim][(MeO)(H)PO_2]	Eau/[emim][(EtO)(H)PO_2]	Eau/[emim][CH_3OO]
15°C	1,000	0,172 ± 0,040	0,280 ± 0,080	0,226 ± 0,010
	0,053	62 ± 1	264 ± 1	217 ± 3
25°C	1,000	0,211 ± 0,010	0,243 ± 0,010	0,254 ± 0,020
	0,053	85 ± 1	314 ± 5	258 ± 6
35°C	1,000	0,253 ± 0,030	0,377 ± 0,050	0,256 ± 0,010
	0,053	122 ± 1	318 ± 3	312 ± 1

3.2 Cristallisation

Concentration et taille. La cristallisation par effet antisolvant est appliquée dans ce travail comme une alternative pour réduire la taille de cristaux et améliorer la solubilité du LASSBio-294. Le choix des conditions opératoires (concentration, rapport solvant/antisolvant, température) propices à la formation rapide des cristaux et au contrôle de la croissance/agglomération est un défi à l'obtention d'une bonne dispersion de cristaux. Dans ce travail, trois essais préliminaires ont été réalisés avec différents rapports eau/LI. Les essais 1 et 2 ont des rapports de sursaturations maximal* très proches (≈500). En revanche, l'essai 3 a été réalisé avec un rapport de sursaturation maximal environ 26 fois plus élevé (≈14000). La Figure 2 montre l'évolution de la concentration et de la distribution de taille au cours du temps pour l'essai 2 dans la cuve agitée. La concentration diminue en deux temps. Elle diminue rapidement durant les 20 premières minutes puis se stabilise au delà de 40 min pour atteindre l'équilibre. La distribution de taille se stabilise aussi après 20 minutes. Le Tableau 4 montre les diamètres moyen en volume $D_{4,3}$ et en surface $D_{3,2}$ du solide, sec et humide, sous sa forme initiale et recristallisée (Essais 1, 2 et 3) pour différents rapports massiques eau/LI. Il est visible que l'augmentation du rapport massique d'eau et, par conséquent, l'augmentation de la sursaturation permet de réduire la taille des cristaux formés. L'augmentation de la masse d'antisolvant (Essai 3) réduit la solubilité et augmente la sursaturation, ce qui augmente le taux de nucléation et, par conséquent, réduit la taille de particule (Zhang et al, 2006 ; Zhang et al, 2007 ; Dalvi, Dave, 2010). Les résultats obtenus avec les solides secs suggèrent que le séchage favorise l'agrégation des cristaux formés (Figures 3 et 4).

Faciès. Les cristaux de LASSBio-294 sous sa forme initiale présentent une forme allongée (Figure 4). Les images des cristaux des essais 1 et 2 confirment la présence d'agglomérats de petits cristaux. Pour l'essai 3, il est possible d'observer que les cristaux sont vraisemblablement plus petits que ceux du solide initial.

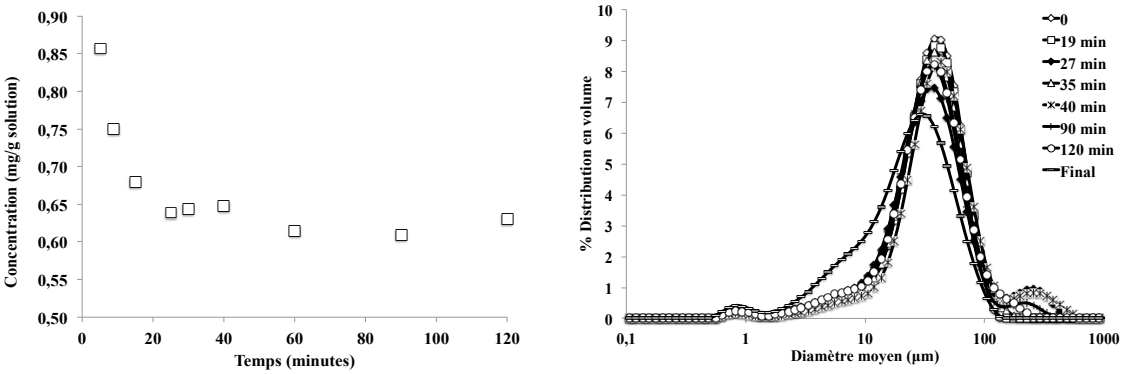

Figure 2. Concentration et distribution de taille du solide humide au cours du temps pour l'essai 2.

Table 4. Diamètre moyen en volume $D_{4,3}$ *et en surface* $D_{3,2}$ *du solide, respectivement sec et humide, sous sa forme initiale et recristallisée (Essais 1, 2 et 3) pour différents rapports massiques eau/LI.*

Produits	Rapport eau/LI	Cristaux	$D_{4,3}$ (µm)	$D_{3,2}$(µm)	Span
Solide initial	-	Sec	57,9	29,5	2,2
1	0,62	Humide	22,1	9,4	1,6
		Sec	47,8	17,8	2,4
2	0,78	Humide	28,8	10,6	2,2
		Sec	110,0	16,3	5,4

* *La sursaturation maximale est calculée en supposant que le solide ne cristallise pas après mélange des deux solutions.*

3	2,50	Humide	8,5	4,8	1,5
		Sec	23,1	8,1	3,7

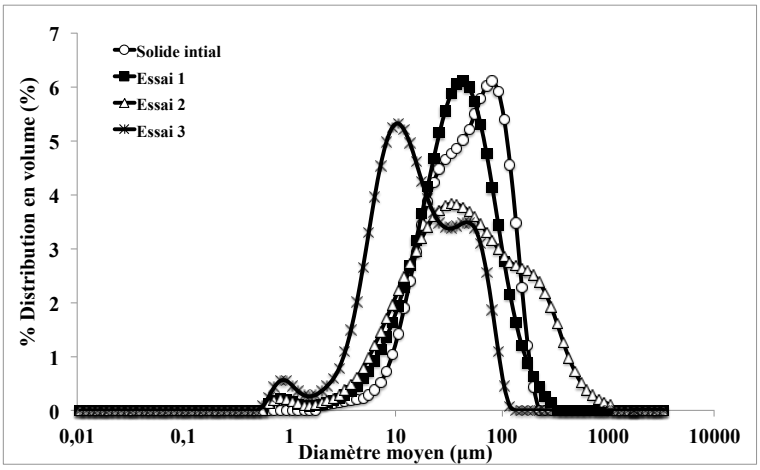

Figure 3. Distribution de taille en volume (%) pour les solides secs (initial et recristallisé) (Essais 1, 2 et 3).

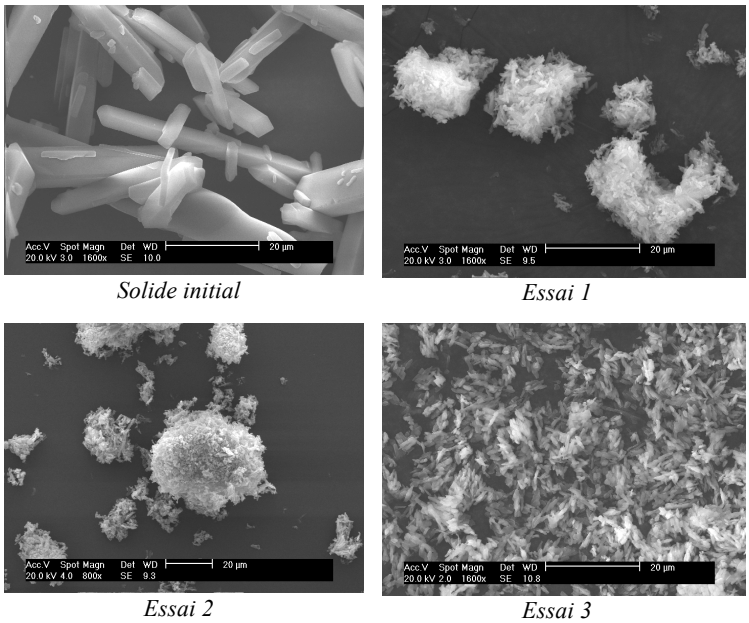

Figure 4. Images MEB du solide initial et recristallisé (Essais 1, 2 et 3).

Structure cristalline. Les résultats des diffractogrammes RX sont montrés dans la Figure 5. Les pics à [10.50, 14.30, 19.60, 21.20, 23.34, 24.60, 25.09 et 26.70° en 2θ], indiquent que le LASSBio-294 est un produit cristallin soit dans sa forme originale soit recristallisée. Les différences des intensités trouvées pour les pics à 24.60 et 25.09° peuvent être liées à une différence d'orientation des cristaux.

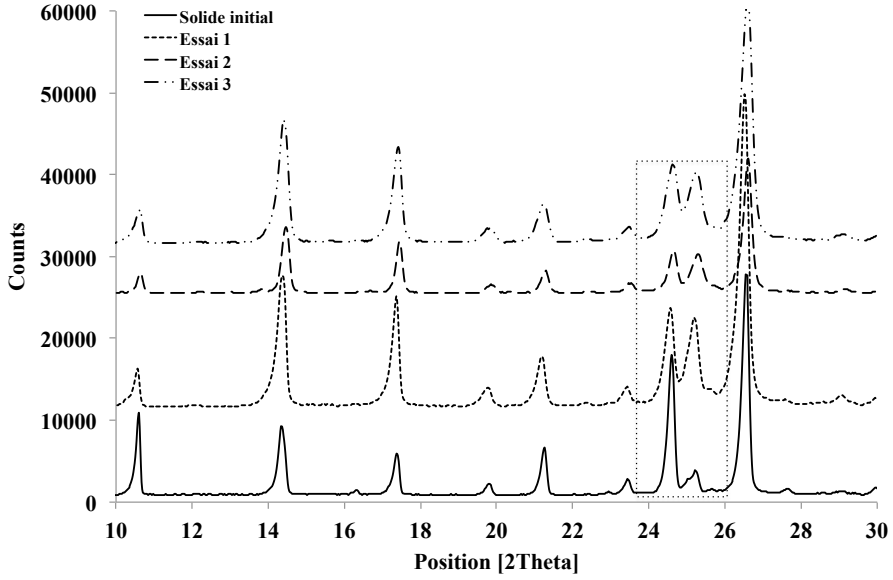

Figure 5. Diffractogrammes du LASSBio-294 sous la forme originale et recristallisé.

Analyses DSC. La température et l'enthalpie de fusion du solide initial et recristallisé sont similaires (Tableau 5). De légères différences sont observées pour l'enthalpie de fusion. Elles peuvent être liée à la pureté et/ou la taille des cristaux obtenus.

Table 5. Enthalpie ΔH_f et température de fusion T_f

Essai	T_f(°C)	ΔH_f (J/g)
Solide initial	205,9	122,9
1	205,6	115,5
2	204,9	115,6
3	206,2	127,9

4. Conclusion

Les liquides ioniques s'avèrent comme des bons solvants pour LASSBio-294. Des interactions telles que les liaisons hydrogènes, les forces de van der Waals et interactions π-π entre soluté-solvant ont été proposées pour expliquer les résultats. Dans ce travail, nous avons montré la faisabilité de recristalliser ce solide par effet anti-solvant et pré-mélangeur, en utilisant le [emim][(MeO)(H)PO_2] comme solvant. Les particules formées sont plus petites que les particules composant le solide initial pour un rapport de sursaturation élevé et le solide est cristallin. Les prochaines étapes consistent à optimiser le procédé pour obtenir des petits cristaux avec une distribution de taille plus homogène (mode de mélange des deux solutions, type de pompe). Une méthode de quantification du liquide ionique dans le solide est en cours de mise au point.

Références

Costa DG, Silva JS, Kummerle AE, Sudo RT, Landgraf SS, Caruso-Neves C, Fraga CAM, Barreiro EJL, Zapata-Sudo G. Am., 2010, J. Hypertens., 23:1220-1227

Dalvi SV, Dave RN., 2010, Int. J. Pharm., 3; 387(1-2):172-179

Gonzalez-Serratos H, Chang R, Pereira EFR, Castro NG, Aracava Y, Melo PA, et al., 2001, J Pharmacol Exp Ther., 299(2), 558-66

Hasse B, Lehmann J, Assenbaum D, Wasserscheid P, Leipertz A, Fröba AP., 2009. J. Chem. Eng. Data., 54(9):2576-83

Holbrey JD, Reichert WM, Nieuwenhuyen M, Sheppard O, Hardacre C, Rogers RD., 2003, Chem. Commun., 4:476-477

Kroon MC, Toussaint VA, Shariati A, Florusse LJ, van Spronsen J, Witkamp G, et al., 2008, Green Chem.,10(3):333

Le Y, Ji H, Chen J, Shen Z, Yun J, Pu M, 2009, Int. J. Pharm., 3; 370(1-2):175-180

Lindenberg C, Schöll J, Vicum L, Mazzotti M, Brozio J., 2008, Chem. Eng. Sci., 63, 4135-49

Lindenberg C., 2009. PhD Thesis, Swiss Federakl Institute of Technology Zurich, Switzerland
Manic MS, Najdanovic-Visak V, 2012, J. Chem. Thermodyn., 44(1):102-6
Mizuuchi H, Jaitely V, Murdan S, Florence AT., 2008, Eur. J. Pharm. Sci., 33(4-5):326–31
Smith KB, Bridson RH, Leeke GA, 2011, J. Chem. Eng. Data., 12; 56(5):2039–43
Viçosa A, Letourneau JJ, Espitalier F, Ré MI., 2012, J. Cryst. Growth.; 342 :80-87
Zhang H,Wang J, Zhang Z, Le Y, Shen Z, Chen J., 2009, Int. J. Pharm., 374, 106-113
Zhang J, Shen Z, Zhong J, Hu T, Chen J, Ma Z, et al., 2006, Int. J. Pharm., 10; 323(1-2):153-160
Zhao H, Wang J, Wang Q, Chen J, Yun J., 2007, Ind. Eng. Chem. Res., 11; 46(24):8229-35

Remerciements

Les auteurs remercient le Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq/Brésil) pour le soutien financier du travail de thèse de doctorat (JR Azevedo) dans le Centre de recherche RAPSODEE (EMAC, Albi, France) et Cristália Ltda (Brésil) fournisseur de la molécule LASSBio-294.

Crystallization study of a new cardiotonic drug in an ionic liquid–water mixture

Resende de Azevedo Jacqueline*, Letourneau Jean-Jacques, Espitalier Fabienne*, Ré Maria Inês
Université de Toulouse, Mines Albi, CNRS, Centre RAPSODEE,
Campus Jarlard, F-81013 Albi CT cedex 09, France.

Abstract

A new molecule with high biological activity (LASSBio-294) has limited bioavailability due to its low solubility and dissolution rate in aqueous phase. Antisolvent crystallization has been used as a technique for obtaining small crystals of this molecule to improve its bioavailability. Ionic liquids (ILs) derived from imidazolium cation were used as alternative solvent for this drug. The solubility was measured in 5 ILs, in water and in water/IL mixtures. In pure water the solubility is very low (1-2 ppm). However, in some ILs, it is greater than 200 mg/g solution. The results of solubility in water/IL mixtures permit to choose a water/IL ratio in order to obtain a good solid theoretical yield. Recrystallization was performed with 1-ethyl-3-methylimidazolium methyl phosphonate [emim][(MeO)(H)PO_2] as solvent and water as antisolvent. Preliminary tests of crystallization were performed with two water/LI ratios. The solids formed were characterized by laser granulometry, scanning electron microscopy, X-ray diffraction and differential scanning calorimetry. It has been shown that supersaturation plays an important role in decreasing particle size.

Keywords: ionic liquid, crystallization, solubility.

*e-mail: fabienne.espitalier@enstimac.fr

* Authors(s) to whom the correspondence should be sent: jresende@mines-albi.fr