



HAL
open science

La génération de solides divisés par voie supercritique : principes de base, considérations sur l'état d'avancement des recherches

Élisabeth Rodier, Jean-jacques Letourneau, Jacques Fages

► To cite this version:

Élisabeth Rodier, Jean-jacques Letourneau, Jacques Fages. La génération de solides divisés par voie supercritique : principes de base, considérations sur l'état d'avancement des recherches. 12èmes Journées de Formulation, Dec 2007, Compiègne, France. p.90-105. hal-01769847

HAL Id: hal-01769847

<https://hal.science/hal-01769847v1>

Submitted on 20 Aug 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.

La génération de solides divisés par voie supercritique : principes de base, considérations sur l'état d'avancement des recherches.

Elisabeth RODIER, Jean-Jacques LETOURNEAU, Jacques FAGES

Centre RAPSODEE- UMR CNRS 2392, Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, Campus Jarlard- 81013 Albi Cedex 09, France- rodier@enstimac.fr

RÉSUMÉ : On se propose ici de faire le point sur la génération de solides divisés par voie supercritique : les principes de base des différents types de procédés existants sont donnés. On fait également le point sur l'état d'avancement des connaissances sur ces procédés. L'exemple de leur application dans le contexte pharmaceutique est abordé.

MOTS-CLÉS : Solides divisés, fluides supercritiques, RESS, SAS, PGSS

1. INTRODUCTION

La génération de solides divisés par voie supercritique est une problématique qui s'intègre complètement dans la démarche du génie des procédés qui consiste à envisager l'étude d'un procédé selon les trois échelles, celle de la molécule, celle du produit et celle du procédé. En effet, on doit chercher à comprendre les processus à l'échelle moléculaire pour pouvoir les traduire en lois phénoménologiques à l'échelle macroscopique, ce qui permet de développer des procédés maîtrisés. Ce travail sur les différentes échelles est nécessaire en vue de créer des produits aux propriétés d'usage contrôlées.

Cependant, ce domaine de recherche est encore loin de la maturité. On n'a pas de méthodologie d'étude clairement établie comme on peut en avoir dans certains domaines comme le séchage par exemple. De plus, dans la génération de solide, la notion de produit modèle, qui permet classiquement de se concentrer sur l'étude du couple mécanismes-procédés, disparaît. On dispose uniquement de produits de « référence » qui permettent aux différentes équipes de comparer leurs résultats, comme le naphthalène ou le polystyrène par exemple. Les modélisations effectuées restent difficiles à relier aux expériences de par le manque de connaissances de nombreux paramètres comme la viscosité ou les tensions interfaciales en milieu supercritique. Il reste ainsi difficile à l'heure actuelle de faire le lien entre les différentes échelles d'étude.

Tout cela est dû à la jeunesse du domaine d'étude constitué par la génération de particules par voie supercritique. Si la découverte du point critique par le baron Cagnard de la Tour date de 1822, il a fallu attendre plus d'un siècle et les premières crises pétrolières pour que les procédés par fluide supercritique (FSC) commencent à s'imposer comme une alternative avantageuse en termes de consommation énergétique et comme un atout indéniable permettant de s'affranchir de l'utilisation de solvants organiques. Ils ont alors intéressé le domaine de la pétrochimie et les premières grandes réalisations industrielles ont été le formage de polymères

thermoplastiques (la production de mousse de polyuréthane ou de polyéthylène par exemple) ou la synthèse de fluoropolymères. Ils se sont également imposés dans le domaine des bio-industries pour l'extraction de produits naturels (décaféination du café, l'extraction des principes amers du houblon par exemple). On peut par ailleurs estimer aujourd'hui que ces procédés d'extraction sont arrivés à maturité technologique.

À partir des années 80, les investigations sont allées croissantes et ont accru considérablement le champ des possibilités d'application des fluides supercritiques. Par exemple, le travail de l'équipe de DeSimone dans les années 90 a permis de montrer qu'il existait des composés réellement CO₂-philes (plus que les n-alcanes connus jusqu'alors), les composés fluorés, ce qui a ouvert de nouvelles perspectives en synthèse organique, dans le domaine de l'électronique (recouvrement de surfaces par de fins films métalliques) ou encore dans celui du nettoyage de précision (apparition de nouveaux auxiliaires de nettoyage). Si le principe avait été découvert bien avant, le procédé RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) de génération de particules a vraiment pris forme avec des pionniers tels que Krukoniš [1] et les chercheurs de Battelle Institute [2] dans ces mêmes années. Ceci a marqué le début des recherches dans ce domaine qui s'est récemment étendu avec la génération de particules composites comme les micro-capsules ou les complexes d'association. Les deux moteurs principaux de ces recherches semblent être l'amélioration des fonctionnalités de matériaux déjà existants (en termes de taille, porosité, propriétés de surface, morphologie par exemple) et les préoccupations environnementales grandissantes (avec des législations de plus en plus restrictives) concernant notamment l'utilisation de solvants organiques ou les rejets de CO₂. Ces deux moteurs se concrétisent dans l'industrie pharmaceutique, par exemple, par la recherche de produits à la biodisponibilité accrue, comportant un taux résiduel de solvant organique minimal voire nul si aucun solvant n'est utilisé.

De nombreuses revues bibliographiques existent, qui traitent des fluides supercritiques et de leurs applications en général [3], de la génération de solides plus particulièrement [4] [5] et de la génération de solides à des fins pharmaceutiques [6]. Afin d'être complémentaire par rapport à ces revues, nous avons choisi ici d'aborder la génération de solides selon l'angle de vue de la force motrice de génération du solide. Nous présenterons donc celle-ci dans un premier temps puis la façon dont elle est générée en milieu supercritique. Ceci nous amènera donc à présenter les trois grands principes de génération par voie supercritique. Enfin, nous donnerons quelques éléments sur un exemple d'application dans le domaine pharmaceutique.

2. LA GENERATION DE SOLIDES DIVISES PAR VOIE SUPERCRITIQUE : LES FORCES MOTRICES DE CETTE GENERATION

2.1. Les forces motrices de la cristallisation, la sursaturation et le sous-refroidissement

En cristallisation en solution, le solide est généré par nucléation. D'un point de vue thermodynamique, la nucléation est le processus débutant une transition du premier ordre, une transition qui se fait à partir d'un état métastable. Cette formation de nuclei ne peut se produire que dans un domaine où la concentration en soluté est au-dessus de la valeur d'équilibre correspondant à la saturation. Ce domaine est la zone sursaturée. Selon une théorie de la nucléation primaire homogène, la formation

des nucléi peut être assimilée à un processus d'activation combinant la formation d'agrégats moléculaires -exothermique- et l'apparition d'une interface liquide/solide -endothermique-. Après cette nucléation vient l'étape de croissance. Dans les deux étapes, il y a transfert de matière du soluté de la phase liquide vers la phase solide, transfert dont la force motrice est la différence entre le potentiel chimique du soluté dissous ($\mu_{soluté}$) et le potentiel chimique du soluté en phase solide, égal à celui du soluté dissous à saturation ($\mu_{soluté, eq}$). Cette force motrice est généralement exprimée par la sursaturation S. D'un point de vue pratique, plusieurs expressions sont généralement données en fonction de la transition considérée [7].

Pour une transition liquide-solide, S est généralement donnée par la relation 1-1. k représente la constante de Boltzmann ($J.K^{-1}$) et T la température du milieu (K), $a_{soluté}$ est l'activité du soluté. Ceci est applicable lorsque le soluté n'est pas dissocié en ions.

$$\mu_{soluté} - \mu_{soluté, eq} = kT \ln S = kT \ln \left(\frac{a_{soluté}}{a_{soluté, eq}} \right) \quad \text{relation 1-1}$$

Pour une transition gaz-solide, S est exprimée par la relation 1-2

$$\mu_{soluté} - \mu_{soluté, eq} = kT \ln S = kT \ln \left(\frac{f_{soluté}}{f_{soluté, eq}} \right) \quad \text{relation 1-2}$$

$f_{soluté}$ représente la fugacité du soluté et est fonction de la pression du système P, de la fraction molaire $y_{soluté}$ et d'un coefficient de fugacité ϕ qui exprime sa déviation à l'idéalité (relation 1-3).

$$f_{soluté} = y_{soluté} \cdot \phi \cdot P \quad \text{relation 1-3}$$

Généralement -à pressions de travail modérées-, on suppose que le liquide se comporte comme une solution idéale, que le rapport des coefficients d'activité ou des coefficients de fugacité est proche de un, que le gaz est parfait et que le liquide et le solide sont incompressibles. Les sursaturations se réduisent alors au rapport des fractions molaires et des pressions partielles.

Dans le cas d'une transition milieu fondu-solide obtenue par refroidissement -pas d'effet de pression considéré ici-, une expression simple est donnée par la relation 1-4 [7], exprimée en termes de variation du potentiel chimique. s est l'entropie molaire, C_p la capacité calorifique, l'indice (eq) correspond à l'état d'équilibre milieu fondu-solide et T_{eq} est donc égale à T_{fusion} .

$$\Delta\mu = \int_T^{T_{eq}} \Delta s(T') dT' \approx (s_{fondu} - s_{solide})_{eq} (T_{eq} - T) - \frac{(C_{p, fondu} - C_{p, solide})_{eq}}{2T_{eq}} (T_{eq} - T)^2 \quad \text{relation 1-4}$$

Cette théorie de la nucléation et la notion de sursaturation ne sont pas remises en cause par le passage en conditions supercritiques. Par contre, les simplifications deviennent discutables. Nous reviendrons sur ce point après avoir présenté les méthodes d'obtention de la sursaturation.

2.2 Méthodes de création de la sursaturation ou du sous-refroidissement

En cristallisation en solution, on pourra créer une sursaturation par refroidissement de l'ensemble solvant/soluté dissous, par évaporation du solvant, par relargage ou ajout d'un antisolvant, par modification de la force ionique de la solution. Une donnée nécessaire est l'évolution de la solubilité du soluté dans un solvant fixé, en fonction de la température ou de la force ionique par exemple. De nombreux ouvrages présentent ces méthodes de création d'une sursaturation, par exemple [8]. En cristallisation par voie supercritique, trois grandes méthodes existent.

2.2.1. Procédé RESS

Le procédé RESS ou « Rapid Expansion of Supercritical Solutions » utilise le pouvoir solvant d'un fluide mis dans des conditions au voisinage supérieur des coordonnées critiques. Ce fluide peut ainsi atteindre des masses volumiques importantes (Tableau 1) lesquelles favorisent le phénomène de solvatation en diminuant les distances intermoléculaires.

Tableau 1. Masses volumiques des fluides classiques et supercritiques (Sauceau, 2001)

	gaz	Fluide supercritique, à Tc et Pc	Fluide supercritique, à Tc et 4 Pc	Liquide
Masse volumique, kg.m ⁻³	0, 6 à 2	200 à 500	400 à 900	600 à 1600

Le solide à traiter est dissous dans un flux de fluide mis au préalable en conditions supercritiques. C'est l'étape d'extraction. La concentration en soluté dans le flux sortant de cette étape est, si possible, proche de la saturation. Ce flux est ensuite détendu et subit une chute de pression très importante. Cette détente est généralement considérée comme isenthalpe et ne doit à aucun moment passer dans la zone diphasique liquide-vapeur où l'on risquerait d'avoir des problèmes de redissolution du composé voulu (Fig. 1).

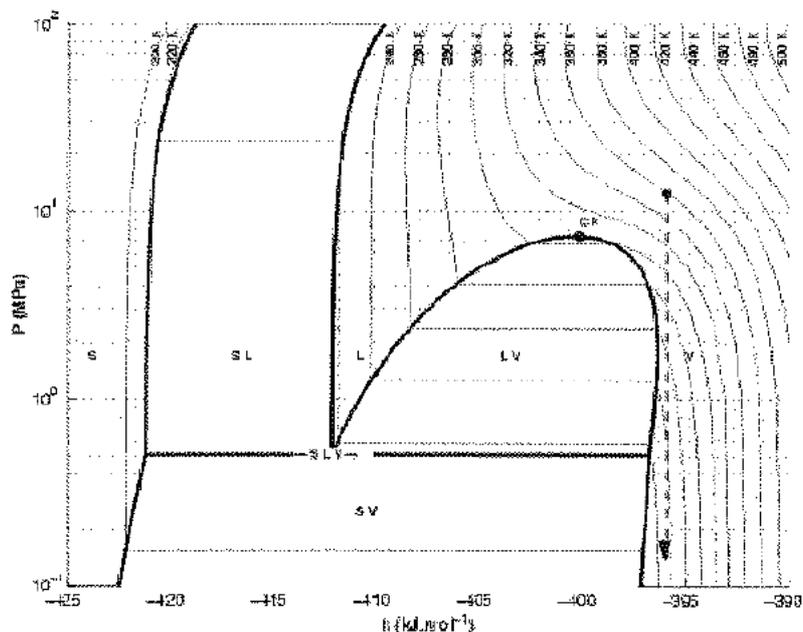


Figure.1. Détente pour le procédé RESS dans le diagramme enthalpie-pression pour le CO₂ pur [5]

Cette chute de pression entraîne une chute de la densité du fluide et donc de son pouvoir solvant. On crée ainsi sur un temps très court –qui peut être inférieur à 10^{-5} s, [9]- de fortes sursaturations conduisant à la formation de particules très fines. De plus, la détente a un effet mécanique, de par la perturbation générée se déplaçant à la vitesse du son, et l'homogénéisation des conditions est très rapide. La mise en œuvre RESS est illustrée sur la figure 2.

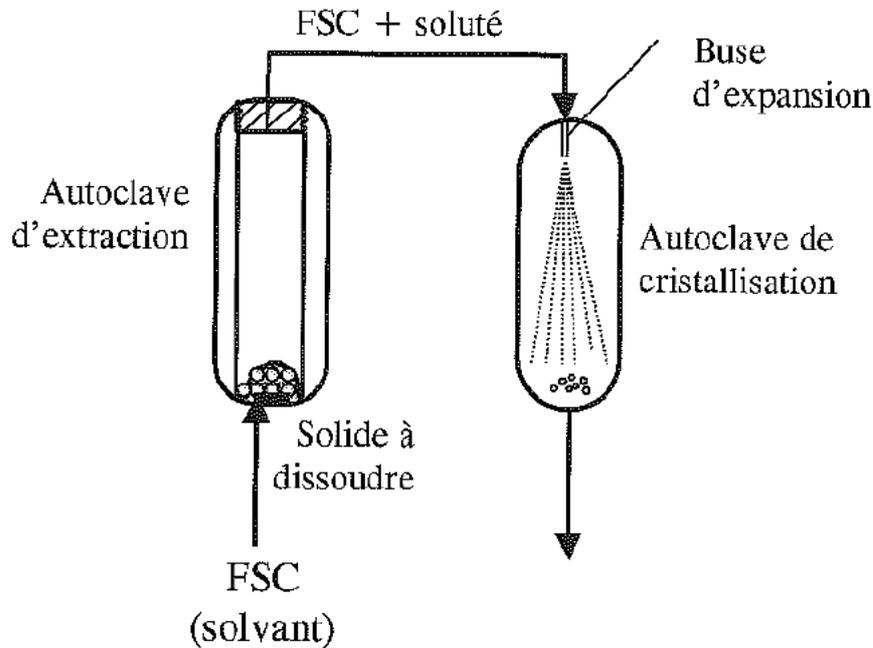


Figure 2. Schéma de principe du procédé RESS.

Le pouvoir solvant du fluide est ainsi ajustable par la température mais aussi par la pression qui constitue un degré de liberté de plus par rapport aux techniques de cristallisation classiques. La donnée importante ici est donc la solubilité d'un composé en fonction de la température et de la pression du fluide supercritique (FSC). Cette solubilité est généralement favorisée par l'augmentation de la pression. Son évolution en fonction de la température est plus complexe car il y a compétition de deux effets antagonistes. L'augmentation de température va, d'une part diminuer la masse volumique du FSC et ainsi diminuer son pouvoir solvant et d'autre part accroître la tension de vapeur du composé dissous et augmenter ainsi sa solubilité. Ces deux effets sont successivement prépondérants. Pour chaque couple soluté/FSC, on peut donc définir deux pressions de croisement, $P_{\text{croisement1}} < P_{\text{croisement2}}$ pour lesquelles les tendances s'inversent, soit :

si $P_{\text{CO}_2} < P_{\text{croisement1}}$: la solubilité d'un composé augmente avec la température et l'effet de pression de vapeur est prépondérant ;

si $P_{\text{croisement2}} > P_{\text{CO}_2} > P_{\text{croisement1}}$: la solubilité d'un composé diminue quand la température augmente et l'effet de masse volumique prédomine ;

si $P_{\text{CO}_2} > P_{\text{croisement2}}$: la solubilité d'un composé augmente avec la température et l'effet de pression de vapeur est prépondérant ;

M. Sauceau dans sa thèse [10] présente les modèles disponibles permettant d'évaluer la solubilité d'un composé dans un FSC : des modèles théoriques où le FSC est considéré comme un gaz dense ou comme un liquide expansé, des modèles semi empiriques basés sur la masse volumique – modèle de Chrastil par exemple.

Pour évaluer la sursaturation en jeu dans ce procédé, on ne peut pas ici faire à priori d'approximation. Basons-nous sur la relation 1- 2. Certains évaluent la fugacité à partir d'une équation d'état. La littérature concernant les FSC utilise la plupart du temps l'équation d'état de Peng-Robinson (PR), comme l'a fait Liang, [11] pour évaluer la sursaturation dans le cas du système naphthalène/CO₂. Debenedetti [12] utilise les relations 1-5 et 1-6 pour déterminer la sursaturation et le coefficient de fugacité. Cette expression du coefficient de fugacité est valable pour des solutions diluées, Φ^∞ est le coefficient à dilution infinie, K est un paramètre dépendant de T et de P, déterminé à partir de l'équation d'état de PR [13]

$$\mu_{solute} - \mu_{solute,eq} = kT \ln S = kT \ln \left(\frac{y_{solute} \cdot \exp(-K \cdot y_{solute})}{y_{solute,eq} \cdot \exp(-K \cdot y_{solute,eq})} \right) \quad \text{relation 1- 5}$$

$$\Phi_{solute} = \Phi_{solute}^\infty \cdot \exp(-K \cdot y_{solute}) \quad \text{relation 1- 6}$$

La prise en compte du caractère non idéal fait apparaître ici une limite thermodynamique à la valeur de sursaturation, soit une sursaturation limite, $(K \cdot y_{solute,eq})^{-1}$ au-dessus de laquelle, le système est instable et le mélange homogène soluté/FSC ne peut exister en tant que tel. Dans [12], K est calculé dans le cas du binaire CO₂/phénanthrène : K – et donc le caractère non idéal – est d'autant plus important que l'on est au voisinage du point critique du solvant. D'autre part, le caractère non idéal est important surtout dans les premiers instants de la détente, lorsque la sursaturation est encore faible, soit à l'intérieur de la buse ou du capillaire de détente. Or, les fortes sursaturations sont générées tout juste à la sortie de l'organe de détente. L'effet de la non-idéalité du mélange soluté/FSC sur les vitesses de nucléation est donc limité. Türk [14] aboutit aux mêmes conclusions quant à l'importance de la non-idéalité. Afin de donner une idée des ordres de grandeur obtenus, les valeurs de sursaturations atteintes lors de la détente d'un mélange CO₂/cholestérol de 200 bars à 1 bar varient entre 1 et 10⁹. Il conclut également que, vu l'importance et la rapidité de l'apparition du solide, la nucléation primaire homogène ne peut pas être découplée du phénomène d'agrégation qui devrait être étudié simultanément. Enfin, pour pouvoir aller plus loin sur les vitesses de nucléation, des données comme les tensions interfaciales solide/FSC font encore défaut.

2.2.2. Procédé SAS

Le procédé SAS ou « Supercritical Anti Solvent » s'adresse aux solutés très peu solubles dans les fluides supercritiques. Le soluté est ainsi dissous dans un solvant organique. La solution obtenue est ensuite mise en contact avec le fluide supercritique qui joue le rôle d'antisolvant. La sursaturation est ici créée par un double transfert de matière : le solvant du soluté transfère vers le FSC avec lequel il est au moins partiellement miscible et le FSC transfère dans le solvant. Une mise en œuvre est schématisée sur la figure 3.

Le processus anti-solvant est appréhendé différemment selon que l'on se trouve en dessous ou au-dessus des conditions supercritiques du mélange soluté/solvant/FSC. Si l'on est en dessous du point critique du mélange, on a coexistence de deux états distincts visualisés comme une dispersion de gouttelettes de solvant liquide dans le

fluide supercritique. Les transferts de masse se font alors au travers d'une interface. Werling et DeBenedetti [15] ont ainsi modélisé les transferts ayant lieu dans le système constitué d'une goutte stagnante de solvant plongée dans un FSC : l'exemple traité est celui du toluène dans du CO₂ supercritique. Les transferts considérés sont les flux diffusifs sous l'effet d'un gradient de l'activité du CO₂ dans la goutte de solvant et du solvant dans le CO₂ SC. Le résultat important de ce travail est la connaissance de l'évolution du rayon de la goutte au cours du temps et sa durée de vie en fonction des conditions opératoires.

Lora, Bertucco et Kikic ont quant à eux modélisé un flux de gouttelettes liquides générées par une buse dans une phase continue constituée du FSC [16].

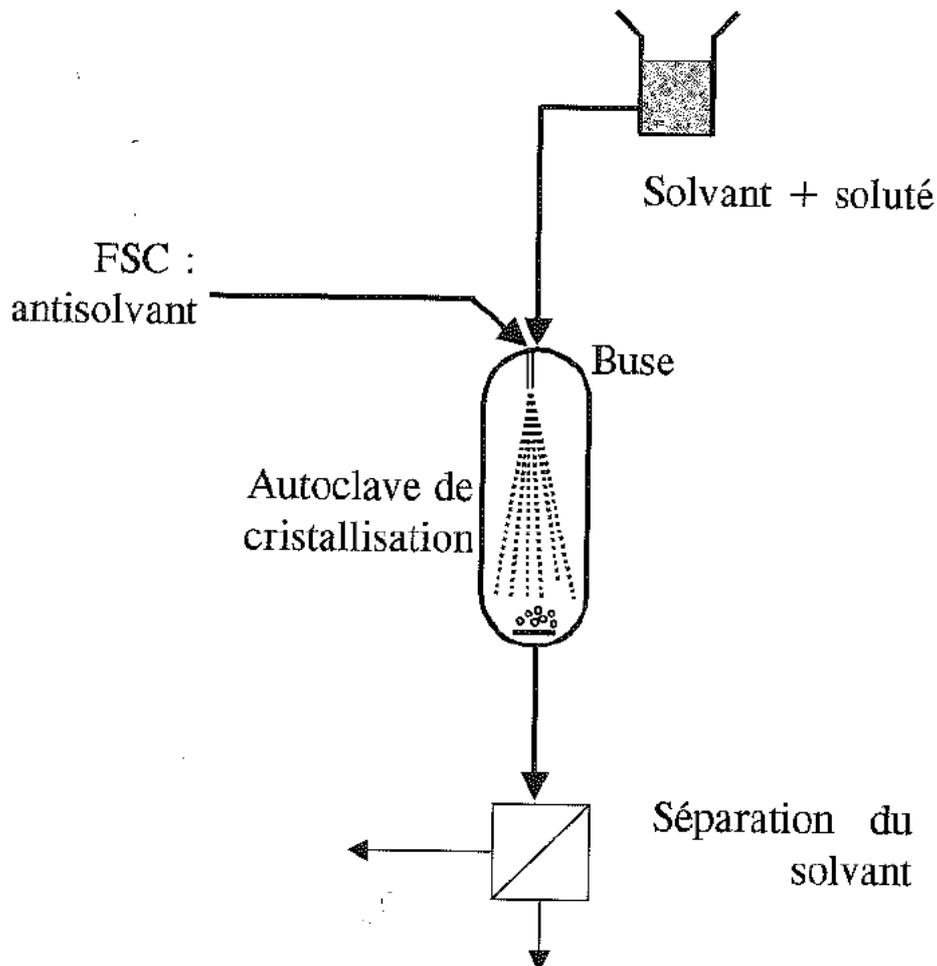


Figure 3. Schéma de principe du procédé SAS semi-continu.

Ils ont considéré des flux de transfert de matière convectifs de part et d'autre de l'interface et un flux diffusif au sein de la goutte. Ils en déduisent l'évolution des flux et des compositions en fonction de la distance à la buse. Ils considèrent ensuite un solide dissous dans le solvant liquide, ce soluté ne modifiant en rien l'hydrodynamique et les transferts du système binaire solvant/antisolvant. La cristallisation est supposée se produire lorsque la saturation en soluté est atteinte dans la gouttelette. On s'affranchit ici de l'expression de la sursaturation. Ils donnent ainsi deux exemples de ternaires soluté/solvant/antisolvant : phénanthrène/toluène/CO₂ et naphthalène/toluène/CO₂. Ils montrent ainsi que les comportements –notamment l'influence des conditions opératoires– diffèrent sensiblement d'un soluté à l'autre : l'effet antisolvant du CO₂ suffit à faire cristalliser

le phénanthrène quelles que soient les conditions alors qu'une forte évaporation du solvant dans le CO₂ est aussi nécessaire pour cristalliser le naphthalène.

Dans le cas où on est au-dessus du point critique du mélange, l'interface physique n'existe plus, le solvant et le FSC sont complètement miscibles. Werling et Debenedetti [17] parlent alors de zones riches en solvant et de zones riches en antisolvant. La durée de vie et le comportement des zones riches en solvant sont régis par les différences de densité et de diffusivités entre les deux constituants du binaire solvant/antisolvant – ils ont repris ici l'étude sur le binaire toluène/CO₂. Bristow et al. considèrent que, dans ces conditions de miscibilité, les transferts sont gouvernés par le mélange turbulent incluant des effets de micromélange [18]. L'hydrodynamique du mélange devient ici extrêmement importante. Ils ont étudié le système acétaminophène/éthanol/CO₂ en co-injection et ont exprimé la sursaturation maximale pouvant être atteinte via la relation 1-2 en considérant que le mélange des trois constituants est complet à l'échelle moléculaire. D'autre part, ils ont négligé la variation du coefficient de fugacité du soluté avec sa fraction molaire – celle-ci restant très faible, inférieure à 10⁻⁴ – et ont pris le rapport de ces coefficients égal à 1. La sursaturation se réduit donc au rapport des fractions molaires. Afin de donner un ordre de grandeur, les valeurs de S_{maximale} obtenues en fonction du rapport des flux molaires de solution et de CO₂ (variant de 1 à 8), à 313K et sous 250 bar et à 353K et sous 80 bar (fraction molaire d'acétaminophène dans la solution : 3.84·10⁻³) varient respectivement entre 1 et 3 et entre 5 et 7.

Ils ont, d'autre part, calculé la vitesse de nucléation en ne considérant que la nucléation primaire homogène, la densité de nucléi formés, n. En confrontant leurs résultats expérimentaux et la théorie, ils concluent que la linéarité de ln(n) en fonction de S² étant vérifiée, la théorie classique de la nucléation primaire est vérifiée. Enfin, notons que des publications telles que celle-ci, où la sursaturation est estimée et le processus de nucléation considéré, restent rares pour le procédé SAS. Ainsi, il semble d'après la littérature que la compréhension et la maîtrise du procédé SAS n'atteint pas encore celles du procédé RESS.

Le premier paramètre crucial influant sur la sursaturation est le mode de mise en contact qui détermine la qualité du mélange solvant-antisolvant ou de la dispersion entre zones riches en solvant et zones riches en antisolvant. A l'heure actuelle, la mise en contact la plus concluante en termes de particules obtenues (en termes d'homogénéité du diamètre et du resserrement de la distribution granulométrique) semble être celle dénommée SEDS -« Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluids »- et constituée de tubes co-axiaux avec prémélange avant la sortie du jet [19]. Une fois le mélange réalisé, le second paramètre important est la durée de vie des zones riches en solvant dispersées dans l'antisolvant. Cette durée de vie est conditionnée par les propriétés de transfert de l'un dans l'autre, elles-mêmes fonction des conditions hydrodynamiques.

Une tentative récente et assez complète de modélisation du procédé SAS est celle de Martin et Cocero [20]. Ils modélisent ici un jet coaxial de solution de β-carotène dissous dans du dichlorométhane et d'un antisolvant, le CO₂. Les équilibres de phases et les densités de fluide (pour les phases liquides, gaz) sont obtenus à partir de l'équation d'état de Peng-Robinson modifiée par Styjek et Vera, PRSV. Pour la phase solide, sa fugacité a été considérée égale à celle d'un liquide sous-refroidi. L'hydrodynamique est décrite en supposant un mouvement convectif majoritaire selon la direction axiale, le mouvement radial est négligé. Les effets thermiques sont négligés. Le solide est pris en compte via la théorie de nucléation primaire

homogène déjà utilisée par Debenedetti [12]. Afin d'accéder à la distribution de taille des particules obtenues, le bilan de population est écrit sur les particules solides, prenant en compte la nucléation, la croissance et la coagulation ou agrégation. Une distribution de taille log-normale est supposée a priori. Les expériences de validation sur une solution d'acide ascorbique dans l'éthanol montrent que les tendances qualitatives de l'évolution de la taille des particules avec les paramètres opératoires est correcte. Les paramètres qui s'avèrent avoir les effets les plus importants sont ceux qui affectent les équilibres de phases, soit la pression et la température. Ils insistent également sur l'importance du mode d'introduction de la solution et de l'antisolvant. En effet, l'injection coaxiale permet d'atteindre de fortes sursaturations en périphérie et de plus faibles sur le centre du jet. La formation de solide se fait alors surtout sur la périphérie du jet. Le mécanisme de croissance est prédominant devant celui d'agglomération. Une injection via des buses séparées produira des sursaturations plus faibles mais plus homogènes selon le rayon du jet. Enfin, le modèle échoue à prédire la distribution de tailles et le diamètre moyen des particules. Cet échec est attribué au manque de données fiables sur les valeurs de tensions interfaciales.

2.2.3. Procédé PGSS®

PGSS est l'acronyme de « Particle Generation from Gas Saturated Solutions ». Ce procédé a été breveté par l'équipe de Knez [21]. La propriété utilisée ici est l'aptitude d'un gaz sous pression à se solubiliser dans un liquide ou milieu fondu. Cette dissolution s'accompagne généralement d'une modification des propriétés physiques du milieu considéré –viscosité, densité, température de fusion par exemple. Par exemple, ce procédé s'applique aux polymères ou aux corps gras et la dissolution de $\text{CO}_2\text{-SC}$ implique ici un abaissement de la température de fusion ou/et de la température de transition vitreuse. La mise en oeuvre est relativement simple : on dissout du CO_2 supercritique dans un milieu fondu ; cette solution saturée en CO_2 est ensuite détendue. Le solide se forme durant cette détente, par refroidissement. Une mise en oeuvre est schématisée sur la figure 4.

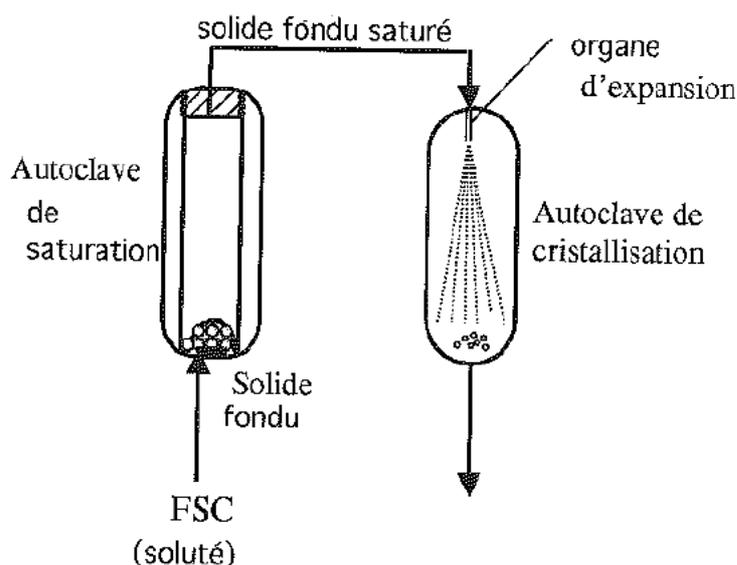


Figure 4. Schéma de principe du procédé PGSS

En supposant que la solidification se fait lorsque la détente a amené le mélange dans des pressions modérées, la force motrice de solidification peut être supposée similaire à celle développée dans le cas d'un milieu fondu classique, par exemple selon la relation 1-4

Dans la littérature, on trouve de nombreux exemples de matériaux traités par ce procédé mais encore peu d'investigations théoriques. On notera cependant trois approches intéressantes.

La première est une approche thermodynamique réalisée par Elvassore et ses collègues [22]. Ils ont effectué les bilans de matière et enthalpique sur le procédé PGSS. Leur principal résultat est l'établissement de diagrammes opératoires permettant de prévoir l'état du produit final en fonction des conditions de température et de pression imposées au milieu fondu initial.

Pour réaliser ceci, ils ont décrit la détente comme adiabatique et isenthalpe. Ils ont ainsi exprimé les différentes enthalpies du système initial, soit du mélange composé fondu/CO₂ dissous et supercritique, et du système final, soit du CO₂ gazeux d'une part et du composé solide et/ou liquide d'autre part. L'outil qui leur a aussi servi à déterminer les fugacités est l'équation d'état des sphères rigides, PHSC (« Perturbated Hard Sphere Chain »). Les paramètres d'interactions ont été ajustés par des mesures expérimentales de solubilité. Les points de fusion ont été déterminés expérimentalement, par observation visuelle dans des cellules haute pression, les enthalpies de « formation » du solide ont été évaluées par DSC, l'enthalpie de fusion dans les conditions du procédé (à haute pression) a été évaluée par une méthode de contribution de groupes [23]. Par ailleurs, ils remarquent que ces deux enthalpies, de formation et de fusion, sont différentes (d'un facteur 1,5 pour le système CO₂ /tristéarine) ce qui pourrait être le signe d'une structure des particules obtenues par PGSS® différente de la structure initiale ?

Un exemple de diagramme « opératoire » du type de ceux cités ici a été établi dans notre laboratoire sur un corps gras commercial, le Précirof® (Gattefossé, France), basé sur un bilan enthalpique similaire mais où l'équation d'état utilisée est celle de Peng-Robinson [24]. Cet exemple est présenté sur la figure 5 : deux conditions différentes sont envisagées en amont de la détente. Les conditions en aval de la détente effectuée jusqu'à la pression atmosphérique (T_F et l'état du corps gras) sont fonction notamment de la fraction de CO₂ dans le mélange amont (phase lourde et phase légère comprises dans le mélange).

Une seconde approche est celle de l'équipe de Jansens où ils considèrent le PGSS® comme un procédé d'atomisation. Dans un premier temps, ils ont présenté des résultats expérimentaux obtenus sur le système CO₂/huile de pépin de raisins [25].

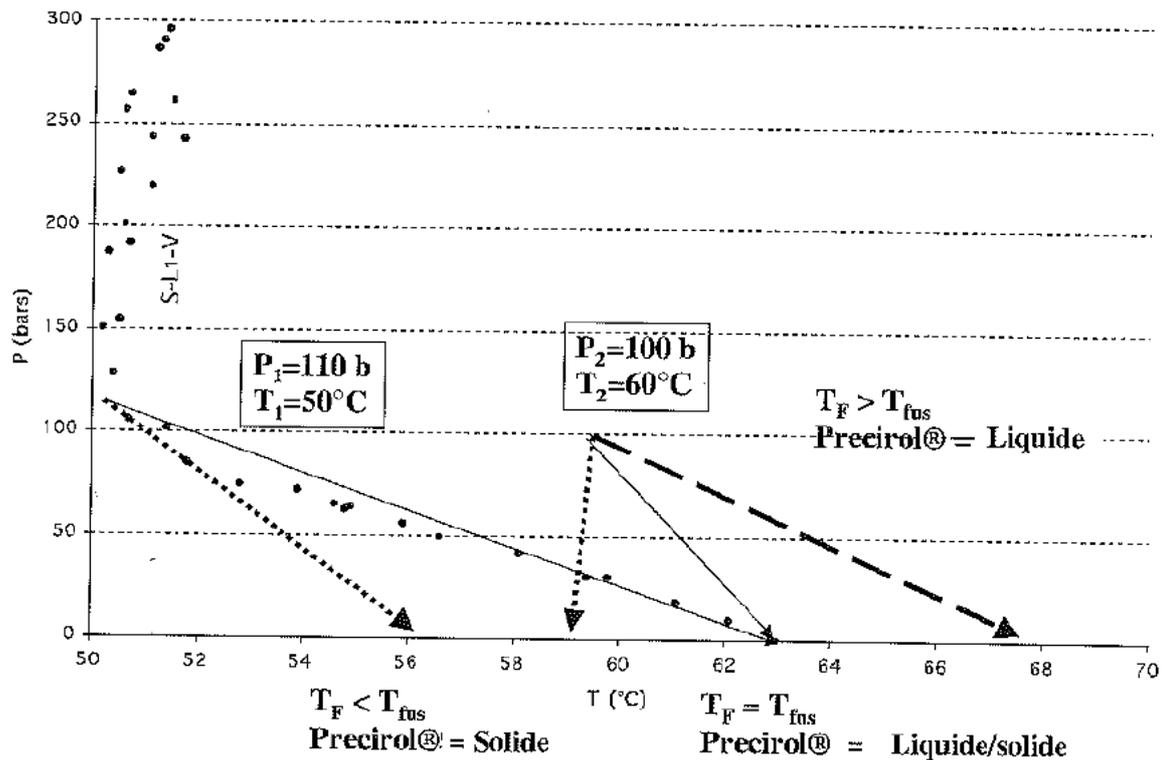


Figure 5. « Droites opératoires » obtenues pour le procédé PGSS appliqué au Préciorol pour deux conditions initiales différentes [24].

Ils concluent sur deux paramètres principaux, la température du milieu fondu et la concentration en CO_2 qui influent sur la forme des particules finales (sphères, fibres ou éponges). Ils proposent le processus suivant de formation des particules. Le mélange composé fondu/ CO_2 , par détente au travers d'une buse, se désintègre en gouttelettes sous l'effet du cisaillement. Ces gouttelettes se refroidissent alors sous l'effet de deux transferts thermiques : par convection avec le gaz environnant, et par « évaporation » du CO_2 contenu dans les gouttelettes de milieu fondu. La solidification commence alors en surface des gouttes. Une croûte plus ou moins étanche suivant le niveau de température va se former en surface. Ceci va conditionner les différentes formes observées. Ce transfert thermique a été modélisé dans un deuxième temps [26]. Ce modèle permet de prévoir la température de la goutte et du milieu environnant au cours du temps.

Enfin, la dernière approche est la modélisation du procédé PGSS réalisée par Li et al. [27]. selon une procédure similaire à celle déjà utilisée pour le procédé RESS. Ils ont ainsi modélisé la détente d'un mélange CO_2 supercritique/ CO_2 dissous/huile de palme hydrogénée se produisant le long d'une buse capillaire. Pour cela, ils ont écrit les équations de conservation (moment, masse et énergie) selon un modèle unidimensionnel ; ils ont également intégré le bilan de population des particules obtenues, en supposant que la nucléation est homogène. Ils déterminent ainsi l'effet de différents paramètres sur la taille moyenne des particules, en notant que la distribution de tailles obtenue reste étroite dans tous les cas. En particulier, lorsque le corps gras détendu est entièrement solide, la taille des particules obtenues est d'autant plus fine que la température de pré-expansion est basse, que la pression est

élevée (il y a existence d'un optimum), que le diamètre de buse est petit, que le rapport CO₂/corps gras est élevé. Cependant, les tailles obtenues par le modèle sont toujours plus faibles que celles observées expérimentalement. Ceci s'explique selon eux par la non-prise en compte de l'agglomération se produisant en aval de la buse.

Nous n'avons présenté ici que les trois grands principes de génération du solide incluant des processus physiques. Le FSC, souvent du CO₂, y joue le rôle de solvant, d'antisolvant ou de soluté. Le critère de choix principal est basé sur l'ordre de grandeur de la solubilité du soluté dans le FSC et de celle du FSC dans le soluté. Lorsqu'il y a nécessité d'un solvant organique, son choix est basé sur son pouvoir solvant vis-à-vis du soluté et son niveau de miscibilité avec le FSC.

3. UN EXEMPLE D'APPLICATION : LA GENERATION DE SOLIDES DIVISES PAR FLUIDES SUPERCRITIQUES ET LE CONTEXTE PHARMACEUTIQUE.

[3,5,28]

L'industrie pharmaceutique doit aujourd'hui faire face à des exigences de qualité de plus en plus fortes de la part des autorités, notamment la FDA, et des consommateurs. Le défi auquel elle est confrontée est d'innover en permanence afin de traiter de manière très pointue des pathologies anciennes et plus récentes, tout en étant de plus en plus soucieuse des questions environnementales.

Trois buts principaux guident la recherche de nouveaux procédés de formation de particules. Tout d'abord, la biodisponibilité d'un principe actif passe par le transport et le transfert de celui-ci au travers de la paroi intestinale et par sa dissolution dans les fluides biologiques. Or, les molécules actives issues de la recherche sont de plus en plus insolubles en milieux aqueux. On va donc chercher à augmenter leur biodisponibilité.

Une deuxième voie est de chercher à contrôler dans le temps la libération de la molécule active.

La troisième voie est la recherche de formulations dont l'absorption serait moins invasive que celle obtenue par voie orale (voie transdermique par exemple) ou permettant d'améliorer la sélection d'un site d'absorption d'un médicament. Actuellement, on connaît diverses formulations pouvant potentiellement satisfaire les objectifs précédents, formulations comme les complexes d'inclusions, les nano- ou microcapsules, les liposomes.

Cependant, les procédés traditionnels de synthèse sont parfois limitants. Les principales faiblesses de ces derniers sont : une forte consommation énergétique (cas du broyage ou du spray-drying), une séparation et un retraitement de grandes quantités de solvant (dans la cristallisation en solution), un manque de maîtrise de la morphologie du produit obtenu (dû à des échauffements de surface dans le broyage par exemple). Lors d'une génération en RESS ou en SAS, de fortes sursaturations peuvent être créées et autorisent l'obtention de poudres à haute surface spécifique et donc à vitesse de dissolution accrue. Les fluides supercritiques offrent également tout un éventail de mises en œuvre, dont la technique PGSS par exemple, permettant de réaliser une encapsulation assurant une protection du principe actif ou destinée à une libération contrôlée par exemple. La technologie supercritique attire ainsi de par son fort potentiel concernant la production de particules à morphologies et propriétés contrôlées. De plus un atout de cette technologie est de supprimer ou

de minimiser l'usage de solvants organiques, ce qui permet de satisfaire à la fois le critère-qualité du produit et la législation toujours plus exigeante de protection de l'environnement.

L'industrie pharmaceutique s'est montrée une des premières intéressées par ces technologies. On peut considérer qu'elle les a vraiment reconnues dans les années 90 : elles ont ainsi été le thème principal du « First Annual Meeting of Pharmaceutical Scientists » à San Fransisco en 1998 [29]. Aujourd'hui, il semble que cet intérêt dépasse le cadre du laboratoire et que la fabrication de lots cliniques est possible. De nombreuses molécules ont été testées. Il est relativement clair aujourd'hui que l'utilisation des technologies supercritiques peut permettre d'obtenir des molécules réputées hydrophobes à la vitesse de dissolution accrue, parfois dans des proportions restant encore insuffisantes [30]. Elle peut également permettre la formation de produits composites tels que des complexes d'association principe actif/cyclodextrine effectifs en termes d'augmentation de leur vitesse de dissolution [31], [32].

L'intérêt industriel est illustré par exemple par des rapprochements opérés entre industriels de la pharmacie et équipementiers. Ainsi, en 2001, Inhale Therapeutics acquérait Bradford Particle Design. Martin del Valle et Galan [6] recensent 35 compagnies pharmaceutiques ayant ainsi adopté les technologies supercritiques.

4. CONCLUSION

Il existe trois principes de génération d'un solide par voie supercritique : dans le cas du procédé RESS, le CO₂ supercritique joue le rôle de solvant. Il se charge en soluté dissous dans une étape d'extraction, puis, par une étape de détente au travers d'une buse, le solide recristallise sous forme de particules très fines. Ce procédé, pourtant simple et effectif ne s'est pas étendu à l'échelle industrielle, du fait d'un nombre trop restreint de matériaux solubles dans le CO₂ supercritique (son pouvoir solvant reste faible) et de quantités prohibitives de CO₂ nécessaires. Krukonis et al. [1] ont, quant à eux, proposé d'utiliser le CO₂ comme anti-solvant ; est alors né le procédé anti-solvant SAS (Supercritical Anti Solvent) où l'on co-injecte alors le CO₂ supercritique et un soluté en solution dans un solvant organique, ceci au travers d'une buse. Le solvant organique étant, au moins partiellement, miscible avec le fluide supercritique, une sursaturation est créée qui engendre la cristallisation du soluté. Ce procédé s'est étendu, de nombreuses variantes sont nées et de nombreux produits ont ainsi été synthétisés [4]. Cependant, il est limité par l'extraction du solvant résiduel contenu dans le solide qui reste une étape délicate, génératrice de pertes en produit et par la séparation du mélange solvant/antisolvant ultérieure à l'étape de génération du solide qui doit être maîtrisée en vue d'un recyclage du CO₂. Enfin, le CO₂ a été envisagé en tant que soluté dans le procédé PGSS[®]. Il est ainsi dissous dans un matériau fondu, en général un polymère ou un corps gras. Ce mélange est ensuite détendu et le matériau se solidifie tandis que le CO₂ redevient gazeux. Ce procédé présente le double avantage de n'utiliser que peu de fluide supercritique et pas du tout de solvant organique. Si les différents procédés liés à ces trois principes présentent un intérêt réel de par leur fort potentiel innovant, leur développement à l'échelle industrielle reste limité. En effet, la maîtrise des procédés, et donc des produits obtenus, reste insuffisante par manque de connaissances fondamentales sur les phénomènes mis en jeu, tant sous l'angle thermodynamique qu'hydrodynamique ou cinétique. Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de règles

d'extrapolation clairement établies et le passage à l'échelle industrielle ne fait l'objet que de cas isolés.

Si l'on considère le secteur pharmaceutique, un autre frein vient s'ajouter : celui de l'indispensable validation du procédé conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Mais, dans ce domaine, la technologie supercritique possède des atouts comme la possibilité d'obtenir une poudre sèche via une synthèse confinée dans une seule enceinte close, sous atmosphère inerte, et permettant de détruire les agents pathogènes et endotoxines.

De plus, l'évolution des normes environnementales et la prise de conscience de ces enjeux a un impact important sur l'utilisation de ces technologies et peut les rendre compétitives par rapport à des procédés plus classiques. Leur caractère polyvalent fait qu'elles sont complètement intégrées dans la tendance actuelle qui est de concevoir un procédé en fonction de la valeur d'usage recherchée pour le produit, de son impact environnemental et de son efficacité énergétique.

Parmi les éléments importants restant à développer, on trouve la prédiction des équilibres de phases. La connaissance des propriétés de transfert thermique et massique des mélanges est tout aussi indispensable. Il faut poursuivre un travail sur la recherche de modèles appropriés décrivant la formation des particules et permettant d'identifier les groupes adimensionnels reflétant les principaux mécanismes mis en jeu.

5. REFERENCES

1. V. Krukoniš, *Supercritical fluid nucleation of difficult-to comminute solids*, Annual Meeting AIChE, San Francisco, (1984).
2. D. W. Matson, R. C. Peterson, R. D. Smith, *Production of powders and films from supercritical solutions*, J. Mat. Sci., 22 (1987) 1919.
3. E. J. Beckman, *Supercritical and near-critical CO₂ in green chemical synthesis and processing*, J. Supercrit Fluids, 28 (2004) 121.
4. J. Jung, M. Perrut, *Particle Design using supercritical fluids : literature and patent survey*, J. Supercrit Fluids, 20 (2001) 179.
5. J. Fages, H. Lochard, E. Rodier, J.-J. Letourneau., M. Sauceau, *La génération de solides divisés par fluides supercritiques*. Can. J. Chem. Eng., 81 (2003) 161.
6. E. M. Martin Del Valle, M. A. Galan, *Supercritical fluid technique for particle engineering: drug delivery applications*, Rev. Chem. Eng., 21 (2005) 33.
7. D. Kaschiev, *Nucleation, Basic theory with applications*, Butterworth-Heinemann (2000).
8. A. Mersmann, *Crystallization-Technology-Handbook*, ed. Marcel Dekker, New York (1995).
9. P. G. Debenedetti., J. Tom, X. Kwauk, S. D. Yeo, *Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) : fundamentals and applications*, Fluid Phase Equilib., 82 (1993) 311.
10. M. Sauceau, *Mesure et modélisation de la solubilité de composés dans des fluides supercritiques: Application à la génération de poudres*, Thèse de doctorat de l'Ecole des Mines de Paris (sept.2001).

11. M. T. Liang, *The application of nucleation theories to the particles formation in expansion of supercritical solutions*, Proceedings of the 3rd International Symposium on Supercritical Fluids, Strasbourg, tome III (1994) 247.
12. P. G. Debenedetti, *Homogeneous nucleation in supercritical fluids*, AIChE Journal, 36 (1990) 1289.
13. P. G. Debenedetti., R. C. Reid, *Diffusion and mass transfer in supercritical fluids*, AIChE Journal 32 (1986) 2034.
14. M. Türk, *Influence of thermodynamic behaviour and solut properties, on homogeneous nucleation in supercritical solutions*, J. Supercrit. Fluids, 18 (2000) 169.
15. J. O. Werling, P. G. Debenedetti, *Numerical modeling of mass transfer in the supercritical antisolvent process*, J. Supercrit. Fluids, 16 (1999) 167.
16. M. Lora, A. Bertucco, I. Kikic, *Simulation of the semicontinuous supercritical antisolvent recrystallization process*, Ind. Eng. Chem. Res., 39 (2000) 1487.
17. J. O. Werling, P. G. Debenedetti, *Numerical modeling of mass transfer in the supercritical antisolvent process : miscible conditions*, J. Supercrit. Fluids, 18 (2000) 11.
18. S. Bristow., T. Shekunov., B. Y. Shekunov, P. York., *Analysis of the supersaturation and precipitation process with supercritical CO₂* J. Supercrit. Fluids, 21 (2001) 257.
19. M. Hanna, P. York, B. Y. Shekunov, *Control of the polymorphic form of the drug by SEDS process*. Proceedings of the 5th Meeting on Supercritical Fluids, Nice (1998) 325.
20. A. Martin, M. J. Cocero, *Numerical modeling of jet hydrodynamics, mass transfer, and crystallization kinetics in the supercritical antisolvent (SAS) process*, J. Supercrit. Fluids, 32 (2004) 203.
21. E. Weidner, Z. Knez, Z. Novak, *A process and Equipment for production of fine particles from Gas Saturated Solutions*, WO9521688 A1 (15.2.1994).
22. N. Elvassore, M. Flaibani, A. Bertucco, *Thermodynamic analysis of micronization processes from gas saturated solution*, Ind. Chem. Eng. Res., 42 (2003) 5924.
23. R. M. Dannenfelser., S. H. Yalkowsky, *Estimation of entropy of melting from molecular structure : A non-group contribution method*, Ind. Eng. Chem. Res., 35 (1996) 1483.
24. M. Calderone, *Etude de la micro-encapsulation de particules fines par fluide supercritique : mise au point, validation et compréhension phénoménologique d'un nouveau procédé*, Thèse de doctorat de l'Ecole des Mines de Paris (oct 2005).
25. P. Münüklü, F. Wubbolts, T.W. De Loos, G.J. Witkamp, P.J. Jansens, *Supercritical melt micronization using the particles from gas saturated solution process*, in Aravamudan S. Gopalan, ed., Chien M. Wai, ed., Hollie K. Jacobs, ed., *Supercritical carbon dioxide : Separations and processes*, A.C.S. symposium series , Washington, chap. 23 (2003) D353.
26. P. Münüklü, F. Wubbolts, P.J. Jansens, *Process development and modelling for particle formation of edible fats using supercritical melt micronisation (ScMM)*, Proceedings of the 7th Italian Conference on Supercritical Fluids and Their Applications, 9th Meeting on Supercritical Fluids, (13-16 june 2004).
27. J. Li, H. A. Matos, E. Gomes de Azevedo, *Two-phase homogeneous model for particle formation from gas-saturated solution processes*, J. Supercrit. Fluids, 32 (2004) 275.
28. K. R. Morris, S.L. Nail, G. E. Peck, S. R. Byrn, U.J. Griesser, J. G. Stowell, S.J. Hwang, K. Park, *Adv. Pharm. Mat. Proc., PSTT*, 1 (1998) 235.

29. U. B. Kompella, *Drug Delivery applications of supercritical technology*. *IDrugs Journal*, 2 (1999) 33.
30. M. Perrut, J. Jung, F. Leboeuf, *Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes – Part I : micronization of neat particles*, *Int. J. Pharm.*, 288 (2005) 3.
31. M. Perrut, J. Jung, F. Leboeuf, *Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes – Part II : Preparation of composite particles*. *Int. J. Pharm.*, 288 (2005) 3.
32. E. Rodier, H. Lochard, M. Sauceau, J.-J. Letourneau, B. Freiss, J. Fages, *A three-step process to improve the dissolution rate of Eflucimibe*, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 26 (2005) 184.