



**HAL**  
open science

# Mesure et modélisation de la solubilité des composés solides dans des fluides supercritiques: application à la génération de poudres

Martial Sauceau

## ► To cite this version:

Martial Sauceau. Mesure et modélisation de la solubilité des composés solides dans des fluides supercritiques: application à la génération de poudres. Génie des procédés. Mines Paristech - Ecole des Mines de Paris, 2001. Français. NNT : . tel-01858696

**HAL Id: tel-01858696**

**<https://imt-mines-albi.hal.science/tel-01858696>**

Submitted on 21 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.



ÉCOLE DES MINES D'ALBI  
C A R M A U X

Collège doctoral

N° attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## T H E S E

pour obtenir le grade de  
**Docteur de l'École des Mines de Paris**  
Spécialité "Génie des Procédés"

présentée et soutenue par  
**Martial SAUCEAU**

le 21 septembre 2001  
à l'École des Mines d'Albi-Carmaux

**MESURE ET MODÉLISATION DE LA SOLUBILITÉ DE COMPOSÉS  
SOLIDES DANS DES FLUIDES SUPERCRITIQUES : APPLICATION À  
LA GÉNÉRATION DE POUDRES**

*Directeur de thèse : Jacques Fages*

Jury :

Président :	S. SARRADE	HDR, Chef du laboratoire Fluides Supercritiques et Membranes, CEA, Pierrelatte
Rapporteurs :	I. KIKIC	Professeur, Université de Trieste, Italie
	F. CANSELL	Directeur de recherche, ICMCB-CNRS, Bordeaux
Examineurs :	B. FREISS	Attaché de direction, BioMérieux- Pierre Fabre, Albi
	J.-J. LETOURNEAU	Maître Assistant, EMAC-CNRS, Albi
	D. RICHON	Directeur de Recherche, Ecole des Mines de Paris
	J. FAGES	Professeur, EMAC-CNRS, Albi

---

Laboratoires d'accueil :

Laboratoire de Thermodynamique des Équilibres entre Phases - École des Mines de Paris  
Laboratoire de Génie des Procédés des Solides Divisés - École des Mines d'Albi-Carmaux



## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Centre Réacteurs et Processus de l'École Nationale Supérieure des Mines de Paris et au Laboratoire de Génie des Procédés des Solides Divisés de l'École Nationale Supérieure des Mines d'Albi-Carmaux, avec le soutien financier du groupe BioMérieux-Pierre Fabre.

Je tiens tout particulièrement à exprimer mes plus vifs remerciements à Messieurs Dominique Richon et Jacques Fages, co-directeurs de cette thèse, et à Monsieur Jean-Jacques Letourneau, mon encadrant, pour l'intérêt et la confiance qu'ils ont su m'accorder au quotidien, pour les discussions fructueuses et les conseils qu'ils m'ont toujours volontiers prodigués.

Toute ma gratitude et ma reconnaissance vont également à Messieurs Patrice Nortier et John Dodds, qui m'ont accueilli dans leurs laboratoires.

Mes remerciements vont aussi aux différentes personnes du groupe BioMérieux-Pierre Fabre impliquées dans le projet, et à toutes leurs équipes, pour l'aide qu'ils m'ont apportée, ainsi que pour la liberté qu'ils nous ont laissée sur l'orientation de cette étude.

J'adresse mes remerciements à Monsieur Ireneo Kikic, Professeur à l'Université de Trieste, et Monsieur François Cansell, Directeur de Recherche à l'ICMCB de Bordeaux, pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail.

Je remercie Monsieur Stéphane Sarrade, Chef du Laboratoire Fluides Supercritiques et Membranes du CEA, et Monsieur Bernard Freiss, Attaché de Direction du groupe BioMérieux-Pierre Fabre, de leur présence dans ce jury.

J'associe à ces remerciements l'ensemble des personnes de TEP et du LGPSD, qui ont participé d'une façon ou d'une autre, scientifiquement ou pas, à la réalisation de ce travail.

Merci à ma famille et à mes amis pour leur soutien.

Merci enfin à Elvire, pour tout.



---

***TABLE DES MATIÈRES***

---



---

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>13</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>17</b>
<b>NOMENCLATURE.....</b>	<b>23</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>27</b>
<b>CHAPITRE 1.</b>	
<b>SOLUBILITÉ DANS LES FLUIDES SUPERCRITIQUES .....</b>	<b>31</b>
1.1. Les fluides supercritiques .....	31
1.1.1. Repères historiques.....	31
1.1.2. Propriétés des fluides supercritiques.....	33
1.1.2.1. Définition d'un fluide supercritique .....	33
1.1.2.2. Propriétés de solvant.....	35
1.1.2.3. Propriétés physiques .....	37
1.1.3. Applications des fluides supercritiques.....	37
1.2. Diagrammes de phases .....	39
1.2.1. Diagramme de phases du dioxyde de carbone pur .....	40
1.2.2. Mélanges binaires .....	41
1.2.2.1. Phases fluides.....	41
1.2.2.2. Mélanges binaires solide-fluide supercritique .....	45
1.2.2.2.1. Composés similaires.....	45
1.2.2.2.2. Composés non similaires.....	48
1.2.3. Mélanges ternaires .....	51
1.3. Propriétés de la solubilité.....	53
1.3.1. Influence de la température : pression de croisement.....	53
1.3.2. Interactions soluté-FSC .....	55

1.3.3. Ajout de cosolvant .....	58
1.3.3.1. Modification du comportement thermodynamique .....	58
1.3.3.2. Augmentation de la solubilité .....	58
1.3.3.3. Effet synergique.....	60
1.3.3.4. Améliorer ou créer la sélectivité .....	61
1.3.3.5. Choix du cosolvant .....	61
1.4. Modélisation des équilibres de phases.....	61
1.4.1. Équilibre de phases.....	62
1.4.2. Modélisation de la phase solide .....	63
1.4.2.1. Première expression.....	63
1.4.2.2. Seconde expression .....	64
1.4.3. Modèle du gaz dense .....	65
1.4.3.1. Équations d'état.....	66
1.4.3.1.1. Équations dérivant des méthodes de perturbation.....	66
1.4.3.1.2. Équations du viriel .....	69
1.4.3.2. Règles de mélange.....	70
1.4.3.2.1. Équations d'état cubiques.....	70
1.4.3.2.2. Équation du viriel .....	72
1.4.4. Modèle du liquide expansé.....	75
1.4.5. Modèles empiriques basés sur la masse volumique .....	78
1.4.5.1. Théorie des solutions diluées .....	79
1.4.5.2. Modèle de Chrastil .....	86
1.4.6. Conclusion .....	89
1.5. Techniques expérimentales pour la mesure d'équilibre de phases.....	89
1.5.1. Méthodes synthétiques .....	89
1.5.2. Méthodes analytiques .....	91
1.5.2.1. Récupération de l'extrait.....	91
1.5.2.2. Méthodes statiques .....	92
1.5.2.3. Méthodes dynamiques en circuit fermé.....	93
1.5.2.4. Méthodes dynamiques en circuit ouvert .....	94
1.5.2.5. Utilisation de cosolvant.....	95
1.6. Procédés de génération de poudres .....	96
1.6.1. Le fluide supercritique solvant.....	96
1.6.1.1. Principe .....	96
1.6.1.2. Optimisation du procédé .....	98
1.6.1.3. Applications.....	101
1.6.2. Le fluide supercritique antisolvant.....	102
1.6.2.1. Principe .....	102
1.6.2.2. Optimisation du procédé .....	104
1.6.2.3. Applications.....	110

**CHAPITRE 2.****UN NOUVEAU DISPOSITIF EXPÉRIMENTAL DE MESURE DE SOLUBILITÉ .....113**

2.1. Principe.....	113
2.2. Description du dispositif.....	115
2.2.1. Pompes P1 et P2.....	115
2.2.2. Mélangeur M.....	116
2.2.3. Préchauffeur H.....	116
2.2.4. Enceinte ventilée O.....	117
2.2.5. Échangeur thermique HE.....	117
2.2.6. Vanne 6 voies 2 positions V6.....	118
2.2.7. Cellule d'équilibre EC.....	118
2.2.8. Sonde de température TT.....	120
2.2.9. Capteur de pression PT.....	120
2.2.10. Déverseur BPR.....	122
2.2.11. Piège S.....	124
2.2.12. Gazomètre GV.....	124
2.3. Procédure expérimentale.....	128
2.4. Calcul de la solubilité.....	129

**CHAPITRE 3.****RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX ET MODÉLISATION .....133**

3.1. Solubilité du naphthalène dans le CO <sub>2</sub> supercritique.....	134
3.1.1. Étalonnage du chromatographe en phase gazeuse.....	134
3.1.2. Reproductibilité et choix du débit.....	135
3.1.3. Influence de la pression et de la température.....	136
3.1.4. Modélisation.....	138
3.2. Solubilité du solide pharmaceutique XPF.....	146
3.2.1. Analyse du solvant de récupération.....	146
3.2.2. Reproductibilité et choix du débit.....	147
3.2.3. Solubilité dans le CO <sub>2</sub> pur.....	149
3.2.4. Ajout de cosolvants.....	154
3.2.4.1. Résultats expérimentaux.....	154
3.2.4.2. Modélisation.....	164
3.3. Application aux procédés de génération de poudres en milieu supercritique.....	171
3.3.1. Procédé RESS.....	172
3.3.1.1. Dioxyde de carbone pur.....	172
3.3.1.2. Utilisation d'un cosolvant.....	173
3.3.2. Procédé SAS.....	175

<b>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>179</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>185</b>
<b>TRAVAUX RÉALISÉS PENDANT LA THÈSE .....</b>	<b>203</b>

---

***TABLE DES TABLEAUX***

---



---

## TABLE DES TABLEAUX

---

Tableau 1.1. Coordonnées critiques de divers fluides .....	35
Tableau 1.2. Propriétés physiques des fluides classiques et supercritiques .....	37
Tableau 1.3. Expression des coefficients $a$ et $b$ des équations cubiques .....	69
Tableau 3.1. Origine, pureté, masse molaire et propriétés critiques des produits utilisés .....	134
Tableau 3.2. Mesures de la solubilité du naphthalène dans le CO <sub>2</sub> pour différents débits de CO <sub>2</sub> .....	136
Tableau 3.3. Solubilité du naphthalène dans le CO <sub>2</sub> supercritique à $T=308,15$ K et $318,15$ K .....	136
Tableau 3.4. Masse volumique du fluide et concentration du naphthalène aux conditions expérimentales .....	138
Tableau 3.5. Corrélation de la solubilité du naphthalène dans le CO <sub>2</sub> : $\ln y_2$ en fonction de $\rho_{r1}$ .....	139
Tableau 3.6. Corrélation de la solubilité du naphthalène dans le CO <sub>2</sub> : $T \ln E$ et $T \ln y_2 P$ en fonction de $\rho_1$ .....	140
Tableau 3.7. Corrélation de la solubilité du naphthalène dans le CO <sub>2</sub> : $\ln C_2$ en fonction de $\ln \rho_1$ .....	143
Tableau 3.8. Origine, pureté, masse molaire et propriétés critiques des solvants et du XPF .....	146
Tableau 3.9. Solubilité du XPF dans le CO <sub>2</sub> pur à $308,15$ et $318,15$ K.....	149
Tableau 3.10. Corrélation de la solubilité du XPF dans le CO <sub>2</sub> : $\ln y_2$ en fonction de $\rho_{r1}$ .....	150
Tableau 3.11. Corrélation de la solubilité du XPF dans le CO <sub>2</sub> : $T \ln y_2 P$ et $\ln C_2$ en fonction de $\rho_1$ .....	151

Tableau 3.12. Solubilité du XPF à 318,15 K et à fraction molaire de cosolvant constante en fonction de la pression ..... 155

Tableau 3.13. Solubilité du XPF à 318,15 K et 20 MPa en fonction de la fraction molaire de cosolvant..... 155

Tableau 3.14. Propriétés des cosolvants utilisés et de composés caractéristiques des groupements présents dans le XPF ..... 161

Tableau 3.15. Corrélation de la solubilité du XPF à fraction molaire de cosolvant constante :  $\ln C_2$  en fonction de  $\rho_f$ ..... 165

Tableau 3.16. Constante d'association  $k$  en fonction de la fraction molaire de cosolvant. .... 167

Tableau 3.17. Corrélation de la solubilité du XPF dans le CO<sub>2</sub> avec cosolvant :  $T \ln (y_2P)$  en fonction de  $\rho_f$ ,  $T$  et  $y_3$  ..... 168

Tableau 3.18. Procédé RESS en CO<sub>2</sub> pur..... 172

Tableau 3.19. Procédé RESS en CO<sub>2</sub> avec 5 % d'éthanol..... 173

Tableau 3.20. Procédé SAS ..... 175

---

***TABLE DES FIGURES***

---



---

## TABLE DES FIGURES

---

Figure 1.1. Diagrammes de phases d'un corps pur : a) projection $P-V-T$ ; b) projection $P-T$ ; c) projection $P-V$ .....	34
Figure 1.2. Diagramme de phases $P-T$ du dioxyde de carbone pur.....	41
Figure 1.3. Diagrammes de phases de mélanges binaires : cas simple a) projection $P-T$ ; b) projection $P-x$ à $T_1$ ; c) projection $P-x$ à $T_2$ .....	42
Figure 1.4. Projection $P-T$ de mélanges binaires à composition constante.....	43
Figure 1.5. Diagrammes de phases $P-T-x$ et $P-T$ de mélanges binaires.....	44
Figure 1.6. Diagramme de phases $P-T$ pour un système solide-FSC .....	46
Figure 1.7. Diagrammes de phases $P-T-x$ (a), $P-T$ (b) et $P-x$ (c-e).....	47
Figure 1.8. Diagrammes de phases $P-T$ et $y_2-T$ pour un système solide-FSC.....	48
Figure 1.9. Diagrammes de phases $P-T-x$ (a), $P-T$ (b) et $P-x$ (c-f) .....	50
Figure 1.10. Diagramme de phases $P-T$ pour un système solide 2-solide 3-FSC .....	52
Figure 1.11. Solubilité pour un soluté solubilisé dans un FSC .....	54
Figure 1.12. Région de croisement pour deux composés solubilisés dans un FSC.....	55
Figure 1.13. Solubilité d' dans le $\text{CO}_2$ supercritique à $40^\circ\text{C}$ .....	57
Figure 1.14. Dispositif basé sur la méthode synthétique .....	90
Figure 1.15. Appareil basé sur la méthode statique.....	93
Figure 1.16. Appareil dynamique en circuit fermé.....	94
Figure 1.17. Appareil dynamique en circuit ouvert.....	95
Figure 1.18. Schéma de principe du procédé RESS .....	98
Figure 1.19. Diagramme de Mollier du dioxyde de carbone.....	100
Figure 1.20. Schéma de principe du procédé SAS .....	104

Figure 1.21. Procédé SAS dans le diagramme isotherme $P-x_1-x_2-x_3$ .....	105
Figure 1.22. Expansion volumique à 298,15 K de plusieurs solvants en présence de $\text{CO}_2$ ...	106
Figure 2.1. Schéma général de l'appareillage.....	114
Figure 2.2. Cellule d'équilibre, EC .....	119
Figure 2.3. Diagramme des écarts entre température calculée et température vraie .....	121
Figure 2.4. Diagramme des écarts entre pression calculée et pression vraie .....	121
Figure 2.5. Principe du déverseur (back pressure regulator [BPR] ).....	122
Figure 2.6. Variation de la réponse des gazomètres avec le niveau d'eau .....	126
Figure 2.7. Modification du montage expérimental pour la mesure du volume de $\text{CO}_2$ .....	127
Figure 3.1. Diagramme des écarts entre fraction massique calculée et fraction massique vraie .....	135
Figure 3.2. Comparaison de nos mesures de solubilité du naphtalène dans le $\text{CO}_2$ avec celles de la littérature à 308,15 K .....	137
Figure 3.3. Comparaison de nos mesures de solubilité du naphtalène dans le $\text{CO}_2$ avec celles de TSEKHANSKAYA <i>et al.</i> [1964].....	137
Figure 3.4. Solubilité du naphtalène dans le $\text{CO}_2$ : $T \ln E$ en fonction de $\rho_1$ .....	141
Figure 3.5. Solubilité du naphtalène dans le $\text{CO}_2$ : $T \ln y_2 P$ en fonction de $\rho_1$ .....	142
Figure 3.6. Solubilité du naphtalène dans le $\text{CO}_2$ : $\ln C_2$ en fonction de $\rho_1$ .....	144
Figure 3.7. Prédiction de la solubilité du naphtalène à 333,55 K et comparaison avec les mesures de MCHUGH et PAULAITIS [1980] .....	145
Figure 3.8. Masse de XPF récupérée dans le piège en fonction du volume de $\text{CO}_2$ .....	147
Figure 3.9. Solubilité du XPF en fonction du débit de $\text{CO}_2$ .....	148
Figure 3.10. Solubilité du XPF dans le $\text{CO}_2$ en fonction de la pression à 308,15 et 318,15 K .....	150

Figure 3.11. Solubilité du XPF dans le CO <sub>2</sub> : $T \ln y_2P$ en fonction de $\rho_l$ .....	152
Figure 3.12. Solubilité du XPF dans le CO <sub>2</sub> : $\ln C_2$ en fonction de $\ln \rho_l$ .....	152
Figure 3.13. Solubilité du XPF dans le CO <sub>2</sub> en fonction de la pression : mesures et modélisation .....	153
Figure 3.14. Solubilité du XPF dans le CO <sub>2</sub> en fonction de la masse volumique : mesures et modélisation .....	153
Figure 3.15. Diagramme de phases $P$ - $T$ pour le mélange CO <sub>2</sub> (95 %) - éthanol (5 %) .....	157
Figure 3.16. Diagramme de phases $P$ - $T$ pour le mélange CO <sub>2</sub> (98 %) - DMSO (2 %) .....	157
Figure 3.17. Solubilité du XPF à 318,15 K en fonction de la pression dans un mélange CO <sub>2</sub> -cosolvant de composition constante .....	158
Figure 3.18. Effet cosolvant en fonction de la pression .....	159
Figure 3.19. Solubilité du XPF et effet cosolvant à 318,15 K et 20 MPa en fonction de la fraction molaire de cosolvant .....	159
Figure 3.20. Solubilité du XPF à fraction molaire de cosolvant constante : $\ln C_2$ en fonction de $\ln \rho_f$ .....	165
Figure 3.21. Solubilité du XPF en fonction de la pression : mesures et modélisation .....	170
Figure 3.22. Solubilité du XPF en fonction de la fraction molaire de cosolvant : mesures et modélisation .....	170
Figure 3.23. Solubilité du XPF : $T \ln (y_2P)$ en fonction de $\rho_f$ .....	171
Figure 3.24. Diagramme de Mollier du mélange CO <sub>2</sub> (95 %) - éthanol (5 %) .....	174



---

## ***NOMENCLATURE***

---



## NOMENCLATURE

$a, a_{ij}$	paramètre d'équation d'état cubique	$\text{Pa.m}^6.\text{mol}^{-2}$
$a$	énergie libre molaire	$\text{J.mol}^{-1}$
$A$	énergie libre de Helmholtz	$\text{J}$
$Ac$	effet cosolvant (facteur d'accroissement de la solubilité)	-
$b, b_{ij}$	paramètre d'équation d'état cubique	$\text{m}^3.\text{mol}^{-1}$
$B, C, D, \dots$	coefficient du Viriel	$(\text{m}^3.\text{mol}^{-1}), (\text{m}^3.\text{mol}^{-1})^2, (\text{m}^3.\text{mol}^{-1})^3, \dots$
$C_i$	concentration du composé $i$	$\text{kg.m}^{-3}$
$C_{t_1}^i, C_{t_2}^i, \dots$	1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> , ... constantes de l'Eq.(i)	-
$c_p$	capacité calorifique molaire	$\text{J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$
$\Delta c_p$	$c_{pS} - c_{pL}$	$\text{J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$
$CPG$	chromatographie en phase gazeuse	-
$DMR$	déviation moyenne relative	%
$DMSO$	diméthylsulfoxyde	-
$E$	facteur d'augmentation	-
$EtOH$	éthanol	-
$f$	fugacité	$\text{Pa}$
$FSC$	fluide supercritique	-
$h$	enthalpie molaire	$\text{J.mol}^{-1}$
$\Delta h^f$	chaleur de fusion	$\text{J.mol}^{-1}$
$i$	coefficients pour l'équation de Chrastil	$\text{K}$
$j$	coefficients pour l'équation de Chrastil	-
$k$	nombre d'association (modèle de Chrastil)	-
$k_{ij}$	coefficient d'interaction binaire	-
$k_H$	constante de Henry	$\text{Pa}$
$LCEP$	lower critical end point	-
$M$	masse molaire	$\text{kg.mol}^{-1}$
$n$	nombre de mole	$\text{mol}$
$P$	pression	$\text{Pa}$
$Q$	débits	$\text{m}^3.\text{s}^{-1}$
$R$	constante de Mariotte	$\text{J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$
$S$	surface de pics	-
$t$	temps	$\text{s}$
$T$	température	$\text{K}$
$T^f$	température de fusion	$\text{K}$
$u, w$	constantes définissant l'équation d'état cubique	-
$UCEP$	upper critical end point	-
$v$	volume molaire	$\text{m}^3.\text{mol}^{-1}$
$V$	volume	$\text{m}^3$
$\Delta V$	expansion volumique	$\text{m}^3$
$X_i$	molécule de l'espèce $i$	-
$x_i$	fraction molaire de la phase liquide du constituant $i$	-
$y_i$	fraction molaire de la phase gazeuse du constituant $i$	-
$z_i$	fraction molaire d'une phase quelconque du constituant $i$	-
$Z$	facteur de compressibilité	-

## Symboles Grecs

$\alpha_P, \beta_P, \gamma_P$	coefficients d'étalonnage de la sonde de pression.....	$\text{Pa}^{-1}, \text{Pa}^0, \text{Pa}^1$
$\alpha_T, \beta_T, \gamma_T$	coefficients d'étalonnage du capteur de température .....	$\text{K}^{-1}, \text{K}^0, \text{K}^1$
$\alpha_Y, \beta_Y, \gamma_Y$	coefficients d'étalonnage de la CPG.....	-
$\delta$	paramètre de solubilité.....	$\text{Pa}^{1/2}$
$\epsilon$	constante diélectrique.....	$\text{cm}^3$
$\epsilon, \Delta, \eta, \nu$	constante du modèle de Ziger et Eckert.....	-
$\varphi$	coefficient de fugacité (explicite en pression).....	-
$\psi$	coefficient de fugacité (explicite en masse volumique).....	-
$\gamma$	coefficient d'activité .....	-
$\kappa_T$	compressibilité isotherme .....	$\text{Pa}^{-1}$
$\rho$	masse volumique .....	$\text{kg.m}^{-3}$
$\mu$	potentiel chimique .....	$\text{J.mol}^{-1}$
$\chi$	paramètre d'équation d'état cubique .....	-
$\omega$	facteur acentrique.....	-

## Indices

0	état de référence
1	composé léger (dioxyde de carbone)
2	composé lourd (solide)
3	cosolvant
<i>a</i>	pression atmosphérique
<i>c</i>	propriété critique
<i>cal</i>	calculé
<i>exp</i>	expérimental
<i>f</i>	phase fluide
<i>L</i>	solvant liquide de récupération
<i>lue</i>	valeur lue
<i>mass</i>	grandeur massique
<i>r</i>	propriété réduite
<i>vraie</i>	obtenu à l'aide de l'étalon

## Exposants

0	corps pur
E	grandeur d'excès
<i>eff</i>	grandeur effective (modèle de Harvey)
<i>EoS</i>	calculé au moyen d'une équation d'état
<i>F</i>	phase fluide
<i>res</i>	grandeur résiduelle
<i>S</i>	phase solide
<i>sat</i>	saturation
$\infty$	grandeur à dilution infinie

---

## ***INTRODUCTION GÉNÉRALE***

---



---

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

---

Les techniques traditionnelles utilisées pour l'obtention de poudres, broyage et cristallisation, présentent certains inconvénients :

- quantités importantes de solvants de synthèse dont l'utilisation est de plus en plus restreinte par la législation et les contraintes environnementales ;
- résidus de solvants dans les poudres nécessitant une étape de séchage ;
- dégradation mécano-chimique ou thermique ;
- polydispersité des particules pouvant entraîner des phénomènes de ségrégation.

Sur ces divers points, l'utilisation des fluides supercritiques se montre plus performante. On appelle « fluide supercritique » un fluide porté à une pression et une température au-delà de celles de son point critique. Dès lors, ses propriétés sont intermédiaires entre celles des gaz et des liquides. De plus, elles peuvent être facilement et précisément ajustées par la pression.

Le fluide supercritique le plus courant est le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ). Il présente les avantages d'être non toxique, naturel, gazeux à pression atmosphérique et d'avoir des coordonnées critiques peu élevées qui permettent des températures opératoires modérées. Ces propriétés en font un fluide idéal pour les applications agroalimentaires et pharmaceutiques. Employé comme solvant ou comme antisolvant, le  $\text{CO}_2$  permet d'atteindre des taux de sursaturation très élevés dans des conditions homogènes. Des poudres fines et monodisperses sont ainsi obtenues, sans étape de séchage supplémentaire.

L'utilisation de la technologie supercritique pour la génération de poudres repose sur le choix du type de procédés et son optimisation. Rarement disponible, la connaissance du comportement de la solubilité du solide à cristalliser dans les milieux supercritiques mis en jeu est pourtant une information primordiale. Dans ce cadre, nous avons développé un appareillage original de mesure de solubilité de composés solides dans des fluides supercritiques. L'objectif de cette thèse est de valider cet appareillage avec un composé modèle, de l'appliquer à un composé pharmaceutique et de modéliser les données obtenues en vue d'une meilleure compréhension des équilibres entre une phase solide et une phase supercritique.

Après une présentation générale des fluides supercritiques, de leurs propriétés et de leurs applications, le premier chapitre aborde le comportement thermodynamique des mélanges multiphasiques. L'accent sera porté sur les diagrammes de phases et les propriétés de la solubilité dans les fluides supercritiques. Le chapitre se poursuit par une description des différentes techniques expérimentales utilisées pour l'étude des équilibres entre phases et se termine sur la présentation des procédés de génération de poudres.

Le deuxième chapitre est consacré au dispositif expérimental de mesure de solubilité. Conçu et réalisé au « laboratoire de Thermodynamique des Équilibres entre Phases » à Fontainebleau, cet appareillage est basé sur la technique analytique à circuit ouvert. Les différents éléments constitutifs, les organes de mesure (capteur de pression et sonde de température) et la technique utilisée pour déterminer la composition de la phase supercritique sont présentés.

Le troisième et dernier chapitre rassemble les résultats expérimentaux et la modélisation. Une première étape consiste à mesurer la solubilité du naphthalène dans le CO<sub>2</sub> pur, afin de la comparer aux nombreuses données existantes pour ce mélange binaire. Cette étape permet la validation du nouvel appareillage et ainsi, le passage à l'étude d'un solide d'intérêt pharmaceutique, le XPF, dont la solubilité n'est pas connue. Cette étude se décompose en deux parties : la mesure de la solubilité dans le CO<sub>2</sub> pur, puis en présence de cosolvant. Les résultats sont modélisés à l'aide de corrélations semi-empiriques, basées sur la masse volumique de la phase supercritique, et de modèles thermodynamiques utilisant des équations d'état. L'ensemble de ces résultats est exploité pour l'étude préliminaire des procédés de génération de poudres.

---

***CHAPITRE 1. SOLUBILITÉ DANS LES FLUIDES  
SUPERCRITIQUES***

---



# **CHAPITRE 1. SOLUBILITÉ DANS LES FLUIDES SUPERCRITIQUES**

## **1.1. Les fluides supercritiques**

Pour le développement des technologies de l'industrie chimique, la sélection des solvants est d'une grande importance. Depuis longtemps, le champ des recherches s'est limité aux liquides. Plus récemment, des tentatives ont été faites pour utiliser, comme nouveaux solvants, les fluides supercritiques dont les propriétés peuvent être contrôlées aisément au moyen de la pression et de la température.

Ces fluides se sont rapidement révélés d'un grand intérêt pour l'extraction ou la séparation. Par la suite, les applications se sont étendues à de nombreux domaines, comme la réaction ou la cristallisation.

### **1.1.1. Repères historiques**

De nombreux composés, gazeux aux conditions ambiantes de pression et de température, manifestent un pouvoir solvant proche de celui de liquides, lorsqu'ils sont suffisamment comprimés. L'existence de cet effet est connue depuis la deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, grâce d'une part, aux progrès technologiques, qui ont permis la mise en œuvre de

pompes et de compresseurs capables de délivrer des pressions élevées et, d'autre part, aux travaux théoriques portant sur l'étude de propriétés des corps purs ou des mélanges.

En 1822, le Baron CAGNIARD DE LA TOUR [1822] découvre le point critique. Pendant quelques années, le point critique sera d'ailleurs référencé en tant que point « Cagniard de la Tour ».

En 1861, GORE [1861] a constaté que le camphre et le naphthalène étaient largement solubles dans le dioxyde de carbone, même à l'état liquide légèrement sous-critique.

Les capacités de dissolution des fluides supercritiques pour des composés solides de faible pression de vapeur ont d'abord été observées par HANNAY et HOGARTH en 1879 [1879, 1880]. Leurs expériences, réalisées dans des tubes de verre de faibles diamètres, ont montré que plusieurs sels inorganiques se dissolvent dans l'éthanol supercritique sous l'effet d'une augmentation de pression, et qu'ils cristallisent quand la pression est abaissée.

Vers 1890, KUENEN [1899] a mené des travaux sur des mélanges binaires, dont le composé lourd se situe en dessous de sa température critique et le composé léger au-dessus. Il a constaté que, dans un étroit domaine au-dessus de la température critique du solvant, la phase dense disparaît par élévation de pression. Il a également remarqué que cette phase dense réapparaît par diminution de la pression. KUENEN a attribué à ce phénomène le terme de « condensation rétrograde ».

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la plupart des textes éliminaient complètement les références se rapportant aux études de mélanges pour des pressions ou des températures approchant les conditions critiques, pour se limiter aux corps purs ou aux mélanges sous pression atmosphérique.

À partir de 1920, l'importance grandissante des industries chimiques, en particulier celles du gaz naturel et du pétrole, a de nouveau porté l'effet des gaz comprimés sur le devant de la scène scientifique. Nous citerons l'influence du méthane dans la production de pétrole brut [KATZ et KURATA, 1940] ou l'influence de l'eau sur la formation des roches dans les processus géologiques [INGERSON, 1934].

Ce n'est que vers les années 60 qu'un plus grand effort de développement a été consacré aux techniques de purification à base de solvant supercritique. Les travaux de ZOSEL [1964] ont guidé ce domaine de recherche. L'essor véritable a eu lieu avec les procédés commerciaux dans l'industrie alimentaire vers les années 70, avec, par exemple, la décaféination du café ou l'extraction des résines de houblon dans l'industrie de la bière [HUBERT et VITZTHUM, 1980].

L'utilisation des fluides pressurisés pour la formation de solides divisés est plus récente. Cette technologie date des années 80, où elle a été principalement développée pour les produits pharmaceutiques pour lesquels le broyage était mal adapté. Maintenant, au-delà de l'application à la production de solides divisés de fine granulométrie, les techniques supercritiques s'ouvrent de plus en plus, à la mise en forme de polymères [DIXON *et al.*, 1993], au domaine de la micro-encapsulation [DEBENEDETTI *et al.*, 1993], ainsi qu'au dépôt sur une surface [MATSON *et al.*, 1987].

## 1.1.2. Propriétés des fluides supercritiques

### 1.1.2.1. Définition d'un fluide supercritique

Le diagramme de phases d'un corps pur est rappelé sur la Figure 1.1. La Figure 1.1a) est une représentation pression-volume-température ( $P$ - $V$ - $T$ ) à trois dimensions. Sur la Figure 1.1b) se trouve la projection du diagramme de phases dans le plan  $P$ - $T$ . Les domaines d'existence des états solide ( $S$ ), liquide ( $L$ ) ou gazeux ( $G$ ) sont délimités par les courbes d'équilibre diphasique solide-gaz (sublimation), solide-liquide (fusion) et liquide-gaz (évaporation). Au point triple, les trois phases coexistent. La courbe d'équilibre liquide-gaz s'étend du point triple jusqu'au point critique, de coordonnées  $P_C$  et  $T_C$ , pour lequel les propriétés du liquide et du gaz deviennent identiques.

L'état d'un fluide dépend de l'énergie cinétique d'agitation de ses molécules et des potentiels des forces intermoléculaires. Quand les potentiels des forces intermoléculaires sont supérieurs à l'énergie cinétique d'agitation, le fluide est à l'état liquide. Dans le cas contraire, il est à l'état gazeux, avec une structure moins ordonnée qu'à l'état liquide. L'énergie cinétique d'agitation augmente avec la température et, plus la distance entre les molécules est faible, plus les forces intermoléculaires sont prépondérantes. En général, un liquide devient un gaz

lorsque sa température s'élève, et un gaz passe à l'état liquide quand il est comprimé. Cependant, au-delà d'une certaine température, l'énergie cinétique d'agitation reste la plus grande, quelle que soit la distance entre les molécules, et le fluide devient un fluide non condensable [ADSCHIRI, 1998]. Cette température, la température critique, est caractéristique de chaque substance. À cette température, ou au-delà, un fluide est considéré comme supercritique.

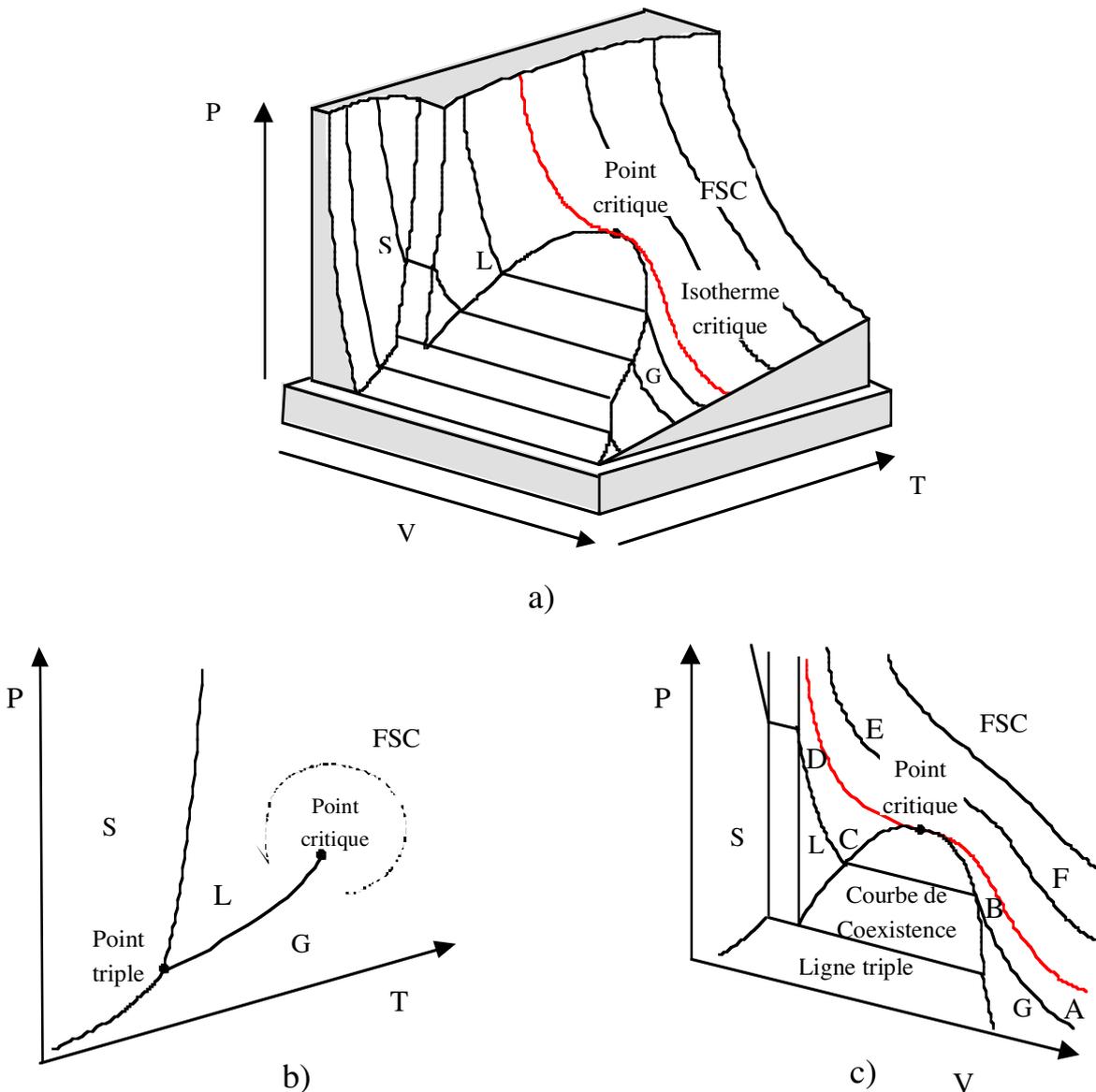


Figure 1.1. Diagrammes de phases d'un corps pur :  
 a) projection  $P-V-T$  ; b) projection  $P-T$  ; c) projection  $P-V$

Une autre définition plus couramment utilisée est qu'un fluide est dans le domaine supercritique lorsque sa température et sa pression sont simultanément supérieures aux valeurs du point critique. Historiquement, le fluide supercritique (FSC) est appelé « gaz dense » ou « gaz comprimé ». Quelques fluides supercritiques couramment rencontrés et leurs coordonnées critiques sont présentés dans le Tableau 1.1.

Fluide	Température critique (K - °C)	Pression critique (MPa)
Dioxyde de carbone	304,2 - 31,1	7,4
Éthane	305,3 - 32,2	4,9
Propane	369,7 - 96,6	4,2
Pentane	469,7 - 196,6	3,3
Éthylène	282,5 - 9,4	5,0
Ammoniac	405,5 - 132,4	11,2
Eau	647,2 - 374,1	22,1
Méthanol	512,5 - 239,4	7,8
Éthanol	516,2 - 243,1	6,4

Tableau 1.1. Coordonnées critiques de divers fluides

#### 1.1.2.2. Propriétés de solvant

La Figure 1.1c) présente un diagramme pression-volume  $P$ - $V$  des isothermes. La région diphasique se trouve sous la courbe de coexistence, la courbe en "cloche".

Aux températures subcritiques, la compression isotherme d'un gaz pur dilué  $G$  conduit à une augmentation de sa masse volumique, du point  $A$  jusqu'au point  $B$ . Lorsque la région diphasique est atteinte, une première goutte de liquide apparaît et le gaz se condense progressivement en liquide, à une pression constante égale à sa pression de vapeur saturante. Il y a un équilibre entre le gaz, représenté par le point  $B$ , et le liquide, représenté par le point  $C$ . Lorsque la phase gazeuse disparaît, la compression entraîne une augmentation de masse volumique de la phase liquide, suivant le chemin  $CD$ .

Dans le cas d'une compression à une température supérieure à celle du point critique, la formation d'une seconde phase n'a pas lieu (chemin  $FE$ ). La transformation du gaz dilué en un fluide dense s'effectue sans discontinuité des propriétés physico-chimiques. Le fait de pouvoir se déplacer dans le diagramme de phases sans franchir la ligne diphasique permet

d'éviter la formation d'interfaces liquide-gaz et donc les forces capillaires qui y sont liées. Ces forces peuvent en effet provoquer la destruction de la matrice structurale de composé, comme par exemple dans le cas de la formation d'aérogels [PERRUT, 1995].

Au voisinage supérieur de la température critique, des masses volumiques importantes sont atteintes, avec une pression légèrement supérieure à la pression critique. L'état des molécules au voisinage du point critique est caractérisé par une concurrence entre des systèmes ordonnés par les forces intermoléculaires et dispersés par l'énergie cinétique d'agitation. À un niveau microscopique, c'est un état dans lequel les molécules peuvent se déplacer très rapidement mais, en maintenant un certain ordre. De faibles variations de pression ou de température vont donc entraîner de grandes variations de masse volumique. Cette propriété est illustrée sur la Figure 1.1c) par la pente horizontale de l'isotherme critique à la pression critique, correspondant à une compressibilité infinie.

Aux températures plus élevées, des pressions beaucoup plus importantes sont nécessaires pour obtenir des masses volumiques équivalentes. Par conséquent, en pratique, les fluides supercritiques sont utilisés dans la région la plus intéressante, c'est-à-dire pour  $T_C \leq T \leq 1,1 \times T_C$  et  $P_C \leq P \leq 1,5 \times P_C$  [BRENNECKE et ECKERT, 1989]. Dans cette région, les FSC ont des masses volumiques des centaines de fois supérieures à celles des gaz, tout en étant beaucoup plus compressibles.

Le phénomène de solvation s'interprète par les forces d'interactions moléculaires dans la solution qui conduisent une molécule de soluté à s'entourer de molécules de solvant, et donc à la formation de « clusters » ou « amas ». Une augmentation de masse volumique va donc favoriser ce phénomène en diminuant les distances intermoléculaires et en facilitant, ainsi, la formation d'agrégats solvant-soluté [VAN ALSTEN et ECKERT, 1993]. Ceci est illustré par la forte dépendance du paramètre de solubilité  $\delta$ , mesurant la capacité de dissolution, en fonction de la masse volumique [GIDDINGS *et al.*, 1969]. Les FSC, avec des masses volumiques élevées, vont donc présenter un pouvoir solvant accru, qui reste généralement moins important que celui d'un bon solvant liquide du soluté. Par contre, ce pouvoir solvant va être ajustable, non seulement par la température, mais aussi par la pression qui est un degré de liberté absent pour les liquides. C'est cette propriété qui a donné aux FSC le nom de « solvant à géométrie variable » [KNUTSON *et al.*, 1996].

### 1.1.2.3. Propriétés physiques

Les propriétés physiques des fluides sont présentées dans le Tableau 1.2 [PERRUT]. Comme nous l'avons vu, les FSC possèdent des propriétés intermédiaires entre celles des liquides et celles des gaz [YU *et al.*, 1999]. De plus, comme la structure de ces fluides change rapidement près du point critique, de nombreuses caractéristiques physiques subissent également de grandes variations.

	Masse volumique (kg.m <sup>-3</sup> )	Viscosité (Pa.s)	Diffusivité massique (cm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )
<u>Gaz</u>	0,6 à 2	(1 à 3)×10 <sup>-5</sup>	1 à 4×10 <sup>-1</sup>
<u>Supercritique</u>			
À $T_C, P_C$	200 à 500	(1 à 3)×10 <sup>-5</sup>	0,7×10 <sup>-3</sup>
À $T_C, 4 P_C$	400 à 900	(3 à 9)×10 <sup>-5</sup>	0,2×10 <sup>-3</sup>
<u>Liquide</u>	600 à 1600	0,2 à 3×10 <sup>-3</sup>	(0,2 à 2)×10 <sup>-5</sup>

Tableau 1.2. Propriétés physiques des fluides classiques et supercritiques

Comparée à celle d'un gaz à la même température, la viscosité d'un FSC est typiquement plus élevée d'un ordre de grandeur, alors que sa masse volumique est plus élevée de deux ordres de grandeur. Le rapport de ces deux quantités, la viscosité cinématique, est donc faible dans la zone supercritique. Les effets de convection naturelle étant inversement proportionnels à la racine carrée de la viscosité cinématique, ce phénomène sera déterminant pour les transferts de masse dans les FSC [DEBENEDETTI et REID, 1986].

### 1.1.3. Applications des fluides supercritiques

Le corps le plus utilisé est le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Il est disponible en grande quantité, bon marché et non toxique. De plus, son point critique se situe à une pression et une température peu élevées permettant, d'une part des conditions opératoires modérées, et d'autre part de passer facilement et sans grande consommation d'énergie dans le domaine supercritique. Le CO<sub>2</sub> est gazeux à température ambiante, ce qui permet d'éviter une étape de séchage. Une de ses limitations est son manque de polarité, et par conséquent son incapacité à créer des interactions spécifiques solvant-soluté qui conduiraient à des solubilités ou des sélectivités plus importantes.

Malgré cette limitation, c'est un solvant de choix pour les industries alimentaires, pharmaceutiques ou cosmétologiques pour lesquelles :

- les conditions de températures doivent être voisines de la température ambiante, des composés thermolabiles étant souvent en jeu ;
- les résidus de certains solvants sont limités.

Les utilisations actuelles des FSC se répartissent dans de nombreux domaines : extraction, fractionnement, chromatographie, réactions chimiques et biochimiques ou élaboration de matériaux. Le fait de travailler à haute pression induit des difficultés technologiques. Toutefois, il a été montré que la mise en œuvre des procédés continus peut conduire à des prix de revient compétitifs [PERRUT, 2000].

L'extraction sur de la matière solide est l'application la plus développée, dont la plupart des installations industrielles se trouvent dans le domaine des industries agroalimentaires. Outre la décaféination du café et l'extraction du principe amer du houblon, on peut également citer l'extraction d'arômes, d'épices ou de la nicotine du tabac [HUBERT et VITZHUM, 1980]. Il faut cependant noter l'importance croissante des applications dans les industries pharmaceutiques (extraction ou purification de principes actifs, élimination de solvants résiduels) et des applications de traitement des sols pollués par des produits toxiques peu biodégradables.

Le fractionnement de mélanges liquides (extraction d'arômes de boissons fermentées, fractionnement d'acides gras polyinsaturés, de polymères, ...) utilise la haute sélectivité des fluides supercritiques.

Les propriétés physico-chimiques modulables ces fluides ont orienté de nombreux chercheurs vers la mise en œuvre de réactions chimiques dans de telles conditions. Tous les types de réactions chimiques (oxydations, condensations, dimérisations, réductions, additions, photochimie, électrochimie, ...) sont étudiés en milieu supercritique, touchant aussi bien à des produits de la pétrochimie, qu'à des arômes ou des produits pharmaceutiques [SQUIRES *et al.*, 1983].

Parmi les propriétés particulières des FSC, nous trouverons également leur haute diffusivité au sein des matrices poreuses et leur pénétration rapide au sein des polymères, dans lesquels ils provoquent un fort gonflement. Ces propriétés, combinées avec la modulation de leur pouvoir solvant, sont utilisées afin de procéder à l'imprégnation de substances au sein de matrices poreuses ou de polymères. Plusieurs applications ont été décrites, comme l'imprégnation du bois par un monomère qui est ensuite polymérisé in situ, le dépôt de colorants, de parfums ou de pesticides au sein de différentes matrices ou plus récemment, la désacidification et le renforcement de papier.

Des recherches actives sont menées dans le domaine des matériaux : élaboration de céramiques ou de matériaux composites, croissance cristalline, fabrication de poudres fines, dopage de matériaux poreux, fabrication d'aérogels ou de mousses de polymères.

Les fluides supercritiques ont également des applications biologiques. Par exemple, il est connu depuis longtemps que le CO<sub>2</sub> à moyenne pression tue rapidement (10 à 20 minutes de temps de séjour) les œufs et les larves de la plupart des insectes, permettant ainsi la destruction de cette contamination lors de l'extraction supercritique de végétaux. Des articles décrivent également des propriétés d'inactivation virale. Récemment, des os traités par du CO<sub>2</sub> supercritique ont pu être greffés et ont conduit à une plus rapide ostéointégration que celles des os non traités [FAGES *et al.*, 1998].

Les applications existantes, ou envisageables, sont trop nombreuses pour être énumérées de manière exhaustive. Pour plus de détails, on pourra se reporter aux références bibliographiques citées [PAULAITIS *et al.*, 1983; PERRUT, 1995, 2000].

## 1.2. Diagrammes de phases

La technologie supercritique n'est pas la première essayée pour un problème. Si d'autres techniques plus classiques peuvent être utilisées, elles sont parfois plus économiques. Le futur des techniques supercritiques dépend en particulier de la capacité de compréhension et de prédiction des équilibres de phases.

Dans le cas des processus de génération de poudres, de nombreux paramètres sont à ajuster pour optimiser le procédé. La connaissance et la compréhension des diagrammes de phases des systèmes dans les conditions d'utilisation sont donc primordiales.

Cette partie présente des équilibres dans un ordre croissant de complexité, avec le diagramme de phases du CO<sub>2</sub> pur, puis ceux de mélanges binaires et enfin, le cas de mélanges ternaires.

### 1.2.1. Diagramme de phases du dioxyde de carbone pur

La Figure 1.2 montre le diagramme de phases  $P$ - $T$  du dioxyde de carbone pur [SCHNEIDER, 1980]. On retrouve le diagramme général d'un corps pur, avec les symboles  $S$  pour le solide,  $L$  pour le liquide et  $V$  pour le gaz, ainsi que les courbes diphasiques tracées en pointillés [SCHNEIDER, 1980]. La courbe de vapeur saturante  $L$ - $V$  commence au point triple  $\tau$  [ $T_{\tau}=(216,58\pm 0,01$  K,  $P_{\tau}=(0,5185\pm 0,0005)$  MPa] et se termine au point critique  $C$  [ $T_C=(304,20\pm 0,05$  K,  $P_C=(7,3858\pm 0,0005)$  MPa,  $\rho_C=(468\pm 5)$  kg.m<sup>-3</sup>] [IUPAC, 1976]. La courbe de fusion  $S$ - $L$  débute au point triple et augmente très fortement avec la température [ $(dP/dT)_{T=T_{\tau}, P=P_{\tau}}^{S-L}=4,655$  MPa.K<sup>-1</sup>] [IUPAC, 1976]. Une pression de 700 MPa est atteinte pour une température de 313 K.

Les domaines des différents procédés de séparation avec le dioxyde de carbone sont également présentés sur la Figure 1.2. La distillation est possible près de la courbe de pression de vapeur. En chromatographie en phase gazeuse (CPG), le dioxyde de carbone est utilisé comme phase mobile dans la région gazeuse pour des températures supérieures à la température ambiante et des pressions jusqu'à 1 MPa. Pour l'extraction en phase liquide, la région liquide doit être atteinte. Enfin, l'extraction et la chromatographie en phase supercritique (EFSC) sont limitées à la région supercritique.

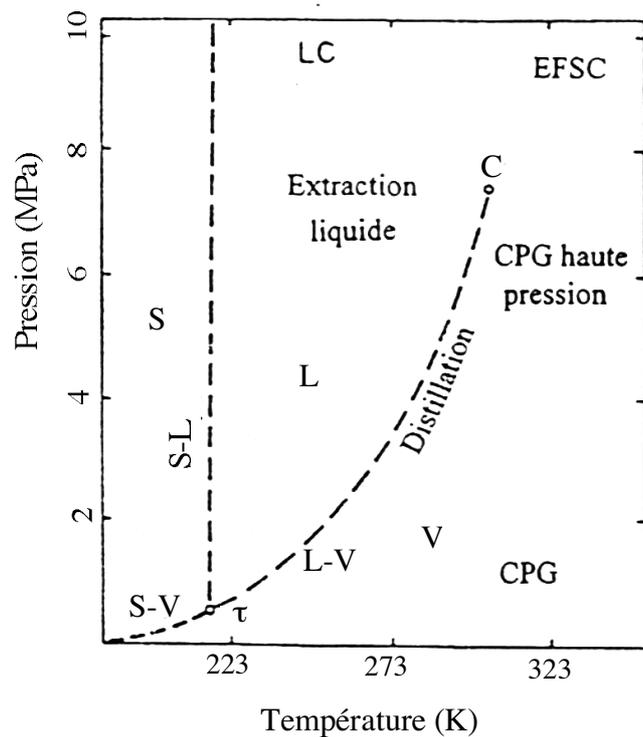


Figure 1.2. Diagramme de phases  $P$ - $T$  du dioxyde de carbone pur

## 1.2.2. Mélanges binaires

Le premier type d'équilibres binaires présenté concerne les équilibres qui mettent en jeu uniquement des phases fluides. Ensuite, le cas des mélanges mettant en jeu un solide et une ou plusieurs phases fluides sera abordé.

### 1.2.2.1. Phases fluides

La Figure 1.3a) présente le diagramme  $P$ - $T$  d'un équilibre binaire dans le cas le plus simple [DURAN-VALENCIA, 2001]. Les courbes en pointillés qui se terminent aux points critiques des deux corps purs, de températures  $T_{C1}$  et  $T_{C2}$ , sont les courbes de vapeur saturante respectives des composants purs 1 et 2, avec 1 le composé le plus volatil. L'ensemble des points critiques du mélange binaire est donné par la courbe pleine  $L=V$  reliant les points critiques, qui limite le domaine diphasique. Elle est appelé « lieu des points critiques ». Hors du domaine délimité par les deux courbes de tension de vapeur et le lieu des points critiques, le système est homogène pour toutes les compositions.

Une coupe isotherme est présentée sur la Figure 1.3b) pour une température  $T_1$ , inférieure à  $T_{C1}$ . On retrouve la lentille d'équilibre liquide-vapeur classique ( $L-V$ ), qui coupe les axes des pressions aux pressions de vapeur des composés purs. L'état liquide ( $L$ ) se trouve au-dessus de la courbe de bulle tandis que l'état gazeux ( $V$ ) est en dessous de la courbe de rosée.

Si la température est supérieure à  $T_{C1}$  (température  $T_2$  sur la Figure 1.3c), la lentille ne s'étend que sur une partie du domaine de composition. Les courbes de bulle et de rosée ne se rejoignent plus sur l'axe  $x_2=0$ , mais en un point  $C$  caractérisé par la valeur maximale de la pression. En ce point, les phases liquide et vapeur sont identiques en composition et en propriétés (enthalpie, entropie, ...). C'est le point critique d'équilibre liquide-vapeur à la température considérée.

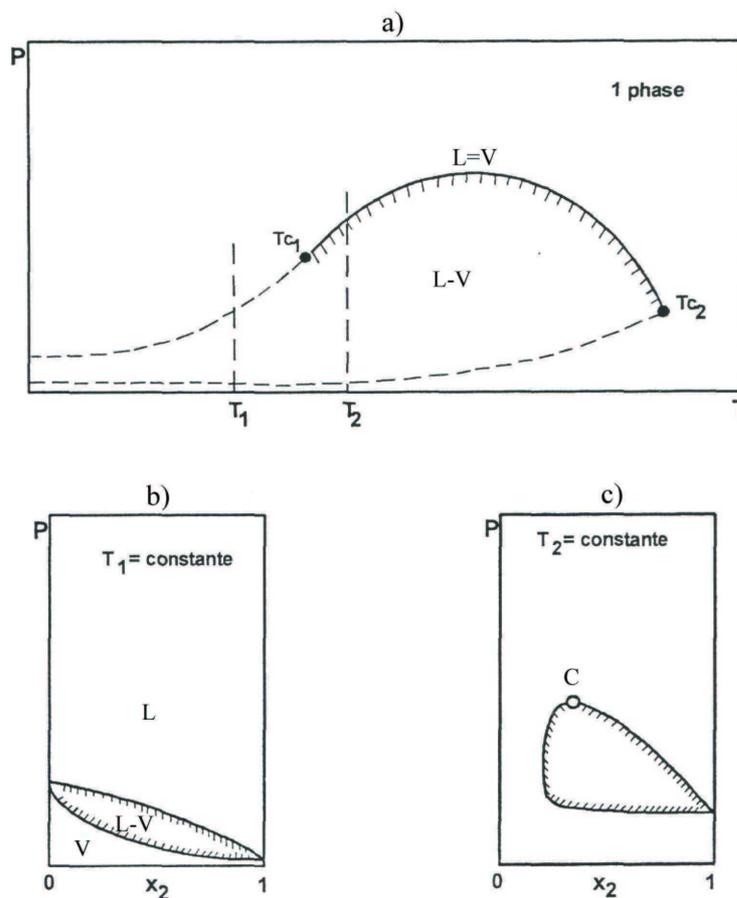


Figure 1.3. Diagrammes de phases de mélanges binaires : cas simple

a) projection  $P-T$ ; b) projection  $P-x$  à  $T_1$ ; c) projection  $P-x$  à  $T_2$

Il est possible de représenter l'évolution des pressions de bulle et de rosée en fonction de la température pour un mélange de composition fixe (Figure 1.4) [BRULE et CORBETT, 1984]. Il existe pour les courbes de rosée et de bulle un maximum en température et en pression, appelé respectivement « cricondentherm » et « cricondenbar ». Il apparaît deux zones appelées « zones rétrogrades », qui se trouvent entre le cricondenbar et le point critique du mélange sur une isobare, et entre le cricondentherm et le point critique du mélange sur une isotherme. Pour une isotherme traversant la zone rétrograde, le mélange vapeur passe à un mélange diphasique liquide-vapeur par diminution de pression. La quantité de liquide croît puis décroît avec la chute de pression jusqu'au second passage de la courbe de rosée, où le mélange redevient monophasique. Le même type de comportement est observé sur une isobare traversant la zone rétrograde.

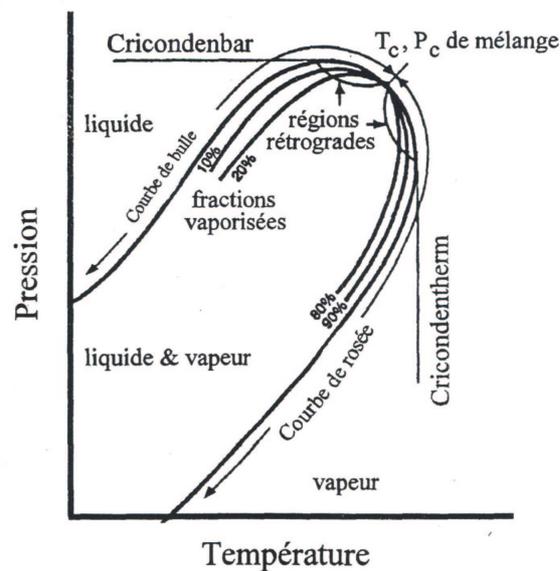


Figure 1.4. Projection  $P$ - $T$  de mélanges binaires à composition constante

Nous venons d'observer le cas le plus simple d'un mélange binaire. La Figure 1.5 montre quelques diagrammes  $P$ - $T$ - $x$  possibles dans le cas de mélanges binaires de composés I et II [SCHNEIDER, 1983]. Les systèmes peuvent être classés selon la forme présentée par les courbes du « lieu des points critiques ».

La Figure 1.5a présente tridimensionnellement le cas d'un équilibre liquide–vapeur simple. Nous retrouvons les courbes de tension de vapeur en pointillés, qui se terminent aux points critiques  $C_I$  et  $C_{II}$  des deux corps purs. L'ensemble des points critiques binaires est donné par la courbe pleine reliant ces deux points. Deux isothermes sont dessinées pour  $T < T_{CI}$  et deux autres pour  $T > T_{CI}$ .

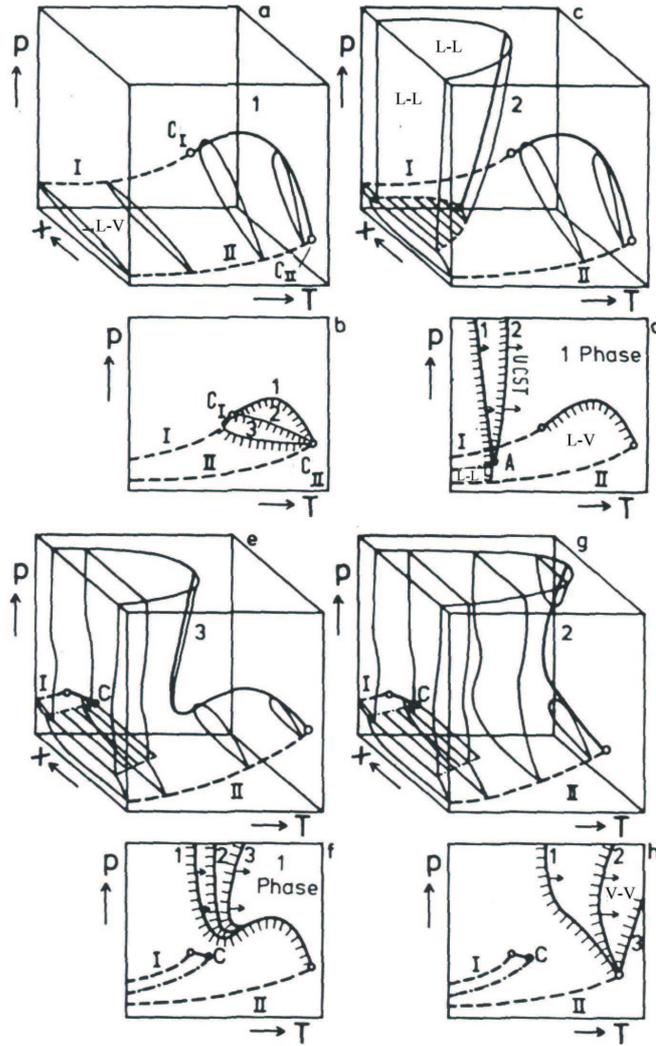


Figure 1.5. Diagrammes de phases  $P-T-x$  et  $P-T$  de mélanges binaires

La projection sur le plan pression–température (Figure 1.5b) montre qu'il existe différents types de courbes critiques : la courbe 1 avec un maximum en pression (cas vu précédemment), la courbe 2 monotone (cas d'un mélange presque idéal) et la courbe 3 avec un minimum en pression.

La Figure 1.5c schématise l'existence d'une immiscibilité liquide-liquide. La projection sur le plan pression-température (Figure 1.5d) montre la courbe critique binaire liquide-vapeur ( $L-V$ ) et deux types de courbes critiques liquide-liquide ( $L-L$ ) qui correspondent à des « upper critical solution temperatures » ( $UCST$ ) décroissant (type 1) ou croissant (type 2) avec augmentation de la pression.

Moins les composés I et II sont miscibles, plus la courbe critique  $L-L$  se déplace vers les hautes températures avec, dans le cas de la Figure 1.5e, une pénétration dans le domaine de température et de pression du phénomène critique  $L-V$ . La partie de la courbe critique binaire (Figure 1.5f) qui commence au point  $C_I$ , se termine au point  $C$  qui est un point critique de la ligne liquide-liquide-vapeur ( $L-L-V$ ). La partie haute pression de la courbe critique démarrant de  $C_{II}$  peut avoir différentes formes : types 1, 2 et 3.

Pour de fortes immiscibilités (Figure 1.5g et Figure 1.5h), les courbes critiques binaires peuvent ne présenter aucun extremum en pression avec différentes allures en fonction de la température (types 1, 2 et 3).

### 1.2.2.2. Mélanges binaires solide-fluide supercritique

Pour les mélanges binaires solide-fluide supercritique, la température de fusion du solide est plus élevée que la température critique du fluide supercritique. Il est intéressant d'observer deux diagrammes de phases, qui décrivent le cas où un solide, composé 2, est en équilibre avec un FSC, composé 1 [SCHNEIDER, 1980; KONINGSVELD et DIEPEN, 1983; MCHUGH et KRUKONIS, 1986; CHEN *et al.*, 2000].

#### *1.2.2.2.1. Composés similaires*

Le diagramme  $P-T$  le plus simple pour un système solide-FSC, qui est représenté sur la Figure 1.6, a lieu pour les mélanges dont les composants sont chimiquement similaires [MCHUGH et KRUKONIS, 1986]. Les courbes  $(L-V)_1$  et  $(L-V)_2$  et les points  $C_1$  et  $C_2$  sont respectivement les courbes de pression de vapeur et les points critiques pour les composés purs. Les courbes  $(S-L)_2$  et  $(S-V)_2$  sont les courbes de fusion et de sublimation du composé lourd, et le point  $\tau_2$  le point triple de ce composé. La courbe  $L=V$  est la courbe critique du mélange.

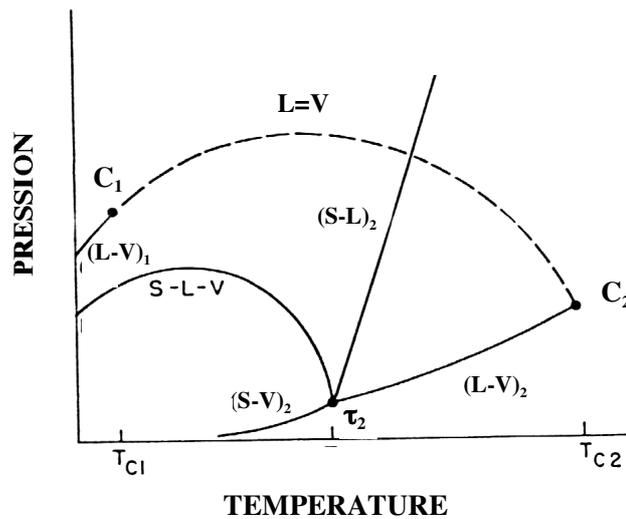


Figure 1.6. Diagramme de phases  $P$ - $T$  pour un système solide-FSC

Une ligne continue d'équilibre triphasique solide-liquide-vapeur ( $S$ - $L$ - $V$ ) est observée. Cette ligne  $S$ - $L$ - $V$  commence au point  $\tau_2$ , va vers les plus basses températures quand la pression augmente, et finalement se termine à une température inférieure à la température critique du composé le plus léger. Comme on peut le voir sur ce diagramme, la température de fusion du solide pur augmente avec la pression. Cependant, lorsque le solide est comprimé en présence d'un FSC, la température de fusion du solide diminue quand la pression augmente. Dans ce cas, la quantité de gaz dissous dans la phase lourde croît, et la température nécessaire pour faire fondre le solide est abaissée. Ce phénomène, nommé « dépression du point de fusion » du solide, se manifeste par la ligne  $S$ - $L$ - $V$ .

La Figure 1.7 présente le diagramme  $P$ - $T$ - $x$  pour ce type de système (a), ainsi que des diagrammes  $P$ - $x$  pour différentes températures [MCHUGH et KRUKONIS, 1986] :

- $T_1$ , inférieure à la température critique du composé le plus léger  $T_{C1}$  (a et c) ;
- $T_2$ , supérieure à  $T_{C1}$  (a et d) ;
- $T_3$ , supérieure à la température du point triple du composé lourd (a et e).

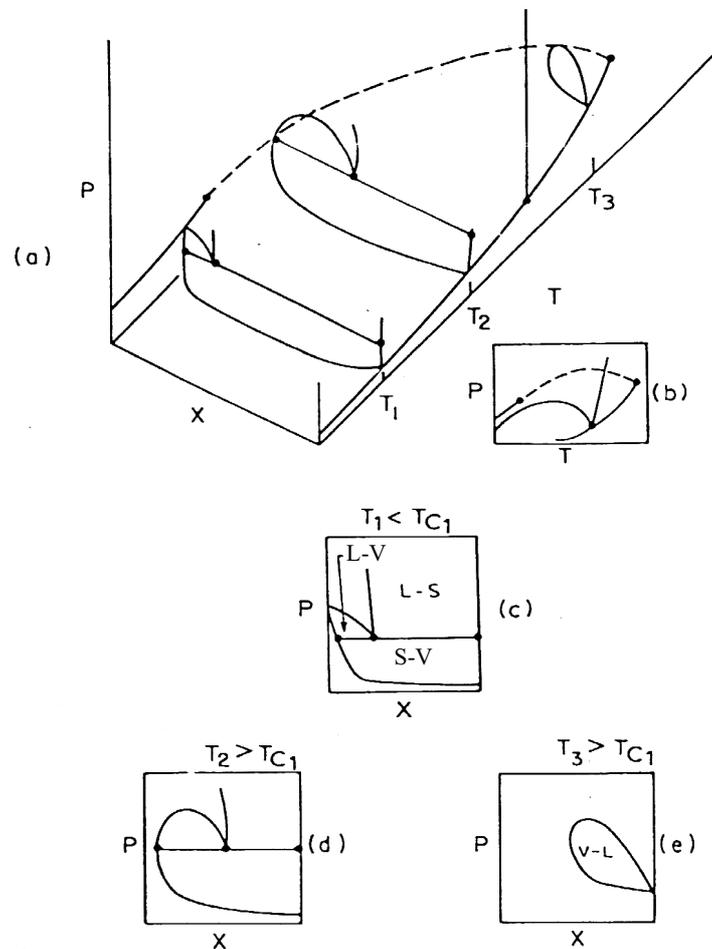


Figure 1.7. Diagrammes de phases  $P$ - $T$ - $x$  (a),  $P$ - $T$  (b) et  $P$ - $x$  (c-e)

À  $T_1$  et à basse pression, on observe un équilibre solide-vapeur, jusqu'à ce que la ligne triphasique  $S$ - $L$ - $V$  soit atteinte. À cette pression,  $P_{SLV}$ , les trois phases coexistent : un solide pur, un liquide et un gaz. Pour des compositions de mélange inférieures à celle de la phase liquide, on observe une enveloppe liquide-vapeur  $L$ - $V$  au-dessus de  $P_{SLV}$ . Celle-ci présente une intersection avec l'axe des pressions, à la pression de vapeur saturante du composé léger pur. Si la composition du mélange est supérieure à celle de la phase liquide, il existe alors un équilibre liquide-solide  $L$ - $S$  à des pressions supérieures à la pression triphasique  $P_{SLV}$ .

À  $T_2$ , le diagramme  $P$ - $x$  est peu différent de celui à  $T_1$ . Il faut remarquer que le côté gauche de l'enveloppe  $L$ - $V$  n'est plus en contact avec l'axe des pressions, et qu'un point critique du mélange  $L$ - $V$  apparaît. Ce point correspond à la pression la plus élevée de cette

enveloppe. Il faut également noter que la concentration du composé lourd dans la phase liquide est augmentée.

Un comportement plus simple est observé pour  $T_3$ . Il existe uniquement une enveloppe  $L-V$ , avec un point critique pour la pression la plus élevée.

La Figure 1.7b) est obtenue en projetant, sur la face  $P-T$  du diagramme  $P-T-x$ , les lignes à pression constante représentant l'équilibre triphasique  $S-L-V$ , les courbes critiques du mélange, ainsi que les courbes d'équilibre des composés purs.

#### 1.2.2.2.2. Composés non similaires

Ce second type de comportement a lieu quand le solide et le FSC diffèrent beaucoup au niveau du poids moléculaire, de la forme ou de la polarité. En termes descriptifs, ce type de comportement a lieu pour des mélanges dans lesquels les deux composants ont moins d'affinités que dans le cas de composés similaires. Les diagrammes pression-température  $P-T$  et composition-température  $y_2-T$  sont présentés sur la Figure 1.8 [KONINGSVELD et DIEPEN, 1983]. La principale caractéristique de ce type de diagramme est que la ligne  $S-L-V$  et la courbe critique ne sont plus continues.

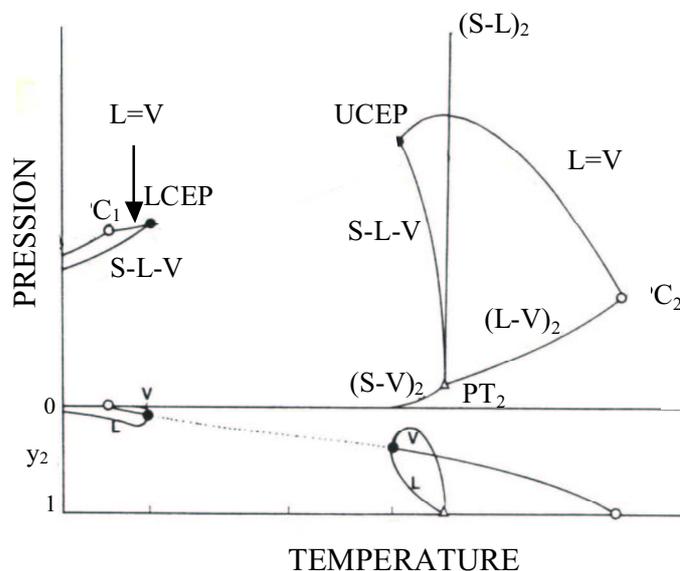


Figure 1.8. Diagrammes de phases  $P-T$  et  $y_2-T$  pour un système solide-FSC

Le gaz léger n'est pas très soluble dans le composé lourd, même à haute pression. Par conséquent, la diminution de la température de fusion n'est pas très importante. La branche de la ligne  $S-L-V$ , commençant au point triple du solide, se termine à l'intersection avec la courbe critique  $L=V$ . L'autre branche, à plus basse température, se termine également à l'intersection avec la courbe critique  $L=V$ . Seul un équilibre solide-vapeur  $S-V$  existe entre ces deux branches de la ligne  $S-L-V$ .

La Figure 1.9 présente le diagramme  $P-T-x$  pour ce type de système (a), ainsi que des diagrammes  $P-x$  pour différentes températures [MCHUGH et KRUKONIS, 1986] :

- $T_1$ , inférieure à la température critique du composé le plus léger  $T_{CI}$  (a) ;
- $T_2$ , supérieure à  $T_{CI}$  et inférieure à  $T_{LCEP}$  (a et c) ;
- $T_3$ , égale à  $T_{LCEP}$  (a et d) ;
- $T_4$ , supérieure à  $T_{LCEP}$  et inférieure à  $T_{UCEP}$  (a et e) ;
- $T_5$ , égale à  $T_{UCEP}$  (a) ;
- $T_6$ , supérieure à  $T_{UCEP}$  (a et f).

Aux températures  $T_1$  et  $T_2$ , les diagrammes  $P-x$  sont similaires à ceux observés pour les Figure 1.7c) et d). Il faut noter que la surface de l'enveloppe liquide-vapeur  $L-V$  à  $T_2$  s'est considérablement réduite, et que la pression du point critique du mélange  $L-V$  n'est que légèrement supérieure à celle de l'équilibre triphasique.

En augmentant la température jusqu'à  $T_3$ , la pression du point critique du mélange  $L-V$  est égale à celle à laquelle a lieu l'équilibre triphasique  $S-L-V$ . Un point critique du mélange  $L-V$  est observé, en présence d'un excès de solide. Ce point est le « lower critical end point » ( $LCEP$ ), c'est-à-dire l'intersection entre la branche à basse température de l'équilibre  $S-L-V$  et la courbe critique du mélange. En ce point, si la température est augmentée légèrement au-dessus de la température du  $LCEP$ , les phases liquide et gazeuse ne forment qu'une seule phase, en présence d'une phase solide non critique.

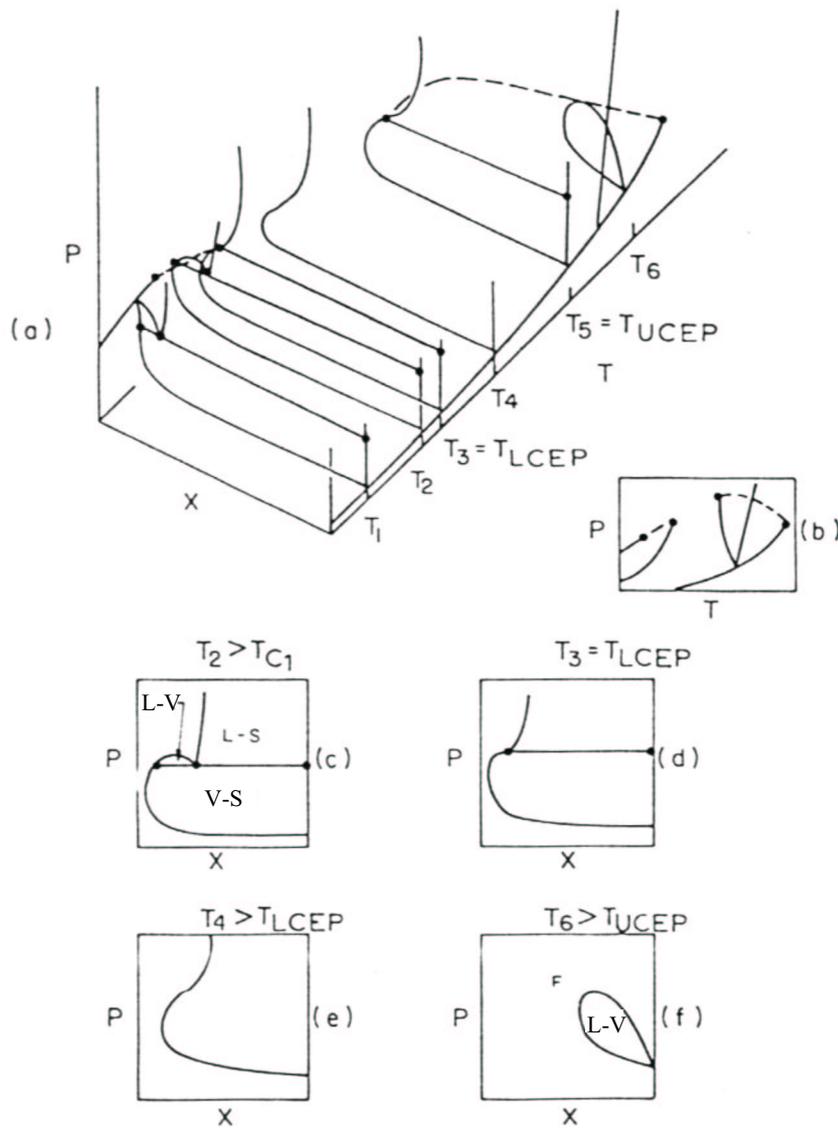


Figure 1.9. Diagrammes de phases  $P-T-x$  (a),  $P-T$  (b) et  $P-x$  (c-f)

Le comportement des phases solide et supercritique est observé pour la température  $T_4$ . La courbe tracée sur cette figure représente la solubilité du solide dans la phase supercritique. À des températures proches de  $T_{LCEP}$ , la courbe de la solubilité du solide présente un point d'inflexion à des pressions voisines de la pression du  $LCEP$ . Pour n'importe quel point critique, la courbe de vapeur doit avoir une pente nulle dans le diagramme  $P-x$ . Il y a donc en ce point une augmentation importante de la solubilité de la phase solide dans la phase fluide.

Si la température est augmentée, la solubilité du solide va augmenter. Cependant, la température ne peut pas être indéfiniment augmentée pour accroître la solubilité du solide car l'autre branche de la ligne  $S-L-V$  apparaît à plus haute température. Cette autre branche débute à la température de fusion normale du solide, et se termine à l'intersection avec la courbe critique du mélange, au point dénommé « upper critical end point » ( $UCEP$ ). À cet endroit, un point critique du mélange  $L-V$  apparaît en présence d'un excès de solide, de manière similaire au comportement au  $LCEP$ . À des températures légèrement inférieures à la température de l' $UCEP$ , une importante augmentation de la solubilité est observée dans le voisinage de la pression de l' $UCEP$ , résultant du comportement du point critique du mélange  $L-V$ . Comme on peut le voir sur la représentation  $y_2-T$  de la Figure 1.8, les solubilités près de ce point sont beaucoup plus élevées qu'au voisinage du  $LCEP$ . Une isotherme à  $T_{UCEP}$  est présentée pour la température  $T_5$ .

À des températures supérieures à la température de fusion du solide, une enveloppe liquide-vapeur est observée (voir isotherme pour la température  $T_6$ ).

La Figure 1.9b) est obtenue en projetant, sur la face  $P-T$  du diagramme  $P-T-x$ , les lignes à pression constante représentant l'équilibre triphasique  $S-L-V$ , les courbes critiques du mélange, ainsi que les courbes d'équilibre des composés purs.

Ces diagrammes doivent donc être pris en compte pour expliquer certains comportements de la solubilité, avec en particulier l'allure de la ligne triphasique  $S-L-V$  [MCHUGH et KRUKONIS, 1986]. Des comportements de phases à haute pression très différents peuvent être observés, pour des corps qui ont pourtant l'air similaires. Ils en existent des exemples en présence d'une immiscibilité liquide-liquide [WISNIAK *et al.*, 1998; GARCIA et LUKS, 1999].

### 1.2.3. Mélanges ternaires

WEINSTOCK [1952] a décrit, sur la base du mélange solvant-eau-éthylène, trois classes de diagrammes ternaires. Cette classification est faite à une température, ce qui implique qu'un système donné est représenté par l'un des trois types à une température particulière.

Lorsque la température est modifiée, le système peut très bien changer de type, ou appartenir successivement aux trois types.

FRANCIS [1954] a regroupé une des plus grandes collections de diagrammes ternaires, pour des mélanges avec du dioxyde de carbone à 25°C. Bien qu'il n'ait pas étendu ses études à la région critique, ses travaux fournissent une base pour estimer la capacité du dioxyde de carbone supercritique à séparer des mélanges binaires.

KONINGSVELD et DIEPEN [1983] ont présenté le diagramme ternaire pour un mélange solide 2-solide 3-FSC, dans le cas où les deux diagrammes binaires solide-FSC sont de type non similaire, avec des points *LCEP* et *UCEP* pour chaque binaire. Le cas traité, considéré comme le plus probable, est celui pour lequel le mélange ternaire présente également deux points critiques (Figure 1.10). Pour ces deux points, un fluide critique (les phases liquide et vapeur sont identiques) est en équilibre avec deux phases solides. Le saut de solubilité au voisinage des points critiques est similaire à celui observé dans le cas des mélanges binaires. Les différentes représentations permettent de se rendre compte de la complexité de ces diagrammes.

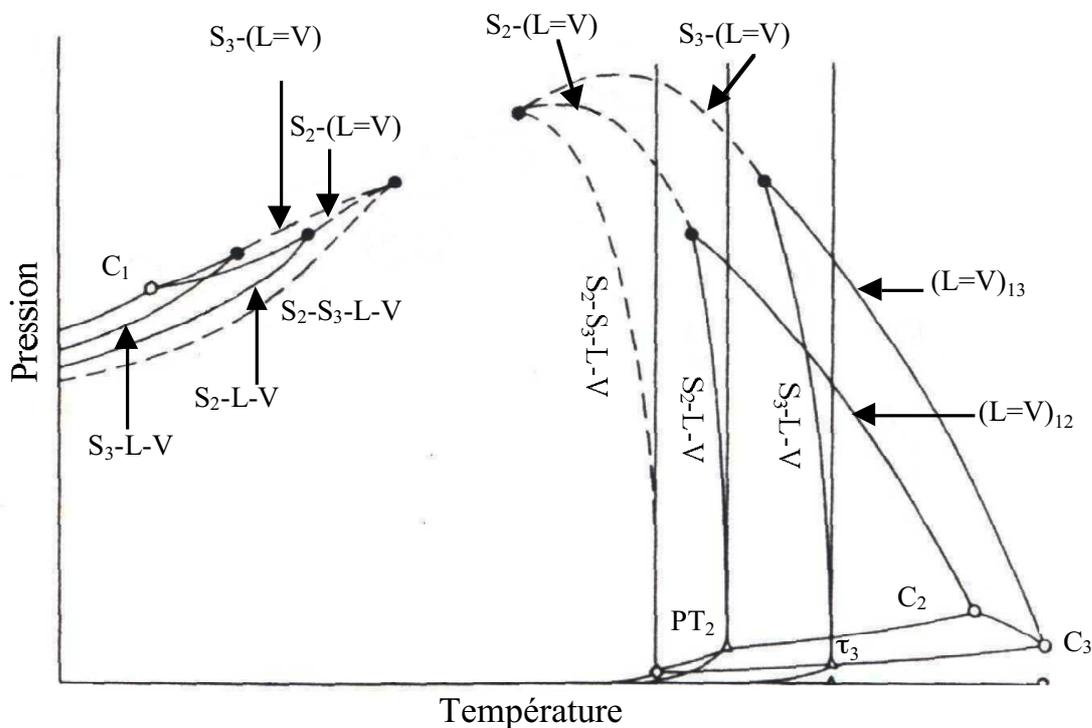


Figure 1.10. Diagramme de phases  $P-T$  pour un système solide 2-solide 3-FSC

Malheureusement, le nombre de diagrammes de phases décrits dans la littérature pour des mélanges ternaires dont un composé est un FSC est très réduit. Nous citerons cependant les travaux de LUKS et de ses collaborateurs [LUKS, 1986; GARCIA et LUKS, 1999], qui se sont intéressés aux équilibres de phases complexes mettant en jeu un solide. Ils ont, par exemple, étudié le mélange ternaire CO<sub>2</sub>-toluène-naphtalène [HONG et LUKS, 1992]. Ce mélange modèle est toujours étudié [PETERS *et al.*, 2000].

### 1.3. Propriétés de la solubilité

Les FSC ont des propriétés uniques qui en font des solvants de choix. La grande compressibilité de ces fluides permet d'ajuster leur capacité de solvation et leur sélectivité. Ces caractéristiques sont l'effet de l'importance accrue des interactions moléculaires. La compréhension de la nature et de l'importance de ces interactions est fondamentale.

Une des limitations du dioxyde de carbone est son manque de polarité, et par conséquent sa faible capacité à créer des interactions spécifiques solvant-soluté, pouvant conduire à des solubilités ou des sélectivités importantes. Il est donc d'un grand intérêt d'augmenter sa polarité par l'utilisation d'un modificateur. En effet, il a été observé que l'ajout d'une petite quantité de « cosolvant » à un FSC peut avoir des effets très importants sur le pouvoir solvant résultant et la sélectivité.

#### 1.3.1. Influence de la température : pression de croisement

Le pouvoir solvant au voisinage du point critique dépend fortement de la température et de la pression. La Figure 1.11 représente la solubilité en fonction de la pression pour un solide à trois températures différentes.

La solubilité décroît initialement avec la pression, atteint un minimum, puis augmente rapidement dans la région de la pression critique. À des pressions inférieures à  $P_L$  et supérieures à  $P_U$ , la solubilité augmente avec la température. Cependant, entre  $P_L$  et  $P_U$ , la solubilité diminue avec la température, on parle alors de solubilité rétrograde. Ces deux pressions,  $P_L$  et  $P_U$ , pour lesquelles les isothermes de solubilité se croisent, sont appelées les

pressions de croisement, respectivement basse et haute. Une pression de croisement est donc définie comme le point où la pente de la solubilité en fonction de la température est nulle. En fait, cette inversion résulte de la compétition entre deux phénomènes : l'augmentation de température provoque d'une part, un accroissement de la pression de vaporisation du composé dissout ce qui augmente sa solubilité, et d'autre part une diminution de la masse volumique du solvant ce qui, au contraire, fait diminuer sa solubilité. Entre  $P_L$  et  $P_U$ , l'effet de masse volumique prédomine, alors qu'aux basses et hautes pressions, il s'agit de l'effet de pression de vaporisation [STAHL et QUIRIN, 1983].

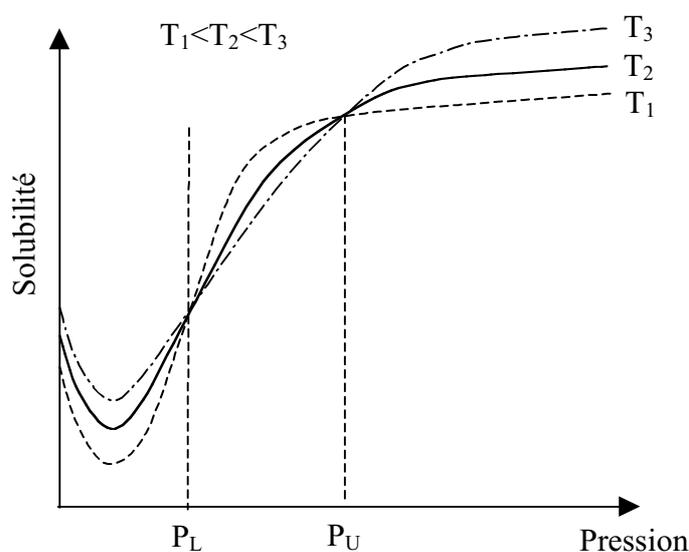


Figure 1.11. Solubilité pour un soluté solubilisé dans un FSC

Les positions des points de croisement sont caractéristiques d'un système. Par exemple, la pression de croisement haute du naphthalène augmente de 6 à 12 MPa selon la nature du solvant utilisé, respectivement le chlorotrifluorométhane, l'éthane, le fluoroforme, l'éthylène et le dioxyde de carbone [FOSTER *et al.*, 1991].

Dans le cas de deux solides, entre les deux pressions de croisement  $P_{U1}$  et  $P_{U2}$  une variation de température isobare a un effet opposé sur la solubilité de chaque solide (Figure 1.12). Cette région s'appelle la région de croisement. Elle peut être utilisée pour effectuer des séparations en un seul étage, à condition bien sûr d'être assez large. Une possibilité est une méthode isobarique en deux étapes. À une pression dans la région de croisement, une diminution de la température de  $T_2$  à  $T_1$  va entraîner une cristallisation du solide 2, car la

solubilité du solide 1 va augmenter. Ensuite, l'accroissement de la température de  $T_1$  à  $T_2$  va faire cristalliser le solide 1.

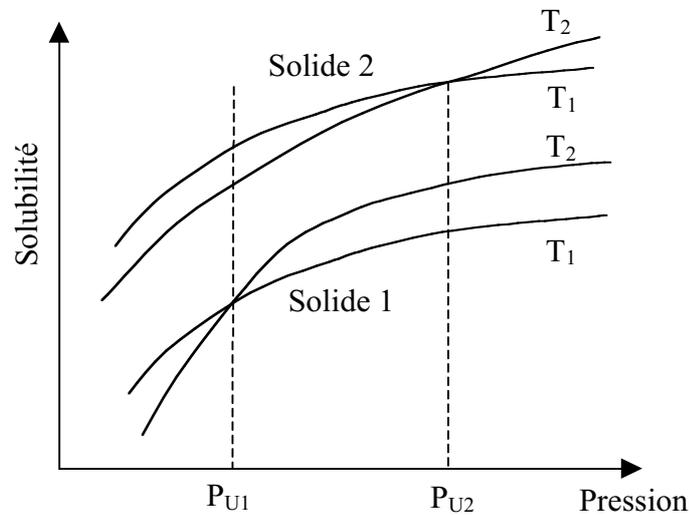


Figure 1.12. Région de croisement pour deux composés solubilisés dans un FSC

### 1.3.2. Interactions soluté-FSC

Le facteur d'augmentation  $E$  (enhancement factor) est une mesure adimensionnelle du pouvoir solvant d'un fluide. Il est défini par :

$$E = \frac{y_2 P}{P_2^{sat}} \quad (1.1)$$

Ce facteur compare la solubilité dans le fluide supercritique,  $y_2$ , à celle dans un gaz parfait ( $\frac{P_2^{sat}}{P}$ ) et représente donc les non-idéalités du fluide. Il caractérise, par conséquent, les interactions soluté-solvant.

VAN ALSTEN et ECKERT [1993] ont étudié l'effet de la structure moléculaire et de la fonctionnalité chimique des solutés sur leur solubilité dans différents fluides supercritiques. Ils ont observé que  $E$  augmente avec la taille du soluté. Ceci suggère que les forces de solvation sont en rapport avec le nombre de molécules de solvant qui interagissent avec le soluté. Des solutés de tailles identiques et de polarités différentes ont à peu près le même facteur d'augmentation. Cependant,  $E$  change énormément d'un solvant à l'autre.

Une autre grandeur permettant une meilleure compréhension des phénomènes mis en jeu est le volume molaire partiel, défini par :

$$\bar{v}_i = \left( \frac{\partial V}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_{j \neq i}} \quad (1.2)$$

où  $V$  est le volume et  $n_i$  le nombre de moles du composé  $i$ . Ce volume molaire partiel correspond physiquement au changement de volume nécessaire au système pour conserver la même température et la même pression par mole de soluté ajoutée. Il est de l'ordre de quelques  $\text{cm}^3 \cdot \text{mole}^{-1}$  dans les liquides, ce qui correspond à un réarrangement de la structure de solvation immédiatement autour du soluté [POUILLOT *et al.*, 1995].

Les mesures de volume molaire partiel à dilution infinie de plusieurs composés, dans l'éthylène et le  $\text{CO}_2$  supercritiques, ont montré que le volume molaire partiel atteint des valeurs négatives importantes dans le voisinage du point critique, quand la compressibilité isotherme est la plus élevée [ECKERT *et al.*, 1986]. Des volumes molaires très grands, en valeur absolue, font penser à un "effondrement" des molécules de solvant autour de celles du soluté, entraînant la formation d'amas. La taille des amas peut être estimée à partir du volume molaire partiel. Ces estimations indiquent, par exemple, des valeurs d'environ 70 molécules de  $\text{CO}_2$  autour d'une molécule d'éthyle ester d'acide docosahexanoïque [LIONG *et al.*, 1991]. Ceci introduit la notion de « masse volumique locale » autour du soluté, plus élevée que la masse volumique moyenne ou « globale ». Plus les interactions entre le soluté et le solvant sont fortes, plus le nombre d'amas formés est important, et par conséquent la solubilité élevée [GUAN *et al.*, 1998].

Il faut remarquer que le volume molaire partiel peut également atteindre de grandes valeurs positives, dans le cas où les forces d'attraction solvant-soluté sont moins fortes que les forces solvant-solvant [POUILLOT *et al.*, 1995].

Le volume molaire partiel est donc une grandeur thermodynamique macroscopique, utile pour analyser et comprendre le comportement des fluides supercritiques. Il met en valeur l'importance des interactions moléculaires dans ce comportement spécifique.

De nombreux composés ont été étudiés mais pour l'instant, aucun modèle ne permet de prédire les valeurs des solubilités. Seules des généralités concernant la solubilité dans le CO<sub>2</sub> supercritique ont été établies, conduisant à des évaluations grossières. Par exemple, KRUKONIS et KURNIK [1985] ont conclu, à partir des mesures de solubilité des isomères de l'acide hydrobenzoïque dans le CO<sub>2</sub> supercritique que la solubilité d'une famille de composés augmente lorsque la température de fusion diminue. D'autres généralités sont illustrées sur la Figure 1.13 [HITEX, 2000]. Cette figure permet d'observer, à partir de la solubilité du limonène, que l'ajout d'une fonctionnalité chimique (carvone) ou l'augmentation de la masse moléculaire (caryophyllène) entraîne une diminution de la solubilité. Dans le cas où les deux effets sont couplés (valéranone), la solubilité est encore plus fortement diminuée.

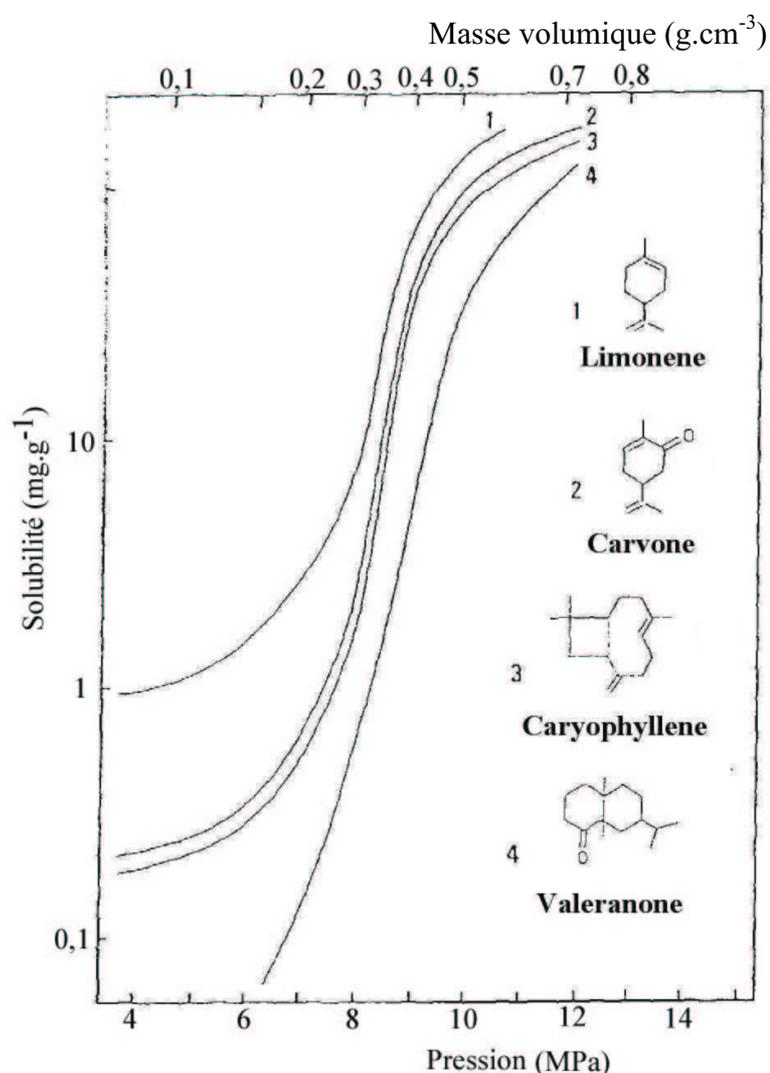


Figure 1.13. Solubilité d'huiles essentielles dans le CO<sub>2</sub> supercritique à 40°C

### 1.3.3. Ajout de cosolvant

La solubilité de certaines molécules peut être affectée par la présence d'autres molécules, même en quantité très faible. Ces molécules ajoutées sont dénommées « cosolvant » (ou entraîneur ou encore modificateur). Il est intéressant de définir ce que l'on entend par cosolvant. Il s'agit d'un composé sous-critique dans les conditions opératoires, de volatilité intermédiaire entre celles du solvant et du soluté, et dont la concentration molaire n'excède pas 15 % [RICHON, 1995]. Un cosolvant doit présenter trois propriétés : modifier le comportement thermodynamique, augmenter la solubilité et améliorer la sélectivité.

#### 1.3.3.1. Modification du comportement thermodynamique

Par exemple pour un mélange binaire solide-FSC, le cosolvant peut affecter le comportement de phases de trois façons : diminution de la température de fusion du solide à une pression donnée (température de la courbe solide-liquide-vapeur  $S-L-V$ ), changement de la forme de la projection dans le plan pression-température de la courbe  $S-L-V$  et diminution de la pression de l'UCEP [LEMERT et JOHNSTON, 1990].

#### 1.3.3.2. Augmentation de la solubilité

L'augmentation de la solubilité engendrée par la présence d'un cosolvant permet, pour une solubilité donnée, de travailler à des pressions et des températures beaucoup moins élevées, ce qui est intéressant quant à la consommation énergétique du procédé.

Cette augmentation peut résulter des modifications du comportement thermodynamique. Par exemple, le mélange ternaire peut être plus proche de l'UCEP (voir les diagrammes de phases des mélanges binaires solide-FSC) que le mélange binaire solide-FSC à cause d'une variation de la pression de l'UCEP. Par exemple, LEMERT et JOHNSTON [1990] ont observé que l'ajout de 8 % de n-pentane dans le système  $\text{CO}_2$ -naphtalène diminue la pression de l'UCEP de 26,3 MPa à 13,5 MPa, ainsi que la température de 60°C à 55°C.

L'accroissement de la solubilité en présence de cosolvant peut également être provoqué par la présence d'interactions spécifiques chimiques, comme les liaisons hydrogène ou la formation de complexes de transfert de charge, ou physiques, comme les interactions dipôle-

dipôle, dipôle-dipôle induit, dipôle induit-dipôle induit [EKART *et al.*, 1993]. Si ces interactions ont lieu entre le soluté et le cosolvant, il se forme alors des amas cosolvant-soluté et solvant-cosolvant-soluté. De la même façon qu'avec le solvant, plus les interactions entre le soluté et le cosolvant sont fortes, plus le nombre d'amas formés est grand et plus la solubilité augmente.

Ces augmentations de solubilité peuvent être discutées qualitativement sur la base des propriétés des composés purs. Afin de prendre en compte les forces attractives mais aussi les forces répulsives, il est intéressant de travailler avec une énergie par unité de volume. DOBBS *et al.* [1987] ont utilisé différents paramètres de solubilité. La plupart des exemples traités sont expliqués qualitativement par les paramètres de solubilité caractérisant la dispersion, l'acidité et la basicité. D'un point de vue plus général, ils ont observé que les cosolvants apolaires améliorent indistinctement la solubilité des composés polaires et apolaires et que les cosolvants polaires agissent de façon plus sélective : la solubilité des composés apolaires est peu affectée, alors que celle des composés polaires augmente notablement [DOBBS *et al.* 1986]. En utilisant les paramètres de KAMLET et TAFT, caractérisant la capacité à créer des liaisons hydrogène, la polarisabilité et la polarité, EKART *et al.* [1993] sont parvenus à expliquer l'effet de plusieurs cosolvants sur la solubilité de nombreux solutés dans l'éthane, le dioxyde de carbone et le fluoroforme supercritique.

À l'inverse, si les interactions ne se créent qu'avec le solvant, il ne se forme que des amas solvant-cosolvant, qui n'influent pas directement sur la solubilité [GUAN *et al.*, 1998]. En fait, ces interactions agissent sur la solubilité par l'intermédiaire de la variation de la masse volumique de la phase fluide. Pour identifier la contribution de la variation de la masse volumique dans l'augmentation de solubilité, FOSTER *et al.* [1993] ont représenté la solubilité en fonction de la masse volumique du fluide supercritique, en superposant sur un même diagramme les données dans le fluide pur et dans les mélanges solvant-cosolvant. Si l'accroissement n'est dû qu'à une variation de masse volumique, les données de solubilité du mélange ternaire (avec cosolvant) se superposent à celles du mélange binaire (sans cosolvant). Dans le cas du cholestérol qu'ils ont étudié pour quatre couples solvant-cosolvant, l'utilisation de l'hexane comme cosolvant dans de l'éthane supercritique ne crée pas d'interactions spécifiques avec le cholestérol et par conséquent, les variations de solubilité ne sont dues qu'à des phénomènes basés sur la masse volumique.

Il est également possible d'utiliser un mélange de cosolvants. Mais, la complexité des interactions ne permet pas toujours de conclusion a priori. GUAN et ses collaborateurs [1998] ont par exemple étudié le cas de la solubilité de l'acide stéarique dans le CO<sub>2</sub> supercritique avec des mélanges binaires de cosolvants acide acétique-acétonitrile et éthanol-acétonitrile. Ils ont observé que l'effet de chaque mélange binaire de cosolvants est intermédiaire entre ceux des deux solvants purs.

### 1.3.3.3. Effet synergique

La présence d'autres solides dans le mélange peut également affecter la solubilité. Dans la plupart des cas, les phénomènes sont similaires à ceux observés pour les cosolvants. Par exemple, différents auteurs [KURNIK et REID, 1982; LEMERT et JOHNSTON, 1990] ont observé que la solubilité des molécules aromatiques est parfois largement accrue par la présence d'autres molécules aromatiques. Cette augmentation est expliquée par le fait que le système ternaire solide-solide-FSC est plus proche de l'UCEP que le mélange binaire solide-FSC (déplacement de l'UCEP du mélange ternaire). Cette explication simple décrit correctement la plupart des effets d'augmentation de solubilité. Cependant, dans certains cas, il faut également tenir compte des interactions spécifiques. LUCIEN et FOSTER [1996] ont, dans le cas des isomères de l'acide hydroxybenzoïque, suggéré la présence de liaisons hydrogène. La complexité de ces interactions est également illustrée par le fait qu'elles peuvent dépendre de la nature du solvant utilisé.

Les mélanges binaires solide-solide présentent un eutectique, dont la température représente la température minimale à partir de laquelle le mélange peut fondre partiellement. Cette température est associée à une concentration eutectique qui sépare deux régions dans lesquelles le solide en excès n'est pas le même. L'évolution de la solubilité est fortement dépendante de la nature du composé qui reste présent à l'état de phase solide en excès. CHUNG et SHING [1992] ont observé ce phénomène pour des mélanges d'hydrocarbures aromatiques lourds.

LUCIEN et FOSTER [2000] ont présenté récemment une revue très complète des travaux et des résultats sur la solubilité des mélanges de solides dans le dioxyde de carbone supercritique.

#### 1.3.3.4. Améliorer ou créer la sélectivité

Dans la plupart des applications, plusieurs solutés sont présents. L'introduction de cosolvants peut améliorer la sélectivité [VAN ALSTEN et ECKERT, 1993]. DOBBS et JOHNSTON [1987] ont par exemple montré que la sélectivité pour une molécule polaire d'un solvant supercritique non polaire peut être augmentée très fortement par l'ajout d'un cosolvant qui crée des liaisons hydrogène.

#### 1.3.3.5. Choix du cosolvant

Les cosolvants agissent en créant des interactions avec les solutés et les solvants. Leurs actions sont parfois difficilement prévisibles. On peut quelquefois se baser sur l'étude du système soluté-cosolvant pour sélectionner le cosolvant. Cependant, il est difficile d'éviter les mesures expérimentales, permettant souvent une interprétation a posteriori [RICHON, 1995].

### **1.4. Modélisation des équilibres de phases**

L'objectif de la modélisation est de prévoir le comportement d'un mélange multiphasique. La thermodynamique macroscopique a permis de formaliser les concepts nécessaires aux calculs des équilibres entre phases. Le comportement réel de ces mélanges reste pourtant non représenté pour l'instant, dans le sens où il dépend étroitement de la structure moléculaire et des interactions entre les constituants du système. La thermodynamique statistique permet le calcul des propriétés des phases, mais avec des temps de calcul conséquents et à condition de connaître la forme des interactions moléculaires. Ce n'est en général pas le cas pour les molécules dont la structure est complexe. C'est pourquoi la plupart des modèles utilisés sont de nature empirique ou semi-empirique. Ces modèles semi-empiriques, qui trouvent en partie un fondement théorique dans la thermodynamique statistique, ont l'avantage de n'avoir que peu de paramètres ajustables, parfois reliés à des phénomènes observables [ZHONG et MASUOKA, 1997; ZHONG *et al.*, 1998; IWAI *et al.*, 1998; TOCHIGI *et al.*, 1998]. À l'inverse, les corrélations contiennent souvent un plus grand nombre de paramètres à ajuster afin de représenter les données expérimentales avec précision. Cependant, l'utilisation des modèles semi-empiriques est souvent améliorée par l'introduction de paramètres ajustables supplémentaires et la distinction entre ces deux classes de modèles

est réduite. Quelle que soit l'approche, il est essentiel de disposer de résultats expérimentaux de qualité.

Deux aspects particuliers du comportement des FSC les rendent difficiles à modéliser : la proximité du point critique et la forte asymétrie des systèmes FSC-soluté mis en jeu [BRENNECKE et ECKERT, 1989]. Le terme « asymétrie » désigne des systèmes contenant des molécules qui présentent de fortes différences en taille et en forces d'interactions. La plupart des équations d'état et des traitements par états correspondants ont été, à l'origine, développés pour des mélanges de molécules similaires et sont peu fiables au voisinage du point critique. Ils sont même, pour la plupart, complètement inutilisables au voisinage du point critique (singularité mathématique). De nombreux articles traitent des équilibres de phases des FSC. Par exemple, BRENNECKE et ECKERT [1989] et JOHNSTON *et al.* [1989] ont présenté des revues complètes des modèles utilisés.

Le but de cette partie est de présenter les principaux modèles qui semblent utilisables dans le cadre de notre travail. Dans un premier temps, deux différentes méthodes de calcul d'équilibre sont exposées, considérant le FSC soit comme un « gaz dense » soit comme un « liquide expansé ». Ensuite, une partie est consacrée à plusieurs corrélations semi-empiriques qui utilisent, non pas la pression, mais la masse volumique. En effet, de nombreux auteurs ont remarqué que le logarithme de la solubilité du solide est approximativement linéaire en fonction de la masse volumique du solvant supercritique [TSEKHANSKAYA *et al.*, 1964; GIDDINGS *et al.*, 1969]. Nous nous attarderons plus particulièrement sur les tentatives d'explications de cette linéarité.

#### 1.4.1. Équilibre de phases

Un potentiel qui détermine l'équilibre d'un corps pur entre plusieurs phases est l'enthalpie libre molaire. À température et pression constantes, les principes de la thermodynamique conduisent à la minimisation de l'enthalpie libre molaire à l'équilibre. Dans le cas des mélanges, il s'agira du potentiel chimique, c'est-à-dire de la contribution de chaque constituant à l'enthalpie libre du mélange. Il a été proposé de représenter ces grandeurs à l'aide d'une propriété auxiliaire, la fugacité (initialement désignée par « escaping tendency ») [VIDAL, 1997]. Elle représente physiquement la tendance d'un composé à "s'échapper" de la

phase dans laquelle il se trouve. La fugacité  $f_i$ , pour un système de gaz réels, est en fait équivalente à la pression partielle pour un système de gaz parfaits :

$$f_i \approx y_i P \text{ quand } P \rightarrow 0 \quad (1.3)$$

Le rapport de la fugacité réelle d'un fluide à celle du gaz parfait est définie par le coefficient  $\varphi_i$ , appelé coefficient de fugacité :

$$\varphi_i = \frac{f_i}{y_i P} \quad (1.4)$$

Dans un système à deux phases ou plus à l'équilibre, la fugacité de chaque composé est la même dans chacune des phases. C'est cette condition d'équilibre qui permet la détermination de toutes les variables du système. Par exemple, dans le cas d'un équilibre ternaire diphasique entre un solvant (composé 1), un solide (composé 2) et un cosolvant (composé 3), les égalités sont :

$$f_1^S = f_1^F, f_2^S = f_2^F \text{ et } f_3^S = f_3^F \quad (1.5)$$

où  $f_i^S$  et  $f_i^F$  sont les fugacités du composé  $i$  dans, respectivement, la phase solide et la phase supercritique. Une hypothèse simplificatrice est faite : la phase solide est considérée comme pure. L'égalité devient :

$$f_2^S = f_2^F \quad (1.6)$$

Dans le cas de cet équilibre ternaire diphasique, il est seulement nécessaire de calculer la fugacité du solide dans les deux phases.

## 1.4.2. Modélisation de la phase solide

### 1.4.2.1. Première expression

L'équation fondamentale qui permet de calculer la fugacité du solide est :

$$f_2^S = P_2^{sat} \varphi_2^{sat} \exp\left(\int_{P_2^{sat}}^P \frac{v_2^S}{RT} dP\right) \quad (1.7)$$

$P_2^{sat}$  est la pression de vapeur saturante du solide à la température  $T$  et  $\varphi_2^{sat}$  le coefficient de fugacité à saturation. Le troisième terme, appelé coefficient de Poynting, prend en compte la variation de la fugacité avec la pression. Comme les pressions de vapeur saturante mises en jeu sont très faibles,  $\varphi_2^{sat}$  est pris égal à 1. Le solide étant incompressible (volume molaire  $v_2^S$  indépendant de la pression), l'équation précédente devient :

$$f_2^S = P_2^{sat} \exp\left[\frac{v_2^S}{RT}(P - P_2^{sat})\right] \quad (1.8)$$

Cette expression nécessite la connaissance de la pression de sublimation et du volume molaire du solide, pour le calcul de la fugacité du solide.

#### 1.4.2.2. Seconde expression

L'expression, valable à la pression du point triple du soluté  $P_0$ , est la suivante :

$$\ln \frac{f_{2,0}^S}{f_{2,0}^L} = \frac{\Delta h_2^{f,S}}{RT_2^{f,S}} \left(1 - \frac{T_2^{f,S}}{T}\right) + \frac{\Delta c_p}{R} \left(\frac{T_2^{f,S}}{T} - 1\right) - \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_2^{f,S}}{T} \quad (1.9)$$

où  $f_{2,0}^S$  et  $f_{2,0}^L$  sont les fugacités du composé 2 dans la phase solide et dans la phase liquide refroidie à  $P_0$ ,  $\Delta h_2^{f,S}$  la chaleur de fusion du solide et  $T_2^{f,S}$  sa température de fusion. La capacité calorifique du liquide est suffisamment voisine de celle du solide pour pouvoir négliger, dans le membre de droite, le terme dépendant de cette différence  $\Delta c_p$  devant celui relatif à l'enthalpie de fusion  $\Delta h_2^{f,S}$ . On obtient alors:

$$\ln \frac{f_{2,0}^S}{f_{2,0}^L} = \frac{\Delta h_2^{f,S}}{RT_2^{f,S}} \left(1 - \frac{T_2^{f,S}}{T}\right) \quad (1.10)$$

Pour obtenir la fugacité du solide à  $P$  et  $T$ , on introduit l'effet de la pression à partir de la pression de référence  $P_0$  (facteur de Poynting). La fugacité de la phase solide devient :

$$f_2^S(T, P) = f_{2,0}^L(T, P) \exp\left(\int_{P_0}^P \frac{v_2^S - v_2^L}{RT} dP + \frac{\Delta h_2^{f,S}}{RT_2^{f,S}} \left(1 - \frac{T_2^{f,S}}{T}\right)\right) \quad (1.11)$$

où  $v_2^S$  et  $v_2^L$  sont les volumes molaires du solide dans les phases solide et liquide.

Si la variation du volume molaire avec la pression est négligée, alors :

$$f_2^S(T,P) = f_2^L(T,P) \exp\left(\frac{(v_2^S - v_2^L)(P - P_0)}{RT} + \frac{\Delta H_2^{f,S}}{RT_2^{f,S}} \left(1 - \frac{T_2^{f,S}}{T}\right)\right) \quad (1.12)$$

Il faut remarquer que cette expression ne fait intervenir que des propriétés du composé 2. Il reste maintenant à calculer la fugacité du solide dans la phase fluide. Il existe également deux possibilités, selon que la phase supercritique est considérée comme un gaz dense ou un liquide expansé.

### 1.4.3. Modèle du gaz dense

Dans ce modèle, la fugacité du solide dans la phase supercritique est calculée à l'aide d'une équation d'état (EoS). Nous avons vu (équation ( 1.4 )) que :

$$\varphi_2 = \frac{f_2}{y_2 P}$$

Cela donne, en introduisant l'expression ( 1.8 ) pour la fugacité en phase solide, l'égalité suivante pour le solide :

$$y_2 = \frac{P_2^{sat}}{P} \frac{1}{\varphi_2} \exp\left[\frac{v_2^S}{RT} (P - P_2^{sat})\right] \quad (1.13)$$

Cette expression est couramment utilisée pour décrire la solubilité dans les fluides supercritiques. Le premier terme est la solubilité dans un gaz parfait. Cela conduit à la définition du facteur d'augmentation E, déjà vu précédemment (relation ( 1.1 )) :

$$E = \frac{y_2 P}{P_2^{sat}}$$

E compare la solubilité dans le fluide supercritique,  $y_2$ , à celle dans un gaz parfait ( $P_2^{sat} / P$ ). Le second terme prend en compte la solvation, c'est-à-dire les interactions entre le soluté et son environnement moléculaire. Le troisième terme, le coefficient de Poynting, introduit la variation de la fugacité avec la pression.

Le coefficient de fugacité,  $\varphi_2$ , peut être calculé par l'expression :

$$\ln \varphi_2^F = \int_0^P \left( \frac{1}{RT} \frac{\partial v}{\partial n_2} - \frac{1}{P} \right) dP \quad (1.14)$$

Cette expression sera utilisée avec l'aide d'une équation d'état.

#### 1.4.3.1. Équations d'état

Ces équations représentent, à l'aide d'une expression mathématique, la relation existant entre les conditions de température et de pression, le volume et la quantité de matière pour un corps pur ou un mélange :

$$E(T, P, V, n) = 0 \quad (1.15)$$

Cette relation est le plus souvent ramenée à une mole :

$$e(T, P, v) = 0 \quad (1.16)$$

Elles peuvent être classées en deux principales catégories [SCHWARTZENTRUBER, 2000] :

- les équations dérivant des méthodes de perturbation ;
- les équations du viriel.

##### 1.4.3.1.1. Équations dérivant des méthodes de perturbation

La pression est écrite comme la somme d'un terme répulsif et d'un terme attractif. Les plus connues de ces équations sont les équations cubiques, ainsi nommées parce que le volume se déduit de la pression par la résolution d'une équation polynomiale du 3<sup>ème</sup> degré. Van der Waals fut le premier à proposer un modèle de fluide qualitativement correct, conduisant à une équation qui reste largement utilisée dans sa forme initiale ou sous une forme légèrement modifiée. Il est possible de reprendre brièvement son raisonnement [CARLÈS, 1999], en partant de la Loi de Mariotte qui caractérise l'équilibre thermodynamique des gaz parfaits :

$$Pv = RT \quad (1.17)$$

Une telle équation représente le comportement d'un gaz dont les molécules, ponctuelles, n'interagiraient pas les unes avec les autres. Un premier défaut de cette relation est son comportement à haute pression : si l'on imagine un fluide maintenu à température constante dont on augmente indéfiniment la pression, le volume molaire tend vers zéro. Il existe nécessairement une limite inférieure au volume dans lequel on peut le comprimer (limite au moins équivalente au volume qu'occupent toutes les molécules empilées les unes sur les autres de manière compacte). Ce défaut peut donc être corrigé en remplaçant  $v$  par la différence  $(v-b)$ , où  $b$  prend le nom de « covolume » ou « volume exclu ».

D'autre part, les propriétés de capillarité et de tension de surface ne peuvent s'interpréter que si l'on suppose que les molécules d'un fluide s'attirent entre elles. La pression subie par un récipient rempli d'un fluide réel devra donc être légèrement plus faible que celle que l'on obtiendrait par la relation précédente, dans laquelle les molécules ne s'attirent pas. Sur la base de considérations physiques et dimensionnelles, van der Waals a considéré que ce terme correctif de pression devait être inversement proportionnel au volume molaire. Avec cette hypothèse, on obtient l'équation d'état de van der Waals:

$$P = \frac{RT}{v-b} - \frac{a}{v^2} \quad \text{ou} \quad \left(P + \frac{a}{v^2}\right)(v-b) = RT \quad (1.18)$$

Les termes  $a$  et  $b$  sont calculés à partir des critères suivants de stabilité thermodynamique au point critique (pente horizontale et point d'inflexion) :

$$\left(\frac{\partial P}{\partial V}\right)_{T=T_c} = 0 \quad \text{et} \quad \left(\frac{\partial^2 P}{\partial V^2}\right)_{T=T_c} = 0 \quad (1.19)$$

Ils sont exprimés à partir des données critiques du corps pur :

$$a = \frac{27}{64} \frac{R^2 T_c^2}{P_c} \quad \text{et} \quad b = \frac{1}{8} \frac{R T_c}{P_c} \quad (1.20)$$

Les coordonnées thermodynamiques réduites sont définies de la façon suivante :

$$P_r = \frac{P}{P_c}, \quad T_r = \frac{T}{T_c} \quad \text{et} \quad v_r = \frac{v}{v_c} \quad (1.21)$$

L'équation ( 1.18 ) devient :

$$P_r = \frac{8T_r}{3v_r - 1} - \frac{3}{v_r^2} \quad ( 1.22 )$$

Cette relation est universelle, car les paramètres  $a$  et  $b$  n'y figurent plus. Ainsi, tous les fluides pouvant être modélisés par l'EoS de van der Waals ont un comportement identique si leurs coordonnées sont exprimées sous forme réduite. Cette propriété est appelée « loi des états correspondants ».

L'EoS de van der Waals repose sur la modélisation de deux effets moléculaires : la répulsion à courte portée et l'attraction à longue portée. Il n'existe pas de manière unique de représenter l'influence macroscopique de ces deux effets. L'EoS de van der Waals a donc été dérivée en de nombreuses équations plus complexes, l'accent étant tantôt porté sur l'amélioration du terme répulsif, tantôt sur celle du terme attractif, voire les deux. La plupart de ces équations peuvent se mettre sous la forme générique suivante :

$$P = \frac{RT}{v - b} - \frac{a(T)}{v^2 + ubv + wb^2} \quad ( 1.23 )$$

où  $u$  et  $w$  sont des constantes. La modification du terme attractif n'influe pas sur l'ordre de l'équation en volume. À pression et température fixées, le volume s'obtient toujours comme racine d'un polynôme de degré 3. Ces équations appartiennent donc à la classe des EoS cubiques. Leur succès est en grande partie dû à leur simplicité. Les trois EoS cubiques les plus répandues sont l'équation de REDLICH-KWONG [1949] (RK), l'équation de SOAVE-REDLICH-KWONG [1972] (SRK) et l'équation de PENG-ROBINSON [1976] (PR). Les valeurs des constantes pour ces équations sont présentées dans le Tableau 1.3.

Le terme répulsif peut également être amélioré [GUGGENHEIM, 1965]. Ce type d'équations est toutefois d'un degré supérieur en volume. Cette modification permet certes d'améliorer la modélisation de certains phénomènes, mais au détriment de la simplicité [MARTIN, 1967].

Équation	$u$	$w$	$b$	$a$
RK	1	0	$b = \frac{2^{1/3} - 1}{3} \frac{RT_c}{P_c}$	$a = \frac{1}{9(2^{1/3} - 1)} \frac{R^2 T_c^2}{P_c \sqrt{T_r}}$
SRK	1	0	$b = \frac{2^{1/3} - 1}{3} \frac{RT_c}{P_c}$	$a = \frac{1}{9(2^{1/3} - 1)} \frac{R^2 T_c^2}{P_c} \left[ 1 + \chi(1 - \sqrt{T_r}) \right]^2$ avec $\chi = 0,48 + 1,574\omega - 0,176\omega^2$
PR	2	-1	$b = 0,07780 \frac{RT_c}{P_c}$	$a = 0,45724 \frac{R^2 T_c^2}{P_c} \left[ 1 + \chi(1 - \sqrt{T_r}) \right]^2$ avec $\chi = 0,37464 + 1,54226\omega - 0,26992\omega^2$

Tableau 1.3. Expression des coefficients  $a$  et  $b$  des équations cubiques

#### 1.4.3.1.2. Équations du viriel

Le facteur de compressibilité  $Z$  peut être développé en série autour du point où fluide réel et gaz parfait se confondent. Pour un développement en puissance de  $\frac{1}{v}$ , on écrira :

$$Z = 1 + \frac{B}{v} + \frac{C}{v^2} + \frac{D}{v^3} + \dots \text{ avec } Z = \frac{Pv}{RT} \quad (1.24)$$

où les constantes  $B$ ,  $C$ ,  $D$ , ... sont respectivement les deuxième, troisième, quatrième ... coefficients du viriel. Ils ne dépendent, pour un corps pur, que de la température. Les termes au-delà du premier représentent les effets des interactions du deuxième, troisième, quatrième ... ordre sur la pression. Elles sont destinées à représenter, avec une grande précision, la masse volumique et les propriétés dérivées. Ces équations ont, en particulier, l'avantage d'une justification théorique : il est en effet possible d'exprimer les coefficients du viriel à partir des potentiels d'interactions moléculaires. La troncature de ces développements en série a donné naissance aux équations d'état « du viriel », que l'on caractérise par le niveau de la troncature et par la nature du développement dont elles sont dérivées, selon qu'il est en volume ou en pression. Nous citerons, par exemple, l'équation tronquée au deuxième terme :

$$Z = 1 + \frac{B}{v} \quad (1.25)$$

Il découle également de ces développements certaines équations d'état dont la structure combine une troncature et des termes empiriques qui leur assurent ainsi une validité très étendue. La plus connue est l'équation d'état de BENEDICT, WEBB et RUBIN [1940].

#### 1.4.3.2. Règles de mélange

Il est possible d'étendre les équations présentées ci-dessus au cas des mélanges. Dans ce cas, la variable "composition" devra être prise en compte dans la formulation des équations d'état, celles-ci s'écrivant :

$$E(T, P, V, n_1, n_2, n_3, \dots) = 0 \quad (1.26)$$

Cette expression fait apparaître la température  $T$ , la pression  $P$ , le volume  $V$  et les nombres de moles de chaque constituant  $n_i$ . Pour une mole de mélange, on écrira :

$$E(T, P, v, z_1, z_2, z_3, \dots) = 0 \quad (1.27)$$

où  $z_i$  désigne la fraction molaire du constituant  $i$  (généralement  $x_i$  si le mélange est liquide et  $y_i$  si le mélange est à l'état de vapeur). En fait, ces expressions devraient également comporter les paramètres de l'équation d'état considérée (coefficients du viriel, covolume, paramètre d'attraction, ...) pour les corps purs. C'est au niveau de ces paramètres que s'inscrit l'influence de la composition par des lois de mélange définies au cas par cas. Les lois de mélange respectent le plus souvent la structure de l'équation d'état considérée, c'est-à-dire que l'on fait implicitement l'hypothèse qu'un mélange de composition donnée se comporte comme un corps pur fictif. On parle ainsi du « one fluid model ».

##### 1.4.3.2.1. Équations d'état cubiques

D'une manière générale, on associe à ces équations les règles de mélanges dites classiques ou de van der Waals :

$$a(T) = \sum_i \sum_j y_i y_j a_{ij}(T) \quad (1.28)$$

$$b = \sum_i b_i y_i \quad (1.29)$$

avec :

$$a_{ij} = \sqrt{a_{ii}a_{jj}}(1 - k_{ij}) \text{ avec } k_{ij} = k_{ji} \text{ et } k_{ij} \ll 1 \quad (1.30)$$

Les termes  $a_{ii}$  et  $b_i$  représentent les paramètres des corps purs. Le calcul des termes binaires  $a_{ij}$  met en jeu un paramètre ajustable  $k_{ij}$ , appelé paramètre d'interaction binaire. Ce coefficient est normalement petit devant l'unité. Son rôle est de rendre compte à l'échelle macroscopique des interactions moléculaires entre espèces de natures différentes, et de leurs effets sur les propriétés du mélange. Ce paramètre est déterminé à partir des données expérimentales d'équilibre de phases, en minimisant la différence entre les résultats expérimentaux et les résultats de la modélisation.

Cependant, pour cette méthode, les propriétés physico-chimiques du soluté et du solvant doivent être connues (paramètres critiques, facteurs acentriques, pressions de vapeur). Ces grandeurs sont disponibles, dans la littérature, pour le CO<sub>2</sub> et pour la plupart des cosolvants, mais ce n'est pas le cas pour les solides complexes utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

Une première solution est d'estimer ces grandeurs pour le solide par des méthodes de contribution de groupes : les grandeurs sont calculées à partir de formules utilisant des constantes relatives aux différents groupements chimiques, qui ont été préalablement déterminées de façon empirique à l'aide de valeurs connues. Par exemple, MACNAUGHTON et ses collaborateurs ont estimé plusieurs de ces propriétés pour le naproxène [TING *et al.*, 1993] pour un pesticide et un herbicide [MACNAUGHTON et FOSTER, 1994], et CRAMPON et CHARBIT [1999] pour plusieurs esters. Une tentative a été faite par WONG *et al.* [1985] de baser la prédiction sur la structure moléculaire uniquement. Dans ce travail, les paramètres énergétiques de l'EoS relatifs au solide,  $b_2$ ,  $a_{12}$  et  $a_{22}$ , ont été corrélés en fonction du volume de van der Waals, de la chaleur de vaporisation, des potentiels d'ionisation, des volumes molaires et des nombres atomiques. Pour les huit solides hydrocarbonés étudiés dans le dioxyde de carbone et l'éthylène supercritiques, les auteurs ont d'ailleurs constaté que la solubilité était fortement dépendante de  $a_{12}$ , ce qui rend difficile l'application de ce modèle aux solides non étudiés.

Si les résultats ne sont pas satisfaisants avec ces méthodes "prédictives", les paramètres inconnus peuvent être traités comme des paramètres ajustables du modèle thermodynamique. Pour la solubilité de complexes de métaux chélatés dans le CO<sub>2</sub>, CROSS *et al.* [1996] ont ajusté le coefficient d'interaction binaire, la pression et la température critiques des complexes. Pour la solubilité du β-carotène dans le CO<sub>2</sub>, SUBRA *et al.* [1997] ont ajusté la pression de sublimation et la pression critique (liée par des expressions à la température critique et au facteur acentrique).

Si un seul paramètre ajustable ne suffit pas, il faut utiliser des règles de mélange plus complexes ou faisant intervenir un plus grand nombre de paramètres. MENDES *et al.* [1995] ont simplement introduit un deuxième coefficient dans l'expression de  $a_{ij}$  (équation ( 1.30 )). MUKHOPADHYAY *et al.* [1990] ont utilisé pour ce même coefficient une expression dépendante du covolume, en conservant l'expression ( 1.29 ) pour  $b$ . Cette règle de mélange est issue du raisonnement suivant : dans un mélange supercritique dilué, comportant des molécules largement différentes en taille, la probabilité pour une molécule d'interagir avec une autre dans son voisinage dépend de la fraction de surface de l'autre molécule qu'elle peut "voir", plutôt que de son nombre relatif ou de sa fraction molaire. Cette nouvelle règle de mélange a été appliquée à 25 systèmes binaires, composés à partir de 13 solides et de 3 solvants supercritiques différents (dioxyde de carbone, éthane et éthylène). Sur la base du travail de WONG *et al.* [1985], ils ont finalement établi des corrélations permettant d'évaluer les coefficients inconnus  $a_2$  et  $b_2$  et  $a_{12}$  liés au solide pur, nécessitant seulement la connaissance du poids moléculaire, du volume de van der Waals (estimé par une méthode de contribution de groupes) et de la chaleur de sublimation du solide. Les auteurs [MUKHOPADHYAY *et al.*, 1993] ont ensuite modifié cette règle de mélange pour l'appliquer à des mélanges ternaires (mélange de solides ou ajout d'un cosolvant), en utilisant la dépendance en covolume comme un paramètre ajustable caractérisant le type d'interaction.

#### 1.4.3.2.2. Équation du viriel

Pour les équations du viriel, les règles de mélange sont données par la thermodynamique statistique. Elles sont de la forme :

$$B = \sum_i \sum_j B_{ij} y_i y_j \quad (1.31)$$

$$C = \sum_i \sum_j \sum_k C_{ijk} y_i y_j y_k \quad (1.32)$$

L'équation ( 1.24 ) s'écrit, en pression :

$$P = \frac{RT}{v} \sum_i y_i + \frac{RT}{v^2} \sum_{ij} B_{ij} y_i y_j + \frac{RT}{v^3} \sum_{ijk} C_{ijk} y_i y_j y_k + \frac{RT}{v^4} \sum_{ijkl} D_{ijkl} y_i y_j y_k y_l + \dots \quad (1.33)$$

L'énergie libre molaire  $a$  est reliée à la pression par la relation :

$$P = - \left( \frac{\partial a}{\partial v} \right)_{T, y_i} \quad (1.34)$$

L'énergie libre résiduelle  $a^{res}$ , c'est-à-dire la différence de l'énergie libre  $a$  par rapport à celle du gaz idéal, est donnée par :

$$\frac{a^{res}}{RT} = - \int_{\infty}^v \left( \frac{P}{RT} - \frac{1}{v'} \sum_i y_i \right) dv'_{T, y_i} = \frac{1}{v} \sum_{ij} B_{ij} y_i y_j + \frac{1}{2v^2} \sum_{ijk} C_{ijk} y_i y_j y_k + \frac{1}{3v^3} \sum_{ijkl} D_{ijkl} y_i y_j y_k y_l \quad (1.35)$$

Le potentiel chimique résiduel  $\mu_i^{res}$  du composé  $i$  est défini par :

$$\mu_i^{res} = \left( \frac{\partial a_i^{res}}{\partial y_i} \right)_{T, v, n_{j \neq i}} \quad (1.36)$$

Le développement du viriel de  $\mu_i^{res}$  s'écrit donc :

$$\frac{\mu_i^{res}}{RT} = \frac{2}{v} \sum_j B_{ji} y_j + \frac{3}{2v^2} \sum_j C_{ijk} y_j y_k + \frac{4}{3v^3} \sum_{jkl} D_{ijkl} y_j y_k y_l \quad (1.37)$$

Dans l'hypothèse d'une dilution infinie du soluté 2 dans un mélange solvant 1-cosolvant 3, l'équation devient :

$$\lim_{y_2 \rightarrow 0} \frac{\mu_2^{res}}{RT} = \frac{2}{v} (B_{12} y_1 + B_{32} y_3) + \frac{3}{2v^2} (C_{112} y_1^2 + 2C_{132} y_1 y_3 + C_{332} y_3^2) + \frac{4}{3v^3} (D_{1112} y_1^3 + 3D_{1132} y_1^2 y_3 + 3D_{1332} y_1 y_3^2 + D_{3332} y_3^3) + \dots \quad (1.38)$$

En introduisant le potentiel chimique dans l'expression ( 1.13 ), la solubilité du solide dans la phase fluide s'écrit sous la forme :

$$y_2 = \frac{P_2^{sat}}{P} \exp\left(-\frac{\mu_2^{res}}{RT}\right) \exp\left[\frac{v_2^S}{RT}(P - P_2^{sat})\right] \quad (1.39)$$

On voit qu'il est possible de prédire la solubilité à partir de la connaissance des coefficients du viriel qui représentent les interactions entre le solvant, le cosolvant et le soluté.

Aux basses masses volumiques, une description du mélange par une équation du viriel tronquée après le second terme peut être appliquée. L'équation ( 1.38 ) devient :

$$\lim_{y_2 \rightarrow 0} \frac{\mu_2^{res}}{RT} = \frac{2}{v} B_{12} y_1 \quad (1.40)$$

Cette relation introduite dans l'expression de solubilité (équation ( 1.39 )) fait apparaître la linéarité du logarithme de la solubilité en fonction de la masse volumique.

QUIRAM *et al.* [1994] ont utilisé une EoS du viriel tronquée au niveau des interactions du troisième ordre et ont considéré le second et le troisième coefficients comme des grandeurs pouvant être obtenues soit de l'estimation par des corrélations empiriques, soit de l'ajustement des données expérimentales. Bien que cette approche ne soit pas prédictive, les auteurs ont obtenu une bonne représentation des données de solubilité. Pour les mélanges binaires solide-fluide supercritique, ils ont obtenu l'expression suivante:

$$\frac{[\ln(Z\varphi_2)]}{\rho} = 2B_{12} + \frac{3}{2}C_{112}\rho + \dots \quad (1.41)$$

Pour 16 solides différents dans le CO<sub>2</sub> supercritique, ils ont ainsi observé que la fonction  $[\ln(Z\varphi_2)]/\rho$  était linéaire en fonction de la masse volumique  $\rho$  pour des pressions jusqu'à 40 MPa. Ils ont traduit cette observation pour la solubilité de la façon suivante :

$$\ln y_2 = Ct_1^{42} + Ct_2^{42} \rho_f + Ct_3^{42} \rho_f^2 + Ct_4^{42} \ln \rho_f + Ct_5^{42} P \quad (1.42)$$

où  $Ct_1^{42}$ ,  $Ct_2^{42}$ ,  $Ct_3^{42}$ ,  $Ct_4^{42}$  et  $Ct_5^{42}$  sont des constantes. Dans le cas où un cosolvant est utilisé, la linéarité a été également observée. En considérant que la quantité de cosolvant ajoutée modifiait de façon linéaire la masse volumique du mélange supercritique, les auteurs ont obtenu une expression permettant de découpler les contributions de la variation de masse volumique et des interactions spécifiques sur la solubilité.

JOSLIN *et al.* [1996] ont utilisé, au contraire, une approche prédictive. Ils ont calculé les coefficients pour plusieurs mélanges binaires et deux mélanges ternaires (CO<sub>2</sub>-acide benzoïque-méthanol et CO<sub>2</sub>-naphtalène-acétone) dans l'hypothèse d'un potentiel d'interaction isotrope de la forme d'un potentiel de type « Lennard-Jones ». Dans le cas des binaires, la qualité de la représentation augmente avec le nombre de coefficients dans l'équation du viriel, pour devenir excellente avec les termes jusqu'au  $D_{1112}$  pour des masses volumiques atteignant le double de la masse volumique critique. La conclusion est la même dans le cas des deux systèmes ternaires étudiés, avec la nécessité d'utiliser les coefficients jusqu'aux  $D_{ijkl}$ . L'analyse des différentes contributions montre que la majorité de l'effet du cosolvant est due aux interactions binaires soluté-cosolvant, excepté pour les masses volumiques les plus élevées (typiquement celles utilisées pour la technologie supercritique !) et quand la molécule de cosolvant est beaucoup plus large que celle de solvant (par exemple, l'acétone dans le CO<sub>2</sub>). HARVEY [1997] a également montré cette limite de l'équation du viriel en comparant cette équation tronquée après le troisième terme à des équations d'état cubiques classiques dans le cadre de la solubilité de solutés (benzène, naphtalène et anthracène) dans du CO<sub>2</sub> supercritique (seulement les coefficients  $B_{12}$  et  $C_{112}$ ).

#### 1.4.4. Modèle du liquide expansé

La méthode alternative à la méthode du « gaz dense » est de décrire le fluide supercritique comme un liquide expansé. Dans ce modèle, la fugacité est donnée par :

$$f_2^F = f_2^{0L} \gamma_2(P_0, y_2) y_2 \quad (1.43)$$

$\gamma_2(P_0, y_2)$  est le coefficient d'activité à la pression de référence  $P_0$  et  $f_2^{0L}$  la fugacité du liquide pur. En introduisant le terme de Poynting pour la dépendance en pression de la fugacité, cela donne :

$$f_2^F = y_2 f_2^{0L}(P_0) \gamma_2(P_0, y_2) \exp \int_{P_0}^P \frac{v_2^S}{RT} dP \quad (1.4)$$

où  $f_2^{0L}(P_0)$  est la fugacité du liquide pur à la pression de référence  $P_0$ .

Bien que les modèles du gaz dense et du liquide expansé soient similaires, dans le sens où il est nécessaire pour les deux de calculer l'intégrale du volume molaire partiel sur la pression (d'où la nécessité d'une EoS), le modèle du liquide expansé présente un avantage pratique. L'état de référence peut être choisi pour donner un résultat exact à une pression située dans la région dense, proche de la région critique, ce qui permet d'utiliser l'EoS dans une zone où elle est plus précise [ECKERT *et al.*, 1986]. Par contre, une limite de ce modèle est le manque de techniques permettant le calcul du coefficient d'activité de référence.

MACKAY et PAULAITIS [1979] ont utilisé cette approche en prenant l'état de référence à la pression critique (pour lequel la solubilité est très faible) avec deux paramètres ajustables, le coefficient d'activité à dilution infinie et un paramètre d'interaction binaire. Ils ont obtenu des coefficients d'activité très élevés (environ 1000), mais une bonne représentation du naphthalène dans le dioxyde de carbone et l'éthylène.

Au lieu d'être ajustés, les coefficients d'activité peuvent être estimés à l'aide d'un modèle de solution, qui consiste à prendre comme état de référence pour une phase liquide des états liquides. Dans une étude sur les gaz denses pour des chromatographies séparatives, GIDDINGS *et al.* [1969] ont suggéré l'utilisation de la théorie des solutions régulières pour calculer la différence de solubilité entre deux états distincts le long d'une isotherme. Dans cette théorie, les compositions locales (notion utilisée pour représenter les fortes non-idéalités d'un fluide) sont assimilées aux fractions volumiques. Ils ont introduit le paramètre de solubilité d'Hildebrand pour étudier la solubilité dans les gaz denses. Les expressions des coefficients d'activité deviennent :

$$\ln \gamma_i = \frac{v_i}{RT} (\delta_i - \delta_m)^2 \quad (1.44)$$

$\gamma_i$  est le coefficient d'activité du composé  $i$ , dont le paramètre de solubilité est  $\delta_i$ .  $\delta_m$  est le paramètre de solubilité moyen du mélange, calculé par pondération en fraction volumique des paramètres de solubilité des constituants :

$$\delta_m = \frac{\sum_i y_i v_i}{\sum_i y_i} \delta_i \quad (1.45)$$

Ils ont ainsi observé que la solubilité devait être proportionnelle à la masse volumique du fluide.

L'utilisation la plus concluante du paramètre de solubilité a été celle de ZIGER et ECKERT [1983]. En utilisant la théorie des solutions régulières et l'équation de van der Waals, ils ont obtenu l'expression suivante pour un mélange binaire solide-fluide supercritique :

$$\ln E = \varepsilon_2 \Delta (2 - \Delta) - \log(1 + (\delta_1^2 / P)) \quad (1.46)$$

avec

$$\varepsilon_2 = (\delta_1)^2 v_2^F / 2,3RT \text{ et } \Delta = \delta_1 / \delta_2^F \quad (1.47)$$

L'équation de van der Waals et la théorie des solutions régulières impliquent plusieurs hypothèses concernant le comportement moléculaire qui ne sont pas valides dans le domaine supercritique. Les auteurs ont donc introduit dans l'équation précédente deux paramètres empiriques,  $\eta$  et  $\nu$ , accompagné d'une substitution de  $\Delta$  par  $\Delta / y_1$  améliorant la représentation des données, ce qui donne :

$$\ln E = \eta \left[ \varepsilon_2 \frac{\Delta}{y_1} (2 - \frac{\Delta}{y_1}) - \log \left( 1 + \left( \frac{\delta_1^2}{P} \right) \right) \right] + \nu \quad (1.48)$$

Cette expression semi-empirique a permis la représentation (avec une erreur de 10 à 60 %) de la solubilité d'un grand nombre de solides dans le CO<sub>2</sub>, l'éthylène et l'éthane supercritique, avec une valeur de  $\eta$  constante pour chaque solvant et de  $\nu$  pour chaque soluté. Avec la même relation, GURDIAL et FOSTER [1991] ont obtenu une représentation de 10 à 15 % de la solubilité de l'acide o-hydroxybenzoïque dans le CO<sub>2</sub>. Ils ont par contre observé que la valeur de  $\eta$  varie selon les solutés et reflète la capacité des molécules de solvant à interagir avec celles du soluté. Pour un même solvant, toutes les données de solubilité des différents solides se retrouvent sur une même droite si la fonction suivante est tracée :

$$(\ln E - \nu) = f \left[ \varepsilon_2 \frac{\Delta}{y_1} (2 - \frac{\Delta}{y_1}) - \log \left( 1 + \left( \frac{\delta_1^2}{P} \right) \right) \right] \quad (1.49)$$

ZIGER et ECKERT [1983], qui ont couplé les travaux précédents avec l'utilisation de l'équation de van der Waals, ont obtenu des représentations linéaires pour le facteur d'augmentation  $E$  (équation (1.48)). L'expression de l'abscisse n'est pas simple, mais dans le cas de faibles pressions,  $\ln E$  devient exactement proportionnel à  $\rho_f$ .

GUIGARD et STIVER [1998] ont introduit une relation de puissance entre le paramètre de solubilité et la masse volumique, du type :

$$\delta_2 = Ct_1^{50} + Ct_2^{50} \rho_f^{Ct_3^{50}} \quad (1.50)$$

$Ct_1^{50}$  et  $Ct_2^{50}$  sont des constantes ajustées sur les données expérimentales. La représentation des données est meilleure dans le cas où la constante  $Ct_3^{50}$  est également ajustée sur les données expérimentales. Le cas particulier de la dépendance linéaire entre  $\delta_2$  et  $\rho_f$ , c'est-à-dire où  $Ct_3^{50}$  est égale à 1, est également traité. Nous reviendrons sur ce type d'approche dans le paragraphe suivant, où seront reprises les tentatives d'explication de la linéarité observée entre la solubilité et la masse volumique.

#### 1.4.5. Modèles empiriques basés sur la masse volumique

De nombreux auteurs ont remarqué que le logarithme de la solubilité du solide est approximativement linéaire en fonction de la masse volumique du fluide supercritique. Cette observation aboutit à l'équation suivante :

$$\ln y_2 = Ct_1^{51} + Ct_2^{51} \rho_f \quad (1.51)$$

où  $y_2$  est la solubilité du solide,  $\rho_f$  la masse volumique du fluide supercritique,  $Ct_1^{51}$  et  $Ct_2^{51}$  des constantes ajustées sur les données expérimentales. Cette constatation permet la représentation de la solubilité par des corrélations semi-empiriques simples qui utilisent, non pas la pression, mais la masse volumique. Ces relations s'avèrent très pratiques car les propriétés physiques mentionnées précédemment, souvent inconnues pour un solide particulier, ne sont plus nécessaires. Cette linéarité apparaît à travers les modèles déjà traités, comme la théorie des solutions régulières ou les équations d'état du viriel. Cependant, les plus importants développements ont été réalisés à partir de la théorie des solutions diluées. C'est cette partie qui sera le plus détaillée, pour terminer par une relation prenant en compte la fraction molaire de cosolvant. La deuxième partie de ce paragraphe traitera du modèle de CHRASTIL [1982], basé sur la notion de complexes de solvation.

### 1.4.5.1. Théorie des solutions diluées

Une explication pour des masses volumiques proches de la masse volumique critique est donnée par KUMAR et JOHNSTON [1988]. Dans le cas d'un solide en équilibre avec un fluide supercritique, ils ont reformulé les équations en prenant la masse volumique comme variable indépendante. L'expression de la solubilité devient :

$$y_2 = \frac{v_2 P_2^{sat}}{RT \Psi_2} \exp \left[ \frac{v_2^S}{RT} (P - P_2^{sat}) \right] \quad (1.52)$$

$\Psi_2$  est un coefficient de fugacité explicite en masse volumique, relié à  $\varphi_2$  (coefficient de fugacité classique, explicite en pression) par :

$$\Psi_2 = \varphi_2 Z \quad (1.53)$$

où  $Z$  est le facteur de compressibilité.  $\Psi_2$  peut être calculé à partir d'une équation d'état en utilisant l'expression suivante :

$$\ln \Psi_i = - \int_0^\rho \left( 1 - \frac{\bar{v}_i}{RT \kappa_T} \right) \frac{d\rho}{\rho} \quad \text{avec} \quad \kappa_T = \frac{1}{\rho} \left( \frac{\partial \rho}{\partial P} \right)_T \quad (1.54)$$

où  $\kappa_T$  est la compressibilité isotherme. La différentiation de cette équation donne :

$$\left( \frac{\partial \ln \Psi_i}{\partial \ln \rho} \right)_{T, y_1} = - \left( 1 - \frac{\bar{v}_i}{RT \kappa_T} \right) \quad (1.55)$$

Cette équation est étudiée dans le cas d'une dilution infinie du soluté dans le fluide supercritique. Il a en effet été démontré que les propriétés thermodynamiques des mélanges soluté-FSC doivent être expliquées en se référant à l'état de dilution infinie [DEBENEDETTI et KUMAR, 1986]. Le rapport  $\bar{v}_2/\kappa_T$  est indépendant de la masse volumique sur l'isotherme critique au voisinage du point critique du solvant [PENNINGER *et al.*, 1985]. Cependant, dans le domaine étudié, il a été montré expérimentalement que les deux fonctions  $\bar{v}_2/\kappa_T$  et  $\bar{v}_2/\rho \kappa_T$  peuvent être considérées comme indépendantes de la masse volumique [ECKERT *et al.*, 1986]. Les deux expressions suivantes, fonction de la masse volumique réduite du fluide  $\rho_{rf}$ , sont ensuite obtenues selon que l'une ou l'autre des fonctions est choisie comme la quantité indépendante de la masse volumique.

$$\ln y_2 = Ct_1^{56} - \left( \frac{\bar{v}_2}{RT\kappa_T \rho_{rf}} \right)_{\rho_{rf}=1} \rho_{rf} \quad (1.56)$$

ou

$$\ln y_2 = Ct_1^{57} - \left( \frac{\bar{v}_2}{RT\kappa_T} \right)_{\rho_{rf}=1} \ln \rho_{rf} \quad (1.57)$$

$Ct_1^{56}$  et  $Ct_1^{57}$  sont des constantes. KUMAR et JOHNSTON [1988] ont testé la linéarité du logarithme de la solubilité pour différents solutés dans trois solvants (éthylène, dioxyde de carbone et éthane) en utilisant des relations du type ( 1.51 ) :

$$\ln y_2 = Ct_1^{51} + Ct_2^{51} \rho_{rf}$$

ou du type :

$$\ln y_2 = Ct_1^{58} + Ct_2^{58} \ln \rho_{rf} \quad (1.58)$$

$Ct_1^{51}$ ,  $Ct_2^{51}$ ,  $Ct_1^{58}$  et  $Ct_2^{58}$  sont des constantes ajustées sur les données expérimentales. Les expressions semblent finalement valables dans le domaine  $0,5 \leq \rho_r \leq 2,0$ . Mais, l'utilisation de  $\rho_r$  ou de  $\ln \rho_r$  comme variable indépendante pour obtenir la meilleure représentation dépend du système, sans qu'il n'apparaisse réellement de critère de choix a priori sur les exemples traités. Ces expressions ont également été utilisées pour l'estimation de volume molaire partiel  $\bar{v}_2$  du naphthalène dans le  $\text{CO}_2$  et dans l'éthylène, à deux températures, avec :

$$\bar{v}_2 = -RT\kappa_T (Ct_2^{58})_{\rho_{rf}=1} \quad (1.59)$$

Pour les calculs d'équilibre de phase dans les solutions diluées, une quantité employée est la constante de Henry  $H_2$ , définie par :

$$H_2 = \lim_{y_2 \rightarrow 0} \left( \frac{f_2}{y_2} \right) = \lim_{y_2 \rightarrow 0} \left( \frac{y_2 \varphi_2 P}{y_2} \right) = \lim_{y_2 \rightarrow 0} (\varphi_2 P) = \varphi_2^\infty P \quad (1.60)$$

Bien qu'il soit commun de réduire l'application de cette grandeur aux solutés dans des liquides le long de la courbe de coexistence du solvant, cette définition s'applique à tous les états du solvant.

Dans le voisinage du point critique du solvant, il a été observé une variation asymptotique de  $H_2$ , donnée par la relation [HARVEY et LEVELT SENGERS, 1990] :

$$T \ln \frac{H_2}{f_1} = Ct_1^{61} + Ct_2^{61}(\rho_f - \rho_{cf}) \quad (1.61)$$

$\rho_{cf}$  est la masse volumique critique du fluide et les constantes  $Ct_1^{61}$  et  $Ct_2^{61}$  sont obtenues par la régression des données expérimentales, qui peuvent être écrites sous la forme de « dérivées thermodynamiques » [HARVEY et LEVELT SENGERS, 1990]. Ce comportement asymptotique a été appliqué dans de nombreux calculs thermodynamiques [HARVEY, 1998]. En particulier, HARVEY [1990] a étendu ces résultats à la solubilité des solides dans les FSC. Un obstacle majeur est la non validité de la définition de la constante de Henry pour ces systèmes. Dans le cas des solubilités supercritiques, la limite de dilution infinie ne peut pas être atteinte car la fugacité à l'équilibre du soluté  $f_2$  est fixée à une valeur non nulle par la présence du solide pur. L'auteur a donc défini une constante de Henry « effective »  $H_2^{eff}$  égale à :

$$H_2^{eff} = \frac{f_2}{y_2} \quad (1.62)$$

La relation asymptotique devient :

$$T \ln \left( \frac{H_2^{eff}}{f_1} \right) = Ct_1^{63} + Ct_2^{63}(\rho_f - \rho_{cf}) \quad (1.63)$$

Pour convertir une solubilité expérimentale en une constante de Henry effective, la fugacité du solide pur aux température  $T$  et pression  $P$  expérimentales est nécessaire. Elle est donnée par la relation ( 1.8 ). L'équation ( 1.63 ) devient :

$$H_2^{eff} = \frac{P_2^{sat}}{y_2} \exp \left[ \frac{v_2^S}{RT} (P - P_2^{sat}) \right] \quad (1.64)$$

HARVEY a représenté  $T \ln \left( H_2^{eff} / f_1 \right)$  en fonction de  $\rho_f$  pour le naphthalène dans le dioxyde de carbone et dans l'éthane, ainsi que pour l'hexachloroéthane dans l'éthane. Pour un couple solide-FSC, il apparaît une courbe unique, linéaire jusqu'à des masses volumiques égales à 1,5 fois la masse volumique critique du solvant. La déviation par rapport à la linéarité pour les hautes masses volumiques est expliquée par le fait que le comportement asymptotique au

voisinage du point critique, basé sur l'hypothèse de la dilution infinie, n'est plus valide pour les masses volumiques plus élevées. À l'aide de la pente  $Ct_2^{63}$  des portions de droites obtenues, HARVEY a également estimé le volume molaire partiel à dilution infinie,  $\bar{v}_2^\infty$ , pour le naphthalène dans le dioxyde de carbone et l'éthane à l'aide de la relation :

$$\bar{v}_2^\infty = Ct_2^{63} R \left( \frac{\partial \rho_1}{\partial P} \right)_T + v_1 \quad (1.65)$$

où  $v_1$  est le volume molaire du solvant.

À partir des expressions précédentes, la solubilité devient :

$$\ln y_2 = - \left[ Ct_1^{66} + Ct_2^{66} (\rho_f - \rho_{cf}) \right] / T + \ln f_2 - \ln f_1 \quad (1.66)$$

À une température fixée,  $f_2$  dépend faiblement de la pression (à travers le facteur de Poynting). Le logarithme de  $f_1$  varie de façon plus importante avec la pression, mais le terme dominant de cette expression reste le terme en masse volumique. Une relation similaire est obtenue pour le facteur d'augmentation  $E$  :

$$T \ln E = - \left[ Ct_1^{67} + Ct_2^{67} (\rho_f - \rho_{cf}) \right] + \frac{v_2^S}{R} (P - P_2^{sat}) - T \ln \varphi_1 \quad (1.67)$$

MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [1999] ont vérifié la validité de l'équation précédente pour un grand nombre de solides dans le CO<sub>2</sub> supercritique. Le terme dominant étant le premier terme (fonction de la masse volumique), les auteurs ont utilisé une équation simplifiée :

$$T \ln E = Ct_1^{68} + Ct_2^{68} \rho_f \quad (1.68)$$

Cette expression permet d'expliquer l'observation de SCHMITT et REID [1985]. En représentant  $\ln E$  en fonction de  $\rho_f$ , ils ont obtenu des droites parallèles pour différentes températures, de la forme :

$$\ln E = Ct_1^{69} + Ct_2^{69} \rho_f \quad (1.69)$$

où  $Ct_1^{69}$  et  $Ct_2^{69}$  sont ajustées sur les données expérimentales. Si  $T \ln E$  avait été représenté au lieu de  $\ln E$ , les lignes auraient pratiquement coïncidé.

La pression de sublimation  $P_2^{sat}$  nécessaire pour calculer le facteur d'augmentation est malheureusement souvent indisponible. Les auteurs ont donc introduit dans l'équation ( 1.68 ) une relation du type Clausius-Clapeyron pour la pression de sublimation :

$$\ln P_2^{sat} = Ct_1^{70} - \frac{Ct_2^{70}}{T} \quad ( 1.70 )$$

Une nouvelle équation à trois paramètres ajustables est utilisée quand  $P_2^{sat}$  n'est pas connue :

$$T \ln y_2 = Ct_1^{71} + Ct_2^{71} \rho_f + Ct_3^{71} T \quad ( 1.71 )$$

En représentant  $T \ln E$  (ou  $T \ln y_2 - Ct_3^{71} T$ ) en fonction de  $\rho_f$ , toutes les données pour un même solide se retrouvent sur une même droite : les constantes  $Ct_1^{71}$  et  $Ct_2^{71}$  (et  $Ct_3^{71}$ ) sont donc indépendantes de la température. Cette tendance linéaire s'étend sur le domaine de masses volumiques suivant :  $0,5 \leq \rho_f \leq 2,0$ . Toutes les données ne sont pas corrélées avec la même précision (2 à 35 %), mais cette corrélation reste un bon outil permettant la vérification de la cohérence des différentes données expérimentales disponibles dans la littérature [HARVEY, 1990].

Comme nous l'avons vu précédemment, la présence d'un troisième composé peut avoir une influence très importante sur la solubilité du solide dans le FSC. MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [2000] ont donc modifié cette corrélation afin d'incorporer les effets du cosolvant. À pression et température données, le volume molaire du mélange s'écrit par définition :

$$v = y_1 \bar{v}_1 + y_2 \bar{v}_2 + y_3 \bar{v}_3 \quad ( 1.72 )$$

Par différenciation, on obtient :

$$\begin{aligned} \left( \frac{\partial v}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} &= y_1 \left( \frac{\partial \bar{v}_1}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} + y_2 \left( \frac{\partial \bar{v}_2}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} + y_3 \left( \frac{\partial \bar{v}_3}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} \\ &+ \bar{v}_1 \left( \frac{\partial y_1}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} + \bar{v}_2 \left( \frac{\partial y_2}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} + \bar{v}_3 \left( \frac{\partial y_3}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} \end{aligned} \quad ( 1.73 )$$

La somme des trois premiers termes est nulle (application du Théorème d'Euler au volume, qui est une fonction homogène de degré 1 par rapport aux nombres de moles).

Pour un mélange ternaire :

$$y_1 + y_2 + y_3 = 1 \quad (1.74)$$

qui peut être différencié par rapport  $y_2$  pour donner :

$$\left( \frac{\partial y_1}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} + 1 + \left( \frac{\partial y_3}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} = 0 \quad (1.75)$$

À dilution infinie du composé 2 (solide),  $y_1 + y_3$  tend vers 1 et  $y_2$  vers 0. Les auteurs ont de plus fait l'hypothèse que le rapport de la fraction molaire du composé 1 sur celle du composé 3 reste constante quand  $y_2$  tend vers 0. Ainsi :

$$\frac{y_1}{y_3} = \text{constant} \Rightarrow \left[ \frac{\partial (y_1 y_3^{-1})}{\partial y_2} \right]_{T,P,y_{i \neq 2}} = 0 \Leftrightarrow \frac{-y_1}{y_3^2} \left( \frac{\partial y_3}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} + \frac{1}{y_3} \left( \frac{\partial y_1}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} = 0 \quad (1.76)$$

En combinant les équations ( 1.75 ) et ( 1.76 ), on obtient :

$$\left( \frac{\partial y_1}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} = \frac{-y_1}{y_1 + y_3} \quad \text{et} \quad \left( \frac{\partial y_3}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} = \frac{-y_3}{y_1 + y_3} \quad (1.77)$$

En substituant ( 1.73 ) dans l'expression du coefficient de fugacité (relation ( 1.14 )) :

$$\ln \varphi_2 = \int_0^P \left[ \frac{1}{RT} \left( \frac{\partial v}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} - \frac{1}{RT} \left( \frac{\partial y_1}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} \bar{v}_1 - \frac{1}{RT} \left( \frac{\partial y_3}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} \bar{v}_3 - \frac{1}{P} \right] dP \quad (1.78)$$

qui, combinée avec l'équation ( 1.77 ) et la règle de la chaîne :

$$\left( \frac{\partial v}{\partial y_2} \right)_{T,P,y_{i \neq 2}} = - \left( \frac{\partial P}{\partial y_2} \right)_{v,T,y_{i \neq 2}} \left( \frac{\partial v}{\partial P} \right)_{T,y_i} \quad (1.79)$$

donne l'expression du coefficient de fugacité suivante :

$$\ln \varphi_2 = \int_{\infty}^v \left( - \frac{1}{RT} \left( \frac{\partial P}{\partial y_2} \right)_{v,T,y_{i \neq 2}} \right) dv + \int_0^P \left[ \left( \frac{y_1}{y_1 + y_3} \right) \frac{\bar{v}_1}{RT} + \left( \frac{y_3}{y_1 + y_3} \right) \frac{\bar{v}_3}{RT} - \frac{1}{P} \right] dP \quad (1.80)$$

À dilution infinie du composant 2 :

$$\lim_{y_2 \rightarrow 0} \left[ \left( \frac{y_1}{y_1 + y_3} \right) \frac{\bar{v}_1}{RT} + \left( \frac{y_3}{y_1 + y_3} \right) \frac{\bar{v}_3}{RT} \right] = \lim_{y_2 \rightarrow 0} \left( \frac{y_1 \bar{v}_1 + y_3 \bar{v}_3}{RT} \right) = \frac{v}{RT} \quad (1.81)$$

l'équation ( 1.80 ) devient :

$$\ln \varphi_2^\infty = \int_\infty^v \left( -\frac{1}{RT} \left( \frac{\partial P}{\partial y_2} \right)_{v,T,y_{i \neq 2}} \right) dv + \int_0^P \left[ \frac{v}{RT} - \frac{1}{P} \right] dP \quad (1.82)$$

La seconde intégrale de l'équation précédente correspond au coefficient de fugacité du mélange  $\varphi_f$ . Ainsi :

$$\ln \varphi_2^\infty = \frac{1}{RT} \left( \frac{\partial a}{\partial y_2} \right)_{v,T,y_{i \neq 2}}^\infty + \ln \varphi_f \quad (1.83)$$

En réalisant un développement de Taylor de la dérivée de l'énergie libre molaire a par rapport au système binaire ( $y_3 = 0$ ), on obtient :

$$\left( \frac{\partial a}{\partial y_2} \right)_{v,T,y_{i \neq 2}} \Big|_{y_3} = \left( \frac{\partial a}{\partial y_2} \right)_{v,T,y_{i \neq 2}} \Big|_{y_3=0} + (y_3 - 0) \left[ \frac{\partial}{\partial y_3} \left( \frac{\partial a}{\partial y_2} \right) \right]_{v,T,y_{i \neq 2}} \Big|_{y_3=0} \quad (1.84)$$

Il a été montré précédemment que le premier terme du membre droit de l'équation ( 1.83 ), correspondant au terme de la solution binaire, peut être remplacé par une équation linéaire. En faisant l'hypothèse que le second terme du membre droit est proportionnel à  $y_3$ , alors l'équation ( 1.83 ) s'écrit :

$$RT \ln \varphi_2^\infty = Ct_1^{85} + Ct_2^{85} \rho_f + Ct_3^{85} y_3 + RT \ln \varphi_f \quad (1.85)$$

En substituant ( 1.85 ) dans ( 1.60 ) :

$$RT \ln \left( \frac{H_2}{f_f} \right) = Ct_1^{86} + Ct_2^{86} \rho_f + Ct_3^{86} y_3 \quad (1.86)$$

où  $f_f$  est la fugacité du mélange :

$$f_f = \varphi_f P \quad (1.87)$$

La combinaison des équations ( 1.62 ), ( 1.64 ) et ( 1.86 ) donne l'expression suivante :

$$-RT \ln y_2 + RT \ln(P_2^{sat}) + v_2(P - P_2^{sat}) - RT \ln f_f = Ct_1^{88} + Ct_2^{88} \rho_f + Ct_3^{88} y_3 \quad ( 1.88 )$$

D'où, d'après la définition du facteur d'augmentation  $E$  (équation ( 1.1 )) :

$$RT \ln(E) = v_2(P - P_2^{sat}) - RT \ln\left(\frac{f}{P}\right)_f - Ct_1^{89} - Ct_2^{89} \rho_f - Ct_3^{89} y_3 \quad ( 1.89 )$$

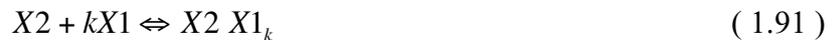
Les termes dominants de cette équation sont les termes en masse volumique et la concentration de cosolvant. Les trois autres termes peuvent donc être réduits à un seul :

$$T \ln(E) = Ct_1^{90} + Ct_2^{90} \rho_f + Ct_3^{90} y_3 \quad ( 1.90 )$$

où  $Ct_1^{90}$ ,  $Ct_2^{90}$  et  $Ct_3^{90}$  sont des constantes. Cette équation montre, qu'à une concentration de solvant donnée, les données sur différentes températures sont représentées par une droite unique dans le diagramme :  $T \ln(E)$  en fonction de  $\rho_f$ . Les auteurs ont illustré cette propriété en corrélant les données expérimentales de solubilité de l'acide benzoïque dans un mélange de dioxyde de carbone et de n-hexane. Un réseau de droites parallèles est obtenu, chaque droite correspondant à une fraction molaire de n-hexane. L'équation ( 1.90 ) a donc permis de représenter toutes les données de ce système, sur une gamme de températures de 308-338 K et de pressions de 15-35 MPa, avec une erreur de 6,22 %. Comme les trois constantes  $Ct_1^{90}$ ,  $Ct_2^{90}$  et  $Ct_3^{90}$  sont indépendantes des conditions de température, de pression et de concentration des cosolvants, au moins sur les domaines étudiés, le modèle peut être utilisé pour la prédiction de données.

#### 1.4.5.2. Modèle de Chrastil

Ce modèle, proposé par CHRASTIL [1982], peut être vu comme une description macroscopique de l'environnement des molécules du soluté dans la phase fluide. Il est, en effet, basé sur l'hypothèse que la solvation peut être décrite par la formation de complexes : une molécule du soluté 2, notée  $X_2$ , s'associe avec  $k$  molécules du fluide 1, notée  $X_1$ , pour former un complexe de solvation en équilibre avec le système :



$k$  est la constante d'association.

La constante d'équilibre  $K$  peut être exprimée :

$$K = \frac{[X2 X1_k]}{[X2][X1]^k} \quad (1.92)$$

$[X1]$ ,  $[X2]$  et  $[X2 X1_k]$  sont les concentrations molaire respectivement du fluide, du soluté et du complexe. L'expression précédente peut s'écrire :

$$\ln K + \ln [X2] + k \ln [X1] = \ln [X2 X1_k] \quad (1.93)$$

$K$  peut également être exprimé comme :

$$\ln K = \frac{\Delta H^{solv}}{RT} + Ct_1^{94} \quad (1.94)$$

où  $\Delta H^{solv}$  est la chaleur de solvation et  $Ct_1^{94}$  une constante.

La concentration du soluté  $[X2]$  peut être estimée par une équation de type Clausius–Clapeyron :

$$\ln [X2] = \frac{\Delta H_2^{vap}}{RT} + Ct_1^{95} \quad (1.95)$$

où  $\Delta H_2^{vap}$  est la chaleur de vaporisation du composé 2 et  $Ct_1^{95}$  une constante, d'où :

$$\frac{\Delta H^{tot}}{RT} + Ct_1^{96} + k \ln [X1] = \ln [X2 X1_k] \quad (1.96)$$

$\Delta H^{tot}$  est la chaleur totale de réaction, avec :

$$\Delta H^{tot} = \Delta H^{solv} + \Delta H_2^{vap} \text{ et } Ct_1^{96} = Ct_1^{94} + Ct_1^{95} \quad (1.97)$$

Les concentrations peuvent être écrites de la façon suivante :

$$[X2 X1_k] = \frac{C_2}{M_2 + kM_1} \text{ et } [X2] = \frac{\rho_f}{M_1} \quad (1.98)$$

avec  $M_i$  la masse molaire du composé  $i$ .

Finalement, on obtient :

$$C_2 = \rho_f^k \exp\left(\frac{i}{T} + j\right) \quad (1.99)$$

où  $C_2$  est la concentration du soluté dans la phase supercritique,  $\rho_f$  la masse volumique du fluide,  $k$  la constante d'association,  $i$  et  $j$  des constantes égales à :

$$i = \frac{\Delta H^{tot}}{R} \quad \text{et} \quad j = \ln(M_2 + kM_1) + Ct_1^{96} - k \ln M_1 \quad (1.100)$$

L'expression ( 1.99 ) peut être écrite sous la forme suivante :

$$\ln(C_2) = k \ln(\rho_f) + \frac{i}{T} + j \quad (1.101)$$

Cette relation suggère que, le long d'une isotherme, la courbe de  $\ln(C_2)$  en fonction de  $\ln(\rho_f)$  est une droite de pente égale à  $k$ . Ce comportement a été observé la première fois par STAHL *et al.* [1980]. CHRASTIL a appliqué cette relation à 14 solutés dans le CO<sub>2</sub> supercritique, en ajustant les constantes  $k$ ,  $i$  et  $j$  sur les données expérimentales. L'auteur a obtenu pour l'ensemble des isothermes d'un couple soluté-solvant un réseau de droites parallèles, et donc une constante d'association  $k$  indépendante de la température. Dans la plupart des cas, la complexation de solvation n'est pas stœchiométrique,  $k$  n'est alors pas un entier et reflète un nombre moyen d'association à l'équilibre. Cette relation a été et est encore largement utilisée soit pour simplement représenter des données [GAMSE *et al.*, 2000], soit pour une étude sur un ensemble de composés similaires [GÜÇLÜ-ÜSTÜNDAG et TEMELLI, 2000]. Cependant, certains auteurs l'ont modifiée pour améliorer ses performances. ADACHI et LU [1983] ont observé que, pour certains systèmes, la relation de CHRASTIL n'était pas linéaire. Ils ont considéré la constante d'association  $k$  comme dépendante de la masse volumique en utilisant la relation suivante :

$$\ln(C_2) = (Ct_1^{102} + Ct_2^{102} \rho_f + Ct_3^{102} \rho_f^2) \ln(\rho_f) + \frac{Ct_4^{102}}{T} + Ct_5^{102} \quad (1.102)$$

DEL VALLE et AGUILERA [1988] ont, quant à eux, modifié la dépendance en température pour compenser la variation de la chaleur de vaporisation,  $\Delta H^{vap}$ , avec la température :

$$\ln(C_2) = Ct_1^{103} \ln(\rho_f) + \frac{Ct_2^{103}}{T^2} + \frac{Ct_3^{103}}{T} + Ct_4^{103} \quad (1.103)$$

#### 1.4.6. Conclusion

Parmi les différentes méthodes qui permettent de représenter la solubilité dans les fluides supercritiques, les méthodes empiriques présentent l'avantage de ne nécessiter la connaissance que d'assez peu des propriétés des solides étudiés. Lorsque, comme dans notre cas, la structure des solides est complexe, ces méthodes s'imposent. Pour les utiliser, il est cependant nécessaire de connaître la masse volumique du dioxyde de carbone supercritique, ou du mélange supercritique si un cosolvant est utilisé. Nous reviendrons sur ce point dans la partie consacrée aux résultats expérimentaux, lorsque nous appliquerons ces relations.

### 1.5. Techniques expérimentales pour la mesure d'équilibre de phases

De nombreuses techniques expérimentales ont été développées pour l'étude des équilibres entre phases à haute pression et plus particulièrement pour les mesures de solubilité des solides et des liquides dans les fluides supercritiques. Des bibliographies approfondies de ces techniques sont présentées dans la littérature [DEITERS et SCHNEIDER, 1986; FORNARI *et al.*, 1990; MCHUGH et KRUKONIS, 1994; DOHRN et BRUNNER, 1995; RICHON, 1996]. Elles peuvent être classées selon deux types par la manière dont les compositions des phases sont déterminées : les méthodes synthétiques et les méthodes analytiques.

#### 1.5.1. Méthodes synthétiques

Le principe de ces méthodes est de préparer un mélange de composition connue et d'observer les changements de phases [FONTALBA *et al.*, 1984; VALTZ *et al.*, 1986]. La pression (ou la température) est modifiée jusqu'à l'apparition ou la disparition d'une phase. Cette modification est détectée soit visuellement au travers d'une cellule transparente ou

munie d'une fenêtre (saphir ou quartz), soit par le suivi d'une grandeur physique (cassure dans un graphique). Chaque expérience fournit un point de l'enveloppe de phase  $P$ - $T$ - $x$ .

CRAMPON *et al.* [1999] ont utilisé pour la mesure de solubilité d'esters d'acides gras le dispositif représenté sur la Figure 1.14, utilisant une cellule à volume variable. La cellule est chargée avec une quantité connue de soluté solide ou liquide. L'intérieur de la cellule est visible grâce à une caméra placée contre la fenêtre en saphir ou en quartz. Plusieurs purges avec du  $\text{CO}_2$  gazeux sont effectuées pour chasser l'air emprisonné. Ensuite, une quantité connue de  $\text{CO}_2$  est introduite dans la cellule : la composition du mélange ainsi préparé est donc connue. Les conditions de température et de pression sont ajustées pour que le mélange soit diphasique au début de la mesure. Quand le système est équilibré à la température choisie, la pression du mélange est augmentée à l'aide du piston jusqu'à obtenir un système monophasique. Une fois la pression équilibrée, elle est doucement diminuée jusqu'à l'apparition d'une deuxième phase. Le système est ainsi alternativement comprimé et détendu pour diminuer le plus possible l'intervalle de pression pour lequel une transition de phase est observée. Finalement, la solubilité est déterminée facilement puisque les quantités des composés sont connues. La procédure est ensuite renouvelée à une température différente, sans avoir à recharger la cellule.

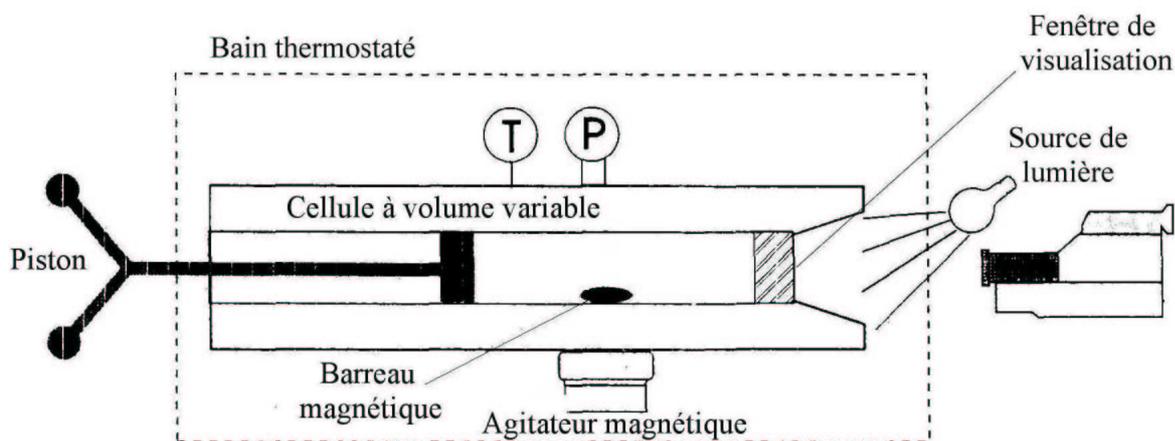


Figure 1.14. Dispositif basé sur la méthode synthétique

Un autre exemple d'utilisation de la méthode synthétique est décrit par MISHIMA *et al.* [1999] pour des mesures avec l'ajout d'un cosolvant.

Avec ces méthodes, les difficultés liées à l'échantillonnage des phases en équilibres et leurs analyses sont écartées et les quantités de composés utilisées sont faibles.

### 1.5.2. Méthodes analytiques

Comme leur nom l'indique, elles permettent une détermination de la composition des phases en équilibre par analyse, soit in situ grâce à des techniques spectrométriques, soit sur des échantillons prélevés dans chacune des phases. L'équilibre peut être obtenu par différentes méthodes : statique, dynamique en circuit ouvert et en circuit fermé. Ce sont les méthodes les plus utilisées pour étudier la solubilité dans les fluides supercritiques. Les dispositifs expérimentaux peuvent être utilisés pour extraire un ou plusieurs composés d'une matrice (extraction ou fractionnement) ou pour étudier la solubilité d'un composé (équilibre). Dans ce cas, la cellule contient uniquement le composé dont la solubilité est mesurée.

#### 1.5.2.1. Récupération de l'extrait

Avant de décrire les différents processus de solubilisation, nous allons commencer par l'étape de récupération du soluté, commune à tous ces processus. Les FSC étant gazeux à pression atmosphérique, le composé solubilisé peut cristalliser par une simple détente, créée dans la plupart des cas par une vanne. Cette vanne est chauffée afin de compenser le refroidissement par effet Joule-Thomson lors de la détente. Le composé est ensuite piégé, soit en le collectant sur un adsorbant après la détente [KRUKONIS et KURNIK, 1985; GURDIAL et FOSTER, 1991], soit par barbotage dans une phase liquide [CROSS *et al.*, 1996]. La quantité de solide peut être connue par pesée du piège [KRUKONIS et KURNIK, 1985; GURDIAL et FOSTER, 1991] ou par une technique chromatographique ou spectroscopique [CROSS *et al.*, 1996]. La quantité de solvant gazeux est mesurée à la sortie de système de collecte du soluté, qui joue également le rôle de séparateur.

Un prélèvement du fluide dans le domaine supercritique peut également être réalisé à l'aide d'une vanne d'échantillonnage qui est en général une vanne d'injection HPLC. Un couplage avec l'analyse est envisageable avec ce mode de prélèvement [MCHUGH et PAULAITIS, 1980; SUBRA *et al.*, 1997].

### 1.5.2.2. Méthodes statiques

L'équilibre du mélange est atteint dans une cellule fermée dans des conditions d'agitation appropriées [FIGUIÈRE *et al.*, 1980; LAUGIER et RICHON, 1986]. Le contact prolongé entre le fluide et le composé à solubiliser garantit de bonnes conditions d'équilibre et donc de solubilisation. La quantité de fluide supercritique requise pour mettre sous pression la cellule est limitée mais par contre, la durée de solubilisation nécessaire est plus longue.

À l'équilibre, chacune des phases est échantillonnée pour être ensuite analysée. Tout le succès de la méthode statique est basé sur la technique d'échantillonnage, qui doit permettre l'obtention d'échantillons fiables et parfaitement représentatifs du système étudié. Si le volume des échantillons est important par rapport au volume de la cellule, l'équilibre thermodynamique dans la cellule est modifié et une chute de pression est observée. Afin de remédier à ce problème, il est possible d'utiliser, à la place de la cellule à volume fixe, une cellule à volume variable permettant de maintenir la pression constante par modification du volume de la cellule. Le plus satisfaisant est de ne pas perturber l'équilibre thermodynamique de façon significative en prélevant des micro-échantillons [ARMINES (brevet), 1986].

La Figure 1.15 représente le dispositif utilisé par KNEZ et STEINER [1992]. Les différents composés sont placés dans la cellule, qui est ensuite placée dans les conditions de la mesure. Après un temps suffisant pour atteindre l'équilibre, le contenu de la cellule est évacué vers l'extérieur. Le composé étudié est piégé par barbotage et la quantité de gaz est mesurée par le rotamètre.

Une autre méthode couramment utilisée est la mesure de masse de l'échantillon dans la cellule avant et après l'expérience. La quantité de fluide évacuée est déterminée soit à partir de la connaissance précise du volume interne de la cellule [SHERMAN *et al.*, 2000], soit en la mesurant à la sortie de la cellule [TSEKHANSKAYA *et al.*, 1964].

Il est à noter deux exemples originaux utilisant des méthodes statiques. GUIGARD *et al.* [1998] ont déterminé la solubilité de complexes métalliques chélatés en mesurant la variation de la fréquence de vibration d'un cristal piézoélectrique sur lequel a été placé le solide. HOURRI *et al.* [1998] ont, quant à eux, utilisé la mesure de la constante diélectrique du milieu pour obtenir la solubilité du naphthalène.

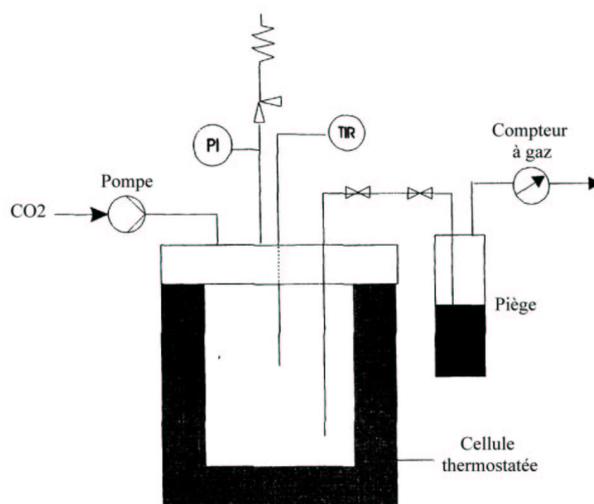


Figure 1.15. Appareil basé sur la méthode statique

### 1.5.2.3. Méthodes dynamiques en circuit fermé

Une ou plusieurs des phases présentes circulent afin d'assurer l'agitation et l'homogénéisation nécessaire pour atteindre l'équilibre thermodynamique. La circulation des phases offre la possibilité de procéder à l'échantillonnage à l'extérieur de la cellule, dans le circuit de recirculation. L'échantillonnage supercritique est souvent couplé directement avec une méthode d'analyse.

De nombreux exemples de mise en œuvre d'un appareil à circuit fermé sont décrits dans la littérature [MCHUGH et PAULAITIS, 1980; CHUNG et SHING, 1992]. L'exemple présenté sur la figure suivante est l'appareillage utilisé par SUBRA *et al.* [1997].

Le composé étudié est placé dans la cellule, puis le circuit est rempli de fluide sous pression. Une fois la pression de mesure atteinte dans la cellule, la boucle d'extraction est isolée et la pompe de recirculation mise en route. La progression de la saturation du fluide est contrôlée par le détecteur UV. Quand la saturation est obtenue, un échantillon de 100  $\mu$ l de la phase supercritique saturée est prélevé et injecté dans l'HPLC pour être analysé.

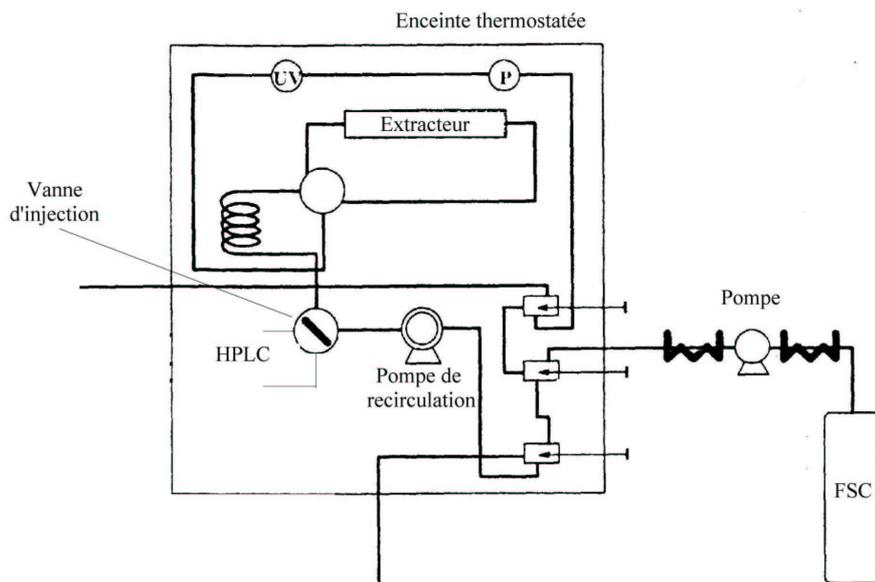


Figure 1.16. Appareil dynamique en circuit fermé

#### 1.5.2.4. Méthodes dynamiques en circuit ouvert

L'équilibre est atteint en saturant les phases pendant l'écoulement continu d'une [RICHON et RENON, 1980] ou de plusieurs des phases [LEGRET *et al.*, 1983]. Ces méthodes sont différentes des méthodes en circuit fermé car il n'y a pas de recirculation.

Dans le cas de la mesure de solubilité, le fluide supercritique circule à travers le composé à étudier. Le temps de séjour du fluide doit donc être suffisamment long pour que l'équilibre soit atteint. La géométrie de la cellule ainsi que les caractéristiques du composé solide (granulométrie) influencent la recherche des conditions d'équilibre. Ces méthodes présentent l'avantage d'un échantillonnage simple avec des quantités importantes.

Les méthodes dynamiques à circuit ouvert sont les plus couramment utilisées pour les mesures de solubilité dans les fluides supercritiques [MCHUGH et PAULAITIS, 1980; KRUKONIS et KURNIK, 1985; GURDIAL et FOSTER, 1991; CROSS *et al.*, 1996]. La Figure 1.17 schématise l'appareil utilisé par VAN LEER et PAULAITIS [1980].

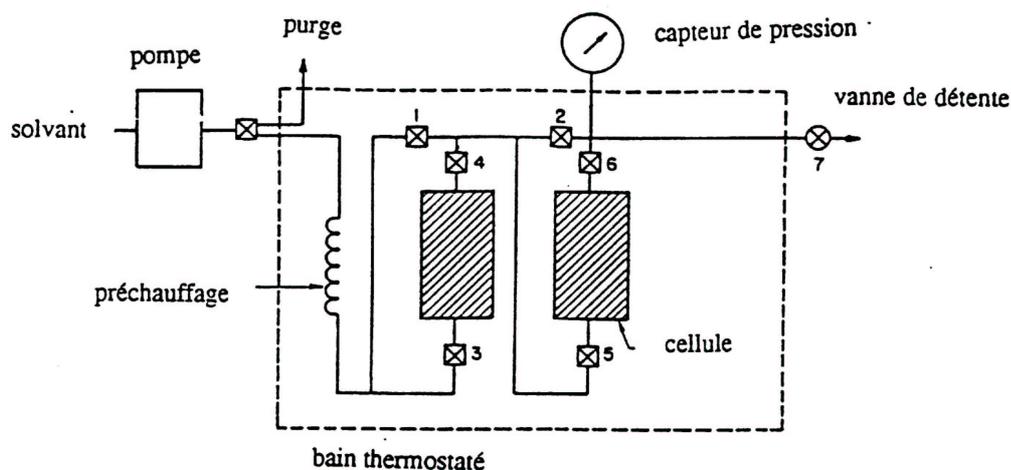


Figure 1.17. Appareil dynamique en circuit ouvert

Les cellules sont remplies du composé dont on veut mesurer la solubilité. Le fluide est comprimé et chauffé aux conditions opératoires, avant d'atteindre la cellule. Le fluide passe ensuite dans les deux cellules en série. Après passage dans la deuxième colonne, le fluide saturé est détendu à pression atmosphérique par une vanne de réglage. Le composé est ensuite piégé et pesé. Le volume de fluide sortant du piège est mesuré par un compteur à gaz.

Dans ce type d'appareils, la pression dans la cellule est fixée par la perte de charge au niveau de la vanne et le débit du fluide. La cristallisation du soluté dans la vanne peut donc modifier le débit ou la pression dans la cellule.

#### 1.5.2.5. Utilisation de cosolvant

Dans de nombreux cas, il se révèle intéressant de mesurer la solubilité dans des mélanges supercritiques, c'est à dire en présence d'un ou de plusieurs cosolvants. En effet, ces cosolvants, malgré leur faible quantité (quelques %) peuvent entraîner d'importantes variations de la solubilité.

La méthode la plus courante consiste à préparer une quantité finie du mélange supercritique désiré. Il suffit pour cela d'introduire les quantités nécessaires de chaque constituant, soit dans un volume connu en amont de la cellule d'équilibre pour les méthodes dynamiques [DOBBS et WONG, 1986; TING *et al.*, 1993], soit directement dans la cellule pour

les méthodes statiques [HOLLAR et EHRLICH, 1990]. Si le fluide supercritique doit être saturé en cosolvant, il suffit de le faire barboter dans un récipient contenant du cosolvant [MACNAUGHTON et FOSTER, 1994].

## **1.6. Procédés de génération de poudres**

La taille des particules ou la distribution de la taille des matériaux solides formés dans les procédés industriels sont rarement celles désirées. De nombreux procédés sont donc utilisés pour redistribuer les tailles des particules, présentant des spécificités devant être évaluées pour chaque application. L'intérêt s'est porté sur les FSC car ils présentent de nombreux avantages sur les méthodes classiques : températures modérées, pureté des produits et absence de solvants (ou quantité limitée) et de larges degrés de liberté au niveau des gradients de température et de pression. Bien que les bénéfices potentiels des FSC semblent nombreux et que déjà beaucoup de travaux aient été réalisés de par le monde, la compréhension des phénomènes fondamentaux intervenant dans la formation des particules reste encore très modeste.

Les procédés supercritiques utilisés pour la synthèse de solides divisés, sans réaction chimique, peuvent être classés selon deux méthodes :

- le FSC est solvant du composé à cristalliser ;
- le FSC est utilisé comme antisolvant.

### **1.6.1. Le fluide supercritique solvant**

#### 1.6.1.1. Principe

Les premières études concernant les phénomènes de solubilité dans les FSC ont montré la dépendance en pression des caractéristiques de dissolution. Les auteurs de ces premières constatations ont donc suggéré des applications potentielles pour les solvants supercritiques, en tant que milieu propice à la nucléation de matériaux solides. Par exemple, HANNAY et HOGARTH [1879] ont écrit dans leur publication de 1879 : « Quand le solide est

précipité par une brusque diminution de la pression, il est cristallisé, et il apparaît comme de la "neige" au sein du gaz, ou du "givre" sur la vitre ...», ce qui indique très clairement qu'il est possible de provoquer un changement très important de la morphologie d'une substance, en la cristallisant après dissolution dans un FSC.

Le procédé RESS (acronyme de « Rapid Expansion of Supercritical Solutions ») utilise ce principe. Le schéma descriptif du procédé est décrit sur la Figure 1.18. Le solide d'intérêt est dissous dans un FSC à haute pression, puis il est cristallisé par une rapide décompression, obtenue en faisant passer le FSC à travers une buse de faible diamètre intérieur (typiquement de l'ordre de 50  $\mu\text{m}$ , sur une longueur de quelques millimètres). La dissolution utilise le pouvoir solvant du fluide, alors que la détente sa compressibilité. En effet, cette détente est accompagnée d'une forte baisse du pouvoir solvant, et le soluté cristallise.

L'équilibre sous pression dans l'enceinte d'extraction est un équilibre binaire diphasique solide-FSC. En augmentant suffisamment la température, cet équilibre devient un équilibre fluide-fluide. Une des phases fluides est riche en FSC avec une petite quantité de soluté (la phase utilisée dans le procédé RESS), alors que l'autre est constituée d'une majorité de soluté liquide dans lequel est dissous du FSC. Dans le procédé nommé PGSS (Particles from Gas Saturated Solutions), c'est la phase riche en soluté qui est détendue à travers un orifice. Ce procédé présente l'avantage de travailler sur une phase riche en soluté et donc, la productivité obtenue est élevée. Cependant, pour la plupart des solides, les températures nécessaires pour les faire fondre sont élevées. Par conséquent, ce procédé s'applique préférentiellement à des composés dont la température de fusion est basse et qui ne se dégrade pas avec la température [KOKOT *et al.*, 1999]. Dans la suite, nous nous intéresserons essentiellement au procédé RESS.

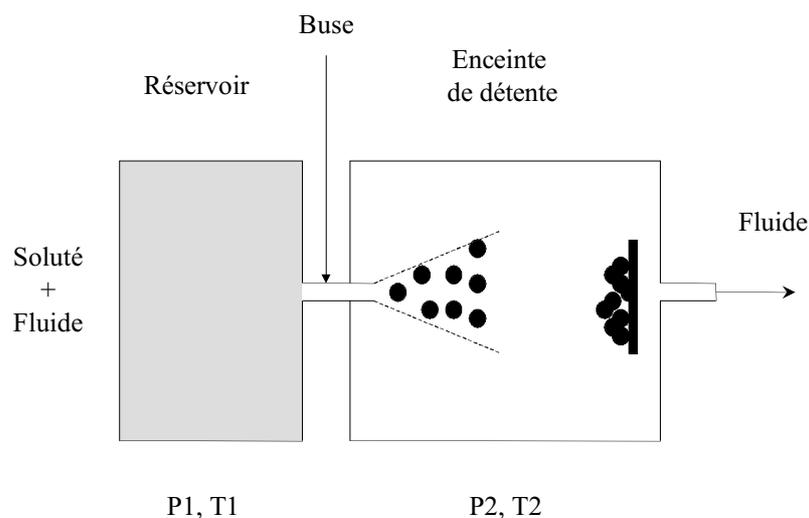


Figure 1.18. Schéma de principe du procédé RESS

La détente à travers la buse du procédé RESS est extrêmement rapide, et des sursaturations très élevées, moteur de la nucléation, peuvent être atteintes [DEBENEDETTI, 1990]. À cet état de sursaturation se superpose la rapide propagation de la perturbation mécanique engendrée par la détente, qui crée des conditions uniformes dans la zone de nucléation. Obtenus par une variation rapide de la pression, ces deux effets seraient beaucoup plus difficiles à réaliser par l'intermédiaire de la température. Le procédé RESS va donc permettre la production de particules de petites tailles et monodisperses, c'est-à-dire de granulométrie très resserrée. De plus, le solide produit est sec et sans solvant si le FSC est à l'état gazeux après l'expansion, ce qui permet d'éviter toute étape supplémentaire de séchage ou de purification.

#### 1.6.1.2. Optimisation du procédé

Les paramètres qui influencent les caractéristiques des particules sont : la concentration de produit dissous dans le FSC, la pression et la température avant et après la détente, ainsi que la géométrie de la buse.

Le premier point est de comprendre ce qui se passe en amont de la détente, c'est-à-dire au cours de l'étape d'extraction. Il est donc nécessaire d'avoir des données sur la solubilité du

composé étudié dans le FSC, pouvant être obtenues dans la littérature, par une modélisation ou par des mesures. Les paramètres clés de cette étape sont bien évidemment la pression et la température opératoires, mais le débit du fluide joue également un rôle important, l'équilibre thermodynamique pouvant ne pas être atteint dans l'extracteur. Des problèmes supplémentaires peuvent apparaître si le solide à extraire n'est pas un composé pur, le fractionnement de l'extrait pouvant conduire à une variation de la composition des particules.

Pour comprendre ce qui se passe lors de la détente, une première approche peut être réalisée à l'aide d'un diagramme de Mollier (pression en fonction de l'enthalpie molaire). En effet, une hypothèse acceptable est de considérer que la détente est isenthalpe. La détente est par conséquent représentée par une droite verticale. Sur la Figure 1.19 est représenté le diagramme de Mollier du CO<sub>2</sub> pur. Il apparaît qu'un saut de pression classiquement utilisé dans un tel procédé s'accompagne d'une très forte chute de température. L'exemple représenté sur la figure illustre le cas où le fluide reste à l'état monophasique au cours de la détente. Pour satisfaire cette condition, la température initiale doit être suffisamment élevée, ce qui peut être incompatible avec la stabilité du composé. Une température initiale plus basse peut entraîner un changement de phase du solvant, avec l'apparition d'une phase liquide ou solide, pouvant éventuellement conduire à un bouchage de l'orifice de détente. Les conditions opératoires doivent donc être correctement choisies afin d'éviter ce problème. Une solution couramment utilisée consiste à compenser cette chute de température en chauffant l'orifice de détente. Dans ce cas, le trajet thermodynamique du fluide doit être recalculé en tenant compte des transferts de chaleur.

Comme nous l'avons vu précédemment, la détente est très rapide. Sa durée a été estimée à des temps de  $10^{-6}$  à  $10^{-4}$  s [SMITH *et al.*, 1986]. Pendant ce temps très court, la solubilité chute de plusieurs ordres de grandeurs, ce qui conduit à des sursaturations très élevées. Il est couramment considéré en cristallisation que la sursaturation contrôle la nucléation et qu'en particulier, son augmentation entraîne une diminution de la taille des nucléi. Les très fortes valeurs obtenues pour le procédé RESS vont donc permettre l'obtention de poudres très fines. De plus, la taille des nucléi va pouvoir être contrôlée par l'intermédiaire de la sursaturation, en ajustant la pression et la température avant et après la détente. Lors de la cristallisation de deux stéroïdes, ALESSI *et al.* [1996] ont par exemple observé qu'en diminuant la sursaturation par une diminution de la pression d'extraction ou une augmentation de la pression de détente

(supérieure à la pression atmosphérique), la taille des particules est augmentée. L'interprétation a été que pour les sursaturations moins élevées, le taux de nucléation est moins important et par conséquent, le phénomène de croissance se développe et la taille des particules augmente.

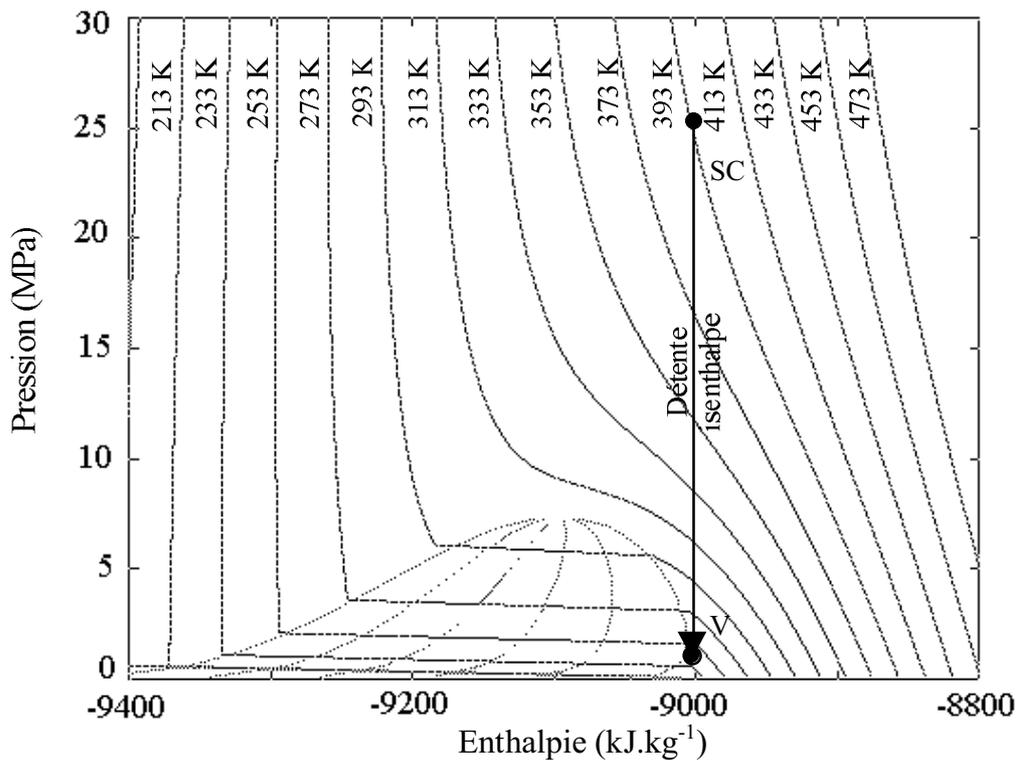


Figure 1.19. Diagramme de Mollier du dioxyde de carbone

La géométrie de la buse (longueur, diamètre, ratio des deux, ...) a également une influence sur le résultat du procédé. Des études ont été menées sur la compréhension et la représentation des écoulements dans des capillaires. À partir d'un modèle simplifié unidimensionnel, DEBENEDETTI et ses collaborateurs [1990] ont décrit les champs de pression, de température et de masse volumique le long du capillaire et mis en évidence les gradients existant dans le capillaire. À partir de leurs observations expérimentales, ils ont constaté que la masse volumique à la sortie du capillaire influençait la forme des particules obtenues : les plus faibles masses volumiques favorisent les micro-particules, les plus élevées les microsphères et les fibres, les micro-particules et les microsphères coexistent dans les zones de masses volumiques intermédiaires. Avec un modèle analogue, LELE et SHINE [1994] ont

montré que la morphologie des polymères dépendait de la localisation de la limite de solubilité dans le capillaire. Les fibres coïncident avec une séparation de phases dès l'entrée de l'orifice de détente, alors que des poudres sont obtenues lorsque la limite de solubilité est atteinte à l'intérieur de l'orifice.

L'ajout d'un modèle de nucléation et de croissance de particules a permis à KWAUK et DEBENEDETTI [1993] de prédire la taille des particules en sortie de l'orifice d'expansion. Récemment, HELFGEN et al. [2001] ont montré à partir de ce type de modèle que la formation de particules a lieu principalement dans le jet d'expansion et que le principal mécanisme de croissance est la coagulation.

La principale limitation du RESS est le bas pouvoir solvant des FSC classiques, en particulier du CO<sub>2</sub>, vis-à-vis de certains solutés, tels que les produits minéraux ou les protéines. Il peut donc s'avérer intéressant de réaliser le procédé RESS avec un cosolvant initialement dissous dans le CO<sub>2</sub>. Dans ce cas, l'absence de solvants n'est plus respectée, mais il reste quand même possible de trouver des solvants peu toxiques, comme l'éthanol ou l'acétone, et donc de conserver de nombreux avantages de ce procédé. Comme nous l'avons vu précédemment, le choix d'un cosolvant n'est pas facile a priori et des données expérimentales restent indispensables. De plus, l'enveloppe diphasique du mélange est largement modifiée par l'ajout du cosolvant, ce qui requiert une nouvelle réflexion sur le choix des conditions expérimentales.

Par exemple, CHANG et RANDOLPH [1989] ont utilisé un mélange d'éthylène et de 1,4 % de toluène pour la cristallisation de  $\beta$ -carotène. Ils ont montré qu'il était possible de maintenir une seule phase après l'expansion, et dans ce cas de conserver des tailles de particules submicroniques. L'augmentation de la quantité de cosolvant permet une augmentation des quantités produites, mais le mélange dans lequel a lieu l'expansion devient diphasique liquide-fluide au-delà d'une certaine limite. Une recristallisation se produit alors dans la phase liquide, provoquant une augmentation de la taille des particules.

#### 1.6.1.3. Applications

De nombreux composés ont été cristallisés par RESS [TOM et DEBENEDETTI, 1991; KNUTSON *et al.*, 1996; JUNG et PERRUT, 2001].

Des poudres ultrafines (diamètre inférieur à 1  $\mu\text{m}$ ) et des films fins céramiques ont été synthétisés [MATSON *et al.*, 1986, 1987]. Cependant, peu de travaux traite les matériaux organiques car leur solubilité dans le  $\text{CO}_2$  reste faible. Ainsi au  $\text{CO}_2$  il faut préférer par exemple l'eau ou des hydrocarbures, ce qui nécessite des températures de travail nettement plus élevées, en particulier dans le cas de l'eau.

La première application pour les composés organiques a été la réduction de taille. La sensibilité de la plupart des composés pharmaceutiques à la chaleur, à l'oxydation et aux chocs mécaniques, ainsi que l'élimination des solvants organiques, fait du procédé RESS une alternative avantageuse aux méthodes conventionnelles [SUBRAMANIAM *et al.*, 1997]. La diminution de la taille des particules peut permettre d'accroître la biodisponibilité de principes actifs faiblement solubles dans l'eau.

Par contre, la cristallisation des polymères présente des difficultés car leur polydispersité rend l'extraction par un solvant supercritique sélective. Le matériau cristallisé peut donc avoir des propriétés physiques différentes du polymère initial. Le but est donc de produire des poudres avec des caractéristiques reproductibles. Cependant, cette technique offre de nombreuses possibilités. Par exemple, DEBENEDETTI *et al.* [1993] ont présenté les applications du procédé RESS pour la production de particules sphériques de polymères contenant une substance active, destinées à contrôler la diffusion de la substance active dans l'organisme. Les polymères les plus utilisés sont les acides polylactique (PLA) et polyglycolique (PGA), qui sont connus pour leur bonne compatibilité avec le corps humain.

## **1.6.2. Le fluide supercritique antisolvant**

### 1.6.2.1. Principe

Les procédés qui utilisent le FSC comme antisolvant permettent de contourner la limitation due au problème des faibles solubilités dans le cadre du procédé RESS. Le principe est de diminuer le pouvoir solvant d'un liquide, en lui ajoutant un antisolvant. Le soluté est dissous dans un liquide (généralement un solvant organique), puis un FSC, possédant un faible pouvoir solvant vis-à-vis du solide mais miscible avec le liquide, est ajouté pour cristalliser le solide.

Différents acronymes sont en fait utilisés pour ce type de procédés : procédés GAS (Gas AntiSolvent), PCA (Precipitation by Compressed Antisolvent), ASES (Aerosol Solvent Extraction System), SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluids) and SAS (Supercritical AntiSolvent). Nous utiliserons la dénomination SAS, qui fournit une meilleure description du procédé, en prenant en compte la nature supercritique de l'antisolvant.

En régime discontinu ou "batch", l'enceinte de cristallisation est remplie avec une quantité donnée de la solution liquide et l'antisolvant supercritique est ajouté jusqu'à atteindre la pression finale. Il est également possible de remplir l'enceinte de cristallisation avec l'antisolvant et ensuite, d'injecter la solution liquide de façon discontinue. Ces modes opératoires sont différents : dans le premier cas, la cristallisation a lieu dans une phase liquide, alors que pour le second, elle a lieu en phase supercritique. Dans les deux cas, la vitesse d'ajout de l'antisolvant ou de la solution peut être un paramètre important pour le contrôle de la morphologie et de la taille des particules. Le régime batch est le plus simple à réaliser, mais il est difficile d'atteindre une composition d'antisolvant uniforme dans le liquide et la pression n'est pas constante au cours de l'expérience, ce qui conduit à des distributions de tailles élargies.

En régime semi-continu, le liquide et le FSC sont alimentés continuellement dans l'enceinte de cristallisation (Figure 1.20). Des gouttes de la solution solvant-soluté sont formées à l'aide d'une buse. Le saut de pression à travers la buse est utilisé dans ce cas pour former des gouttes, et il n'est pas nécessaire qu'il soit aussi élevé que dans le RESS. Les gouttes formées se trouvent en contact avec un excès de FSC. Deux processus ont ensuite lieu : la dissolution du FSC dans la goutte liquide et l'évaporation du liquide dans le FSC. Ces deux processus entraînent une large augmentation de la sursaturation, et donc la cristallisation du soluté. Dans ce mode opératoire, les débits et leur ratio peuvent être important pour l'évolution du procédé.

Les différents modes opératoires du procédé nécessitent une étape finale importante qui est le séchage. Le but est d'éliminer les traces éventuelles de solvant. Cela permet également d'éviter l'apparition d'une phase liquide lors du retour à la pression atmosphérique, qui pourrait dissoudre les particules solides. Selon les exigences concernant la pureté de la poudre, cette étape peut nécessiter une étude à part entière [RUCHATZ *et al.*, 1997].

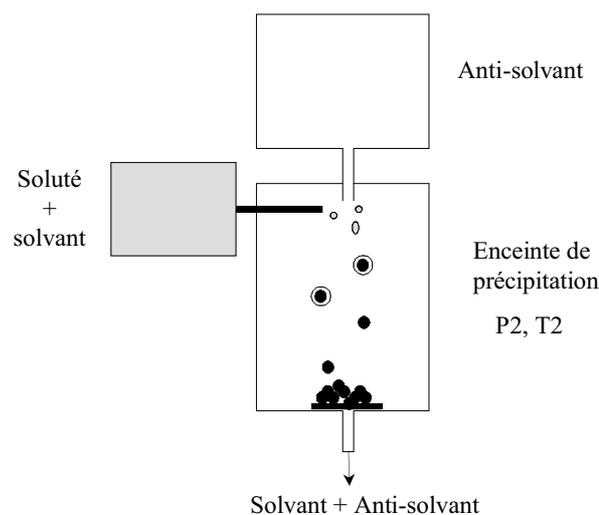


Figure 1.20. Schéma de principe du procédé SAS

#### 1.6.2.2. Optimisation du procédé

Les paramètres qui influencent les caractéristiques des particules sont : la nature du solvant liquide, la concentration de solide dissous dans ce solvant, le ratio des débits de solution et d'antisolvant, la pression et la température dans l'enceinte de cristallisation, ainsi que la géométrie de la buse.

Dans de nombreuses études expérimentales, l'attention s'est portée sur l'influence des conditions opératoires sur la taille et la morphologie des particules. Par exemple, KORDIKOWSKI *et al.* [2000] ont identifié les domaines de cristallisation des différentes phases cristallines du sulfathiazole à une pression (20 MPa) en fonction de la température et de la fraction molaire de méthanol. Bien que des tendances aient été observées, des observations contradictoires sont trouvées dans la littérature [REVERCHON, 1999]. Une étape importante est donc la compréhension théorique de ce procédé.

La modélisation du procédé SAS a souvent consisté à des calculs d'équilibre de phases. L'analyse des diagrammes de phases peut apporter une première information sur le procédé. Par exemple, sur la Figure 1.21 est représentée l'addition de l'antisolvant dans le diagramme ternaire  $P-x_1-x_2-x_3$  [WEBER *et al.*, 2000]. Ainsi, DIXON et JOHNSTON [1991] ont utilisé la solubilité du phénanthrène et du naphthalène dans le toluène expansé par le CO<sub>2</sub> sur une large

gamme de pression à 25 °C, équivalente à la solubilité dans le CO<sub>2</sub> en présence de cosolvant. Leur modèle représente ainsi parfaitement la forte chute de pression à haute pression. KIKIC *et al.* [1997] ont formulé les équations (l'équation d'état de Peng-Robinson et les règles de mélange de van der Waals) pour des équilibres à quatre phases (solide-liquide-liquide-vapeur) du système CO<sub>2</sub>-toluène-naphtalène. Les auteurs ont ensuite présenté des schémas illustrant les possibles comportements au cours du procédé.

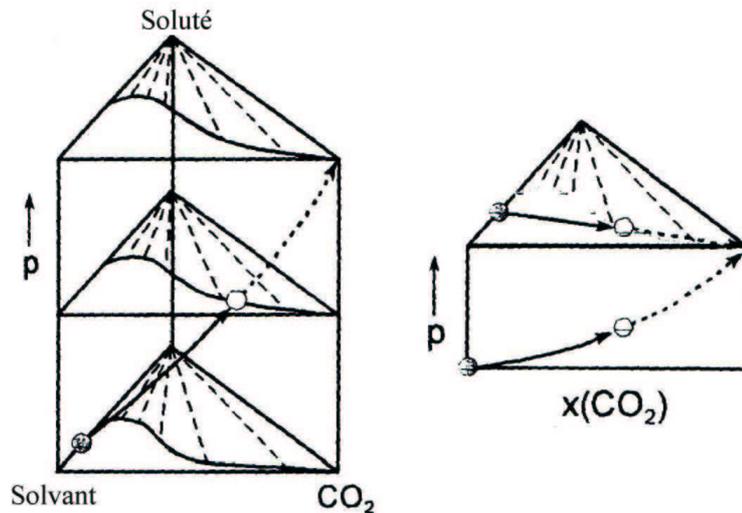


Figure 1.21. Procédé SAS dans le diagramme isotherme  $P-x_1-x_2-x_3$

En général, le diagramme de phases du mélange ternaire n'est pas connu, et en première approximation, le diagramme du mélange binaire FSC-solvant liquide est utilisé. Il est ainsi préférable de travailler avec un système solvant-antisolvant possédant un lieu des points critiques du mélange continu et ne présentant pas d'immiscibilité liquide-liquide [LORA *et al.*, 2000]. Si le solvant et l'antisolvant sont similaires, il est possible de considérer le mélange des deux comme un seul fluide, ce qui donne avec l'ajout de solide un mélange quasi-binaire [WEBER *et al.*, 2000]. Toutefois, le procédé n'étant pas nécessairement réalisé à l'équilibre thermodynamique, des états métastables peuvent apparaître, ce qui peut affecter la morphologie des particules obtenues [WEBER *et al.*, 2000].

Un autre paramètre intéressant est fixé par les conditions dans l'enceinte de cristallisation : l'expansion volumique de solvant liquide dans le fluide supercritique. Cette

expansion est le résultat de la dissolution massive du fluide supercritique dans le solvant liquide. Elle est définie par :

$$\Delta V = \frac{V(P,T) - V_0}{V_0} \quad (1.104)$$

$V(P,T)$  est le volume de la phase liquide de solvant saturé en fluide supercritique à la pression  $P$  et à la température  $T$ , et  $V_0$  le volume du solvant liquide pur à la pression standard.  $\Delta V$  caractérise donc la capacité du fluide supercritique à diminuer la solubilité du solvant liquide est donc à provoquer la cristallisation du solide. La Figure 1.22 présente l'expansion volumique de plusieurs solvants en présence de  $\text{CO}_2$  supercritique [KORDIKOWSKI *et al.*, 1995].

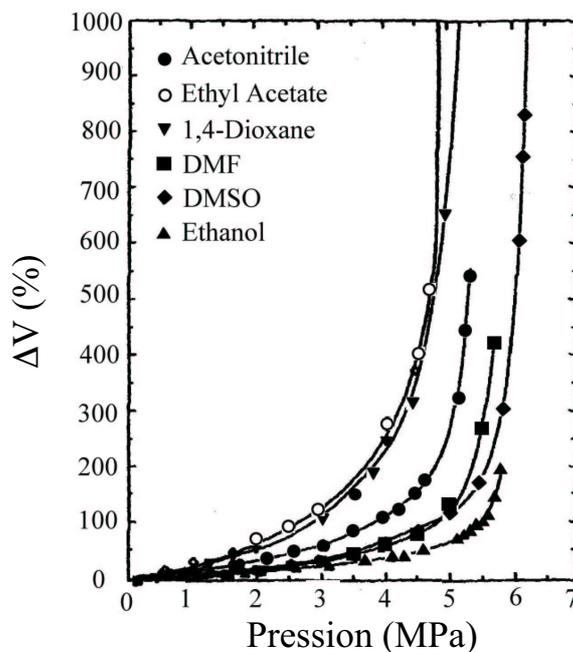


Figure 1.22. Expansion volumique à 298,15 K de plusieurs solvants en présence de  $\text{CO}_2$

REVERCHON [1999] a observé un lien entre la valeur du volume d'expansion et le mécanisme de formation des particules. En général, les faibles volumes d'expansion conduisent à des particules très agglomérées, des sphères creuses sont formées aux niveaux intermédiaires, et les particules de petites tailles avec une distribution resserrée seraient produites pour les larges valeurs de l'expansion (expansion asymptotique) par la désintégration des sphères. Cependant, REVERCHON note également que la description

qualitative n'est pas suffisante et que des phénomènes additionnels, telles que la coalescence ou la croissance, modifieraient ensuite fortement la morphologie du produit final.

PETERS et ses collaborateurs ont toutefois montré que la représentation de cette expansion volumique en fonction de la fraction molaire d'un même antisolvant restait identique quel que soit le solvant [KORDIKOWSKI *et al.*, 1995]. Ils ont donc redéfini l'expansion volumique à partir des volumes molaires et non plus des volumes totaux [DE LA FUENTE *et al.*, 2000]. Cette nouvelle définition permet de différencier les différents solvants, et fait apparaître un minimum (négatif) de l'expansion volumique. En complétant ces résultats par la modélisation d'équilibres ternaires, ils ont observé pour des mélanges CO<sub>2</sub>-toluène-naphtalène et CO<sub>2</sub>-toluène-phénanthrène que ce minimum coïncide à la pression pour laquelle la solubilité chutait, provoquant la cristallisation de 95 % du solide.

Le processus du procédé SAS est cependant plus complexe. Il met en jeu des phénomènes d'hydrodynamique de jet, de transferts de matière et de cinétique de nucléation, qui ne peuvent être dissociés du comportement thermodynamique du mélange.

LORA *et al.* [2000] ont récemment développé un modèle incorporant plusieurs de ces phénomènes : la thermodynamique, l'hydrodynamique et les transferts de matière dans le cas d'un procédé SAS semi-continu. Pour un mélange CO<sub>2</sub>-toluène, leurs calculs ont montré que les gouttes de solvants subissaient une première expansion volumique rapide due à la saturation du liquide, suivie d'une décroissance plus lente de la goutte par évaporation fortement dépendante du ratio des débits de solvant et d'antisolvant. Une augmentation du diamètre des gouttes allonge le temps d'évaporation. Le calcul avec différents solvants (acétone, toluène et DMSO) montre que la dissolution et l'évaporation augmentent avec la solubilité du CO<sub>2</sub> dans le solvant. En considérant que la cristallisation débute quand la fraction molaire de solide dans les gouttes atteint la valeur à saturation, les auteurs ont également montré que la sensibilité de la cristallisation au rapport des débits de solvant et d'antisolvant est fortement dépendante du solide. Ainsi, la cristallisation du phénanthrène, essentiellement par effet antisolvant et donc provoquée par dissolution du CO<sub>2</sub>, ne dépend pas du rapport des débits, alors que la cristallisation du naphtalène, dans laquelle l'évaporation joue également un rôle, est augmentée par l'augmentation du débit d'antisolvant. Pour le système quaternaire toluène-CO<sub>2</sub>-naphtalène-phénanthrène, d'autres calculs montrent qu'il est

possible de cristalliser du phénanthrène pur si la solution initiale est dans une certaine gamme de concentrations.

Ce travail important est complété par le travail de WERLING et DEBENEDETTI [1999; 2000] qui se sont intéressés plus spécifiquement aux transferts de matières dans les gouttes de solvants au sein d'une phase continue d'antisolvant lors d'un procédé SAS semi-continu.

Dans un premier temps, les transferts ont été étudiés dans des conditions sous-critiques, c'est-à-dire que la température et la pression sont fixées à des valeurs telles que l'antisolvant soit dans le domaine supercritique, mais pas le mélange binaire ( $P < P_c$  et  $T > T_c$ ) [WERLING et DEBENEDETTI, 1999]. Le calcul a été appliqué au système toluène-CO<sub>2</sub>, et il a été également trouvé que les gouttes subissaient une expansion volumique initiale, due à la forte solubilité du CO<sub>2</sub> dans le toluène, suivie d'un rétrécissement dû à l'évaporation. Cependant, il est à noter que ce comportement dépend très fortement de la nature des constituants, par l'intermédiaire de la variation de la masse volumique du solvant avec l'ajout d'antisolvant [PÖHLER et KIRAN, 1997]. Les évolutions du diamètre et de la durée de vie de la goutte ne dépendent pas toujours de la pression et de la température de façon monotone. Cependant, il apparaît que les gouttes dont la durée de vie est courte ne correspondent pas forcément aux saturations les plus rapides.

Dans un deuxième temps, le modèle a été étendu au domaine supercritique du mélange binaire solvant-antisolvant, où les deux fluides sont miscibles [WERLING et DEBENEDETTI, 2000]. Malgré cette complète miscibilité, un diamètre de goutte apparente a été défini sur la base du gradient de masse volumique entre la phase riche en solvant et celle riche en antisolvant. Les résultats sur le système toluène-CO<sub>2</sub> montrent l'importance des masses volumiques des deux phases initiales. En effet, si la masse volumique du solvant est supérieure à celle de l'antisolvant, les gouttes subissent une expansion volumique, alors que dans le cas contraire, un rétrécissement est observé. La dépendance en pression et température de ce comportement est liée à l'importance de l'écart entre les masses volumiques. Quand les deux masses volumiques sont relativement proches, une zone intermédiaire existe, dans laquelle la définition de la goutte selon le critère choisi devient difficile.

Quand les gouttes sont formées près de la zone critique, des expansions plus importantes et des durées de vie plus longues sont obtenues, avec une sensibilité aux

conditions opératoires beaucoup plus importante. Cependant, loin de la zone critique du mélange, les gouttes du régime supercritique présentent des durées de vie beaucoup plus courtes que les gouttes en régime sous-critique. Cette différence a des implications sur la génération de particules par le procédé SAS. La plus grande rapidité des transferts de matière dans le régime supercritique suggère que des degrés de sursaturation plus forts vont être atteints, résultant en des taux de nucléation plus importants et des particules plus petites.

Dans le cas où le fluide dans l'enceinte de cristallisation est diphasique, la description du milieu nécessite également la description de la distribution de taille des gouttelettes de solvant, des transferts de masse aux interfaces et des cinétiques de cristallisation. Au-dessus du point critique du mélange, les fluides sont complètement miscibles et les transferts de masse sont gouvernés par des phénomènes différents (turbulences, micro-mélanges, ...) qui demandent la connaissance complète des concentrations locales instantanées des constituants.

SHEKUNOV *et al.* [2000] ont récemment visualisé des gouttelettes d'éthanol dans du CO<sub>2</sub> supercritique pur. Ils ont également observé une transition du mécanisme de cristallisation au niveau du point critique du mélange. Dans la région miscible des plus hautes pressions, la cristallisation est gouvernée par le mélange et la nucléation homogène, similaires à une cristallisation en solution liquide produisant des cristaux bien dessinés. Pour des gouttes générées dans une région diphasique, la nucléation et la croissance sont confinées à l'interface riche en éthanol, conduisant à des agglomérats de particules. Cette conclusion est tout à fait similaire à celle de Reverchon [1999], basée sur la valeur de l'expansion volumique.

Un autre aspect important est l'hydrodynamique du jet, qui fait intervenir en particulier une étape de mélange. La méthode de mélange, les géométries de la buse et de l'enceinte de cristallisation, ainsi que les débits jouent un rôle crucial. Une grande variété de systèmes d'injection a été utilisée : des buses de pulvérisation [YEO *et al.*, 1993], des capillaires [DIXON *et al.*, 1993] ou des systèmes coaxiaux [PALAKODATY *et al.*, 1998]. À partir de visualisation de jets, il a été montré que le mélange du solvant et de l'antisolvant directement à l'intérieur de la buse est plus rapide, et par conséquent plus homogène, que celui résultant d'un jet de solvant dans une enceinte contenant l'antisolvant [SHEKUNOV *et al.*, 2000]. Les conditions de mélange rapide permettent aux auteurs le calcul de la sursaturation moyenne dans le jet à partir des données de solubilité.

### 1.6.2.3. Applications

À l'opposé du procédé RESS pour lequel la solubilité est souvent un facteur limitant, le procédé SAS a été appliqué à une très grande variété de composés.

Les explosifs et les carburants solides ont été les premiers matériaux traités par le procédé SAS [GALLAGHER *et al.*, 1992]. En effet, le rendement énergétique de la combustion de tels composés dépend fortement de la taille des particules, mais ils sont évidemment difficiles à manipuler.

Les polymères sous forme de particules interviennent dans de nombreuses applications. Ils peuvent être en particulier obtenus sous différentes morphologies, comme des fibres ou des microsphères [DIXON *et al.*, 1993].

Comme nous l'avons vu pour le RESS, l'obtention de petites particules dont la taille et la distribution de taille sont contrôlées est un moyen d'améliorer les performances de principes actifs [SUBRAMANIAM *et al.*, 1997]. Une application en particulier fait le lien avec la cristallisation des polymères. La co-cristallisation avec une matrice polymère ou l'encapsulation par le polymère permet en effet la modification des propriétés de dissolution des principes actifs. Nous citerons par exemple le travail de BENEDETTI *et al.* [1997] sur la cristallisation d'un polymère biodégradable, l'ester méthylique d'acide poly-hyaluronique (HYAFF). L'objectif de cette étude est de remplacer une méthode d'encapsulation de principes actifs par ce polymère réalisée à partir d'une émulsion de solvants liquides. Des diamètres moyens de l'ordre de 0,4  $\mu\text{m}$  ont été obtenus, au lieu de 15  $\mu\text{m}$  par la méthode utilisant une émulsion liquide.

Il y a de nombreux autres domaines dans lesquels des particules de petites tailles permettent une amélioration des performances et pour lesquelles le procédé SAS a été utilisé : la stabilité de colorants [GAO *et al.*, 1998], l'activité de protéines [YEO *et al.*, 1993] ou les propriétés superconductrices de céramiques [REVERCHON *et al.*, 1998], ...

Des présentations plus complètes de ces nombreuses applications sont disponibles dans la littérature [KNUTSON *et al.*, 1996; REVERCHON, 1999; JUNG et PERRUT, 2001].

---

***CHAPITRE 2. UN NOUVEAU DISPOSITIF EXPÉRIMENTAL  
DE MESURE DE SOLUBILITÉ***

---



## **CHAPITRE 2. UN NOUVEAU DISPOSITIF EXPÉRIMENTAL DE MESURE DE SOLUBILITÉ**

Un appareillage spécialement dédié à la mesure de la solubilité de solides dans des fluides supercritiques (CO<sub>2</sub> pur ou mélange CO<sub>2</sub>-cosolvant) a été conçu et développé. La solubilité peut être étudiée dans une large gamme de pressions, pouvant atteindre 35 MPa, et à des températures jusqu'à 120°C. Le travail de conception, de réalisation et de mise au point a été effectué à Fontainebleau au laboratoire de Thermodynamique de l'École des Mines de Paris.

### **2.1. Principe**

L'appareil est basé sur le principe de la méthode analytique à circuit ouvert. Cette dernière est très simple. Le solvant, un corps pur ou un mélange (par exemple du CO<sub>2</sub> pur ou un mélange CO<sub>2</sub>-cosolvant), préalablement placé dans des conditions supercritiques (pression et température), est mis en contact avec le solide de manière à former une phase supercritique saturée. La composition de cette phase est ensuite mesurée par l'outil analytique adéquat sur un échantillon fiable et représentatif. Le schéma de principe de l'appareil est présenté sur la Figure 2.1.

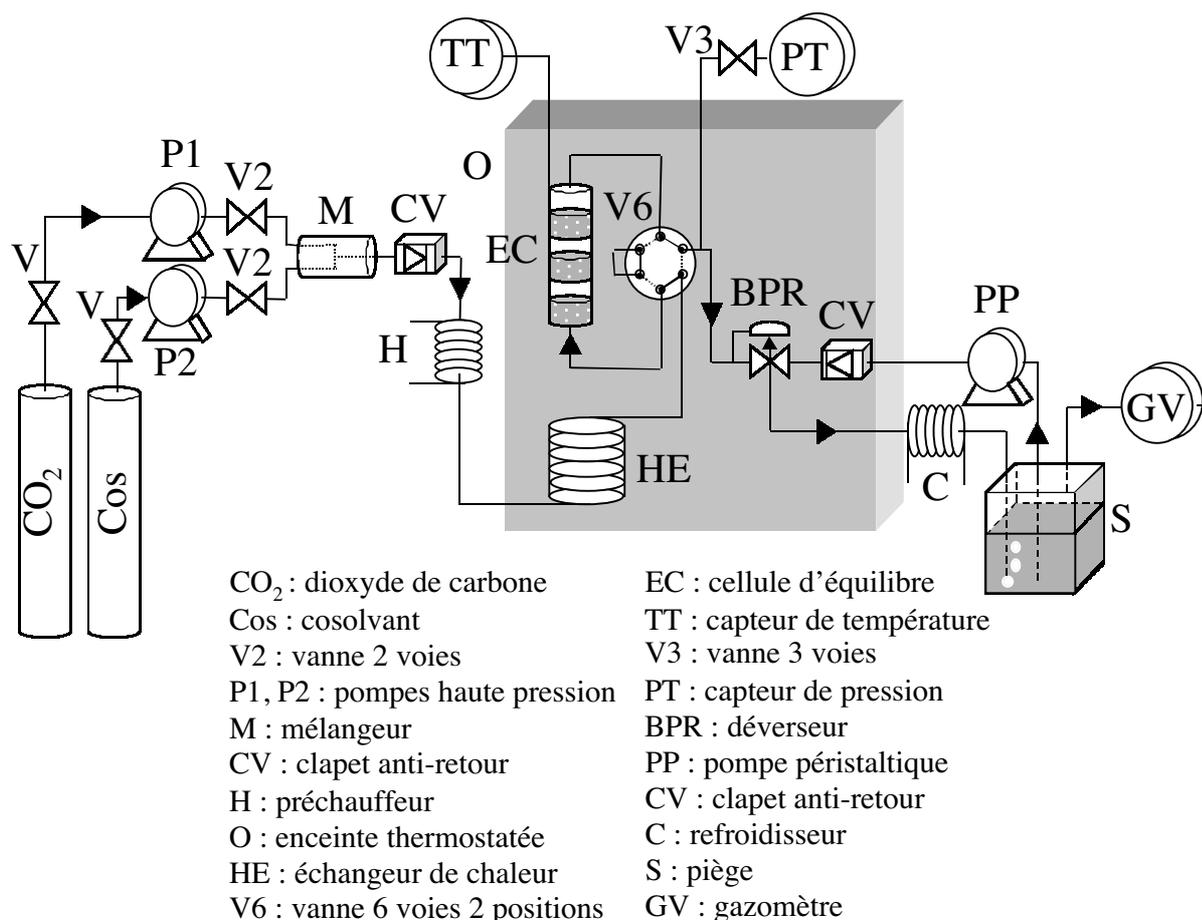


Figure 2.1. Schéma général de l'appareillage

Les solvants liquides sont introduits dans le circuit à l'aide de pompes haute pression et passent dans un mélangeur afin d'en homogénéiser le mélange. Ensuite, ce mélange bien homogène est chauffé à une température supérieure à sa température critique par un préchauffeur. Placé à l'entrée de l'enceinte thermostatée, ce préchauffeur contient une résistance chauffante liée à un régulateur thermique. À l'intérieur de cette enceinte, un échangeur thermique permet de mettre le solvant à la température choisie pour la mesure de solubilité. Le fluide traverse ensuite la cellule d'équilibre contenant le produit à étudier sous forme solide finement divisée. La température est mesurée directement à l'intérieur même de cette cellule. À la sortie de la cellule, le fluide est une phase supercritique saturée. Il passe dans une ligne de transfert où se trouvent un dispositif de mesure de pression et un déverseur. En sortie de déverseur, le composé solubilisé est séparé du CO<sub>2</sub> devenu gazeux. Les quantités respectives de chacun des composés sont alors mesurées.

## 2.2. Description du dispositif

La Photographie 2.1 présente une vue d'ensemble du dispositif, avec une seule pompe de solvant.



Photographie 2.1. Vue d'ensemble du dispositif

### 2.2.1. Pompes P1 et P2

Le dioxyde de carbone est comprimé à température ambiante au moyen d'une pompe seringue (Isco, modèle 260D) à la pression de mesure. Cette pompe peut fonctionner soit à débit constant soit à pression constante, pour des débits de  $0,1 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$  à  $90 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  et des pressions jusqu'à 50 MPa. Le cosolvant éventuel est introduit dans le circuit à l'aide d'une autre pompe seringue, dans un écoulement parallèle, à un débit dépendant de la composition désirée.

Des vannes "deux voies" ou "tout ou rien" (V2) sont placées à la sortie des alimentations en fluides. Après ces deux vannes, un clapet anti-retour (CV) est inséré dans le circuit, afin d'éviter la pollution des parties en amont par des traces des solides étudiés.

### 2.2.2. Mélangeur M

Pour assurer l'homogénéisation du solvant et du cosolvant, les deux fluides sont introduits dans un mélangeur. C'est un outil spécialement développé pour cet équipement. Les deux fluides à mélanger sont mis en co-courant dans le filetage d'une vis sans fin. L'un des fluides est introduit dans le filetage de la vis. L'autre, directement introduit à l'intérieur de la vis, atteint le filetage par des trous uniformément percés. Sous l'effet de la vitesse et de la pression, un mélange des deux fluides est obtenu à la sortie.

### 2.2.3. Préchauffeur H

Placé en aval du mélangeur, il permet de préchauffer le solvant à des températures supérieures à sa température critique. Son principe est simple : le circuit du fluide à chauffer (tube inox) est enroulé autour d'une pièce en laiton (bon conducteur thermique), à l'intérieur de laquelle est placée une résistance chauffante (Photographie 2.2). La température, mesurée par un thermocouple de type J, est régulée à 0,1°C à l'aide d'un régulateur PID (West mini, modèle 6100).



Photographie 2.2. Préchauffeur, H

### 2.2.4. Enceinte ventilée O

Elle permet la régulation de la température de la cellule. C'est une étuve SPAME, dont la température maximale d'utilisation est de 150°C, avec une régulation à 0,1°C. L'inertie thermique de la cellule conduit finalement à une stabilité de sa température interne à 0,05°C près (voir Photographie 2.3).



Photographie 2.3. Enceinte thermostatée, O

### 2.2.5. Échangeur thermique HE

Cet échangeur, lui aussi réalisé spécialement, permet de mettre le solvant à la température de la mesure de solubilité, avant qu'il n'entre dans la cellule d'équilibre. Le circuit de fluide circule à l'intérieur d'un radiateur en laiton, qui échange de la chaleur avec l'air de l'enceinte ventilée (Photographie 2.3 et Photographie 2.4).



Photographie 2.4. Échangeur thermique

#### 2.2.6. Vanne 6 voies 2 positions V6

Cette vanne (Valco) haute pression est utilisée pour faire passer le mélange supercritique soit dans la cellule d'équilibre, soit pour la court-circuiter et envoyer le mélange directement au déverseur. Cela permet d'attendre la stabilisation de la régulation en pression avant le début de la mesure, et également d'éliminer un éventuel dépôt de solide dans le circuit.

#### 2.2.7. Cellule d'équilibre EC

De forme cylindrique, elle contient trois compartiments placés l'un sur l'autre (Figure 2.2). Le solide, dont la solubilité est mesurée, est placé sous forme de poudre dans ces trois compartiments, de volume disponible égal à environ  $4,5 \text{ cm}^3$ . Aux extrémités des compartiments sont placés des disques frittés, entourés de joints toriques en silicone pour maintenir l'écoulement du fluide à l'intérieur des compartiments (Photographie 2.5a). Les disques frittés, en acier inox, de diamètre 10 mm et d'épaisseur 3 mm, assurent deux fonctions principales : le maintien du solide dans les compartiments et une bonne dispersion du solvant au sein de la poudre. Différentes finesses de frittage sont disponibles : 1, 5, 10, 20, 50 et  $100 \mu\text{m}$ .

La cellule est équivalente à trois "petites" cellules connectées en série. C'est presque comme si le fluide passait trois fois dans un même compartiment, à la différence que, par la présence des disques frittés, il y a création d'une faible perte de charge favorable à une bonne atteinte de l'équilibre (la pression étant supérieure en amont, le pouvoir solvant est supérieur).

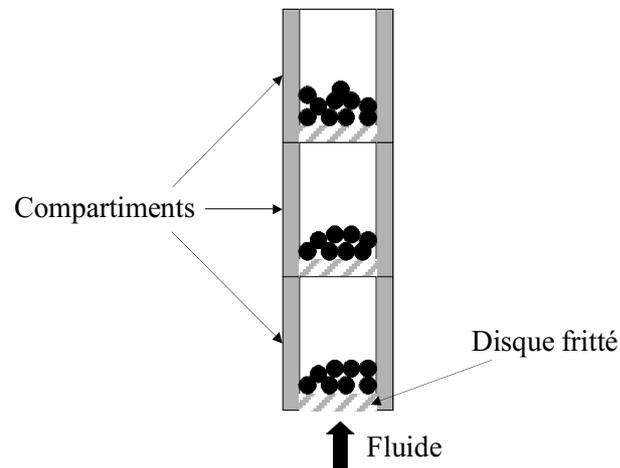
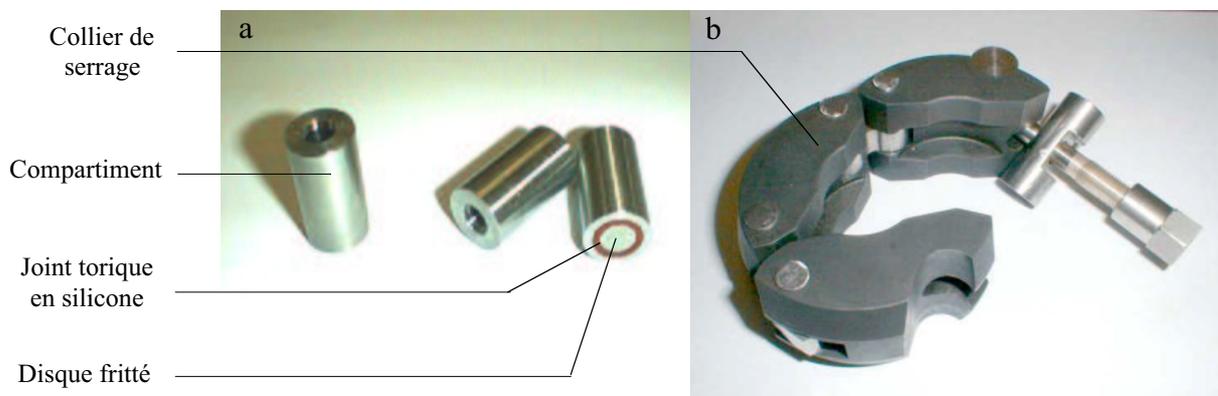


Figure 2.2. Cellule d'équilibre, EC

L'étanchéité entre deux parties constituant la cellule est assurée par un joint torique en silicone. Ces deux parties sont serrées l'une contre l'autre par un collier de serrage à mise en œuvre rapide (Photographie 2.5b). La cellule résiste finalement à des pressions allant jusqu'à 35 MPa, à des températures jusqu'à 120°C.



Photographie 2.5. Compartiments (a) et collier de serrage (b) de la cellule d'équilibre

### 2.2.8. Sonde de température TT

La mesure de température est réalisée directement à l'intérieur de la cellule d'équilibre, de manière à connaître précisément la température des phases (solide-fluide supercritique) en équilibre. Pour cela, on utilise une sonde de platine 100  $\Omega$ , de longueur 500 mm et de diamètre 2 mm, associée à un affichage électronique au centième de degré (Mesurex, modèle 2002).

L'étalonnage de la sonde 100  $\Omega$  par rapport à une sonde de platine étalon de 25  $\Omega$  aboutit à une précision de 0,02°C (Figure 2.3). L'équation utilisée pour le lissage des données d'étalonnage est du type :

$$T_{cal} = \alpha_T T_{lue}^2 + \beta_T T_{lue} + \gamma_T \quad (2.1)$$

$T_{vraie}$  est la température donnée par la sonde de platine étalon,  $T_{lue}$  celle lue sur l'électronique de la sonde 100  $\Omega$  et  $T_{cal}$  celle calculée à l'aide de l'équation ( 2.1 ). Les coefficients  $\alpha_T$ ,  $\beta_T$  et  $\gamma_T$  sont obtenus par régression entre  $T_{vraie}$  et  $T_{lue}$ .

### 2.2.9. Capteur de pression PT

Le capteur de pression (Druck, modèle PTX 611) peut mesurer des pressions allant jusqu'à 25 MPa (avec 30 % de surcharge), à des températures jusqu'à 120°C. Il est associé à un affichage électronique (Ditel, modèle Béta M).

La précision de mesure est de  $4.10^{-3}$  MPa (Figure 2.4), après un étalonnage réalisé en utilisant une balance à poids morts (Desgranges et Huot, modèle 5202SCP). L'équation utilisée est du même type que celle en température :

$$P_{cal} = \alpha_P P_{lue}^2 + \beta_P P_{lue} + \gamma_P \quad (2.2)$$

$P_{vraie}$  est la pression donnée par la balance à poids morts,  $P_{lue}$  celle lue sur l'électronique liée au capteur PTX 611 et  $P_{cal}$  celle calculée à l'aide de l'équation. Les coefficients  $\alpha_P$ ,  $\beta_P$  et  $\gamma_P$  sont obtenus par régression entre  $P_{vraie}$  et  $P_{lue}$ .

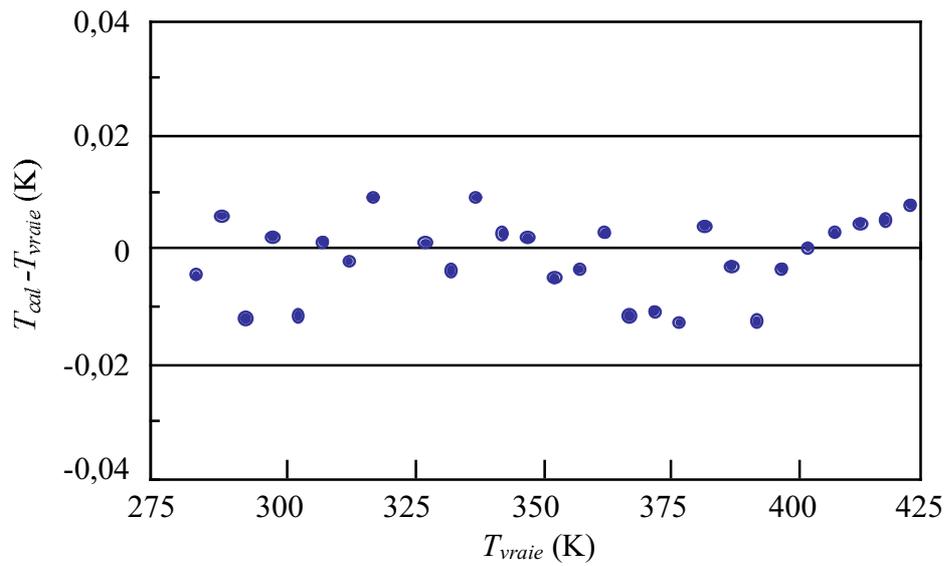


Figure 2.3. Diagramme des écarts entre température calculée et température vraie

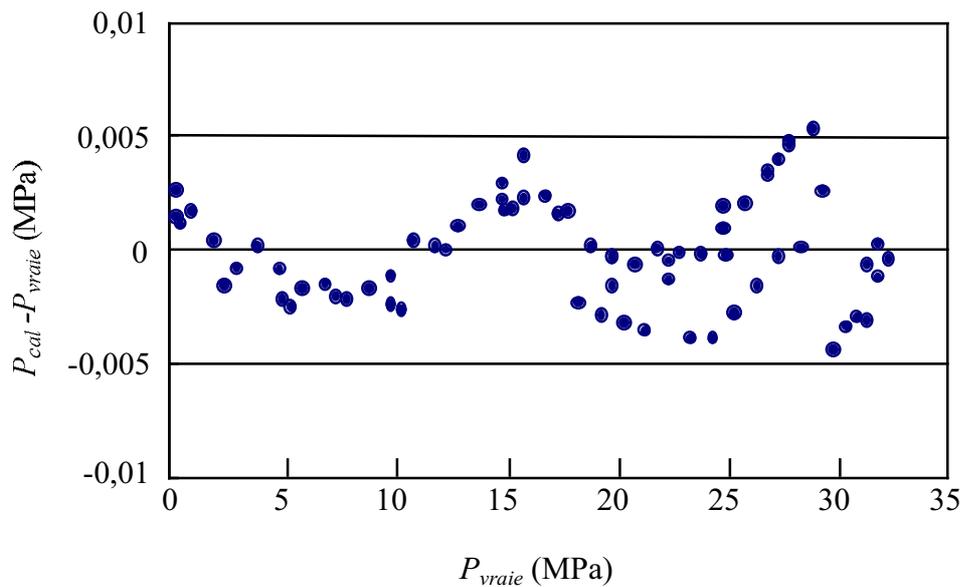


Figure 2.4. Diagramme des écarts entre pression calculée et pression vraie

Pour éviter la condensation ou la déposition de solide, et parce que la réponse du capteur est dépendante de la température, sa température est imposée à une valeur différente de celle de mesure à l'aide d'une résistance thermique. Mesurée par un thermocouple de type J, cette température est réglée à 0,1°C via un régulateur PID (West mini, modèle 6100).

La qualité des résultats dépend directement de la qualité de l'étalonnage. Les réponses des capteurs de pression ne sont pas très stables dans le temps et varient avec la température. Aussi, ils ont besoin d'étalonnages périodiques, et tout particulièrement si leur température d'utilisation est modifiée. Le dispositif est donc aménagé de façon à pouvoir réaliser un étalonnage de manière simple : une vanne "3 voies" V3 est placée dans le circuit, afin de relier facilement le capteur à un circuit d'étalonnage.

### 2.2.10. Déverseur BPR

Le déverseur (Tescom, modèle 26-1722) permet le maintien d'une pression constante dans le dispositif à 0,5 % près. Il peut maintenir des pressions de 0,35 à 41,5 MPa jusqu'à 200°C. Son principe est schématisé à la Figure 2.5 :

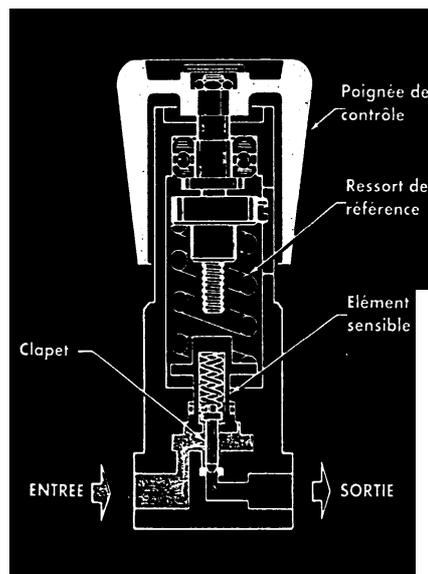
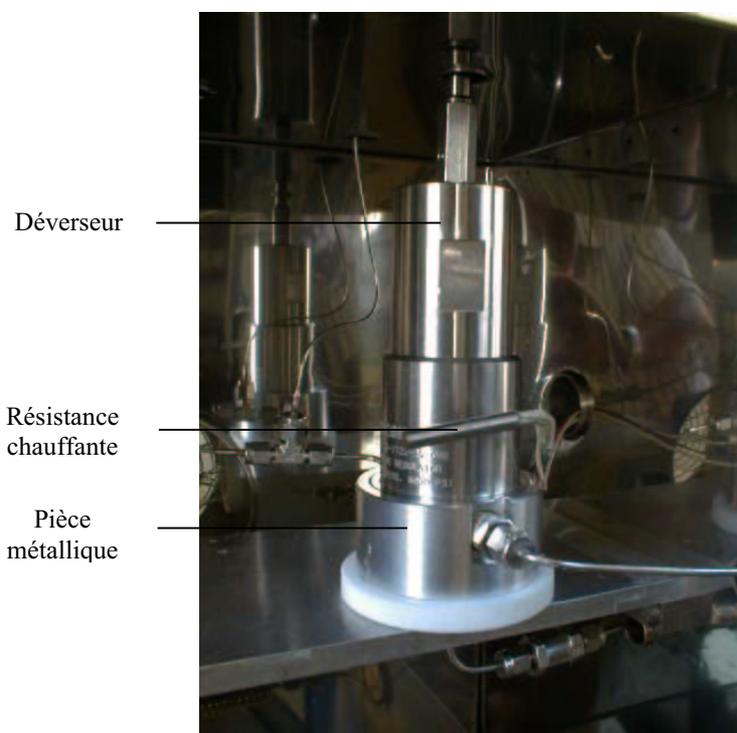


Figure 2.5. Principe du déverseur (back pressure regulator [BPR] )

Le ressort de référence, qui peut être contraint à l'aide de la poignée de contrôle, permet de fixer la pression de consigne. Ce ressort exerce une force dirigée vers le bas sur l'élément sensible au niveau duquel l'étanchéité est assurée. Constitué principalement d'un pointeau en acier et d'un siège en polymère, cet élément sensible est en position d'équilibre quand la force exercée par le fluide arrivant par l'entrée est égale à la force exercée par le ressort. Dans cette position, du fluide sort en permanence au niveau du contact pointeau-siège et la pression en amont du déverseur reste constante.

La forme du pointeau et la nature du siège ont été modifiées de façon à augmenter la perte de charge au niveau de leur contact. Il est ainsi possible d'utiliser le déverseur dans la gamme des débits désirée, plus basse que celle prévue par le constructeur, et avec une qualité de régulation supérieure.

En sortie de déverseur, la pression du mélange supercritique est réduite à la pression atmosphérique. Le soluté qui était solubilisé dans la phase supercritique cristallise, ce qui peut causer des problèmes tels que l'obstruction du circuit ou des mesures faussées. Dans le cas d'une augmentation de solubilité avec la température, un système de chauffe du déverseur, à une température supérieure à celle de mesure, a été mis en place afin de retarder l'apparition de la phase solide lors de la détente. Ce système est composé d'une pièce métallique entourant la base du déverseur à l'intérieur de laquelle est placée, près du passage du fluide, une résistance chauffante (Photographie 2.6). La pièce en inox augmente l'inertie thermique de l'ensemble et homogénéise la température. Mesurée par un thermocouple de type J, la température est régulée à 0,1°C via un régulateur PID (West mini, modèle 6100).



Photographie 2.6. Déverseur

### 2.2.11. Piège S

Le fluide est détendu dans un liquide de récupération, pour lequel est choisi un bon solvant du solide à pression atmosphérique. Ce liquide permet la récupération à l'état liquide de tout le soluté et ainsi d'éviter que la phase solide obstrue le circuit à la sortie du déverseur. Le liquide de récupération circule en circuit fermé et sa concentration en soluté augmente tout au long de l'expérience. La circulation se fait par l'intermédiaire d'une pompe péristaltique (Masterflex). Le matériau du tube (taille 14) est choisi en fonction de la compatibilité chimique avec le solvant liquide utilisé.

Le piège joue également le rôle de séparateur puisque le  $\text{CO}_2$  à l'état gazeux ne reste pas dans le piège mais est évacué.

### 2.2.12. Gazomètre GV

La quantité de  $\text{CO}_2$  quittant le piège est mesurée à l'aide de deux gazomètres placés en série en aval du piège. Un tour équivaut à 1 litre pour le premier (nommé 1L) et à 5 litres pour le second (nommé 5L). Cette double lecture permet une vérification de la mesure de volume.

Ces appareils contiennent un volant constitué de quatre compartiments en forme de pale d'hélice, dont les volumes sont connus. Une garde d'eau assure l'étanchéité entre les circuits d'entrée et de sortie. Son nivellement garantit la précision des volumes des compartiments de mesure. Sous l'effet de la différence de pression entre l'entrée et la sortie du gazomètre, le volant est entraîné en rotation, découvrant successivement les quatre compartiments de mesure. Chaque compartiment rempli est ensuite évacué vers la sortie.

L'étalonnage des deux gazomètres est réalisé à l'aide d'un volume étalon,  $V_0$ . Ce volume est mesuré avec une grande précision en utilisant une presse de chargement dont la position du piston est connue au  $1/1000^{\text{ème}}$  de mm. Ce volume étalon est rempli d'un gaz à une pression  $P_1$ , puis la pression est diminuée jusqu'à  $P_2$  en faisant passer le gaz sortant de ce volume dans les gazomètres.

Nous avons donc :

$$P_1 V_0 = n_1 Z_1 R T_a \quad (2.3)$$

$$P_2 V_0 = n_2 Z_2 R T_a$$

où  $P_i$  est la pression dans  $V_0$ ,  $n_i$  le nombre de moles dans  $V_0$  à la pression  $P_i$ ,  $T_a$  la température ambiante,  $Z_i$  le facteur de compressibilité du gaz à la pression  $P_i$  et à la température  $T_a$ , et  $R$  la constante des gaz. Le nombre de moles issues du volume étalon est donc :

$$(n_1 - n_2) = \left( \frac{P_1}{Z_1} - \frac{P_2}{Z_2} \right) \frac{V_0}{R T_a} \quad (2.4)$$

Ce nombre de moles se trouve ensuite à la pression atmosphérique  $P_a$  :

$$(n_1 - n_2) = \frac{P_a V_a}{R T_a Z_a} \quad (2.5)$$

avec  $Z_a$  le facteur de compressibilité du gaz à la pression  $P_a$  et à la température  $T_a$ , et  $V_a$  le volume à  $P_a$  et  $T_a$  des moles issues de  $V_0$ . En égalisant les deux expressions précédentes, on obtient le volume  $V_a$  :

$$V_a = \left( \frac{P_1}{Z_1} - \frac{P_2}{Z_2} \right) \frac{V_0 Z_a}{P_a} \quad (2.6)$$

Le volume  $V_a$  est aussi le volume passant dans les gazomètres. Il est donc possible maintenant d'étalonner les gazomètres en faisant passer un volume de gaz connu  $V_{vrai}$ , égal à  $V_a$ .

La pression atmosphérique  $P_a$  est lue sur un baromètre de Fortin et le capteur de pression utilisé (associé au volume étalonné) est un capteur 25 MPa, étalonné de la même façon que le capteur PTX 611 du dispositif expérimental de mesure de solubilité. Les valeurs du coefficient de compressibilité  $Z$  sont obtenues dans des tables [ENCYCLOPÉDIE DES GAZ, 1976].

Le bon fonctionnement des gazomètres nécessite le réglage d'un niveau d'eau, qui d'une part permet l'étanchéité entre l'entrée et la sortie, et d'autre part fixe l'exactitude des volumes mesurés. Ce réglage se fait à l'aide d'un pointeau qui doit affleurer la surface de l'eau, après avoir fait passer du gaz dans les gazomètres pour que le niveau corresponde réellement à celui présent pendant la mesure (dépôt d'eau sur les pales, saturation de l'eau en gaz, ...).

Nous avons dans un premier temps observé l'influence de la variation de ce niveau sur la réponse des gazomètres. Le premier gaz utilisé est l'azote. Il est très peu soluble dans l'eau : son coefficient de Bunsen, correspondant au volume de gaz dissous par unité de volume d'eau à la température de l'expérience sous pression partielle de gaz de 1 atm, est égal à 0,01557 [ENCYCLOPÉDIE DES GAZ, 1976].

L'erreur relative du volume mesuré par les gazomètres,  $V_{lu}$ , par rapport à la valeur obtenue par l'équation ( 2.6 ),  $V_{vrai}$ , est présentée en fonction du niveau d'eau (Figure 2.6). Le niveau de référence, correspondant à une variation nulle sur la Figure 2.6, est choisi pour le réglage qui semble correct. Comme on peut le voir, la variation de l'erreur relative est pratiquement linéaire avec le niveau. La pente du gazomètre 5L est plus faible car sa contenance en eau est plus importante ce qui le rend moins sensible à la variation du volume d'eau. Nous pouvons également constater que les deux gazomètres donnent la même réponse lorsqu'ils sont au niveau de référence, ce qui montre que le réglage est correct. Cependant, cette valeur  $V_{lu}$  diffère d'environ 3 % de la valeur obtenue avec le volume étalon  $V_{vrai}$ .

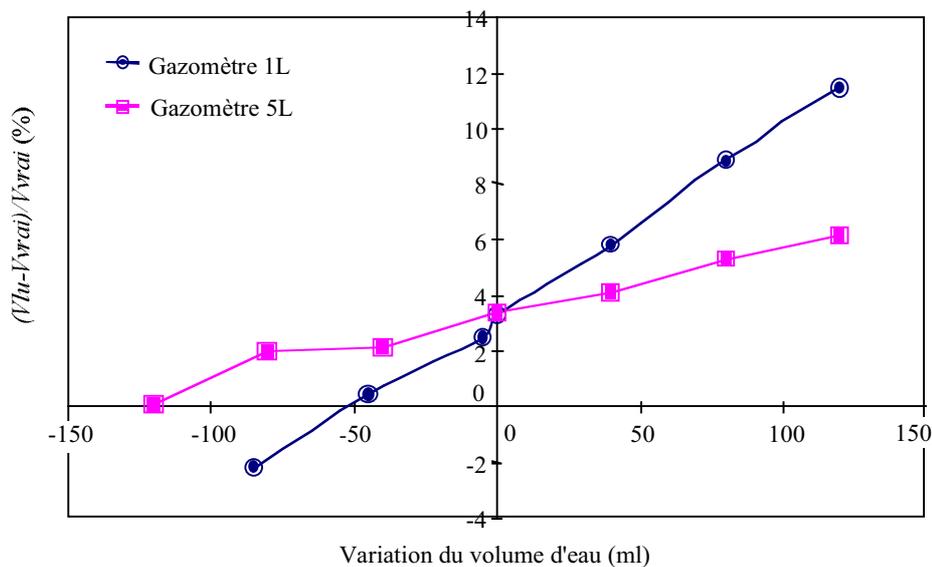


Figure 2.6. Variation de la réponse des gazomètres avec le niveau d'eau

Une autre méthode d'étalonnage a été utilisée afin de comparer les résultats. Elle utilise un régulateur de débit disponible au laboratoire. Pour cette méthode, les deux gazomètres sont placés en série à la sortie du régulateur et le débit est fixé à une valeur constante,  $Q_0$ , mesurée

à l'aide d'un débitmètre à bulle. Ensuite, le volume de gaz passé pendant un temps  $t$  dans les gazomètres,  $V_{lu}$ , est mesuré. Le volume de référence  $V_{vrai}$  est donc :

$$V_{vrai} = Q_0 \times t \quad (2.7)$$

avec

$$\frac{\Delta V_{vrai}}{V_{vrai}} = \frac{\Delta Q_0}{Q_0} \times \frac{\Delta t}{t} \quad (2.8)$$

Un exemple est présenté ci-dessus :

$$V_{vrai} = (42,4 \pm 0,3) \text{ dm}^3$$

$$\text{gazomètre 1 L : } V_{lu} = 42,6 \pm 0,2 \text{ dm}^3 \quad (2.9)$$

$$\text{gazomètre 5 L : } V_{lu} = 42,7 \pm 0,2 \text{ dm}^3$$

Les deux gazomètres fonctionnent donc correctement. La première méthode d'étalonnage ne semble finalement pas correcte (volume mort, erreur sur la température, ...). L'incertitude utilisée sur le volume sera celle donnée par le constructeur, c'est-à-dire  $\pm 0,5\%$ .

Les résultats précédents montrent l'importance du niveau d'eau dans les gazomètres. Il est donc important qu'il reste constant tout au long de la mesure de solubilité. Comme le dioxyde de carbone est soluble dans l'eau, coefficient de Bunsen égal à 0,8704 [ENCYCLOPÉDIE DES GAZ, 1976], le dispositif expérimental est modifié (Figure 2.7).

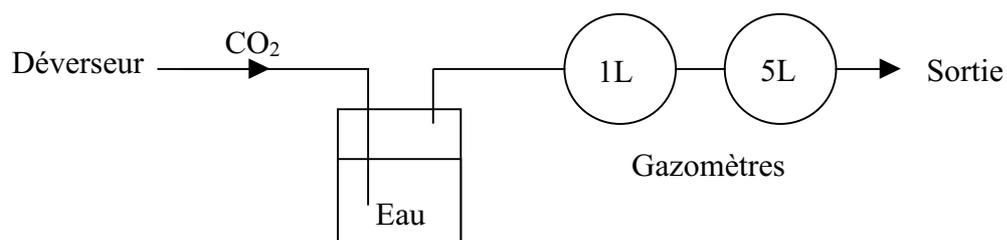


Figure 2.7. Modification du montage expérimental pour la mesure du volume de CO<sub>2</sub>

Avant de commencer la mesure et de régler le niveau, l'eau remplissant les gazomètres doit être saturée en gaz en faisant passer du CO<sub>2</sub>. Pendant la mesure, la modification permet la saturation du CO<sub>2</sub> en eau avant l'arrivée aux gazomètres. Ainsi, l'eau et le gaz sont en équilibre et le niveau d'eau reste constant pendant toute la durée de la mesure.

### 2.3. Procédure expérimentale

Les trois compartiments de la cellule sont remplis de poudre, finement broyée afin d'assurer de bons transferts avec le fluide supercritique. Ensuite, les compartiments sont replacés dans la cellule, qui est ensuite fermée par le collier de serrage. La vanne 6 voies est mise dans la position pour laquelle la cellule est court-circuitée. La régulation en température de l'enceinte peut être démarrée.

La pompe Isco d'alimentation en solvant est remplie de CO<sub>2</sub> liquide à environ 5 MPa provenant d'une bouteille de 5 litres, qui doit être équipée d'un tube plongeur ou retournée. Une fois remplie, la pompe est isolée et mise en fonctionnement pour mettre le CO<sub>2</sub> à une pression constante de 10 MPa. Quand cette pression est atteinte dans le réservoir de la pompe, le déverseur est réglé de façon à pouvoir maintenir une pression d'au-moins 10 MPa dans le circuit. La vanne séparant la pompe du circuit est ouverte, ce qui a pour effet d'augmenter la pression du circuit jusqu'à 10 MPa. Quand cette pression est stabilisée, la vanne 6 voies est basculée sur la cellule. Après cette opération, toutes les parties sont à 10 MPa et la pompe peut être stoppée.

Quand toutes les températures sont équilibrées aux consignes désirées, la pompe est de nouveau mise en fonctionnement à pression constante, mais à la valeur de la mesure. Le déverseur est de nouveau réglé si nécessaire et la procédure permettant de mettre tout le circuit à cette même pression est répétée.

Une fois la pression obtenue, le piège est rempli d'une quantité d'environ 20 cm<sup>3</sup> de liquide de récupération, quantité nécessaire pour remplir tout le circuit, et la pompe péristaltique est mise en route. La vanne 6 voies est mise dans la position permettant de court-circuiter la cellule, puis la pompe Isco est mise en fonctionnement à débit constant. Le déverseur est réglé de façon plus précise pour que la pression régulée soit la pression de mesure désirée. Quand la régulation est stable, les valeurs initiales des compteurs à gaz sont relevées, la vanne 6 voies est basculée sur la cellule et la mesure commence.

Quand la durée de l'expérience est suffisamment longue, la cellule est de nouveau court-circuitée et les valeurs finales des compteurs à gaz sont relevées. La régulation est conservée quelques minutes en CO<sub>2</sub> pur. Une fois terminé, le circuit de circulation du solvant

de récupération est rincé. Le volume du solvant liquide finalement présent dans le piège, qui contient tout le solide extrait par le fluide supercritique, est mesuré puis analysé. La solubilité peut être calculée (voir paragraphe 2.4).

Pour débiter une nouvelle mesure, il suffit de remplir le circuit de récupération avec du solvant pur et de recommencer toute la procédure. Après plusieurs expériences, la cellule doit être de nouveau remplie de solide afin de conserver une quantité suffisante pour assurer la saturation du fluide supercritique.

Dans le cas des mesures avec cosolvant, la procédure est pratiquement la même. Dans un premier temps, le cosolvant dans la seconde pompe seringue est mis à la pression de mesure. Lors du réglage de la régulation avec la cellule court-circuitée, la vanne qui sépare la pompe de cosolvant du circuit est ouverte et le débit de cosolvant est réglé à la valeur désirée. Quand la stabilité en pression est atteinte, la vanne 6 voies est basculée sur la cellule et la mesure peut débiter. Il est à noter que du cosolvant est accumulé dans le liquide de récupération au cours de l'expérience. L'analyse de ce liquide est donc possible si les deux solvants sont miscibles.

## 2.4. Calcul de la solubilité

La détermination de la solubilité  $y_2$  se fait par bilan matière à partir de la concentration du soluté dans la phase liquide du piège  $C_{2,L}$ , des volumes de ce liquide  $V_L$  et de  $\text{CO}_2$   $V_1$ .

$$y_2 = \frac{n_2}{\sum_i n_i} \quad (2.10)$$

où

$$n_1 = \frac{V_1 \rho_1}{M_1} \quad (2.11)$$

et

$$n_2 = \frac{C_{2,L} V_L}{M_2} \quad (2.12)$$

$M$  est la masse molaire des composés,  $n_i$  le nombre de mole du composé  $i$  et  $\rho_l$  la masse volumique du  $\text{CO}_2$  à la pression atmosphérique. La concentration  $C_{2,L}$  est mesurée par une méthode d'analyse chimique classique (GC or HPLC), sur un échantillon prélevé dans le piège.

Les incertitudes sur les nombres de moles sont :

$$\frac{\Delta n_1}{n_1} = \frac{\Delta V_1}{V_1} + \frac{\Delta \rho_1}{\rho_1} + \frac{\Delta M_1}{M_1} = \frac{\Delta V_1}{V_1} + \frac{\Delta \rho_1}{\rho_1}$$

et

$$\frac{\Delta n_2}{n_2} = \frac{\Delta C_{2,L}}{C_{2,L}} + \frac{\Delta V_L}{V_L} + \frac{\Delta M_2}{M_2} = \frac{\Delta C_{2,L}}{C_{2,L}} + \frac{\Delta V_L}{V_L}$$
( 2.13 )

On obtient :

$$\begin{aligned} \frac{\Delta y_2}{y_2} &= \frac{\Delta n_2}{n_2} + \frac{\Delta \sum_i n_i}{\sum_i n_i} \\ &= \frac{\Delta n_2}{n_2} + \frac{\Delta n_1 + \Delta n_2}{n_1 + n_2} \\ &= \frac{\Delta n_2}{n_2} + \frac{\Delta n_1}{n_1 + n_2} + \frac{\Delta n_2}{n_1 + n_2} \end{aligned}$$
( 2.14 )

Cette expression peut également s'écrire :

$$\begin{aligned} \frac{\Delta y_2}{y_2} &\leq \frac{\Delta n_2}{n_2} + \frac{\Delta n_1}{n_1} + \frac{\Delta n_2}{n_2} \\ &\leq 2 \frac{\Delta n_2}{n_2} + \frac{\Delta n_1}{n_1} \end{aligned}$$
( 2.15 )

L'incertitude sur la solubilité dépend fortement de la durée de l'expérience. En effet, plus longue est cette durée, plus grandes sont les quantités utilisées dans le calcul de la solubilité. Par conséquent, la durée d'expérience doit être optimisée pour obtenir une bonne précision sur le résultat, sans pour autant aboutir à un temps d'expérience trop long.

---

***CHAPITRE 3. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX ET  
MODÉLISATION***

---



## **CHAPITRE 3. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX ET MODÉLISATION**

Pour s'assurer du bon fonctionnement de l'appareillage, des mesures de solubilité doivent être effectuées sur un composé dont la solubilité a déjà été mesurée. Le choix s'est finalement porté sur le naphthalène, dont les données de solubilité dans le dioxyde de carbone supercritique pur sont largement disponibles dans la littérature.

Une première condition pour obtenir des résultats fiables est que le fluide supercritique à la sortie de la cellule soit saturé en solide. Pour vérifier ce point, des expériences sont réalisées à différents débits. Quand dans une gamme de débit, aucune variation de la solubilité n'est observée, la condition d'équilibre est satisfaite. Mais, cette gamme de validité, correcte pour le composé étudié, ne l'est pas forcément pour un autre. Des tests séparés sont donc nécessaires pour chaque solide.

Une fois le dispositif validé, la solubilité d'un solide d'intérêt pharmaceutique est mesurée. La solubilité a été étudiée dans le CO<sub>2</sub> supercritique pur, mais aussi en présence de cosolvants.

Les données de solubilité du naphthalène et du solide pharmaceutique sont modélisées à l'aide des modèles semi-empiriques présentés précédemment, utilisant la masse volumique du fluide.

### 3.1. Solubilité du naphthalène dans le CO<sub>2</sub> supercritique

Dans le cas où le solide étudié est le naphthalène, le solvant liquide de récupération est de l'hexane (Tableau 3.1). Les échantillons prélevés dans le piège sont analysés à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse (Hewlett Packard, modèle 5890) relié à un injecteur automatique (Hewlett Packard, modèle 7675).

Composé	Origine	Pureté	M (g.mol <sup>-1</sup> )	T <sub>C</sub> (K)	P <sub>C</sub> (MPa)
Dioxyde de carbone	Air Liquide S.A.	99,995 %	44 <sup>a</sup>	304,2 <sup>a</sup>	7,38 <sup>a</sup>
Naphtalène	Aldrich	98 %	128 <sup>a</sup>	748,4 <sup>a</sup>	4,05 <sup>a</sup>
Hexane	Sds	99 %			

<sup>a</sup> REID *et al.* [1987]

Tableau 3.1. Origine, pureté, masse molaire et propriétés critiques des produits utilisés

#### 3.1.1. Étalonnage du chromatographe en phase gazeuse

Cette analyse sert à déterminer la quantité de naphthalène dans la solution d'hexane utilisée comme liquide de récupération. La colonne utilisée est une colonne capillaire (SGE, modèle 50QC3/BP10 0,5) et le détecteur est un détecteur à ionisation de flamme (FID). Différents essais permettent de définir les conditions de température de l'analyse de façon à bien séparer les deux pics correspondants à l'hexane et au naphthalène. Finalement, la température de l'injecteur et de la colonne est fixée à 200 °C, et celle du détecteur à 250 °C. Avec ces paramètres, la durée d'une analyse est inférieure à 15 mn, avec une bonne séparation.

Le volume de la solution d'hexane récupérée dans le piège étant mesuré, la concentration de naphthalène dans l'hexane est nécessaire pour déterminer la quantité de solide. L'étalonnage de la colonne est réalisé en fonction des fractions massiques, ce qui est équivalent à une méthode d'étalonnage externe permettant d'obtenir une réponse indépendante du volume de l'échantillon injecté. Pour cela, des solutions de différentes fractions massiques en naphthalène sont préparées ( $Y_{mass\ vraie}$ ), puis trois échantillons de chaque solution sont injectés. Les réponses en pourcentage de surface de pics de naphthalène ( $S$ ) sont notées et la moyenne est calculée pour chaque fraction ( $S_{moy}$ ). À partir de la courbe de la fraction

massique en fonction du pourcentage de surface, la meilleure représentation est obtenue en utilisant une régression de second ordre, avec trois coefficients  $\alpha_Y$ ,  $\beta_Y$  et  $\gamma_Y$ . Cette expression aboutit à une erreur inférieure à 1,5 % pour les plus faibles concentrations et inférieure à 0,5 % pour les fractions massiques supérieures à 0,02 (Figure 3.1). Pour un échantillon de fraction massique inconnue, la moyenne des surfaces de pics correspondant à trois analyses différentes est calculée, et la relation suivante permet le calcul de la fraction massique de naphthalène dans la solution ( $Y_{mass\ cal}$ ) :

$$Y_{mass\ cal} = \alpha_Y S_{moy}^2 + \beta_Y S_{moy} + \gamma_Y \quad (3.1)$$

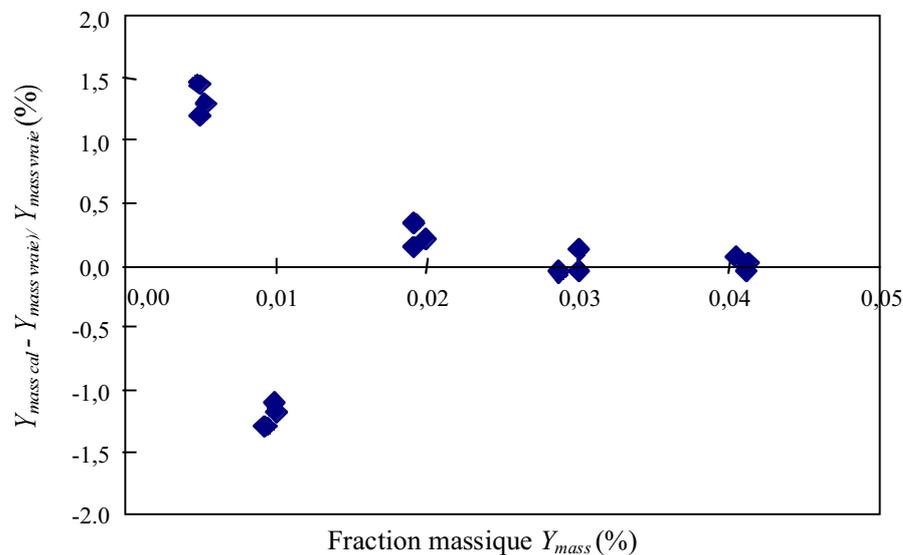


Figure 3.1. Diagramme des écarts entre fraction massique calculée et fraction massique vraie

### 3.1.2. Reproductibilité et choix du débit

Des mesures ont été réalisées aux mêmes pression et température pour des débits de  $CO_2$   $Q_{CO_2}$  différents afin de vérifier la reproductibilité des mesures (Tableau 3.2). Dans le cas des exemples présentés, la solubilité est constante pour les différentes valeurs du débit, ce qui confirme la saturation de la phase supercritique à la sortie de la cellule. Cependant, des problèmes de régulation apparaissent pour des valeurs de débits trop élevées. Pour obtenir un

bon compromis entre une bonne précision des résultats et une durée d'expérimentation courte (environ 15 mn), le débit du CO<sub>2</sub> est fixé à 0,75 cm<sup>3</sup>.mn<sup>-1</sup> pour les mesures suivantes,.

<i>T</i> =308,15 K		
<i>P</i> (MPa)	<i>Q</i> <sub>CO<sub>2</sub></sub> (cm <sup>3</sup> .mn <sup>-1</sup> )	<i>y</i> <sub>2</sub>
14,85	0,5	0,0146
15,05	0,75	0,0147
20,08	0,75	0,0163
20,03	2	0,0161

Tableau 3.2. Mesures de la solubilité du naphthalène dans le CO<sub>2</sub> pour différents débits de CO<sub>2</sub>

Finalement, si l'on considère que les incertitudes sur les grandeurs utilisées sont les suivantes :

$$\frac{\Delta V_1}{V_1} = \frac{\Delta \rho_1}{\rho_1} = \frac{\Delta V_L}{V_L} = 0,5 \% \text{ et } \frac{\Delta C_{2,L}}{C_{2,L}} = 1,5 \% \quad (3.2)$$

Les calculs d'incertitudes développés au chapitre précédent donnent :

$$\frac{\Delta n_1}{n_1} = 1 \% \text{ et } \frac{\Delta n_2}{n_2} = 2 \% \text{ donc } \frac{\Delta y_2}{y_2} \leq 5 \% \quad (3.3)$$

### 3.1.3. Influence de la pression et de la température

Les données de solubilité mesurées pour deux températures (308,15 et 318,15 K) et une gamme de pressions de 8 à 30 MPa sont présentées dans le Tableau 3.3.

<i>T</i> =308,15 K		<i>T</i> =318,15 K	
<i>P</i> (MPa)	<i>y</i> <sub>2</sub>	<i>P</i> (MPa)	<i>y</i> <sub>2</sub>
8,05	0,0044	8,49	0,0011
13,43	0,0138	9,83	0,0060
13,52	0,0139	14,65	0,0206
14,85	0,0146	15,06	0,0208
15,05	0,0147	19,77	0,0237
20,03	0,0161	24,98	0,0258
20,08	0,0163	29,70	0,0278
24,82	0,0169		
29,76	0,0174		
29,92	0,0175		

Tableau 3.3. Solubilité du naphthalène dans le CO<sub>2</sub> supercritique à *T*=308,15 K et 318,15 K

La Figure 3.2 et la Figure 3.3 comparent nos résultats avec ceux de la littérature et montrent le très bon accord de nos mesures de solubilité avec celles des travaux précédents.

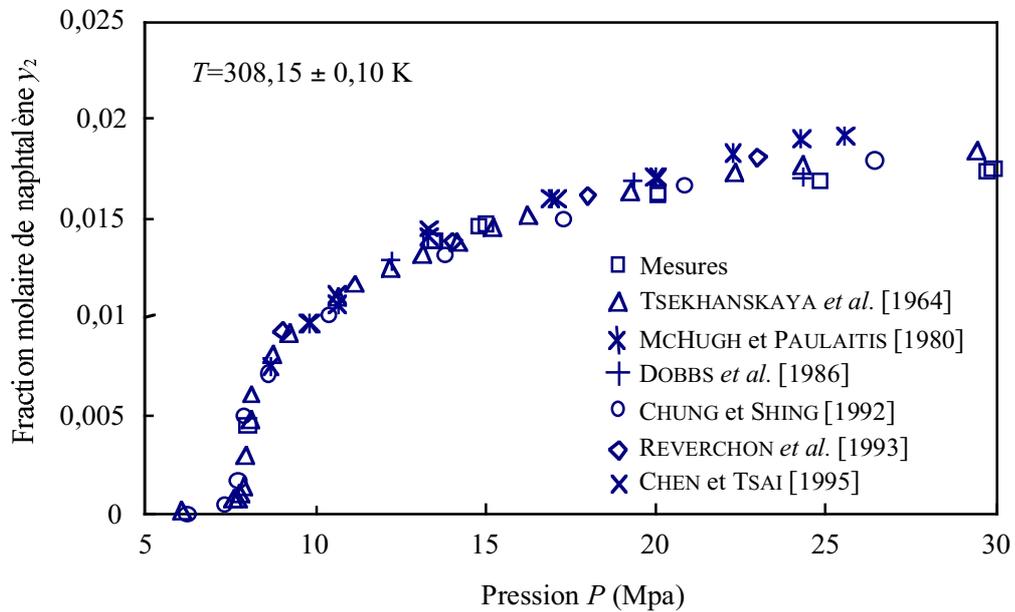


Figure 3.2. Comparaison de nos mesures de solubilité du naphthalène dans le  $\text{CO}_2$  avec celles de la littérature à 308,15 K

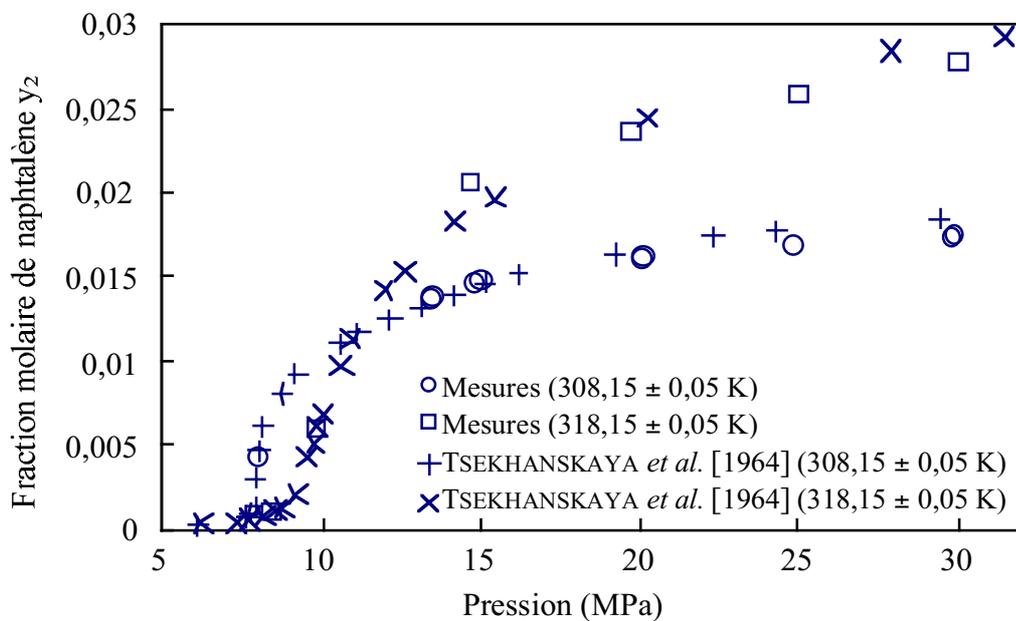


Figure 3.3. Comparaison de nos mesures de solubilité du naphthalène dans le  $\text{CO}_2$  avec celles de TSEKHANSKAYA *et al.* [1964]

### 3.1.4. Modélisation

Pour utiliser les différentes corrélations présentées dans le chapitre précédent, il est nécessaire de connaître la masse volumique du fluide aux pressions et températures considérées. La masse volumique est calculée en utilisant l'équation d'état de PENG-ROBINSON [1976] (EoS de PR). Nous avons choisi d'utiliser la masse volumique du fluide pur car, pour la plupart des solides, la solubilité est faible et la variation de la masse volumique de la phase supercritique saturée due à la présence du solide est négligeable. Pour le naphthalène en particulier, qui présente pourtant une forte solubilité dans le CO<sub>2</sub>, la différence sur la valeur de la masse volumique reste inférieure à 1 %. Les masses volumiques calculées sont présentées dans le Tableau 3.4.

$T=308,15\text{ K}$			$T=318,15\text{ K}$		
$P\text{ (MPa)}$	$\rho_l\text{ (kg.m}^{-3}\text{)}^a$	$C_2\text{ (kg.m}^{-3}\text{)}$	$P\text{ (MPa)}$	$\rho_l\text{ (kg.m}^{-3}\text{)}^a$	$C_2\text{ (kg.m}^{-3}\text{)}$
8,05	380	4,8	9,83	426	8,2
13,43	764	29,9	14,65	696	40,2
13,52	766	30,2	15,06	707	41,2
14,85	793	32,8	15,30	714	42,9
15,05	797	33,2	19,77	799	52,8
20,03	870	39,6	24,98	864	61,9
20,08	871	40,1	29,70	909	68,9
24,82	919	43,8			
29,76	959	47,0			
29,92	960	47,3			

<sup>a</sup> La masse volumique du CO<sub>2</sub> est calculée en utilisant l'EoS de PENG-ROBINSON [1976]

Tableau 3.4. Masse volumique du fluide et concentration du naphthalène aux conditions expérimentales

Pour chaque modèle, la qualité de la représentation des données expérimentales est quantifiée par la déviation moyenne relative (*DMR*), définie par :

$$DMR = (1/n) \sum_{i=1}^n |(y_{2,cal} - y_{2,exp})/y_{2,exp}|_i \times 100 \quad (3.4)$$

$n$  est le nombre de points expérimentaux,  $y_{2,cal}$  la solubilité calculée par le modèle et  $y_{2,exp}$  la solubilité expérimentale.

Il est à noter que les différentes expressions utilisées ne sont pas strictement linéaires. Aussi, afin de pouvoir faire la comparaison entre les jeux de données, celles des autres auteurs ont été limitées à la gamme des pressions couverte par nos mesures.

Les premières relations utilisées sont les relations ( 1.51 ) et ( 1.58 ), proposées par KUMAR et JOHNSTON [1988] :

$$\ln y_2 = Ct_1^{51} + Ct_2^{51} \rho_{r,1}$$

et

$$\ln y_2 = Ct_1^{58} + Ct_2^{58} \ln \rho_{r,1}$$

où  $Ct_1^{51}$ ,  $Ct_2^{51}$ ,  $Ct_1^{58}$  et  $Ct_2^{58}$  sont des constantes obtenues à partir des données expérimentales. Le Tableau 3.5 présente les résultats. Pour les mesures expérimentales, la représentation est meilleure (écarts inférieurs à 8,5 %) quand le logarithme de la masse volumique réduite est utilisé (lignes 1 et 2), ce qui correspond à la même conclusion que KUMAR et JOHNSTON [1988] pour ce mélange binaire. Les données de TSEKHANSKAYA *et al.* [1964] sont bien représentées, avec des coefficients proches de ceux obtenus avec nos données (lignes 3 et 4) et on constate également une meilleure représentation pour le logarithme de la masse volumique. Lorsque les deux jeux de données sont traités ensemble (lignes 5 et 6), les *DMR* ne sont pas ou peu augmentées, ce qui montre bien la cohérence des données entre elles.

Données <sup>a</sup>	T (K)	Nb pts	$\ln y_2 = Ct_1^{51} + Ct_2^{51} \rho_{r,1}$			$\ln y_2 = Ct_1^{58} + Ct_2^{58} \ln \rho_{r,1}$		
			$Ct_1^{51}$	$Ct_2^{51}$	<i>DMR</i> (%)	$Ct_1^{58}$	$Ct_2^{58}$	<i>DMR</i> (%)
1	308,15	10	-6,20	1,11	8,7	-5,07	1,52	4,1
1	318,15	7	-6,06	1,36	13,0	-4,73	1,89	8,4
2	308,15	16	-6,04	1,04	4,6	-5,01	1,42	3,1
2	318,15	12	-6,42	1,57	13,6	-4,89	2,18	7,6
1, 2	308,15	26	-6,08	1,05	6,7	-5,02	1,45	3,3
1, 2	318,15	19	-6,34	1,52	13,4	-4,85	2,11	8,4

<sup>a</sup> 1 : ce travail; 2 : TSEKHANSKAYA *et al.* [1964]

Tableau 3.5. Corrélation de la solubilité du naphtalène dans le CO<sub>2</sub> :  $\ln y_2$  en fonction de  $\rho_{r,1}$

La corrélation suivante appliquée aux données expérimentales est la relation ( 1.68 ), proposée par MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [1999] :

$$T \ln E = Ct_1^{68} + Ct_2^{68} \rho_1$$

$E$  est le facteur d'augmentation, défini par la relation ( 1.1 ) :

$$E = \frac{y_2 P}{P_2^{sat}}$$

La pression de sublimation du naphthalène est calculée par la relation ( 1.70 ), du type Clausius-Clapeyron :

$$\ln P_2^{sat} = Ct_1^{70} - \frac{Ct_2^{70}}{T}$$

Les coefficients  $Ct_1^{70}$  et  $Ct_2^{70}$  sont obtenus par la régression de données disponibles dans la littérature [LIDE, 1997-1998]. Les valeurs calculées sont finalement : 35 Pa à 308,15 K et 126 Pa à 318,15 K. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.6.

Données <sup>a</sup>	T (K)	Nb pts	$T \ln E = Ct_1^{68} + Ct_2^{68} \rho_1$			$T \ln y_2 P = Ct_1^{71} + Ct_2^{71} \rho_1 + Ct_3^{71} T$			
			$Ct_1^{68} / 10^3$	$Ct_2^{68}$	$DMR$ (%)	$Ct_1^{71} / 10^3$	$Ct_2^{71}$	$Ct_3^{71}$	$DMR$ (%)
1	308,15	10	1,57	1,43	4,3				
1	318,15	7	1,32	1,64	4,9				
1	Toutes	17	1,39	1,61	14,6	-8,01	1,54	36,67	5,7
2	308,15	16	1,59	1,41	10,2				
2	318,15	12	1,21	1,78	5,2				
2	Toutes	28	1,35	1,66	18,6	-7,15	1,57	33,82	9,9
1, 2	308,15	26	1,58	1,42	7,9				
1, 2	318,15	19	1,23	1,75	6,1				

<sup>a</sup> 1 : ce travail; 2 : TSEKHANSKAYA *et al.* [1964]

Tableau 3.6. Corrélation de la solubilité du naphthalène dans le CO<sub>2</sub> :  $T \ln E$  et  $T \ln y_2 P$  en fonction de  $\rho_1$

Lorsque les isothermes expérimentales sont corrélées indépendamment (lignes 1 et 2), la représentation est bonne ( $DMR$  inférieure à 5 %). Les coefficients obtenus pour les données de TSEKHANSKAYA *et al.* [1964] sont proches de ceux de nos données, avec une  $DMR$  plus élevée à 318,15 K (lignes 4 et 5). Par conséquent, les corrélations prenant en compte les deux

sources de données pour une même température n'entraînent pratiquement pas d'augmentation de la *DMR*, ce qui montre l'accord des données entre elles (lignes 7 et 8).

Cependant, l'avantage de cette expression par rapport aux précédentes est dans le fait qu'elle prend en compte la température. Il est donc possible de traiter les données avec une seule relation pour différentes températures. Dans ce cas, la précision de la représentation des données expérimentales est nettement diminuée (ligne 3, *DMR* d'environ 14,5 %). Ceci est illustré sur la Figure 3.4, sur laquelle il apparaît que les données pour différentes températures ne se regroupent pas sur une même droite, comme le suggère pourtant l'équation ( 1.68 ). Ceci est probablement dû à une représentation inexacte de la dépendance en température de la pression de sublimation par l'équation ( 1.70 ).

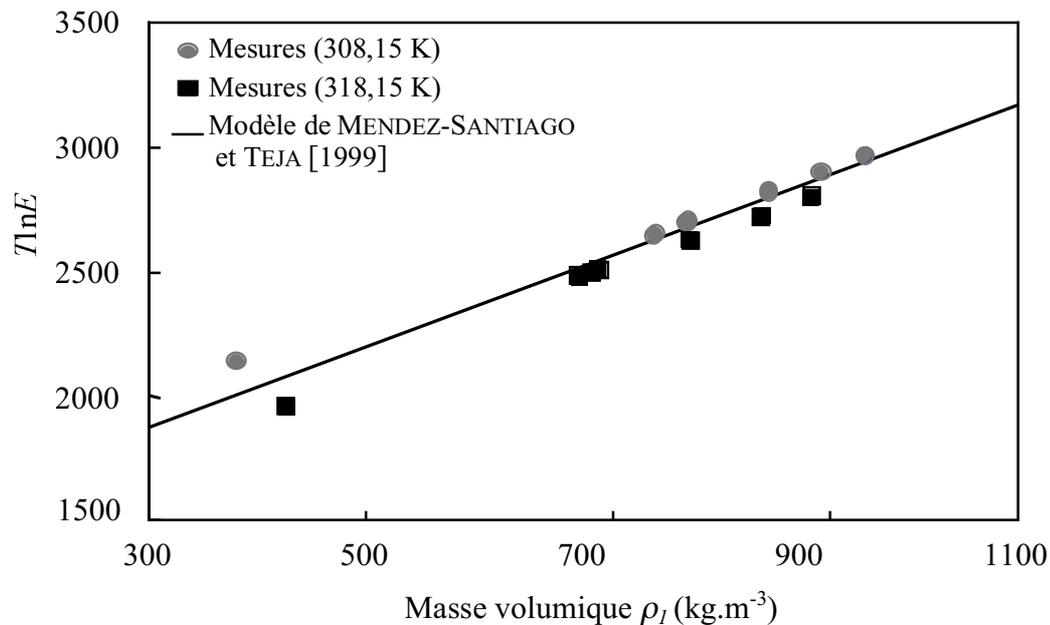


Figure 3.4. Solubilité du naphthalène dans le  $\text{CO}_2$  :  $T \ln E$  en fonction de  $\rho_l$

C'est pourquoi nous appliquons aux données expérimentales l'expression ( 1.71 ), équivalente à l'équation ( 1.68 ), prenant en compte le fait que cette pression de sublimation n'est pas connue en introduisant un terme supplémentaire, linéaire en température [MENDEZ-SANTIAGO et TEJA, 1999] :

$$T \ln y_2 P = Ct_1^{71} + Ct_2^{71} \rho_1 + Ct_3^{71} T$$

Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.6. La représentation des données avec cette expression est nettement améliorée (ligne 3, *DMR* inférieure à 6 %), ce qui montre que les valeurs de la pression de sublimation utilisées n'étaient pas correctes. Dans le diagramme représentant  $T \ln y_2 P - Ct_3^{71} T$  en fonction de  $\rho_1$ , les données pour les différentes températures se rassemblent sur une seule et même droite (Figure 3.5). L'expression précédente peut donc s'écrire de la manière suivante :

$$T \ln y_2 P = f(T, P) = Ct_1^{71} + Ct_2^{71} \rho_1^{EoS}(T, P) + Ct_3^{71} T \quad (3.5)$$

Cette expression permet la prédiction de la solubilité à d'autres conditions expérimentales, en fournissant une relation entre  $y_2$ ,  $P$  et  $T$  avec, pour un gaz et un solide donnés, des valeurs constantes de  $Ct_1^{71}$ ,  $Ct_2^{71}$  et  $Ct_3^{71}$ . Des données calculées pour d'autres températures seraient sur la même droite que les données expérimentales sur la Figure 3.5.

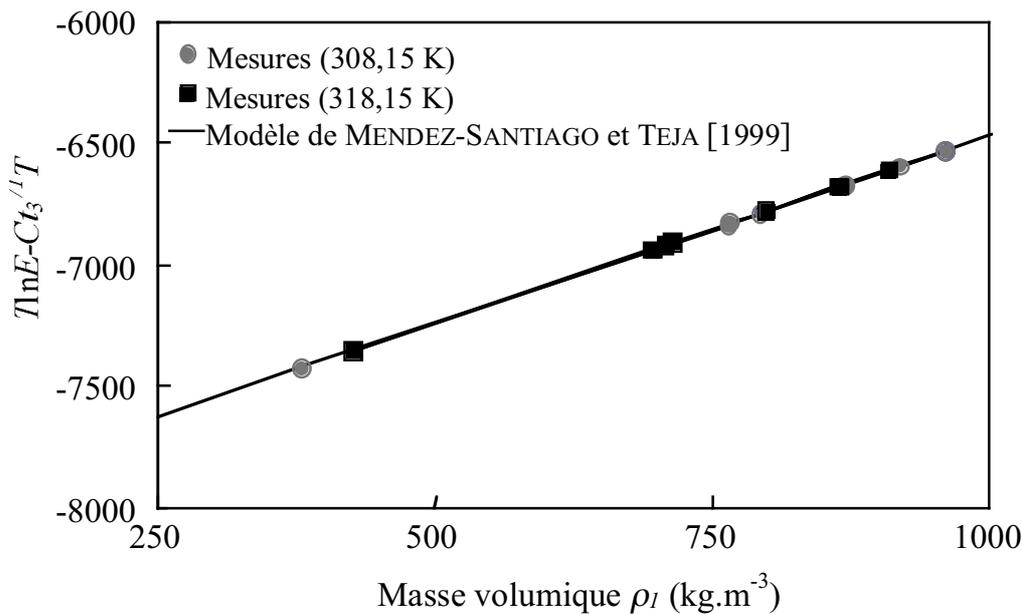


Figure 3.5. Solubilité du naphthalène dans le CO<sub>2</sub> :  $T \ln y_2 P$  en fonction de  $\rho_1$

La dernière corrélation utilisée est la relation ( 1.101 ), proposée par CHRASTIL [1982] :

$$\ln(C_2) = k \ln(\rho_1) + \frac{i}{T} + j$$

Cette relation n'utilise pas la solubilité  $y_2$ , mais la concentration du soluté dans la phase supercritique  $C_2$ , dont les valeurs sont présentées dans le Tableau 3.7.

Les résultats pour l'utilisation de cette expression sont présentés dans le Tableau 1.7, avec l'expression de la *DMR* qui devient :

$$DMR = (1/n) \sum_{i=1}^n |(C_{2,cal} - C_{2,exp})/C_{2,exp}| \times 100 \quad (3.6)$$

avec  $n$  le nombre de points expérimentaux,  $C_{2,cal}$  la solubilité calculée par le modèle et  $C_{2,exp}$  la solubilité expérimentale.

Données <sup>a</sup>	T (K)	Nb pts	$\ln(C_2) = k \ln(\rho_1) + \frac{i}{T} + j$			
			$k$	$i/10^3$	$j$	<i>DMR</i> (%)
1	308,15	10	2,49	-6,78	8,84	4,1
1	318,15	7	2,84	-3,54	-3,86	8,3
1	Toutes	17	2,61	-4,78	1,53	6,4
2	308,15	16	2,40	-6,11	7,28	3,0
2	318,15	12	3,12	-2,50	-8,99	7,2
2	Toutes	28	2,69	-3,51	-3,10	8,4
1, 2	308,15	26	2,42	-1,69	-7,24	3,3
1, 2	318,15	19	3,05	-2,23	-9,40	8,4

<sup>a</sup> 1 : ce travail; 2 : TSEKHANSKAYA *et al.* [1964]

Tableau 3.7. Corrélation de la solubilité du naphthalène dans le CO<sub>2</sub> :  $\ln C_2$  en fonction de  $\ln \rho_1$

Les *DMR* pour chaque isotherme des données expérimentales (lignes 1 et 2), ainsi que celle de TSEKHANSKAYA *et al.* [1964] (ligne 4 et 5), restent inférieures à 8,5 %. Les lignes 7 et 8 permettent de vérifier une fois encore l'accord des données entre elles. La constante d'association  $k$  montre une légère dépendance en température pour les données de TSEKHANSKAYA *et al.* [1964] (variation de 2,40 à 308,15 K jusqu'à 3,12 à 318,15 K). Ceci se traduit par l'augmentation de la *DMR* lorsque les données des deux isothermes sont traitées ensemble (ligne 6).

À l'inverse, la dépendance de  $k$  avec la température n'est pas significative pour nos valeurs expérimentales, et la *DMR* reste pratiquement constante quand les données expérimentales à différentes températures sont traitées ensemble (ligne 3). Finalement, une valeur de 2,6 pour la constante d'association  $k$  est obtenue. Cette conclusion est en accord avec celle de CHRASTIL [1982], qui a obtenu des droites parallèles en traçant  $\ln C_2$  en fonction

de  $\ln \rho_l$ . Ces droites parallèles sont présentées pour nos données sur la Figure 3.6. Il est à noter que toutes les données se rassemblent sur une seule et même droite si  $\ln(C_2) - i/T$  est représenté au lieu de  $\ln(C_2)$ .

Des études ont été menées sur la structure moléculaire du dioxyde de carbone saturé par le naphthalène. Par exemple, BENMORE et TOMBERLI [2000] ont utilisé récemment une méthode basée sur la diffraction de neutron pour étudier ce système à 20,6 MPa et 302 K. Ils ont ainsi observé la formation de complexes de solvation, avec 8 molécules de  $\text{CO}_2$  autour d'une molécule de naphthalène. Ces 8 molécules interagissent avec les atomes d'hydrogène et sont orientées perpendiculairement au plan de la molécule de naphthalène en formant un anneau. Cependant, il est précisé que, avec l'ajout de molécules de  $\text{CO}_2$  supplémentaires, cet arrangement devient aléatoire. Le modèle de CHRASTIL [1982] aboutit à une valeur inférieure de 2,6 mais qui, comme le souligne l'auteur, représente un nombre d'équilibre moyen.

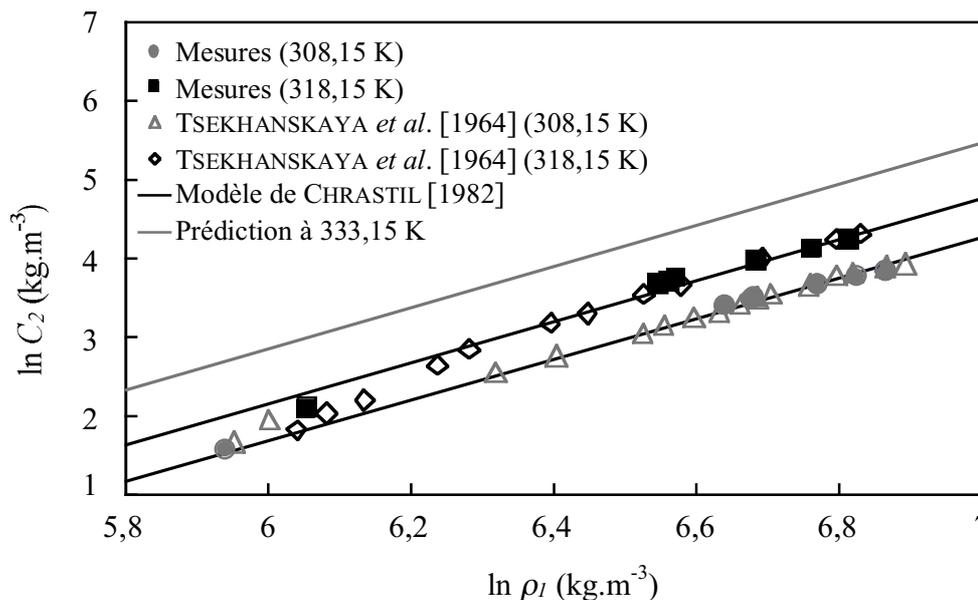


Figure 3.6. Solubilité du naphthalène dans le  $\text{CO}_2$  :  $\ln C_2$  en fonction de  $\rho_l$

La relation de Chrastil peut être écrite :

$$\ln(C_2) = f(T, P) = k \ln[\rho_l^{EoS}(T, P)] + \frac{i}{T} + j \quad (3.7)$$

Cette relation entre  $C_2$ ,  $P$  et  $T$  peut être utilisée pour prédire la concentration de naphthalène dans d'autres conditions expérimentales. Un exemple à 333,15 K est tracé sur la Figure 3.6.

La figure suivante montre la prédiction de la solubilité à 333,55 K en utilisant les expressions ( 3.5 ) et ( 3.7 ), avec les coefficients des troisièmes lignes respectivement du Tableau 3.6 et du Tableau 3.7. Les expressions de MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [1999] et de CHRASTIL [1982] donnent un résultat équivalent, mais la comparaison avec les données de MCHUGH et PAULAITIS [1980] montre que les deux expressions sous-estiment les données de solubilité mesurées. Ceci est probablement dû à une mauvaise représentation de l'influence de la température, dont le coefficient correspondant est déterminé à partir des données de seulement deux températures différentes.

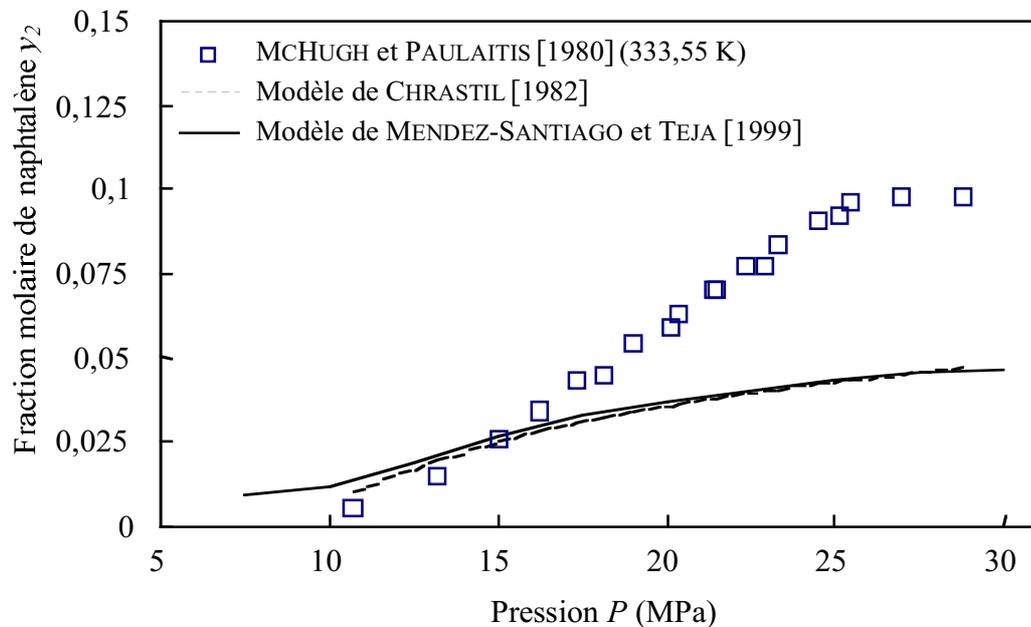


Figure 3.7. Prédiction de la solubilité du naphthalène à 333,55 K et comparaison avec les mesures de MCHUGH et PAULAITIS [1980]

### 3.2. Solubilité du solide pharmaceutique XPF

Dans le paragraphe précédent, nous avons montré que l'appareillage mis au point fournit des résultats fiables et précis et que nous pouvons l'utiliser en confiance pour l'étude de solides dont la solubilité n'est pas connue. Le premier solide sur lequel s'est portée notre attention est le XPF (Tableau 3.8).

Dans un premier temps, plusieurs mesures sont réalisées dans les mêmes conditions afin de vérifier certains paramètres, comme la reproductibilité ou le bon choix du débit. Ensuite, l'étude de la solubilité proprement dite peut être débutée. La solubilité est d'abord mesurée dans le dioxyde de carbone pur en fonction de la température et de la pression. Ensuite, une étude avec l'ajout de cosolvants est menée.

Pour le traitement de tous ces nouveaux résultats, les corrélations semi-empiriques déjà utilisées dans le cas du naphthalène sont appliquées à ce solide.

#### 3.2.1. Analyse du solvant de récupération

Pour l'étude de la solubilité du XPF dans le CO<sub>2</sub> pur, le liquide de récupération du piège est une solution d'éthanol. Deux cosolvants seront utilisés : l'éthanol (EtOH) et le diméthylsulfoxyde (DMSO) (Tableau 3.8). Avec l'éthanol comme cosolvant, la solution de récupération reste de l'éthanol. Avec le DMSO, elle devient une solution à majorité d'éthanol, ayant accumulé au cours de l'expérience du DMSO. Dans tous les cas, la proportion finale de DMSO reste inférieure à 5 %. Le DMSO étant totalement miscible avec l'éthanol, le dosage de la quantité de XPF peut se faire avec la même méthode.

Composé	Origine	Pureté	M (g.mol <sup>-1</sup> )	T <sub>C</sub> (K)	P <sub>C</sub> (MPa)
Ethanol	DDA	99,5 %	46	516,2 <sup>a</sup>	6,38 <sup>a</sup>
Diméthylsulfoxyde	Aldrich	99 %	78	720,0 <sup>a</sup>	5,70 <sup>a</sup>
XPF	-	-	470	1483,7 <sup>b</sup>	0,97 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> KORDIKOWSKI *et al.* [1995]; <sup>b</sup> estimée par la méthode de Joback [REID *et al.*, 1987]

Tableau 3.8. Origine, pureté, masse molaire et propriétés critiques des solvants et du XPF

Les échantillons prélevés dans le piège sont analysés à l'aide d'un chromatographe en phase liquide (Merck). Des volumes de 20  $\mu\text{l}$  sont injectés à l'aide d'une vanne d'injection. La phase mobile est composée de 82 % d'acétonitrile et 18 % d'eau déminéralisée. Son débit est de 1  $\text{ml}\cdot\text{mn}^{-1}$  (mode isocratique sur 25 mn d'acquisition). La colonne est une colonne Lichrospher (Merck, modèle 60RP select B 25 $\times$ 0,4 cm, diamètre intérieur 5 $\mu\text{m}$ ). Le détecteur est un détecteur UV (longueur d'onde de 220 nm). Les analyses sont réalisées dans le service analytique de l'usine « Plantes & Industries » de Gaillac. L'incertitude sur la concentration de XPF dans la solution est :

$$\frac{\Delta C_{2,L}}{C_{2,L}} = 2 \% \quad (3.8)$$

### 3.2.2. Reproductibilité et choix du débit

Les premières mesures ont toutes été réalisées à la même pression, 20 MPa, et la même température, 318,15 K, pour des durées d'expériences différentes. Nous pouvons donc tracer la courbe de la masse de XPF retrouvée dans le piège en fonction du volume de  $\text{CO}_2$  correspondant mesuré par les gazomètres (Figure 3.8).

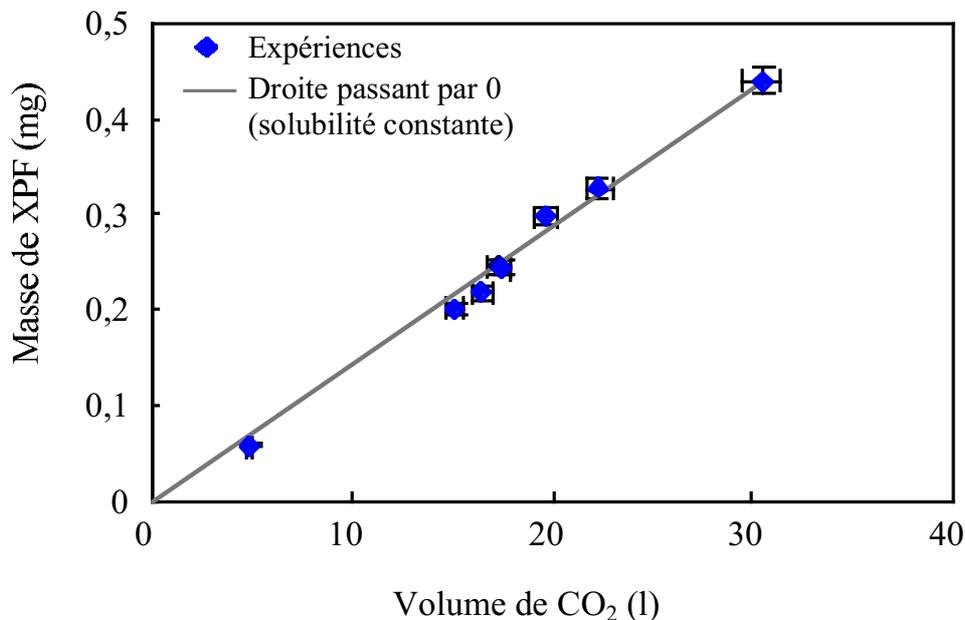


Figure 3.8. Masse de XPF récupérée dans le piège en fonction du volume de  $\text{CO}_2$

Les points représentant les différentes expériences s'alignent pratiquement sur une même droite passant par l'origine. La solubilité est donc constante, égale à la pente de la droite (0,014 mg de XPF/l de CO<sub>2</sub>), ce qui prouve la fiabilité des mesures. Cependant, la proximité des points par rapport à la droite s'améliore quand le volume de CO<sub>2</sub> augmente. Les mesures seront donc toujours réalisées pour des volumes passés de CO<sub>2</sub> supérieurs à 20 l.

La figure suivante montre la variation de la solubilité en fonction du débit de CO<sub>2</sub> sous pression (Figure 3.9). Dans la gamme étudiée, nous trouvons que la mesure de solubilité n'est plus fiable à partir d'un débit de 2 cm<sup>3</sup>.mn<sup>-1</sup>. En fait, la régulation de la pression n'est plus parfaitement assurée pour un débit de CO<sub>2</sub> sous pression supérieur ou égal à 2 cm<sup>3</sup>.mn<sup>-1</sup>. Aussi, afin d'assurer la saturation et également une bonne régulation de la pression, la valeur du débit a été fixée à 1 cm<sup>3</sup>.mn<sup>-1</sup>. Une durée d'expérience dans une plage de 30 à 45 mn permet d'avoir une bonne précision sur l'analyse du solvant de récupération.

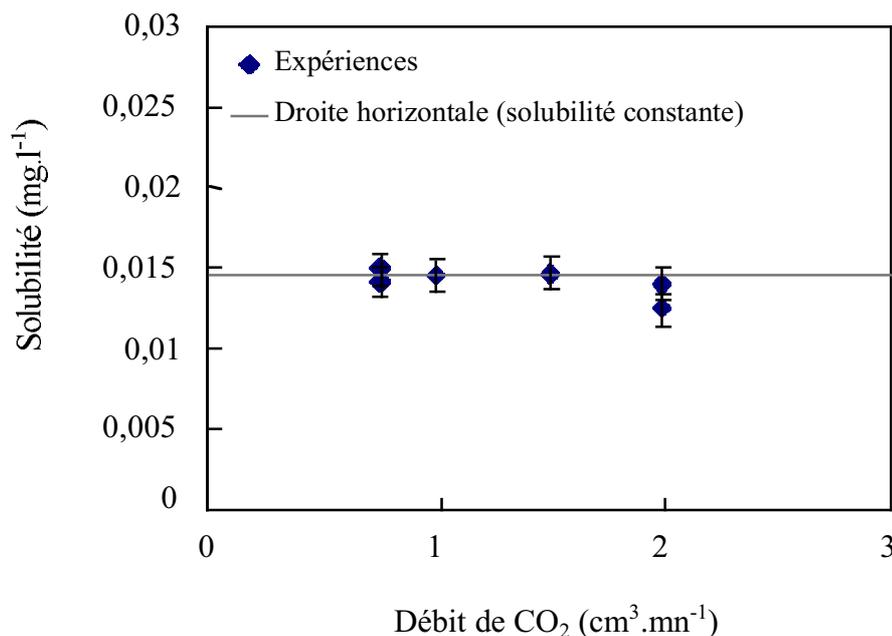


Figure 3.9. Solubilité du XPF en fonction du débit de CO<sub>2</sub>

Les expressions développées dans le chapitre 2 donnent pour les incertitudes :

$$\frac{\Delta n_1}{n_1} = 1 \% \text{ et } \frac{\Delta n_2}{n_2} = 2,5 \% , \text{ d'où } \frac{\Delta y_2}{y_2} \leq 6 \% \quad (3.9)$$

### 3.2.3. Solubilité dans le CO<sub>2</sub> pur

Maintenant que la saturation et la reproductibilité ont été vérifiées, les paramètres  $P$  et  $T$  peuvent être modifiés pour l'étude de la solubilité dans le CO<sub>2</sub> pur. Pour observer leur influence, deux isothermes à 308,15 et 318,15 K sont tracées en fonction de la pression. Les valeurs de la solubilité obtenues sont présentées dans le Tableau 3.9 et tracées sur la Figure 3.10. L'effet de la pression sur la solubilité est comme attendu, la solubilité augmentant avec la pression pour les deux températures étudiées.

Comme nous l'avons vu au paragraphe 1.3.1., la pression de croisement est due à la compétition de deux effets, celui de la température et celui de la pression de vapeur. Elle sépare deux domaines dans lesquels la température a un effet opposé sur la solubilité. Dans le cas du XPF, la présence d'une pression de croisement est difficile à déterminer. Elle se situerait, de toute façon, à des solubilités pratiquement nulles (à environ 100 bars). Il est donc possible de considérer que, dans le domaine d'intérêt, la solubilité augmente avec la température.

$T=308,15\text{ K}$			$T=318,15\text{ K}$		
$P$ (MPa)	$\rho_l$ (kg.m <sup>-3</sup> ) <sup>a</sup>	$10^7 y_2$	$P$ (MPa)	$\rho_l$ (kg.m <sup>-3</sup> ) <sup>a</sup>	$10^7 y_2$
9,86	644	0,68	9,33	375	0,14
10,35	667	0,74	9,92	447	0,27
12,56	738	1,39	10,79	528	0,78
15,35	796	2,35	12,01	601	1,17
19,85	860	4,23	14,86	698	3,50
22,28	887	4,96	15,08	704	3,59
25,41	916	5,64	19,59	790	6,83
27,46	933	5,71	20,20	799	7,38
29,73	950	6,44	25,30	861	10,79
			25,55	863	11,18
			30,19	905	15,67

<sup>a</sup> La masse volumique est calculée en utilisant l'EoS de PENG-ROBINSON [1976]

Tableau 3.9. Solubilité du XPF dans le CO<sub>2</sub> pur à 308,15 et 318,15 K

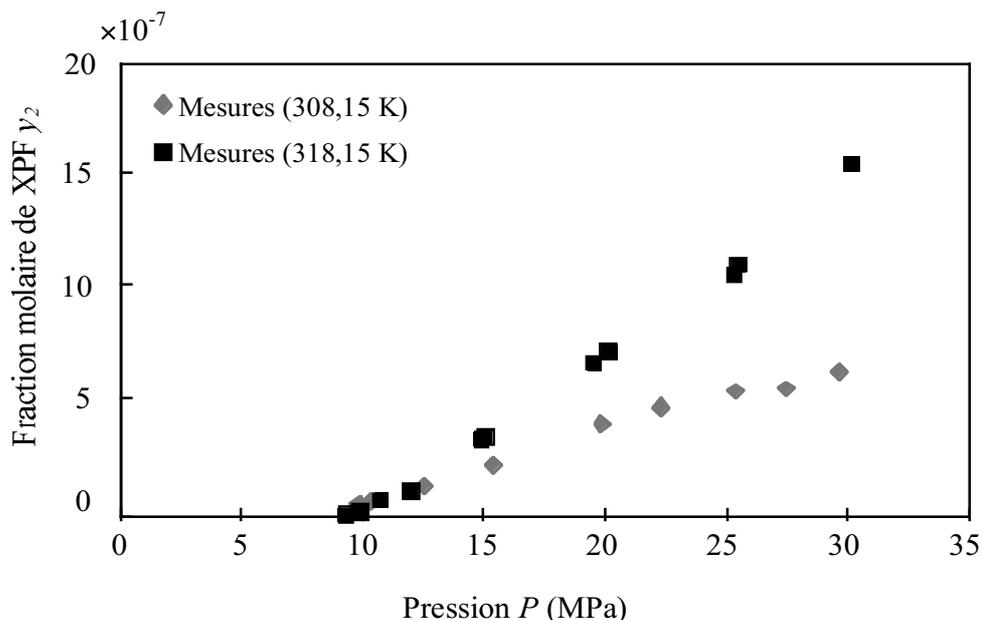


Figure 3.10. Solubilité du XPF dans le CO<sub>2</sub> en fonction de la pression à 308,15 et 318,15 K

Les différentes expressions appliquées au naphthalène sont appliquées aux données obtenues pour le XPF.

Dans le Tableau 3.9 sont reportées les masses volumiques de la phase supercritique dans les conditions expérimentales, calculées en utilisant l'EoS de PENG-ROBINSON [1976]. De la même façon que pour le naphthalène, la solubilité étant dans ce cas nettement plus faible, l'influence sur la masse volumique du solide présent dans la phase saturée a été négligée.

Dans un premier temps, les deux relations reliant la solubilité  $y_2$  et la masse volumique réduite  $\rho_{r1}$  sont comparées (Tableau 3.10). Pour ce solide, c'est également la relation exprimant  $\ln y_2$  en fonction de  $\ln \rho_{r1}$  qui représente le mieux les données.

T (K)	Nb pts	$\ln y_2 = Ct_1^{51} + Ct_2^{51} \rho_{r1}$			$\ln y_2 = Ct_1^{58} + Ct_2^{58} \ln \rho_{r1}$		
		$Ct_1^{51}$	$Ct_2^{51}$	DMR (%)	$Ct_1^{58}$	$Ct_2^{58}$	DMR (%)
308,15	9	-21,48	3,62	7,5	-18,50	6,11	6,2
318,15	11	-21,24	4,15	12,2	-17,04	5,44	7,1

DMR =  $(1/n) \sum_{i=1}^n |(y_{2,cal} - y_{2,exp})/y_{2,exp}|_i * 100$

Tableau 3.10. Corrélation de la solubilité du XPF dans le CO<sub>2</sub> :  $\ln y_2$  en fonction de  $\rho_{r1}$ .

Le Tableau 3.11 présente les résultats obtenus pour les relations capables de représenter les différentes isothermes en n'utilisant qu'une seule expression. Dans le cas de la relation proposée par MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [1999], la pression de saturation du XPF n'étant pas connue, la relation ne faisant pas intervenir explicitement le facteur d'augmentation, mais contenant un terme linéaire en température, est utilisée. Les données expérimentales de chaque isotherme sont bien corrélées par les deux différentes relations, avec des *DMR* comprises entre 6 et 7 % (lignes 1 et 2).

<i>T</i> (K)	Nb pts	$T \ln y_2 P = Ct_1^{71} + Ct_2^{71} \rho_1 + Ct_3^{71} T$				$\ln C_2 = k \ln \rho_1 + i/T + j$			
		$Ct_1^{71} / 10^3$	$Ct_2^{71}$	$Ct_3^{71}$	<i>DMR</i> <sup>a</sup> (%)	<i>k</i>	<i>i</i> /10 <sup>3</sup>	<i>j</i>	<i>DMR</i> <sup>b</sup> (%)
308,15	9	-0,43	3,51	-6,38	6,5	7,11	-6,92	-31,26	6,2
318,15	11	-0,17	3,53	-5,37	6,2	6,44	-7,97	-23,06	7,1
Toutes	20	-16,24	3,53	44,87	6,4	6,55	-10,89	-14,62	7,7

<sup>a</sup>  $DMR = (1/n) \sum_{i=1}^n |(y_{2,cal} - y_{2,exp})/y_{2,exp}|_i \times 100$   
<sup>b</sup>  $DMR = (1/n) \sum_{i=1}^n |(C_{2,cal} - C_{2,exp})/C_{2,exp}|_i \times 100$

Tableau 3.11. Corrélations de la solubilité du XPF dans le CO<sub>2</sub> :  $T \ln y_2 P$  et  $\ln C_2$  en fonction de  $\rho_1$

Lorsque les données à différentes températures sont traitées ensemble, la *DMR* est peu ou pas augmentée (ligne 3). Selon le choix de la représentation, des droites parallèles ou une seule et même droite sont obtenues pour toutes les données (Figure 3.11 et Figure 3.12). La constante d'association *k* du modèle de CHRASTIL [1982] est pratiquement indépendante de la température sur le domaine étudié. Il y aurait donc une distribution moyenne de 6,55 molécules de CO<sub>2</sub> mises en jeu dans la formation des complexes de solvation pour une molécule de XPF.

Les deux expressions précédentes fournissent des relations, respectivement entre  $y_2$ ,  $P$ ,  $T$  et  $C_2$ ,  $P$ ,  $T$  avec, pour le CO<sub>2</sub> et ce solide, des paramètres constants. La solubilité peut maintenant être calculée pour d'autres températures, avec par exemple l'isotherme à 333,15 K (Figure 3.12). Sur la Figure 3.11, ces nouvelles données se trouvent sur la droite représentant le modèle. Les figures suivantes permettent la visualisation de la très bonne représentation des données expérimentales de solubilité en fonction de la pression (Figure 3.13) et de la masse volumique (Figure 3.14). Nous pouvons également constater que les prédictions de

l'isotherme à 333,15 K par les deux modèles sont très proches (moins de 10 % au-dessus de 15 MPa).

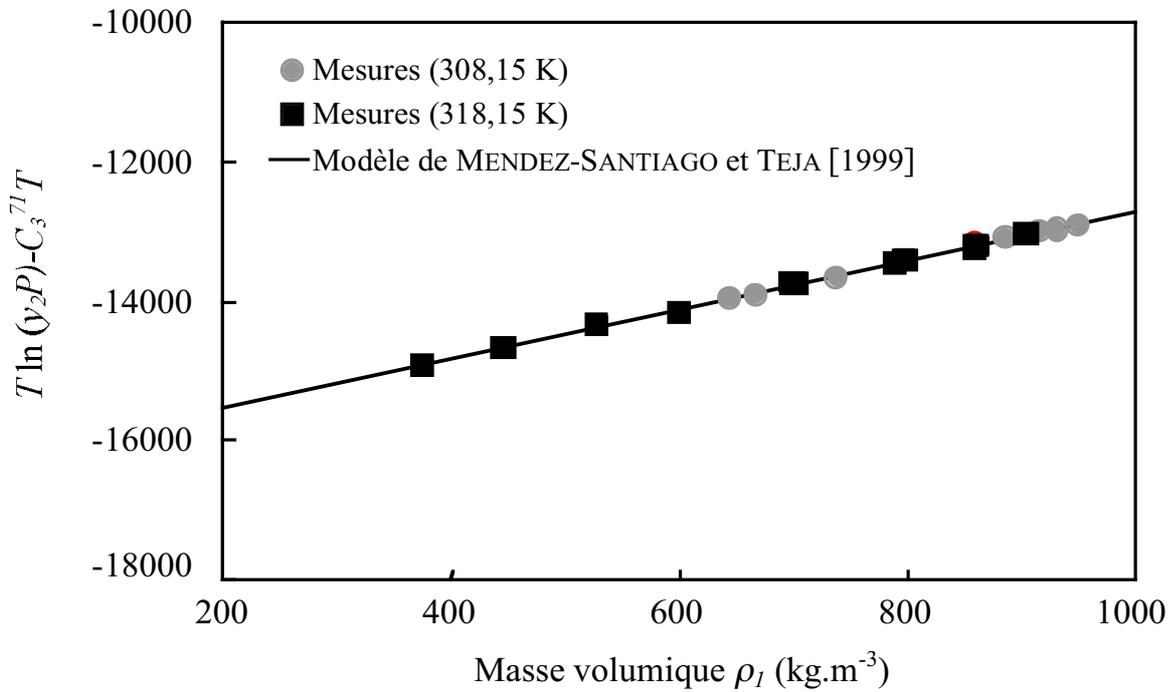


Figure 3.11. Solubilité du XPF dans le  $\text{CO}_2$  :  $T \ln y_2 P$  en fonction de  $\rho_l$

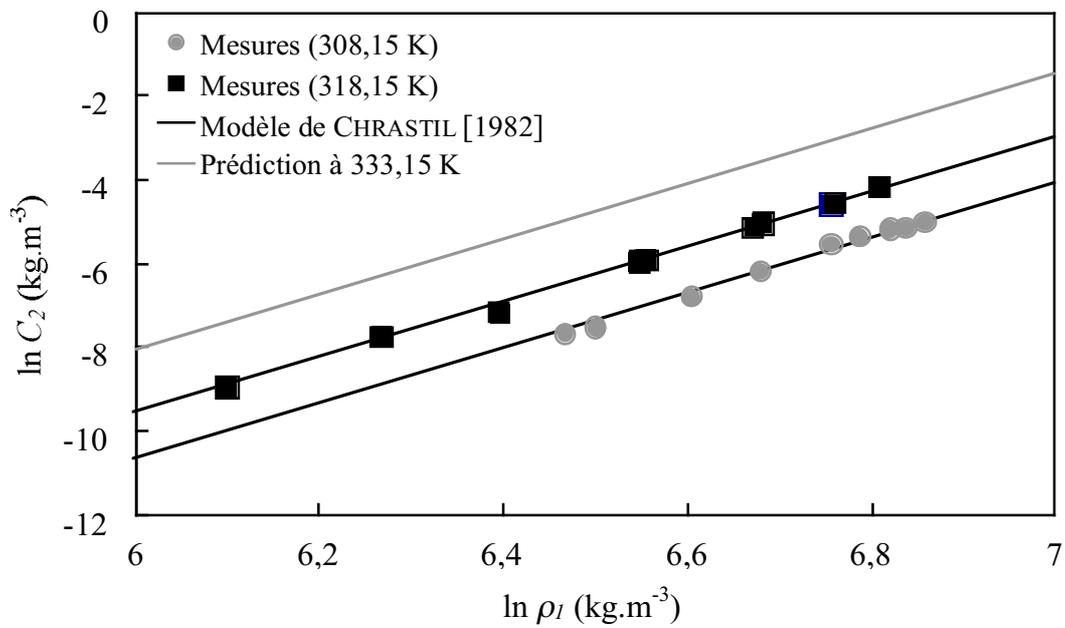


Figure 3.12. Solubilité du XPF dans le  $\text{CO}_2$  :  $\ln C_2$  en fonction de  $\ln \rho_l$

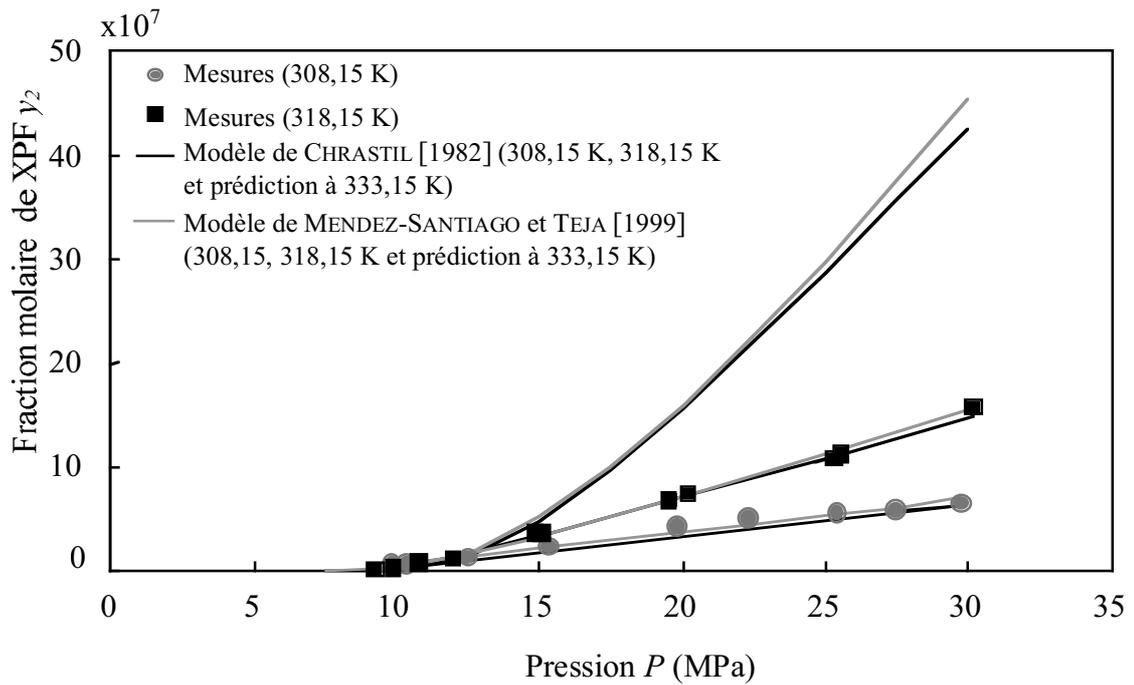


Figure 3.13. Solubilité du XPF dans le CO<sub>2</sub> en fonction de la pression : mesures et modélisation

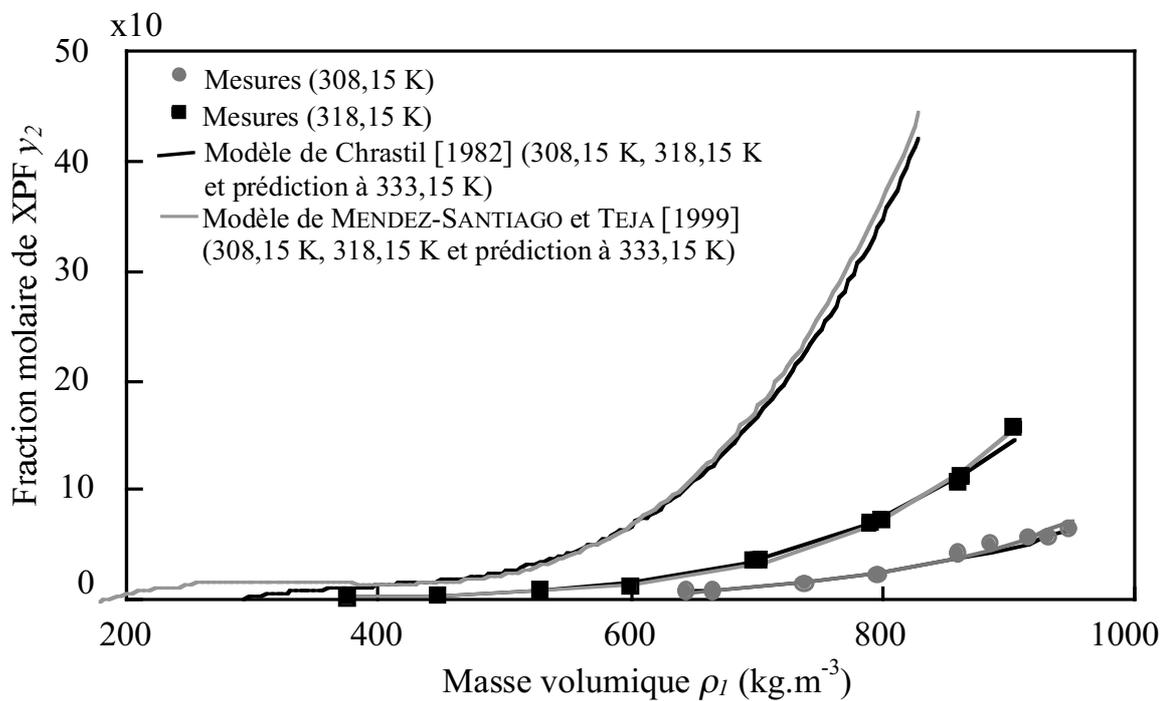


Figure 3.14. Solubilité du XPF dans le CO<sub>2</sub> en fonction de la masse volumique : mesures et modélisation

### 3.2.4. Ajout de cosolvants

La présence d'un troisième composé a parfois un effet très important sur la solubilité (comme indiqué dans le paragraphe 1.3.3.). Il est donc important d'étudier l'effet de cosolvants, qui sont d'ailleurs souvent utilisés dans les applications supercritiques.

Le choix d'un cosolvant dépend de sa disponibilité, de sa toxicité, de ses caractéristiques physico-chimiques et de sa miscibilité avec le CO<sub>2</sub>. Une première étude des candidats potentiels nous a orienté vers l'utilisation de l'éthanol et du DMSO, qui sont en particulier deux des meilleurs solvants du XPF (Tableau 3.8). Ce sont également des solvants fréquemment utilisés pour la génération de particules [SUBRAMANIAM *et al.*, 1997].

#### 3.2.4.1. Résultats expérimentaux

Deux types de mesures ont été réalisées. Le premier vise l'étude de l'effet de la pression sur la solubilité  $y_2$  du solide, à température  $T$  et fraction molaire de cosolvant  $y_3$  constantes. Les données de solubilité mesurées à 318,15 K pour différentes pressions avec 5 % d'éthanol ou 2 % de DMSO sont présentées dans le Tableau 3.12. Le second type étudie la variation de solubilité  $y_2$  en fonction de la fraction molaire de cosolvant  $y_3$ , à température  $T$  et pression  $P$  constantes. La solubilité du XPF à 318,15 K et 20 MPa a été mesurée pour différentes fractions molaires de cosolvant  $y_3$  (Tableau 3.13).

Afin de mieux visualiser l'augmentation de solubilité provoquée par l'ajout du cosolvant, un « effet cosolvant »  $A_c$  est calculé :

$$A_c(P, T, y_3) = \frac{y_2(P, T, y_3)}{y_2(P, T, y_3 = 0)} \quad (3.10)$$

Il est défini comme le rapport entre la solubilité  $y_2(P, T, y_3)$  dans un mélange avec une fraction molaire de cosolvant  $y_3$ , à une pression  $P$  et une température  $T$  et la solubilité  $y_2(P, T, y_3 = 0)$  dans le CO<sub>2</sub> pur aux mêmes pression et température. Pour le calcul de  $A_c$  en chaque point, la solubilité du XPF dans le CO<sub>2</sub> pur est calculé à l'aide du modèle de CHRASTIL [1982] et des coefficients de la ligne 3 du Tableau 3.11 (Tableau 3.12 et Tableau 3.13).

T=318,15 K							
Ethanol - $y_3=5\%$				DMSO- $y_3=2\%$			
P (MPa)	$\rho_f(\text{kg.m}^{-3})^a$	$10^7 y_2$	Ac	P (MPa)	$\rho_f(\text{kg.m}^{-3})^a$	$10^7 y_2$	Ac
9,80	647,6	11,09	63,5	12,25	704,3	32,84	19,2
9,95	653,5	12,03	53,8	14,97	760,3	72,25	20,0
12,25	720,8	20,43	14,0	17,17	794,2	113,84	21,9
12,27	721,2	20,87	14,2	20,10	830,4	152,34	20,7
14,80	769,9	29,31	9,3	26,76	891,8	282,59	23,0
14,90	771,6	30,98	9,6	29,11	909,2	365,37	26,1
17,45	808,2	48,37	9,6				
22,40	861,9	72,81	8,4				
27,17	901,1	88,20	7,2				
29,69	918,7	90,82	6,4				
30,36	923,1	90,75	6,2				

<sup>a</sup> calculé par l'équation de PENG-ROBINSON [1976] avec les coefficients de KORDIKOWSKI *et al.* [1995]

Tableau 3.12. Solubilité du XPF à 318,15 K et à fraction molaire de cosolvant constante en fonction de la pression

T=318,15 K et P=20 MPa							
Ethanol				DMSO			
$y_3$	$\rho_f(\text{kg.m}^{-3})^a$	$10^7 y_2$	Ac	$y_3$	$\rho_f(\text{kg.m}^{-3})^a$	$10^7 y_2$	Ac
4,0	830,8	34,6	4,8	0,9	813,0	21,0	2,9
7,6	854,5	144,2	19,8	1,3	819,4	51,9	7,1
7,7	855,1	143,1	19,7	2,0	829,3	152,3	20,9
10,2	868,1	285,9	39,3	2,1	830,6	110,7	15,2
16,2	889,5	737,4	101,4	2,6	836,8	299,8	41,2
17,1	891,7	802,7	110,3	2,7	838,0	343,3	47,2
				3,3	844,4	469,0	64,5

<sup>a</sup> calculé par l'équation de PENG-ROBINSON [1976] avec les coefficients de KORDIKOWSKI *et al.* [1995]

Tableau 3.13. Solubilité du XPF à 318,15 K et 20 MPa en fonction de la fraction molaire de cosolvant

Les données de KORDIKOWSKI *et al.* [1995] sont les seules données suffisamment complètes disponibles dans la littérature pour le mélange CO<sub>2</sub>-DMSO. Les auteurs fournissent également des données pour le mélange CO<sub>2</sub>-éthanol. Nous choisissons la même méthode que ces auteurs pour la représentation des mélanges utilisés dans ce travail. Ceci nous permet, d'une part de conserver la même équation d'état que celle utilisée pour le CO<sub>2</sub> pur, et d'autre part d'avoir des coefficients de la même origine pour les deux cosolvants. Les auteurs ont utilisé l'équation d'état de PENG-ROBINSON [1976], avec deux règles de mélange quadratiques pour les coefficients  $a$  et  $b$  :

$$a(T) = \sum_i \sum_j y_i y_j a_{ij}(T) \text{ avec } a_{ij} = \sqrt{a_{ii} a_{jj}} (1 - k_{ij}) \quad (3.11)$$

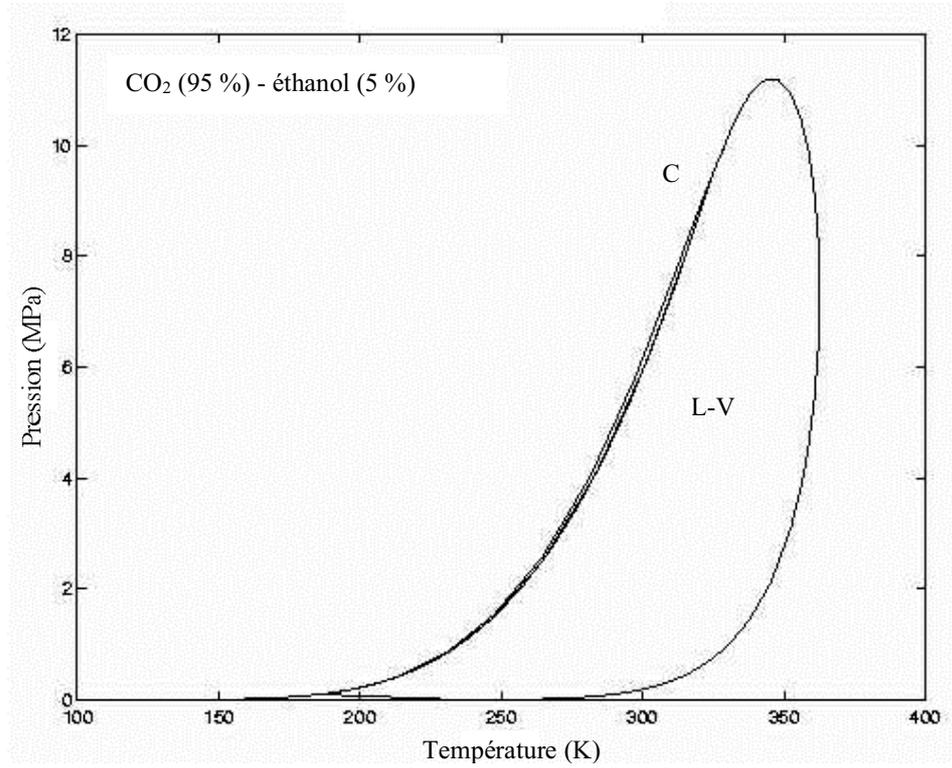
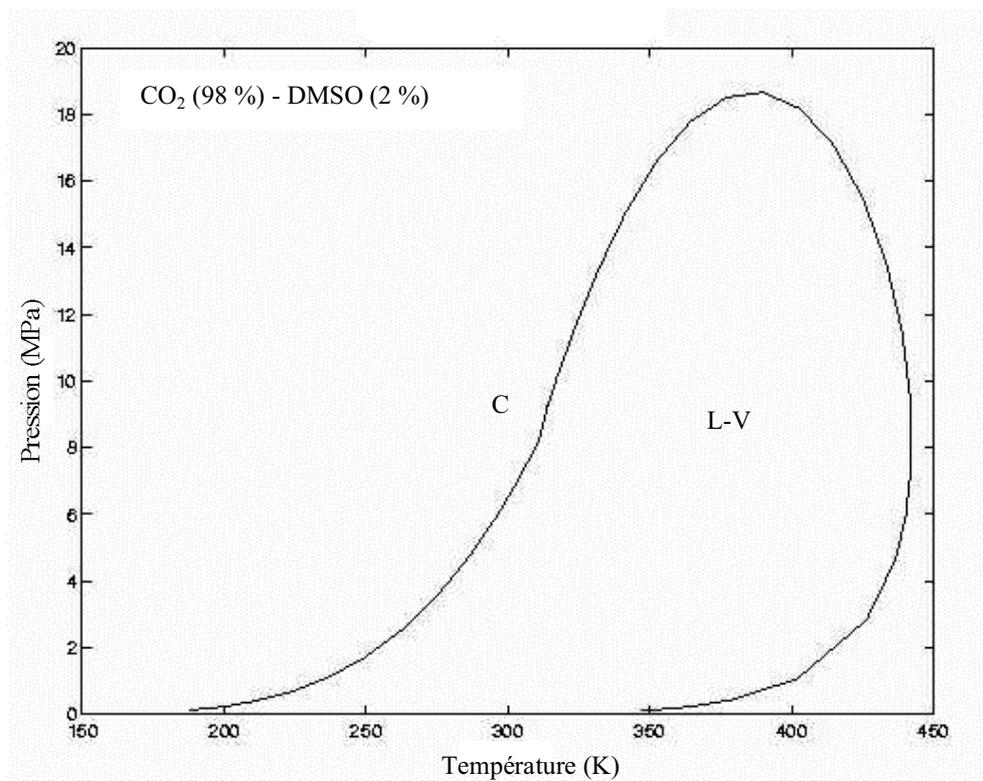
et

$$b(T) = \sum_i \sum_j y_i y_j b_{ij}(T) \text{ avec } b_{ij} = \frac{b_{ii} + b_{jj}}{2} (1 - l_{ij}) \quad (3.12)$$

Les valeurs des deux paramètres,  $k_{ij}$  et  $l_{ij}$ , obtenues après ajustement sur les données expérimentales sont :

- $k_{ij} = 0,089$  et  $l_{ij} = 0,000$  pour le mélange CO<sub>2</sub>-éthanol ;
- $k_{ij} = 0,015$  et  $l_{ij} = -0,025$  pour le mélange CO<sub>2</sub>-DMSO.

Ce choix de deux règles de mélanges quadratiques est justifié par la présence d'un composé polaire dans le mélange binaire. Cependant, il faut remarquer que la valeur nulle pour  $l_{ij}$ , dans le cas de l'éthanol, est équivalente à une règle de mélange linéaire classique pour  $b$ . Cette équation nous permet de vérifier que les mélanges CO<sub>2</sub>-cosolvant sont monophasiques à l'entrée de la cellule d'équilibre dans les conditions opératoires utilisées (Figure 3.15 et Figure 3.16), et également de calculer les masses volumiques de ces mélanges. En faisant l'hypothèse que la faible quantité de XPF solubilisée dans la phase supercritique n'en modifie pas la masse volumique, ces valeurs sont utilisées pour les mélanges ternaires CO<sub>2</sub>-cosolvant-solide (Tableau 3.12 et Tableau 3.13).

Figure 3.15. Diagramme de phases  $P$ - $T$  pour le mélange  $\text{CO}_2$  (95 %) - éthanol (5 %)Figure 3.16. Diagramme de phases  $P$ - $T$  pour le mélange  $\text{CO}_2$  (98 %) - DMSO (2 %)

La solubilité est présentée en fonction de la pression à fraction molaire de cosolvant et température constantes sur la Figure 3.17, et en fonction de la fraction molaire de cosolvant à pression et température constantes sur la Figure 3.19. L'effet cosolvant est présenté en fonction de la pression à fraction molaire de cosolvant et température constantes sur la Figure 3.18, et en fonction de la fraction molaire de cosolvant à pression et température constantes sur la Figure 3.19. Comme on peut le voir sur ces figures, les deux cosolvants provoquent une augmentation de solubilité importante. Cependant, l'augmentation de solubilité par l'ajout d'éthanol, donc l'effet cosolvant, est moins élevée que celle provoquée par l'ajout de DMSO. Par exemple, la solubilité est multipliée par un facteur 10 avec un solvant supercritique composé d'environ 7 % d'éthanol ou 2 % de DMSO, et par un facteur 50 avec environ 10 % d'éthanol et 3 % de DMSO. Cette augmentation de solubilité avec l'utilisation de cosolvant peut être attribuée à trois effets possibles : une augmentation de masse volumique du mélange, la modification du comportement de phases et la présence d'interactions spécifiques entre le soluté et le cosolvant.

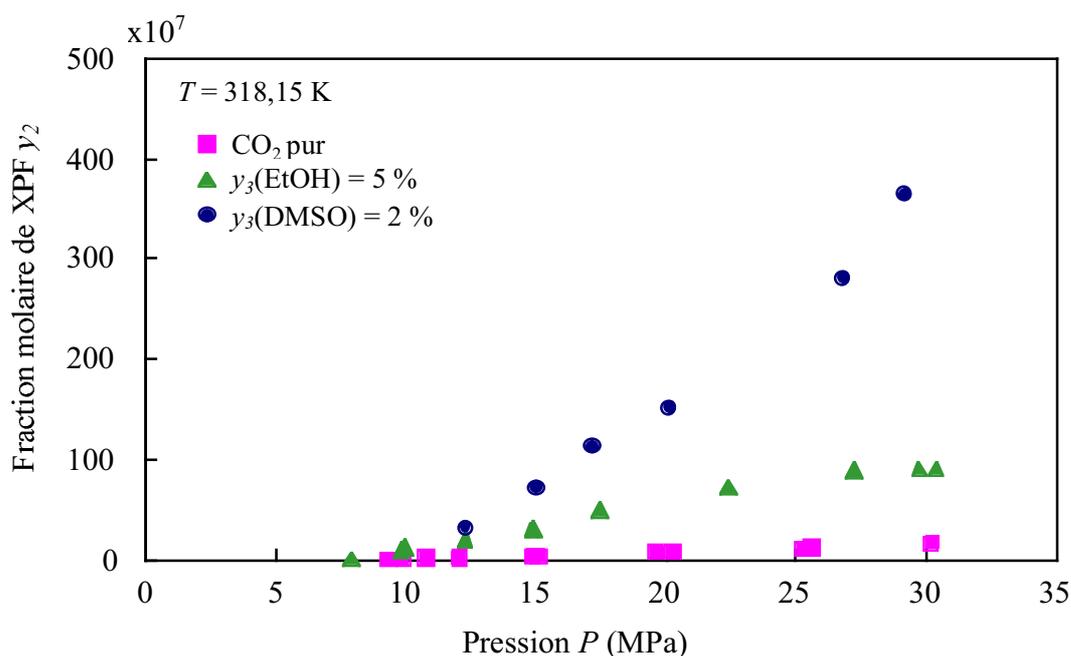


Figure 3.17. Solubilité du XPF à 318,15 K en fonction de la pression dans un mélange CO<sub>2</sub>-cosolvant de composition constante

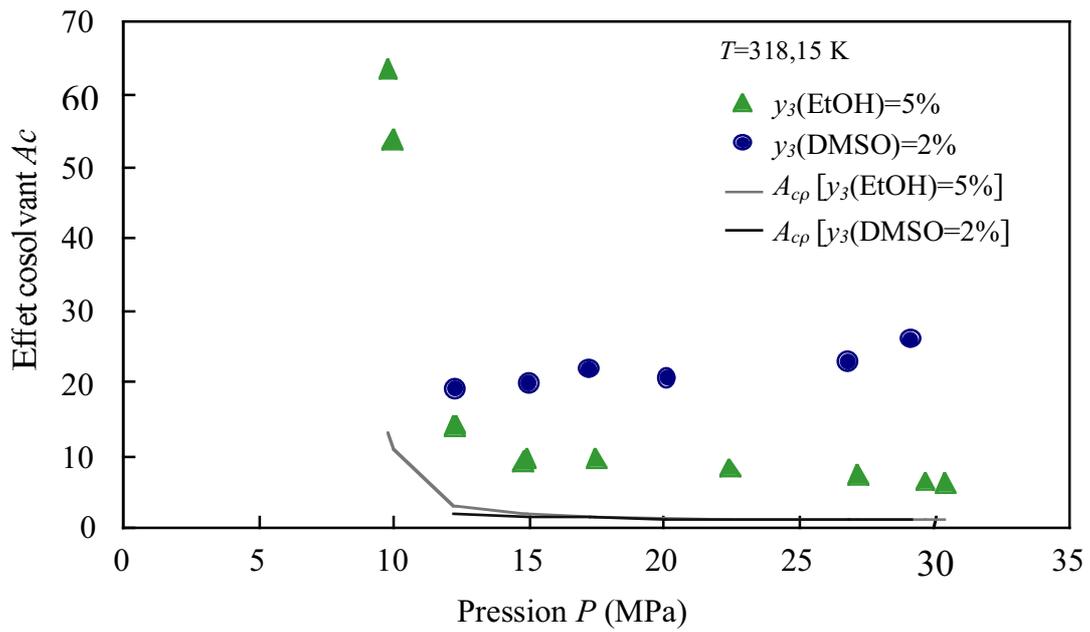


Figure 3.18. Effet cosolvant en fonction de la pression

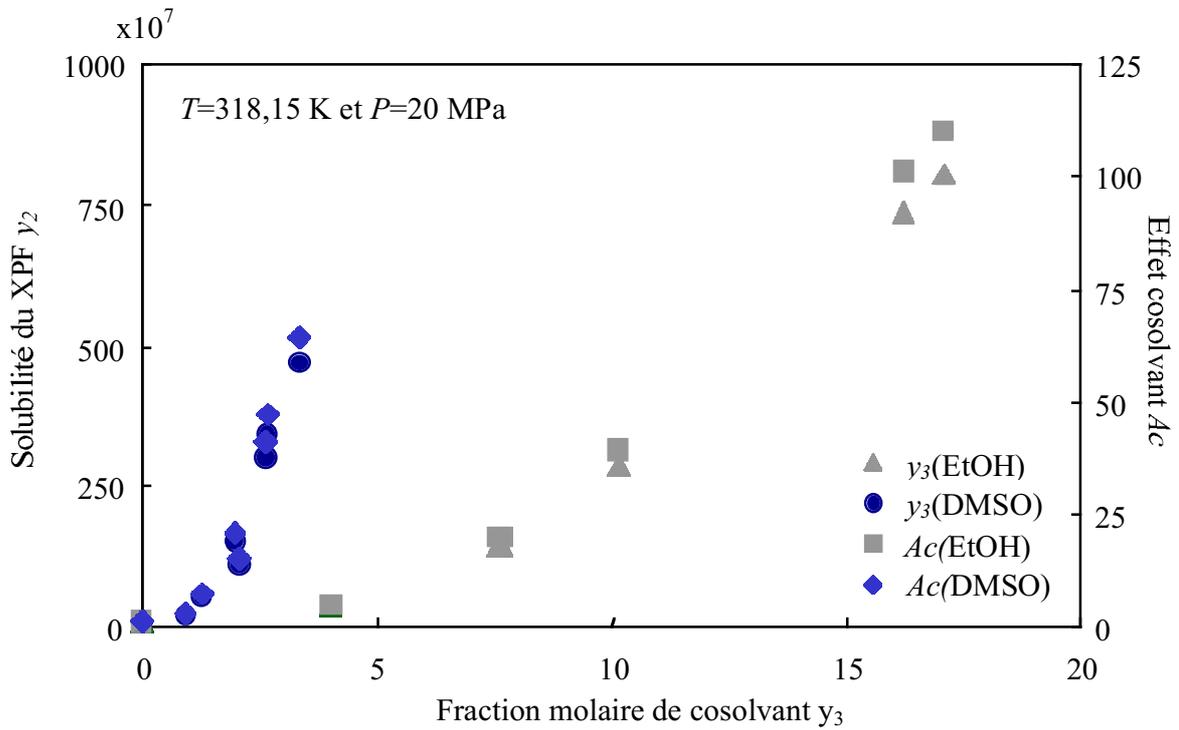


Figure 3.19. Solubilité du XPF et effet cosolvant à 318,15 K et 20 MPa en fonction de la fraction molaire de cosolvant

L'ajout de cosolvant peut diminuer le volume molaire par la présence d'interactions spécifiques entre le solvant et le cosolvant. Par exemple, TASSAING et al. [2000] ont observé de faibles interactions de type acide-base de Lewis entre l'éthanol et le dioxyde de carbone. Cette contribution de la masse volumique est estimée par l'intermédiaire d'un « effet de masse volumique du cosolvant  $A_{C\rho}$  », défini de la manière suivante :

$$A_{C\rho}(P, T, y_3) = \frac{y_2(P, T, \rho_f, y_3 = 0)}{y_2(P, T, \rho_{CO_2}, y_3 = 0)} \quad (3.13)$$

$y_2(P, T, \rho_f, y_3 = 0)$  est la solubilité du XPF dans le  $CO_2$  pur à une pression  $P$  et une température  $T$  mais à la masse volumique du mélange de fraction molaire de cosolvant  $y_3$ .  $y_2(P, T, \rho_{CO_2}, y_3 = 0)$  est la solubilité dans le  $CO_2$  pur à la masse volumique du  $CO_2$  pur aux mêmes pression et température. Ces deux solubilités sont calculées à l'aide du modèle de CHRASTIL [1982], avec les coefficients du  $CO_2$  pur de la ligne 3 du Tableau 3.11. Sur la Figure 3.18, nous pouvons constater que l'augmentation de masse volumique provoquée par le cosolvant joue un rôle mineur dans l'augmentation de la solubilité du XPF.

La présence d'un cosolvant dans le fluide supercritique peut accroître le phénomène de dépression du point de fusion du solide. Cet effet s'accompagne habituellement d'une réduction de la pression de l'UCEP du système, point au voisinage duquel la solubilité augmente très fortement (voir paragraphes 1.2.2.2. et 1.3.3.1.). Malheureusement, la contribution de ce phénomène à l'effet cosolvant est difficile à estimer dans notre cas puisque le diagramme de phases du mélange ternaire n'est pas connu. Cependant, une indication qualitative de l'importance de ce phénomène est fournie par l'examen des isothermes de solubilité : quand les conditions expérimentales sont proches de celles de l'UCEP, la pente des isothermes devient élevée [SAQUING et al., 1998]. La Figure 3.17 nous montre que, quand la pression augmente, la pente de la courbe représentant la solubilité n'atteint pas des valeurs élevées. Nous pouvons donc conclure que l'effet cosolvant observé est le résultat de facteurs plus significatifs que la proximité de l'UCEP.

EKART et al. [1993] ont observé que l'effet cosolvant de l'éthanol pour plusieurs solutés était pratiquement linéaire en fonction de la fraction molaire de cosolvant. Pour nos données, la Figure 3.19 montre que l'effet cosolvant est une fonction non linéaire de la fraction molaire, et qu'il augmente plus rapidement pour les fortes concentrations. Cette différence s'explique

probablement par l'existence d'interactions spécifiques fortes entre le soluté et le cosolvant. Comme l'ont montré d'autres auteurs, il est possible d'expliquer qualitativement l'augmentation de solubilité sur la base des grandeurs physiques caractérisant les cosolvants (voir paragraphe 1.3.3.2.). Dans le Tableau 3.14, le moment dipolaire  $\mu$ , la constante diélectrique  $\varepsilon$  et différents paramètres de solubilité  $\delta$  sont présentés pour les deux cosolvants utilisés. Ces paramètres de solubilité sont également disponibles pour des composés caractéristiques des principaux groupements présents dans le solide. Ceci permet d'identifier les interactions potentielles entre ces groupements et les cosolvants.

Le paramètre de solubilité total,  $\delta_T$ , est la valeur du paramètre standard d'Hildebrand, calculée en divisant l'énergie de vaporisation molaire par le volume molaire du liquide. Les paramètres de solubilité suivants décrivent la dispersion,  $\delta_D$ , l'orientation ou les forces des dipôles permanents,  $\delta_O$ , les forces d'induction,  $\delta_I$ , l'acidité,  $\delta_A$ , et la basicité,  $\delta_B$ . Les forces dispersives ( $\delta_D$ ) sont communes aux interactions de toutes les molécules et sont les seules présentes dans le cas de molécules non polaires. À l'inverse, les molécules possédant un moment dipolaire permanent sont capables d'orienter d'autres dipôles ( $\delta_O$ ) ou d'induire un moment dipolaire dans les molécules environnantes ( $\delta_I$ ). L'acidité ( $\delta_A$ ) et la basicité ( $\delta_B$ ) d'une espèce (au sens de Brönsted) caractérisent sa capacité à se comporter respectivement comme un donneur ou un accepteur de proton pour la formation de liaisons hydrogène.

Composé	$\mu^a$	$\varepsilon^a$	$\delta_T^b$	$\delta_D^b$	$\delta_O^b$	$\delta_I^b$	$\delta_A^b$	$\delta_B^b$
	(D)	( $\text{cm}^3 \times 10^{-25}$ )						
Ethanol	1,7	24,3	26,0	13,6	7,0	1,0	14,1	14,1
DMSO	3,9	48,9	24,6	17,2	12,5	4,3	-	10,6
Acétone			19,6	13,9	10,4	3,1	-	6,1
Phénol			24,8	19,4	4,7	0,8	19,0	4,7
Diéthyl sulfure			17,6	16,8	3,5	0,5	-	5,3
Propylamine			18,2	14,9	3,5	0,4	3,7	11,3

<sup>a</sup> [Reichard, 1971]; <sup>b</sup> [KARGER *et al.*, 1976]

Tableau 3.14. Propriétés des cosolvants utilisés et de composés caractéristiques des groupements présents dans le XPF

Comme on peut le voir dans le Tableau 3.14, l'éthanol est polaire et a une grande capacité à former des liaisons hydrogène, en pouvant être à la fois donneur et accepteur de proton (amphotère). Le DMSO est très polaire, aprotique mais présente une basicité proche de celle de l'éthanol.

Pour tenter d'identifier les interactions importantes entre le soluté et le cosolvant, nous nous appuyerons sur le travail de EKART *et al.* [1993], qui ont étudié l'influence de plusieurs cosolvants sur la solubilité de différents solutés dans l'éthane, solvant apolaire. Les conditions expérimentales que nous choisissons pour la comparaison sont 20 MPa et 323 K. L'ajout d'éthanol choisi est d'environ 2,8 % molaire. Moins de données sont disponibles pour le DMSO. Cependant, nous pouvons observer l'influence de l'acétone comme cosolvant, car cette molécule possède des propriétés similaires à celle du DMSO : polaire, aprotique et basique (Tableau 3.14). Les résultats présentés seront pour un ajout d'environ 3,8 % d'acétone dans l'éthane.

Une première comparaison est faite entre le fluorène, le carbazole (remplacement d'un groupement  $\text{CH}_2$  par un  $\text{NH}$  sur le fluorène) et la fluorènone (remplacement d'un groupement  $\text{CH}_2$  par un groupement  $\text{C}=\text{O}$  sur le fluorène). Pour le fluorène, dont le moment dipolaire est très faible et qui n'est pas capable de former de fortes liaisons hydrogène, l'éthanol provoque un effet cosolvant de 1,13 et l'acétone de 1,44. Pour la fluorènone, accepteur de proton, l'effet cosolvant n'est augmenté qu'à 1,22 pour l'éthanol et 1,44 pour l'acétone. Par contre, le carbazole montre un effet cosolvant plus important de 2,27 pour l'éthanol et de 2,27 avec l'acétone. Les auteurs l'expliquent par le fait que la liaison  $\text{N-H}$  est capable de fournir un proton, même si le Tableau 3.14 ne montre qu'une faible acidité pour la propylamine.

L'autre exemple compare l'anthracène, apolaire, et le 2-naphtol correspondant au remplacement d'un atome  $\text{H}$  par un groupement phénol  $\text{OH}$  sur la naphthalène, similaire à l'anthracène. L'effet cosolvant pour l'anthracène est de 1,11 pour l'éthanol et de 1,22 pour l'acétone alors que dans le cas du 2-naphtol, l'éthanol provoque une augmentation de l'effet cosolvant à 5,66 et l'acétone à 4,15. Le groupement phénol, très acide (Tableau 3.14), interagit fortement avec l'acétone, basique, par l'intermédiaire de liaisons hydrogène et encore plus avec l'éthanol de forte basicité. Dans le cas du DMSO, plus basique que l'acétone, l'effet cosolvant provoqué par la présence de ce groupement devrait être encore plus élevé. Le

DMSO est d'ailleurs capable de former des complexes au ratio 1:1 avec le phénol [MARK *et al.*, 1983].

Le groupement sulfure n'est pas traité dans ce travail, mais il semble peu capable d'interactions notables (voir le diéthyl sulfure dans le Tableau 3.14). En particulier, ce groupement n'est pas apte à former des liaisons hydrogène fortes [VOLLHARDT, 1990].

Finalement, ce sont donc les groupements amine et surtout phénol qui semblent jouer un rôle prépondérant dans l'augmentation de solubilité, par l'intermédiaire de liaisons hydrogène. L'éthanol devrait montrer un effet cosolvant plus élevé que celui du DMSO, étant donné sa basicité légèrement plus élevée. En fait, le caractère à la fois acide et basique de l'éthanol entraîne la formation de liaisons hydrogène entre les molécules d'éthanol (auto-association). Ceci les rend indisponibles pour d'autres liaisons et atténue l'acidité vis-à-vis du soluté. DOBBS *et al.* [1987] avaient déjà observé que les effets d'acidité et de basicité permettaient d'expliquer l'augmentation de solubilité pour la majorité des solutés et des cosolvants, mais ils avaient également inclus le paramètre de dispersion. Dans notre cas, le paramètre de dispersion du DMSO est effectivement plus élevé que celui de l'éthanol, ce qui doit également contribuer à sa meilleure efficacité.

Comme nous l'avons vu au paragraphe 1.3.3.2., ces interactions spécifiques fortes entraînent la formation d'amas, avec des molécules de soluté et de cosolvant. La région proche de la molécule de soluté est donc enrichie en cosolvant, avec une concentration locale qui peut être plusieurs fois supérieure à la concentration moyenne. L'importance de cet arrangement local diminue avec la pression, et à des pressions suffisamment élevées, la concentration de cosolvant autour du soluté approche la concentration moyenne [YONKER et SMITH, 1988]. Cependant, alors que la différence entre les compositions locale et moyenne de cosolvant, et donc l'effet cosolvant, diminue avec l'accroissement de pression, la concentration moyenne, et donc la solubilité, continue d'augmenter avec la pression. À partir de ces éléments, TING *et al.* [1993] ont interprété la variation avec la pression de l'effet cosolvant de l'éthanol sur la solubilité du naproxène dans le CO<sub>2</sub>. Ils ont ainsi observé une influence de la valeur de la concentration globale de cosolvant sur la dépendance en pression de l'effet cosolvant. À faible concentration d'éthanol (1,75 %), les auteurs n'ont observé aucune dépendance significative de l'effet cosolvant en fonction de la pression, alors qu'en

augmentant la concentration d'éthanol jusqu'à 5,25 %, ils ont observé une diminution de l'effet cosolvant avec la pression. Ils en ont conclu que l'effet cosolvant dépendait principalement de la concentration moyenne pour les faibles concentrations, et qu'en augmentant la concentration, l'effet de la concentration locale devient apparent. Comme l'augmentation de concentration locale de cosolvant est maximale dans la région de forte compressibilité, la différence entre les concentrations de cosolvant locale et moyenne diminue avec la pression. Les auteurs pensent que la diminution de cette différence explique l'allure de la décroissance de l'effet cosolvant observé.

Dans cette étude, nous observons une diminution de l'effet cosolvant avec la pression pour l'éthanol, dont la concentration molaire de 5 % correspond à une valeur élevée. Dans ce cas, l'influence de la concentration locale d'éthanol prédomine. La diminution est forte pour les plus faibles pressions, correspondant à la zone de compressibilité élevée. Quand la pression devient plus importante, la concentration locale tend vers la concentration moyenne et l'effet cosolvant tend vers une valeur constante, égale à environ 5. Il est important de remarquer que, même si l'effet cosolvant diminue, la solubilité continue d'augmenter avec l'accroissement de la concentration moyenne. Dans le cas du DMSO, la concentration molaire est plus faible (2 %) et l'effet prédominant est celui de la variation de composition moyenne. Comme cette concentration augmente avec la masse volumique du fluide, l'effet cosolvant pour le DMSO augmente légèrement sur la gamme de pressions étudiée. Cependant, des mesures pour des pressions plus basses seraient nécessaires afin de confirmer ce résultat.

#### 3.2.4.2. Modélisation

Deux types de relations sont utilisées pour les mélanges CO<sub>2</sub>-cosolvant : la relation de CHRASTIL [1982] et la relation de MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [2000], prenant en compte la fraction molaire de cosolvant.

Le modèle de CHRASTIL [1982] s'applique à un fluide pur. Nous allons l'appliquer aux données à fraction molaire de cosolvant constante (Tableau 3.12), avec l'hypothèse que le mélange CO<sub>2</sub>-cosolvant, de composition constante, se comporte comme un fluide pur (Tableau 3.15). La Figure 3.20 montre que les isothermes de concentration à fraction molaire de cosolvant constante sont toujours représentées par des droites dans le diagramme ln-ln : concentration en fonction de la masse volumique. Il faut remarquer que, si l'augmentation de

solubilité n'était due qu'à une augmentation de la masse volumique, toutes les isothermes se rassembleraient sur une seule et même droite. Ceci n'est pas le cas, et les isothermes de solubilité sont déplacées vers des concentrations en solide plus élevées par la présence d'interactions spécifiques entre le soluté et les cosolvants. Les données de solubilité sont corrélées avec des DMR égales à 6 % pour l'éthanol (ligne 2) et 5 % pour le DMSO (ligne 3). Sur la Figure 3.21, nous pouvons voir que la représentation est excellente.

Nb T (K)	Cosolvant	Nb pts	$\ln(C_2) = k \ln(\rho_f) + i/T + j$			
			$k$	$i/10^3$	$j$	DMR (%) <sup>a</sup>
Toutes	Aucun	20	6,71	-10,86	-15,20	7,6
318,15 K	EtOH	11	7,18	-28,92	-39,53	5,9
318,15 K	DMSO	6	10,13	-7,24	-47,34	4,7

$$^a DMR = (1/n) \sum_{i=1}^n |(C_{2,cal} - C_{2,exp})/C_{2,exp}| \times 100$$

Tableau 3.15. Corrélation de la solubilité du XPF à fraction molaire de cosolvant constante :

$\ln C_2$  en fonction de  $\rho_f$

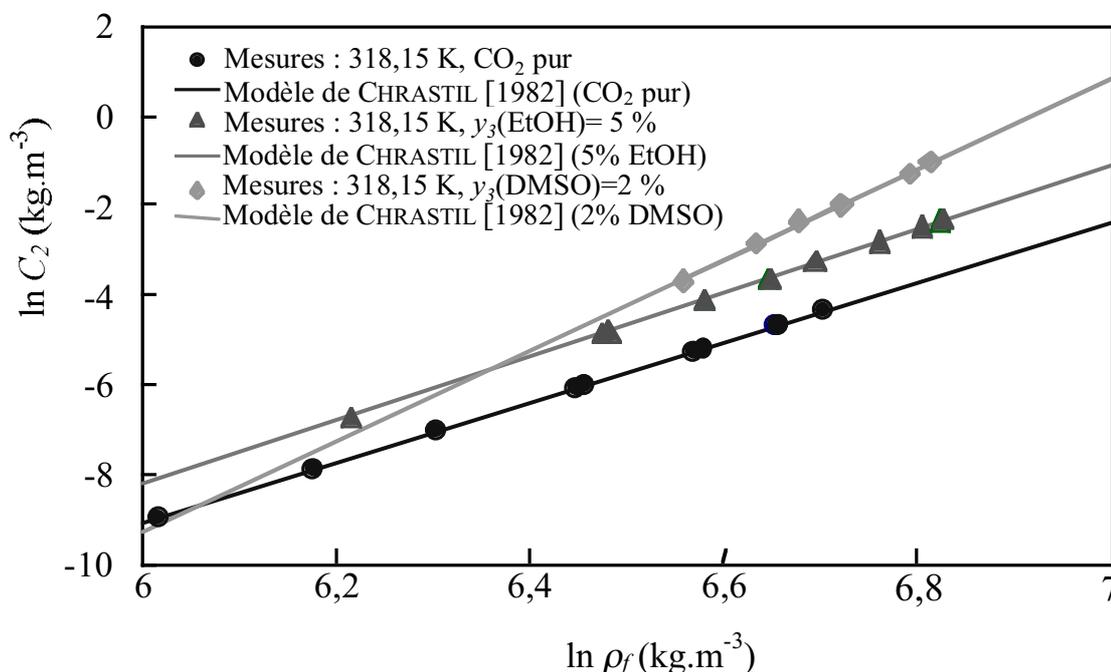
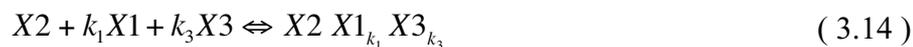


Figure 3.20. Solubilité du XPF à fraction molaire de cosolvant constante :

$\ln C_2$  en fonction de  $\ln \rho_f$

Comme pour le mélange binaire, nous faisons l'hypothèse que la solvation peut être décrite par la formation de complexes, avec une molécule du soluté 2, notée  $X_2$ , qui s'associe avec  $k_1$  molécules du fluide 1, notée  $X_1$ , et  $k_3$  molécules du cosolvant 3, notée  $X_3$ , pour former un complexe de solvation en équilibre avec le système :



Ainsi, de la même façon que dans le paragraphe 1.4.5.2., nous obtenons :

$$C_2 = \rho_f^{k_1 + k_3} \exp\left(\frac{i}{T} + j\right) \quad (3.15)$$

où  $C_2$  est la concentration du soluté dans la phase supercritique,  $\rho_f$  la masse volumique du fluide et  $k_1$  et  $k_3$  les constantes d'associations avec :

$$i = \frac{(\Delta H_2^{vap} + \Delta H^{solv})}{R} \text{ et} \quad (3.16)$$

$$j = \ln(M_2 + k_1 M_1 + k_3 M_3) + C t_1^{23} + k_1 \ln y_1 + k_3 \ln y_3 - k_1 \ln M_1 - k_3 \ln M_3$$

Le nombre  $k$  obtenu en corrélant les données de solubilité du XPF en présence de cosolvant est donc le nombre total de molécules de  $\text{CO}_2$  et de cosolvant mises en jeu dans la formation des complexes de solvation pour une molécule de XPF (Tableau 3.15). Ce nombre d'association  $k$  est supérieur à celui obtenu dans le  $\text{CO}_2$  pur (7,2 pour l'éthanol et 10,1 pour le DMSO, au lieu de 6,7). La variation de  $k$  confirme donc que la présence des interactions spécifiques dues à l'ajout du cosolvant augmente les phénomènes de complexation. Pour le DMSO qui montre un effet cosolvant plus important, la constante d'association est plus élevée.

Si l'on fait l'hypothèse que  $i$  et  $j$  sont indépendants de la fraction molaire de cosolvant, les données du Tableau 3.13 nous permettent de calculer une nouvelle valeur de  $k$  pour les différentes fractions molaires de cosolvant. Le Tableau 3.16 présente les valeurs obtenues pour la constante d'association  $k$ . Pour les deux cosolvants, la valeur de  $k$  augmente avec la fraction molaire de cosolvant. La constante d'association est une valeur moyenne sur l'ensemble du fluide et il semble logique d'observer une augmentation des phénomènes de solvation lorsque la concentration moyenne en molécules de cosolvant, et donc la probabilité de rencontre entre les molécules, augmente.

$T=318,15 \text{ K} - P=20 \text{ MPa}$			
Ethanol		DMSO	
$y_3$	$k$	$y_3$	$k$
4,0	7,12	0,9	9,86
7,6	7,31	1,3	9,99
7,7	7,31	2,0	10,13
10,2	7,39	2,1	10,08
16,2	7,51	2,6	10,22
17,1	7,52	2,7	10,24
		3,3	10,27

Tableau 3.16. Constante d'association  $k$  en fonction de la fraction molaire de cosolvant.

La deuxième relation appliquée est celle de MENDEZ–SANTIAGO et TEJA [2000]. En effet, ces auteurs ont étendu la relation, exprimant le facteur d'augmentation  $E$  en fonction de la masse volumique du fluide  $\rho_f$ , aux fluides supercritiques modifiés par l'ajout de cosolvant. Ils ont obtenu la relation ( 1.90 ) :

$$T \ln(E) = Ct_1^{90} + Ct_2^{90} \rho_f + Ct_3^{90} y_3$$

où  $Ct_1^{90}$ ,  $Ct_2^{90}$  et  $Ct_3^{90}$  sont des constantes. À une concentration donnée de cosolvant, les résultats expérimentaux à différentes températures peuvent être rassemblés sur une droite unique dans le cas d'une représentation :  $T \ln(E)$  en fonction  $\rho_f$ .

La pression de sublimation,  $P_2^{sat}$ , du XPF n'est pas connue. De la même façon que pour l'équation ( 1.68 ) dans le cas d'un fluide pur, elle peut être remplacée par une relation du type Clausius-Clapeyron (équation (1.70)), soit :

$$T \ln(y_2 P) = Ct_1^{17} + Ct_2^{17} \rho_f + Ct_3^{17} T + Ct_4^{17} y_3 \quad (3.17)$$

Les résultats pour l'utilisation de cette relation sont présentés dans le Tableau 3.17. La ligne 1 rappelle les valeurs des coefficients obtenus pour la solubilité du XPF dans le  $\text{CO}_2$  pur. Dans un premier temps, les résultats sont traités indépendamment pour chaque cosolvant, en regroupant les données de solubilité aux différentes pressions et fractions molaires de cosolvant (Tableau 3.12 et Tableau 3.13). Les deux mesures de solubilité pour les fractions molaires d'éthanol les plus élevées (16,2 et 17,1 %) sont supprimées du traitement car elles

provoquent un fort accroissement de la *DMR*. Les données sont bien représentées, avec une *DMR* d'environ 6 % pour l'éthanol (ligne 2) et de 19 % pour le DMSO (ligne 3). La *DMR* du DMSO est probablement supérieure à cause du nombre plus important de données à fraction molaire de cosolvant différentes (7 au lieu de 4). Le résultat de ces corrélations est illustré sur la Figure 3.21 et la Figure 3.22, référencée par : données de chaque cosolvant.

<i>T</i> (K)	Cosolvant	Nb pts	$T \ln(y_2 P) = Ct_1^{17} + Ct_2^{17} \rho_f + Ct_3^{17} T + Ct_4^{17} y_3$				
			$Ct_1^{17}/10^3$	$Ct_2^{17}$	$Ct_3^{17}$	$Ct_4^{17}/10^3$	<i>DMR</i> (%) <sup>a</sup>
Toutes	-	20	-16,24	3,53	44,87	-	6,4
318,15 K	EtOH	15	-1,82	3,84	-1,06	8,57	6,4
318,15 K	DMSO	13	-3,38	4,85	1,42	34,13	19,1
318,15 K	EtOH	35	-16,63	3,59	45,98	9,40	7,6
318,15 K	DMSO	33	-16,93	3,63	46,82	38,90	14,8
Toutes	Tous	48	-17,16	3,67	47,49	9,16 <sup>b</sup> 38,59 <sup>c</sup>	12,7

<sup>a</sup>  $DMR = (1/n) \sum_{i=1}^n |(y_{2,cal} - y_{2,exp})/y_{2,exp}|_i \times 100$       <sup>b</sup> EtOH      <sup>c</sup> DMSO

Tableau 3.17. Corrélation de la solubilité du XPF dans le CO<sub>2</sub> avec cosolvant :

$$T \ln(y_2 P) \text{ en fonction de } \rho_f, T \text{ et } y_3$$

Les données de solubilité avec cosolvant n'existent qu'à une seule température, ce qui semble insuffisant pour fixer correctement le coefficient attribué à la température  $Ct_3^{17}$ . Une seconde corrélation est donc effectuée en groupant les données de chaque cosolvant avec celles dans le CO<sub>2</sub> pur (20 mesures), afin d'utiliser des données à deux températures différentes (lignes 4 et 5). Finalement, la *DMR* est conservée à environ 8 % pour l'éthanol et diminuée à 15 % pour le DMSO, avec des coefficients attribués à la masse volumique,  $Ct_2^{17}$ , et à la température,  $Ct_3^{17}$ , très proches de ceux obtenus précédemment pour le CO<sub>2</sub> pur. Ce résultat montre que ces deux coefficients,  $Ct_2^{17}$  et  $Ct_3^{17}$ , sont indépendants de la nature du fluide supercritique. La forte diminution de la *DMR* du DMSO est due à la très bonne représentation des données dans le CO<sub>2</sub> pur qui font baisser la moyenne des erreurs en augmentant la quantité des données traitées (33 au lieu de 13).

Il faut également remarquer que le nouveau coefficient  $Ct_1^{17}$  obtenu (ordonnée à l'origine) est pratiquement constant que le fluide supercritique soit du  $\text{CO}_2$  pur (ligne 1) ou du  $\text{CO}_2$  avec cosolvant (lignes 4 et 5). La partie de l'effet cosolvant due aux interactions spécifiques est donc indépendante des effets de la masse volumique et de la température, et est caractérisée par la valeur du coefficient de la fraction molaire de cosolvant  $y_3$ ,  $Ct_4^{17}$ .

À partir de ces observations, une corrélation de toutes les données, dans le  $\text{CO}_2$  pur et avec les deux cosolvants peut être réalisée en utilisant l'expression suivante, prenant en compte les deux fractions molaires de cosolvant :

$$T \ln(y_2 P) = Ct_1^{18} + Ct_2^{18} \rho_f + Ct_3^{18} T + Ct_4^{18} y_3^{EtOH} + Ct_5^{18} y_3^{DMSO} \quad (3.18)$$

Les données dans le  $\text{CO}_2$  pur sont traitées avec :  $y_3^{EtOH} = y_3^{DMSO} = 0$ , et celle en présence de cosolvant avec :  $y_3^{DMSO} = 0$  pour l'éthanol et  $y_3^{EtOH} = 0$  pour le DMSO. L'ensemble des données est finalement représenté avec une *DMR* diminuée à moins de 13 % (ligne 6). Le plus grand nombre de données (48) abaisse encore une fois la moyenne des erreurs. Ce résultat est illustré sur la Figure 3.21 et la Figure 3.22 sous la référence : toutes les données. Pour l'éthanol, le résultat est identique à celui de la corrélation traitant les données de chaque cosolvant séparément. Par contre, la représentation pour le DMSO est moins bonne en fonction de la pression, même si, comme nous l'avons vu, la moyenne de l'erreur diminue.

Ce modèle, par l'intermédiaire d'une seule expression, caractérise la solubilité du solide étudié, le XPF, quelle que soit la nature du fluide supercritique : les effets de masse volumique, de température et de chaque cosolvant sont quantifiés par la valeur d'une constante. D'ailleurs, comme nous l'avons déjà remarqué, l'effet du DMSO (environ 38600) est nettement supérieur à celui de l'éthanol (9200).

En représentant  $T \ln(y_2 P) - Ct_3^{18} T - Ct_4^{18} y_3^{EtOH} - Ct_5^{18} y_3^{DMSO}$  en fonction de  $\rho_f$ , toutes les mesures de solubilité sont rassemblées sur une seule et même droite (

Figure 3.23).

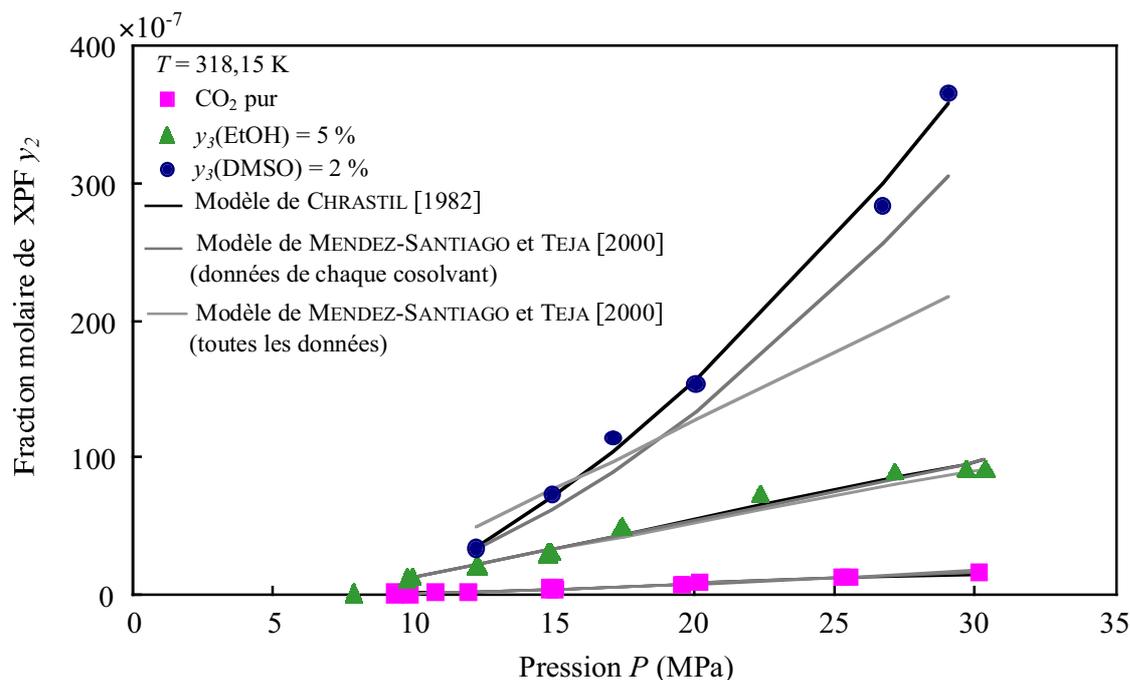


Figure 3.21. Solubilité du XPF en fonction de la pression : mesures et modélisation

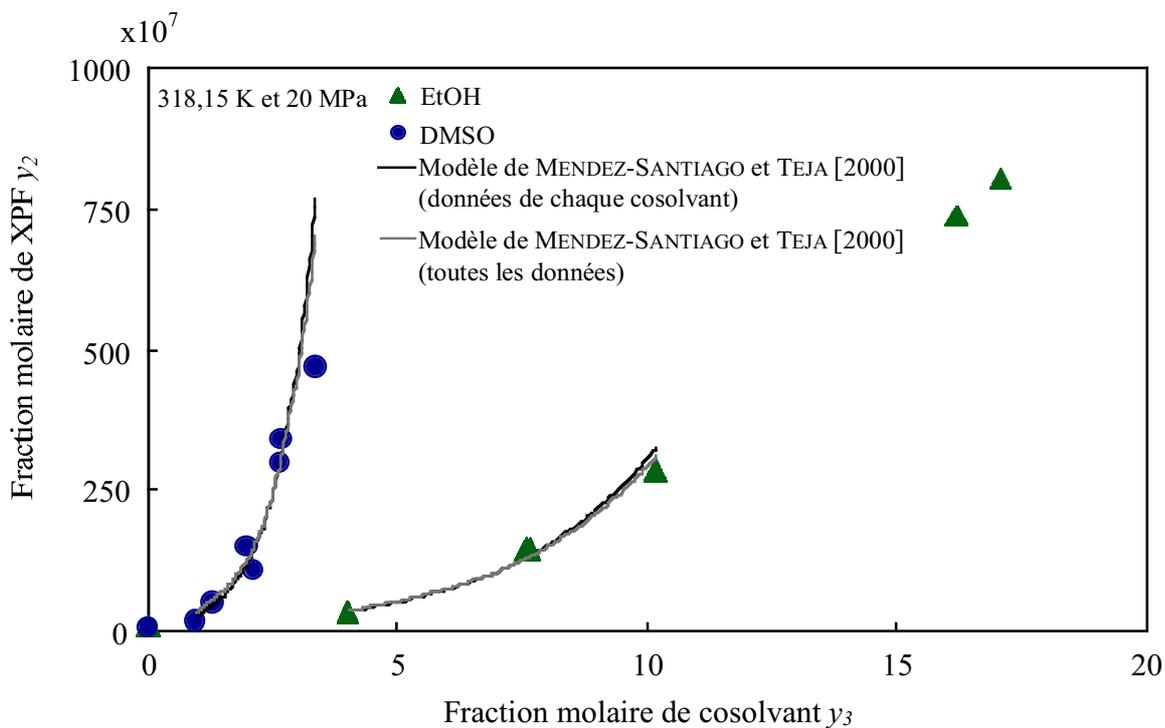


Figure 3.22. Solubilité du XPF en fonction de la fraction molaire de cosolvant : mesures et modélisation

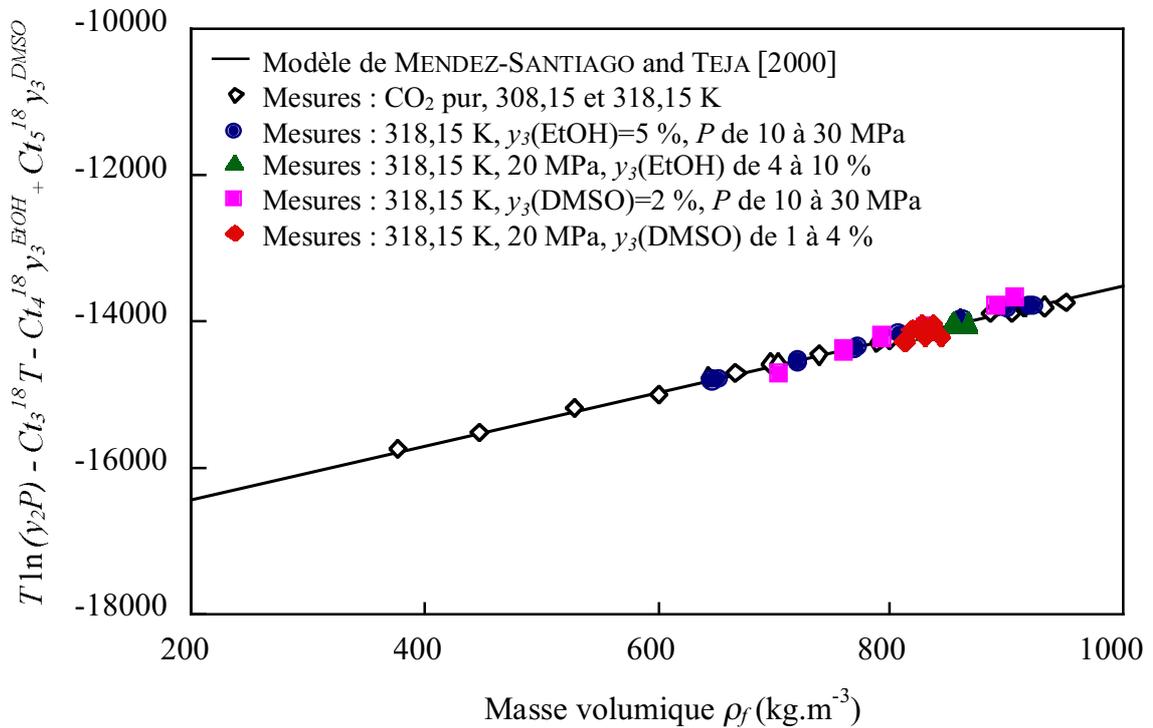


Figure 3.23. Solubilité du XPF :  $T \ln (y_2 P)$  en fonction de  $\rho_f$

### 3.3. Application aux procédés de génération de poudres en milieu supercritique

L'ensemble des résultats sur la solubilité du XPF dans des fluides supercritiques et sur les diagrammes de phases correspondants nous permet d'avoir une première réflexion quant à la faisabilité des procédés de génération de poudres. Comme nous l'avons vu au paragraphe 1.6., le choix se porte parmi deux principaux types de procédés : ceux utilisant le fluide supercritique comme solvant (RESS) et ceux qui l'utilisent comme antisolvant (SAS). Dans la suite de cette partie, nous allons présenter des résultats préliminaires pour ces deux types de procédés.

### 3.3.1. Procédé RESS

Le procédé RESS utilisant le CO<sub>2</sub> pur présente l'avantage de n'utiliser aucun autre solvant. Cependant, une trop faible solubilité du produit à cristalliser dans le fluide supercritique peut s'avérer limitante. Aussi, le cas du procédé RESS avec cosolvant sera également traité.

#### 3.3.1.1. Dioxyde de carbone pur

Deux expériences ont été réalisées (Tableau 3.18). Les conditions d'extraction sont fixées à des valeurs pour lesquelles la solubilité du XPF est suffisamment élevée, c'est-à-dire 30 MPa et respectivement 353 et 373 K (lignes 1 et 2). La pression d'expansion est fixée à 8 MPa et 333 K afin d'éviter la formation de glace carbonique dans le réacteur (lignes 3 et 4). Le rendement massique de poudre est calculé en utilisant les modèles de CHRASTIL [1982] et de MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [1999], avec les paramètres obtenus à partir des données de solubilité dans le CO<sub>2</sub> pur (ligne 5).

	RESS 1	RESS 2
Température d'extraction (K)	373	353
Pression d'extraction (MPa)	30	30
Température d'expansion(K)	333	333
Pression d'expansion (MPa)	8	8
Rendement calculé <sup>a</sup> (g XPF/kg CO <sub>2</sub> )	0,35 / 0,57	0,14 / 0,17
Rendement observé (g XPF/kg CO <sub>2</sub> )	0,11	0,02
<sup>a</sup> modèle de CHRASTIL [1982] / modèle de MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [1999]		

Tableau 3.18. Procédé RESS en CO<sub>2</sub> pur

Les trois expériences sont réussies et une poudre fine, de faible masse volumique apparente et pulvérulente est obtenue. Des mesures au BET montrent que le procédé RESS a permis une augmentation par un facteur 10 de la surface spécifique de la poudre initiale (de 4 à plus de 40 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>). Les quantités de poudre finalement obtenues sont inférieures à celles calculées par les deux modèles (lignes 5 et 6). Ceci peut être expliqué par différentes causes : une mauvaise prédiction des modèles à des températures plus élevées, le fait que le fluide supercritique ne soit pas saturé en solide à la sortie de l'extracteur (débit de CO<sub>2</sub> trop élevé,

quantité de poudre dans l'extracteur insuffisante, ...) et une perte de matière par entraînement ou lors de la collecte (poudres pulvérulentes). Les modèles ont cependant permis une première réflexion qualitative sur l'optimisation des paramètres du procédé.

Nous pouvons constater, qu'à 373 K et 30 MPa, les quantités de poudre réellement produites restent importantes. Dans le cas où le composé à cristalliser est stable à des températures de cet ordre sur une longue période (le solide est à la température d'extraction pendant toute l'expérience), l'absence totale de solvant autre que le CO<sub>2</sub> reste un atout majeur du procédé RESS avec du CO<sub>2</sub> pur.

### 3.3.1.2. Utilisation d'un cosolvant

Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation d'un cosolvant permet une importante augmentation de la solubilité du XPF. Il semble donc intéressant de réaliser un procédé RESS avec cosolvant afin d'accroître les rendements à des températures modérées. Deux exemples d'expérience sont présentés dans le tableau suivant, avec une fraction molaire d'éthanol fixée à 5 %.

	RESS (5% d'EtOH)	
Température d'extraction (K)	323	353
Pression d'extraction (MPa)	28	27
Température d'expansion(K)	308	333
Pression d'expansion (MPa)	8	12
Rendement calculé <sup>a</sup> (g XPF/kg CO <sub>2</sub> )	0,12	0,87
Rendement observé (g XPF/kg CO <sub>2</sub> )	0,04	0,20

<sup>a</sup> modèle de MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [2000]

Tableau 3.19. Procédé RESS en CO<sub>2</sub> avec 5 % d'éthanol

Les conditions d'extraction sont fixées à environ 27,5 MPa pour deux températures (lignes 1 et 2). Une condition indispensable pour la faisabilité du procédé est que le fluide supercritique soit monophasique après la détente. Comme nous pouvons le voir sur le diagramme de phase P-h présenté sur la Figure 3.24, avec l'hypothèse d'une détente isenthalpe, la pression de la détente est limitée à une valeur minimale afin de ne pas atteindre la zone diphasique. En fonction du choix de cette pression, la température est fixée si aucun

chauffage n'est appliqué au fluide. Afin de s'accorder une marge par rapport à la zone diphasique (précision du calcul et présence du solide), les conditions de détente sont fixées à 8 MPa et 308 K pour le premier essai et 12 MPa et 333 K pour le second (lignes 3 et 4). Ces deux expériences sont représentées sur la Figure 3.24. Le retour à la pression atmosphérique dans l'autoclave de cristallisation se fait de manière contrôlée afin d'éviter l'apparition de glace carbonique. Il est également nécessaire que le fluide détendu ne contienne plus de cosolvant susceptible de dissoudre la poudre formée.

Un rendement est également calculé pour ce procédé, à l'aide des modèles appliqués précédemment (ligne 5). L'expression utilisée est celle de MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [2000] avec les coefficients obtenus en corrélant les données en CO<sub>2</sub> pur et avec éthanol (ligne 4 du Tableau 3.17). Le rendement pour une expérience est en fait peu affecté par une légère modification des conditions de détente, la solubilité du XPF variant peu dans les domaines considérés.

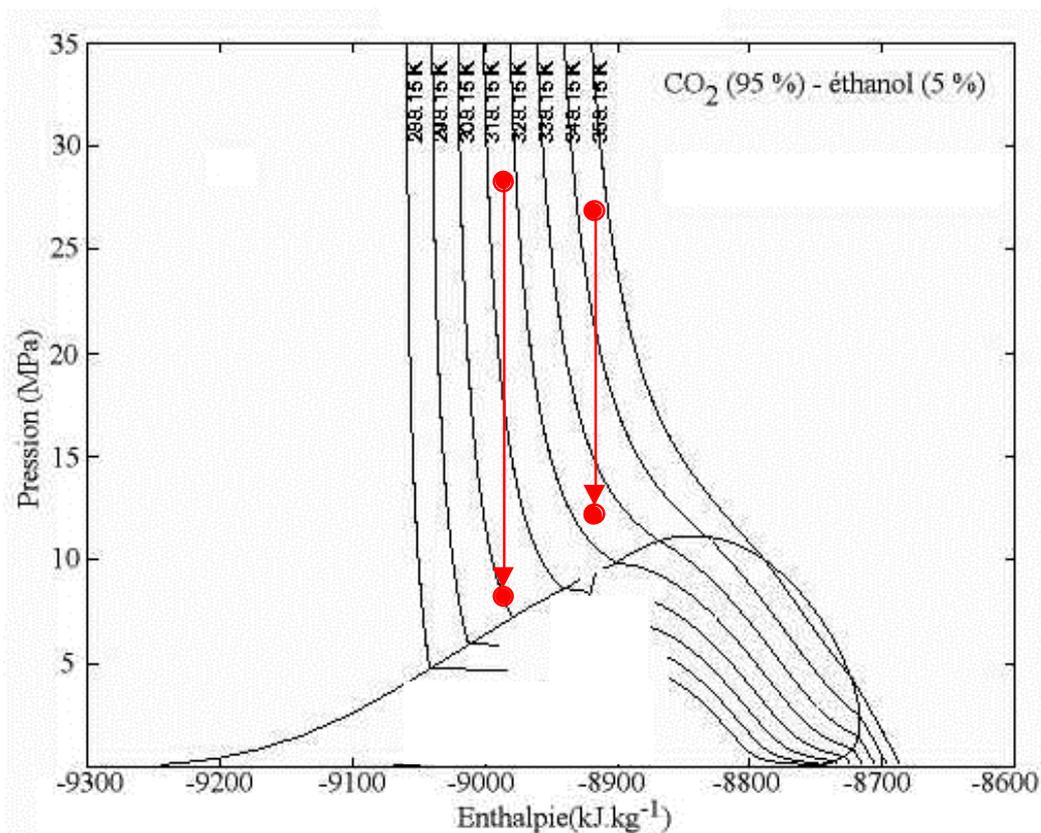


Figure 3.24. Diagramme de Mollier du mélange CO<sub>2</sub> (95 %) - éthanol (5 %)

Les deux expériences sont réussies et une augmentation de la surface spécifique est également observée. Les quantités de poudre produites expérimentalement sont encore une fois inférieures à celles calculées sur la base des solubilités données par le modèle (lignes 5 et 6). Cependant, les prédictions du modèle respectent la même tendance que les résultats expérimentaux, et une étude qualitative de l'influence des paramètres du procédé peut être menée sur la base de ces résultats. De plus, le cosolvant permet d'atteindre des rendements équivalents à ceux obtenus avec du dioxyde de carbone pur à des températures nettement plus basses. Dans ces conditions, la cristallisation de composés sensibles à la température est possible.

### 3.3.2. Procédé SAS

L'alternative à la faible solubilité du XPF dans les fluides supercritiques est l'utilisation du procédé SAS. Nous allons nous intéresser à une expérience en particulier, dont les conditions sont présentées dans le Tableau 3.20.

	SAS
Température (K)	323
Pression (MPa)	20
Concentration en XPF de la solution de DMSO (g.l <sup>-1</sup> )	100
Débit CO <sub>2</sub> / débit DMSO (volumique)	220
Rapport des fractions molaires de XPF : valeur expérimentale / valeur à saturation <sup>a</sup>	35

<sup>a</sup> modèle de MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [2000]

Tableau 3.20. Procédé SAS

Cette expérience permet l'obtention d'une poudre fine et sèche, avec une surface spécifique augmentée jusqu'à environ 25 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>.

Une première information est donnée par le diagramme de phase du mélange binaire antisolvant-solvant, qui permet de connaître l'état du mélange à l'équilibre. Pour l'exemple présenté, le calcul par l'équation utilisée précédemment (équation d'état de PENG-ROBINSON [1976] et des règles de mélange quadratiques, avec les coefficients de KORDIKOWSKI *et al.* [1995]) prédit que le mélange DMSO-CO<sub>2</sub> est à l'état monophasique.

Les corrélations obtenues précédemment à partir des données de solubilité permettent le calcul de la solubilité en XPF à saturation dans le mélange DMSO-CO<sub>2</sub> aux conditions expérimentales. Pour cela, nous utilisons la relation ( 3.17 ) de MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [2000], avec les coefficients obtenus par la corrélation des données en CO<sub>2</sub> pur et avec DMSO (ligne 5 du Tableau 3.17). À partir de cette valeur, nous pouvons calculer le rapport entre la fraction molaire expérimentale en XPF dans le mélange CO<sub>2</sub>-DMSO-XPF et la fraction molaire de XPF dans ce même mélange à saturation. (ligne 5 du Tableau 3.20). Ce rapport caractérise un procédé continu avec l'hypothèse que le mélange est réalisé de façon rapide (plus rapide que les phénomènes de cristallisation), puisqu'il ne prend pas en compte les phénomènes de transferts. Il serait malgré tout intéressant de vérifier si ce paramètre ne peut pas être lié avec d'autres grandeurs sur une série d'expériences, et ainsi permettre la caractérisation du procédé de façon globale.

---

***CONCLUSION GÉNÉRALE***

---



---

## CONCLUSION GÉNÉRALE

---

La synthèse des travaux peut se faire sur quatre thèmes :

- la conception et la validation d'un nouvel appareillage ;
- l'étude de la solubilité d'un composé pharmaceutique ;
- la modélisation des mesures ;
- l'application de ces résultats aux procédés de génération de poudres.

Un nouvel appareillage pour la mesure de la solubilité de composés solides dans des fluides supercritiques a été conçu et développé. Basé sur la technique analytique à circuit ouvert, il permet la mesure précise de faibles solubilités. La solubilité du naphthalène dans le CO<sub>2</sub> pur a été mesurée à deux températures, 308,15 et 318,15 K, sur une gamme de pression de 8 à 30 MPa. La comparaison de ces mesures avec celles d'autres auteurs a permis la validation de ce nouvel appareillage.

La solubilité dans le CO<sub>2</sub> pur d'un solide pharmaceutique, le XPF, a été mesurée à 308,15 et 318,15 K entre 8 et 30 MPa. La solubilité reste faible dans les conditions étudiées, inférieure à  $2 \cdot 10^{-7}$ . C'est une fonction croissante de la température et de la pression. L'ajout d'un cosolvant peut provoquer une variation importante de la solubilité, aussi la solubilité du XPF a été mesurée avec l'ajout de deux cosolvants : l'éthanol et le diméthylsulfoxyde (DMSO). Pour chacun, deux types de mesures ont été effectuées permettant d'évaluer d'une part, l'influence de la pression à température et fraction molaire de cosolvant constantes et d'autre part, l'influence de la fraction molaire de cosolvant à température et pression constantes. Les deux cosolvants entraînent une augmentation de la solubilité, qui est cependant plus élevée dans le cas du DMSO. C'est ainsi que la solubilité est augmentée d'un facteur 10 avec une fraction molaire de 7 % d'éthanol ou de 2 % de DMSO. Cette augmentation semble due principalement à la présence d'interactions spécifiques entre le XPF et le cosolvant, dont la nature est expliquée de façon qualitative par les propriétés des différents groupements chimiques de ces molécules.

Le caractère monophasique de la phase fluide a été vérifié par un calcul d'équilibre de phases avec l'équation d'état de PENG-ROBINSON [1976]. Les coefficients d'interaction binaire des règles de mélange sont issus du travail de KORDIKOWSKI *et al.* [1995].

Sur la base de la masse volumique de la phase supercritique ainsi obtenue, les mesures ont été modélisées à l'aide de corrélations semi-empiriques. Plusieurs expressions ont été appliquées aux données de solubilité du naphthalène puis du XPF dans le CO<sub>2</sub> pur. Seules deux d'entre elles, celle de CHRASTIL [1982] et celle de MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [1999], prennent en compte la température et peuvent être utilisées pour calculer la solubilité à d'autres températures. Le modèle de CHRASTIL a été étendu aux mélanges dont la fraction molaire de cosolvant est constante, en faisant l'hypothèse d'un comportement comparable à celui d'un fluide pur. La nouvelle expression obtenue a montré l'importance des phénomènes de solvation dans les effets de cosolvant. L'expression de MENDEZ-SANTIAGO et TEJA [2000], qui prend en compte la présence du cosolvant par l'intermédiaire d'un terme proportionnel à sa fraction molaire, a été appliquée à nos résultats expérimentaux. Finalement, une seule expression représente toutes les données de solubilité, dans le CO<sub>2</sub> pur et avec les deux cosolvants, avec une *DMR* inférieure à 13 %. Parmi les cinq constantes du modèle, trois sont indépendantes de la nature du fluide, dont celles associées aux effets de masse volumique et aux effets de température. Les deux autres sont spécifiques des effets de chaque cosolvant utilisé. En choisissant la représentation graphique appropriée, toutes les données peuvent être rassemblées sur une seule et même droite.

L'ensemble de ces résultats a permis de proposer une approche pour la conception des procédés supercritiques de génération de poudres. En s'appuyant sur cette réflexion, plusieurs expériences sont réalisées avec succès pour différents types de procédés : RESS, RESS avec cosolvant et SAS. Une optimisation qualitative des conditions opératoires pourra être réalisée sur cette base.

Il serait toutefois pertinent, dans le cas du XPF, de réaliser des mesures de solubilité supplémentaires afin d'améliorer la qualité de représentation des corrélations, en fixant plus précisément les valeurs des coefficients. Un paramètre pour lequel des données semblent en particulier manquer est la température. Par exemple, des mesures à d'autres températures permettraient de vérifier l'indépendance en température de la constante d'association *k* du modèle de Chrastil.

Actuellement, les modèles utilisant les équations d'état permettent le calcul des équilibres de phases binaires solvant-cosolvant. Le laboratoire des fluides supercritiques de l'École des Mines d'Albi-Carmaux a commencé à développer ces modèles afin de prendre en compte la présence du solide et de pouvoir calculer les équilibres de phases ternaires solide-CO<sub>2</sub>-cosolvant. Les mesures de solubilité dans le CO<sub>2</sub> pur et avec cosolvant permettront l'ajustement de paramètres. Des exemples de méthodes possibles ont été brièvement présentés dans la partie consacrée aux équations d'état.

En ce qui concerne le XPF et la génération de poudres en milieu supercritique, une nouvelle thèse est actuellement en cours pour l'étude de l'influence des conditions opératoires des procédés sur les propriétés des poudres obtenues. En complément de ces résultats expérimentaux, un modèle global pourra être développé en complétant la modélisation des équilibres de phases à l'équilibre par la prise en compte des phénomènes hydrodynamiques, des transferts de matières et de cristallisation.

L'approche des milieux supercritiques par les mesures de solubilité a montré tout son intérêt dans le cas du XPF. Les connaissances et les données acquises au cours de ce travail ont été essentielles pour une réflexion sur les procédés de génération de poudres. Il apparaît donc que de telles mesures doivent être systématiquement effectuées pour l'étude d'un solide pour lequel aucune donnée n'est disponible, avant d'envisager une micronisation par un procédé supercritique



---

***RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES***

---



---

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

ADACHI Y., LU B.

*Supercritical Fluid Extraction with Carbon Dioxide and Ethylene*  
Fluid Phase Equilib., 1983, 14, 147-156

ADSCHIRI T.

*Application of Supercritical Fluids in Powder Processing*  
Kona, 1998, 16, 89-101

ARMINES

*Automatic Pressurized Fluid Micro-Sampling and Injection Device*  
U.S. Patent 4488436, 1986

BENEDETTI L., BERTUCCO A., PALLADO P.

*Production of Micronic Particles of Biocompatible Polymer using Supercritical Carbon Dioxide*  
Biotechnol. Bioeng., 1997, 53, 232-237

BENEDICT M., WEBB G.B., RUBIN L.C.

*An Empirical Equation for Thermodynamic Properties of Light Hydrocarbons and their Mixtures*  
J. Chem. Phys., 1940, 8, 334

BENMORE C.J., TOMBERLI B.L.

*The Structure of Carbon Dioxide around Naphthalene Investigated using H/D Substitution in Neutron Diffraction*  
Ind. Eng. Chem. Res., 2000, 39, 4491-4495

BRENNECKE J., ECKERT C.

*Phase Equilibria for Supercritical Fluid Process Design*  
AIChE J., 1989, 35, 1409-1427

BRULE M.R., CORBETT R.W.

*What Makes Critical Solvent Processes Work ?*  
Hydrocarbon Processing, 1984, June, 73-77

CAGNIARD DE LA TOUR M.

*Les effets qu'on obtient par l'application simultanée de la chaleur et de la compression à certains liquides*  
Ann. Chim., 1822, 22, 410-415

CARLÈS P.

*Thermodynamique et Thermophysique des Milieux Fluides Supercritiques*  
Fluides supercritiques et matériaux, ed. par Cansell F. Delville M.H. et Subra P.  
Vandoeuvre : INPL, 1999, 127-172

- CHANG C., RANDOLPH A.  
*Precipitation of Microsize Organic Particles from Supercritical Fluids*  
 AIChE J., 1989, 35, 1876-1882
- CHEN H.-I., CHANG H.-Y., HUANG E.  
*3-D Phase Diagrams to Illustrate Supercritical Fluid Extraction Principle*  
 Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids, Atlanta (United States), 2000
- CHEN J.-W., TSAI F.-N.  
*Solubilities of Methoxybenzoic Acid Isomers in Supercritical Carbon Dioxide*  
 Fluid Phase Equilib., 1995, 107, 189-200
- CHRASIL J.  
*Solubility of Solids and Liquids in Supercritical Gases*  
 J. Phys. Chem., 1982, 86, 3016-3021
- CHUNG S.T., SHING K.S.  
*Multiphase Behavior of Binary and ternary Systems of Heavy Aromatic Hydrocarbons with Supercritical Carbon Dioxide. Part I. Experimental Results*  
 Fluid Phase Equilib., 1992, 81, 321-341.
- CRAMPON C., CHARBIT G., NEAU E.  
*High-Pressure Apparatus for Phase Equilibria Studies : Solubility of Fatty Acid Esters in Supercritical CO<sub>2</sub>*  
 J. Supercrit. Fluids, 1999, 16, 11-20
- CROSS W., AKGERMAN A., ERKEY C.  
*Determination of Metal-Chelate Complex Solubilities in Supercritical Carbon Dioxide*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1996, 35, 1765-1770.
- DEBENEDETTI P.  
*Homogeneous Nucleation in Supercritical Fluids*  
 AIChE J., 1990, 36, 1289-1298
- DEBENEDETTI P., KUMAR S.  
*Infinite Dilution Fugacity Coefficients and the General Behavior of Dilute Binary Systems*  
 AIChE J., 1986, 32, 1253-1262
- DEBENEDETTI P., REID R.  
*Diffusion and Mass Transfert in Supercritical Fluids*  
 AIChE J., 1986, 32, 2034-2046
- DEBENEDETTI P., TOM J., KWAIK X., YEO S.-D.  
*Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) : Fundamentals and Applications*  
 Fluid Phase Equilib., 1993, 82, 311-321

- DEBENEDETTI P., TOM J., YEO S.-D., LIM G.-B.  
*Application of Supercritical Fluids for the Production of Sustained Delivery Devices*  
 J. Controlled Release, 1993, 24, 27-44
- DEITERS U., SCHNEIDER G.  
*High Pressure Phase Equilibria : Experimental Methods*  
 Fluid Phase Equilib., 1986, 29, 145-160.
- DE LA FUENTE BADILLA J.C., PETERS C.J., DE SWAAN ARONS J.  
*Volume Expansion in relation to the Gas-Antisolvent Process*  
 J. Supercrit. Fluids, 2000, 17, 13-23
- DEL VALLE J., AGUILERA J.  
*An Improved Equation for Predicting the Solubility of Vegetable Oils in Supercritical CO<sub>2</sub>*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1988, 27, 1551-1553
- DIXON D., JOHNSTON K.  
*Molecular Thermodynamics of Solubilities in Gas Antisolvent Crystallisation*  
 AIChE J., 1991, 37, 1441-1449
- DIXON D., JOHNSTON K., BODMEIER R.  
*Polymeric Materials Formed by Precipitation with a Compressed Fluid Antisolvent*  
 AIChE J., 1993, 39, 127-139
- DOBBS J., WONG J., JOHNSTON K.  
*Nonpolar Co-solvents for Solubility Enhancement in Supercritical Fluid Carbon Dioxide*  
 J. Chem. Eng. Data, 1986, 31, 303-308
- DOBBS J., WONG J., LAHIERE R., JOHNSTON K.  
*Modification of Supercritical Fluid Phase Behavior Using Polar Cosolvents*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1987, 26, 56-65
- DOHRN R., BRUNNER G.  
*High Pressure Fluid-Phase Equilibria : Experimental Methods and Systems Investigated (1988-1993)*  
 Fluid Phase Equilib., 1995, 106, 213-282
- DURAN-VALENCIA C.  
*Extraction par Solvants Supercritiques, Mesures d'Equilibre "Liquide-Vapeur" et Modélisation*  
 Thèse, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris, 2001
- ECKERT C., ZIGER D., JOHNSTON K., KIM S.  
*Solute Partial Molal Volumes in Supercritical Fluids*  
 J. Phys. Chem., 1986, 90, 2738-2746

EKART M., BENNETT K., EKART S., GURDIAL G., LIOTTA C., ECKERT C.

*Cosolvent Interactions in Supercritical Fluid Solutions*

AICHe J., 1993, 39, 2365-248

ENCYCLOPÉDIE DES GAZ

Amsterdam : Elsevier, L'air Liquide, 1976

FAGES J., JEAN E., FRAYSSINET P., MATHON D., POIRIER B., AUTEFAGE A., LARZUL D.

*Bone Allografts and Supercritical Processing : Effects on Osteointegration and Viral Safety*

J. Supercrit. Fluids, 1998, 13, 351-356

FAGES J., PODDEVIN N., KING M., MAROIS Y., BRONNER J., JAKUBIEC B., ROY R., MAINARD D., LAROCHE G., DELAGOUTTE J.-P., GUIDOIN R.

*Use of Supercritical Fluid Extraction as a Method of Cleaning Anterior Cruciate Ligament Prostheses. In Vitro and In Vivo Validation*

ASAIO J., 1998, 44, 278-288

FIGUIERE P., HOM J.F., LAUGIER S., RENON H., RICHON D., SZWARC H.

*Vapor-Liquid Equilibria Up to 40 000 Kpa and 400 °C: A New Static Method*

AICHe J., 1980, 26, 872-875

FONTALBA F., RICHON D., RENON H.

*Simultaneous Determination of Vapor-Liquid Equilibria and Saturated Densities Up to 45 MPa and 433 K*

Rev. Sci. Instrum., 1984, 55, 944-951

FORNARI R., ALESSI P., KIKIC I.

*High Pressure Fluid Phase Equilibria : Experimental Methods and Systems Investigated (1978-1987)*

Fluid Phase Equilib., 1990, 57, 1-33

FOSTER N., GURDIAL G., YUN J., LIONG K., TILLY K., TING K., SINGH H., LEE J.

*Significance of the Crossover Pressure in Solid-Supercritical Fluid Phase Equilibria*

Ind. Eng. Chem. Res., 1991, 30, 1955-1964

FOSTER N., SINGH H., YUN J., TOMASKO D., MACNAUGHTON S.

*Polar and Nonpolar Cosolvent Effects on the Solubility of Cholesterol in Supercritical Fluids*

Ind. Eng. Chem. Res., 1993, 32, 2849-2853

FRANCIS A.

*Ternary Systems of Liquid Carbon Dioxide*

J. Phys. Chem., 1954, 58, 1099-1114

GALLAGHER P., COFFEY M., KRUKONIS V.

*Gas Anti-Solvent Recrystallisation of RDX : Formation of ultra-Fines Particles of a Difficult-to-Comminute Explosive*

J. Supercrit. Fluids, 1992, 5, 130

- GAMSE T., STEINKELLNER F., MARR R., ALESSI P., KIKIC I.  
*Solubility Studies of Organic Flame Retardants in Supercritical CO<sub>2</sub>*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 2000, 39, 4888-4890
- GANGADHARA RAO V.S., MUKHOPADHYAY M.  
*Solid Solubilities in Supercritical Fluids from Group Contribution*  
 J. Supercrit. Fluids, 1990, 3, 66-70
- GAO Y., MULENDA T., SHI Y.-F., YUAN W.-K.  
*Fine Particles Preparation of Red Lake C Pigment by Supercritical Fluid*  
 J. Supercrit. Fluids, 1998, 13, 369
- GARCIA D., LUKS K.  
*Patterns of Solid-Fluid Phase Equilibria : New Possibilities ?*  
 Fluid Phase Equilib., 1999, 161, 91-106
- GIDDINGS C. J., MYERS M. N., KING J. W.  
*Dense Gas Chromatography at Pressures to 2000 Atmospheres*  
 J. Chromatogr. Sci., 1969, 7, 276-283
- GORE G.  
*On the Properties of Liquid Carbonic Acid*  
 Proc. Roy. Soc. (London), 1861, 11, 85-86
- GUAN B., HAN B., YAN H.  
*Effect of Acetic Acid+Acetonitrile and Ethanol+Acetonitrile Mixed Cosolvents on the Solubility of Stearic Acid in Supercritical CO<sub>2</sub>*  
 Fluid Phase Equilib., 1998, 149, 277-286
- GÜÇLÜ-ÜSTÜNDAG O., TEMELLI F.  
*Correlating the Solubility Behavior of Fatty Acids, Mono-, Di-, and Triglycerides, and Fatty Acid Esters in Supercritical Carbon Dioxide*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 2000, 39, 4756-4766
- GUGGENHEIM E.A.  
 Mol. Phys., 1965, 9, 199
- GUIGARD S., HAYWARD G.H., ZYTNER R.G., STIVER W.H..  
*A New Technique for Measuring Solubilities in Supercritical Fluids: Application to the measurement of Metal Chelate Solubilities*  
 Proceedings of the 5th Meeting on Supercritical Fluids: Materials and Natural Products Processing, 1998, vol. 2, 999-1004
- GUIGARD S., STIVER W.  
*A Density-Dependent Solute Solubility Parameter for Correlating Solubilities in Supercritical Fluids*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1998, 37, 3786-3792

- GURDIAL G., FOSTER N.  
*Solubility of o-Hydroxybenzoic Acid in Supercritical Carbon Dioxide*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1991, 30, 575-580
- HANNAY J., HOGHART J.  
*On the Solubility of Solids in Gases (preliminary notice)*  
 Proc. Roy. Soc. (London), 1879, 29, 324-326
- HANNAY J., HOGHART J.  
*On the Solubility of Solids in Gases, I*  
 Proc. Roy. Soc. (London), 1880, 30, 178-189
- HANNAY J., HOGHART J.  
*On the Solubility of Solids in Gases, II*  
 Proc. Roy. Soc. (London), 1880, 30, 484-489
- HARVEY A.  
*Applications of Near-Critical Dilute-Solution Thermodynamics*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1998, 37, 3080-3088
- HARVEY A.  
*On the Suitability of the Virial Equation for Modeling the Solubility of Solids in Supercritical Fluid Phase Equilib.*, 1997, 130, 87-100
- HARVEY A.  
*Supercritical Solubility of Solids from Near-Critical Dilute-Mixture Theory*  
 J. Phys. Chem., 1990, 94, 8403-8406
- HARVEY A., LEVELT SENGERS, J.  
*Correlation of Aqueous Henry's Constants from 0°C to the Critical Point*  
 AIChE J., 1990, 36, 539-546
- HELFGEN B., HILS P. HOLZKNECHT C., TÜRK M., SCHABER K.  
*Simulation of Particle Formation during the Rapid Expansion of Supercritical Solutions*  
 Aerosol Sci., 2001, 32, 295-319
- HITEX  
*L'Extraction au CO<sub>2</sub> Supercritique*  
 Formation Archimex intra entreprise, 2000
- HOLLAR W., EHRLICH P.  
*Solubility of Naphthalene in Mixtures of Carbon Dioxide and Ethane*  
 J. Chem. Eng. Data, 1990, 35, 271-275
- HONG S.P., LUKS K.  
*Multiphase Equilibria of the Mixture Carbon dioxide+Toluene+Naphthalene*  
 Fluid Phase Equilib., 1992, 74, 133-144

HOURRI A., ST-ARNAUD J. M., BOSE T. K.  
*Solubility of Solids in Supercritical Fluids from the Measurements of the dielectric Constant: Application to CO<sub>2</sub>-Naphthalene*  
 Rev. Sci. Instrum., 1998, 69, 2732-2737

HUBERT P., VITZHUM O. G.  
*Fluid Extraction of Hops, Spices and Tobacco with Supercritical Gases*  
 Extraction With Supercritical Gases, éd. par Schneider G., Stahl E. et Wilke G.  
 Verlag Chemie, 1980

INGERSON E.  
*Relation of Critical and Supercritical Phenomena of Solutions to Geological Processes*  
 Economic Geology, 1934, 29, 454-470

IUPAC : International Thermodynamic Tables of the Fluid State. Carbon Dioxide.  
 Oxford : Pergamon Press, 1976

IWAI Y., UCHIDA H., ARAI Y., MORI Y.  
*Monte Carlo Simulation of Solubilities of Naphthalene, Phenanthrene, and Anthracene in Supercritical Fluids*  
 Fluid Phase Equilib., 1998, 144, 233-244

JOHNSTON K., PECK D., KIM S.  
*Modeling Supercritical Mixtures : How Predictive Is It ?*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1989, 28, 1115-1125

JOSLIN C. G., GRAY C. G., GOLDMAN S., TOMBERLI B., LI W.  
*Solubilities in Supercritical Fluids from the Virial Equation of State*  
 Molecular Physics, 1996, 89, 489-503

JUNG J., PERRUT M.  
*Particle Design using Supercritical Fluids : Literature and Patent Survey*  
 J. Supercrit. Fluids, 2001, 20, 179-219

KARGER B., SNYDER L., EON C.  
*An Expanded Solubility Parameter Treatment for Classification and Use of Chromatographic Solvents and Adsorbents - Parameters for Dispersion, Dipole and Hydrogen Bonding Interactions*  
 J. Chromatog., 1976, 125, 71-88

KATZ D., KURATA F.  
*Retrograde Condensation*  
 Ind. Eng. Chem., 1940, 32, 817-827

- KIKIC I., LORA M., BERTUCCO A.  
*A Thermodynamic Analysis of Three-Phase Equilibria in Binary and Ternary Systems for Applications in Rapid Expansion of a Supercritical Solution (RESS), Particles from Gas-Saturated Solutions (PGSS), and Supercritical Antisolvent (SAS)*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1997, 36, 5507-5515
- KNEZ Z., STEINER R.  
*Solubility of Capsaicin in Dense CO<sub>2</sub>*  
 J. Supercrit. Fluids, 1992, 5, 251-255
- KNUTSON B., DEBENEDETTI P., TOM J.  
*Preparation of Microparticulates Using Supercritical Fluids*  
 Microparticulate Systems for the Delivery of Proteins and Vaccines, Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series, éd. par S. Cohen, H. Bernstein  
 New York : Marcel Dekker Inc., 1996, 77, 89-125
- KOKOT K., KNEZ Z., BAUMAN D.  
*S-L-G (Solid-Liquid-Gas) Phase Transition of Cocoa Butter in Supercritical CO<sub>2</sub>*  
 Acta Alimentaria, 1999, 28, 197-208
- KONINGSVELD R., DIEPEN G.A.M.  
*Supercritical Phase Equilibria Involving Solids*  
 Fluid Phase Equilib., 1983, 10, 159-172
- KORDIKOWSKI A., SCHENK A.P., VAN NIELEN R. M., PETERS C.J.  
*Volume Expansions and Vapor-Liquid Equilibria of Binary Mixtures of a Variety of Polar Solvents and Certain Near-Critical Solvent*  
 J. Supercrit. Fluids, 1995 8, 205-216
- KORDIKOWSKI A., SHEKUNOV T., YORK P.  
*Crystallization of Sulfathiazole Polymorphs Using CO<sub>2</sub>*  
 Proceedings of the 7<sup>th</sup> meeting on Supercritical Fluids, éd. Par ISASF  
 Vandoeuvre : INPL, 2000, 117-122
- KRUKONIS V., KURNIK R.  
*Solubility of Solid Aromatic Isomers in Carbon Dioxide*  
 J. Chem. Eng. Data, 1985, 30, 247-249
- KSIBI H.  
*Mise En Forme des Matériaux par Détente d'une Solution Supercritique : Simulation et Expérimentation*  
 Thèse, Université de Paris XIII, 1995
- KUENEN J. P.  
*On ethane Prepared from Ethyl Iodide, and on the Properties of some Mixtures of Ethane and Butane*  
 Proc. Roy. Soc. Edinburgh, 1897, 21, 433-445

- KUMAR S. K., JOHNSTON K. P.  
*Modelling the Solubility of Solids in Supercritical Fluids with Density as the Independent Variable*  
 J. Supercrit. Fluids, 1988, 1, 15-22
- KWAUK X., DEBENEDETTI P.  
*Mathematical Modeling of Aerosol Formation by Rapid Expansion of Supercritical Solutions in a Converging Nozzle*  
 J. Aerosol. Sci., 1993, 24, 445-469
- LAUGIER S., RICHON D.  
*New Apparatus to Perform Fast Determinations of Mixture Vapor-Liquid Equilibria Up to 10 Mpa and 423 K*  
 Rev. Sci. Instrum., 1986, 57, 469-472
- LEGRET D., HOUZELLE C., RICHON D., RENON H.  
*Vapor-Liquid Equilibria of Corrosive Components by a Dynamic Method : a New Flow Apparatus*  
 Fluid Phase Equilib., 1983, 11, 179-
- LELE A., SHINE A.  
*Effect of RESS Dynamics on Polymer Morphology*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1994, 33, 1476-1485
- LEMERT R., JOHNSTON K.  
*Solubilities and Selectivities in Supercritical Fluid Mixtures near Critical End Points*  
 Fluid Phase Equilib., 1990, 59, 31-55
- LIDE D.  
*Handbook of Chemistry and Physics*  
 Boston : CRC Press , 1997-1998.
- LIONG K., FOSTER N., YUN J.  
*Partial Molar Volumes of DHA and EPA Esters in Supercritical Fluids*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1991, 30, 569-574
- LORA M., BERTUCCO A., KIKIC I.  
*Simulation of the Semicontinuous Supercritical Antisolvent Recrystallization Process*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 2000, 39, 1487-1496
- LUCIEN F., FOSTER N.  
*Solubilities of Solid Mixtures in Supercritical Carbon Dioxide : A Review*  
 J. Supercrit. Fluids, 2000, 17, 111-134
- LUKS K.  
*The Occurrence and Measurement of Multiphase Equilibria Behavior*  
 Fluid Phase Equilib., 1986, 29, 209-224

- McHUGH M., KRUKONIS V.  
*Supercritical Fluid Extraction : Principles and Practice (2<sup>nd</sup> edition)*  
 Boston : Butterworths, 1994
- McHUGH M., PAULAITIS M.  
*Solid Solubilities of Naphthalene and Biphenyl in Supercritical Carbon Dioxide.*  
 J. Chem. Eng. Data, 1980, 25, 326-329
- MACKAY M., PAULAITIS M.  
*Solid Solubilities of Heavy Hydrocarbons in Supercritical Solvents*  
 Ind. Eng. Chem. Fundam., 1979, 18, 149-153
- MACNAUGHTON S., FOSTER N.  
*Solubility of DDT and 2,4-D in Supercritical Carbon Dioxide and Supercritical Carbon Dioxide Saturated with Water*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1994, 33, 2757-2763
- MARK H., OTHMER D., OVERBERGER C., SEABORG G.  
*Kirk-Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology (3<sup>rd</sup> edition)*  
 New-York : Wiley-Interscience Publication, 1983, vol. 22
- MARTIN J.  
*Equations of State*  
 Ind. Eng. Chem., 1967, 59, 34-52
- MATSON D., FULTON J., PETERSEN R., SMITH R.  
*Rapid Expansion of Supercritical Fluid Solutions : Solute Formation of Powders, Thin Films and Fibers*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1987, 26, 2298-2306
- MATSON D., PETERSEN R., SMITH R.  
*Production of Powders and Films by the Rapid Expansion of Supercritical Solutions*  
 J. Mat. Sci., 1987, 22, 1919-1928
- MENDES R., COELHO J., FERNANDES H., MARRUCHO I., CABRAL J., NOVAIS J., PALAVRA A.  
*Applications of Supercritical CO<sub>2</sub> Extraction to Microalgae and Plants*  
 J. Chem. Tech. Biotechnol., 1995, 62, 53-59
- MENDEZ-SANTIAGO J., TEJA A.  
*The Solubility of Solids in Supercritical Fluids*  
 Fluid Phase Equilib., 1999, 158-160, 501-510
- MENDEZ-SANTIAGO J., TEJA A.  
*Solubility of Solids in Supercritical Fluids: Consistency of Data and a New Model for Cosolvent Systems*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 2000, 39, 4767-4771

- MISHIMA K., MATSUYAMA K., NAGATANI M.  
*Solubilities of Poly(Ethylene Glycol)s in the Mixtures of Supercritical Carbon Dioxide and Cosolvent*  
 Fluid Phase Equilib., 1999, 161, 315-324
- MOHAMED R., DEBENEDETTI P., PRUD'HOMME R.  
*Effects of Process Conditions on Crystals Obtained from Supercritical Mixtures*  
 AIChE J., 1989 35, 325-328
- MUKHOPADHYAY M., RAGHURAM RAO G.V.  
*Thermodynamic Modeling for Supercritical Fluid Process Design*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1993, 32, 920-930
- PALAKODATY S., YORK P., PRITCHARD J.  
*Supercritical Fluid Processing of Materials from Aqueous Solutions: The Application of SEDS to Lactose as a Model Substance*  
 Pharm. Res., 1998, 15, 1835-1843
- PAULAITIS M., KRUKONIS V., KURNIK R., REID R.  
*Supercritical Fluid Extraction*  
 Rev. Chem. Eng., 1983, 1, 210
- PENG D.-Y., ROBINSON D.  
*A New Two-Constant Equation of State*  
 Ind. Eng. Chem. Fundam., 1976 15, 59-64
- PENNINGER J. M. L., RADOSZ M., MCHUGH M., KRUKONIS V. J.  
*Supercritical Fluid Technology*  
 New-York : Elsevier, 1985
- PERRUT M.  
*Applications des fluides supercritiques*  
 Fluides supercritiques et matériaux, éd. par Cansell F. et Petitet J.P.  
 1995, 142-189
- PERRUT M.  
*Extraction par Fluide Supercritique*  
 Techniques de l'Ingénieur, traité de Génie des Procédés, J 2 770, 1-12
- PETERS C.J., KORDIKOWSKI A., WILMES B.  
*Phase Behavior of Selected Systems of Interest for the GAS Process*  
 Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids, 2000
- PÖHLER H., KIRAN E.  
*Volumetric Properties of Carbon Dioxide+Acetone at High Pressures*  
 J. Chem. Eng. Data, 1997, 42, 379-383

- PÖHLER H., KIRAN E.  
*Volumetric Properties of Carbon Dioxide+ Ethanol at High Pressures*  
 J. Chem. Eng. Data, 1997, 42, 384-388
- POUILLOT F., DILLOW-WILSON A., ECKERT C.  
*Interactions moléculaires dans les fluides supercritiques*  
 Fluides supercritiques et matériaux, éd. par Cansell F. et Petitet J.P.  
 1995, 60-109
- PRAUSNITZ J., LICHTENTHALER R., DE AZEVEDO E.  
*Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria*  
 Prentice-Hall Inc.: Englewood cliffs, NJ, 1986
- QUIRAM D. J., O'CONNELL J. P., COCHRAN H. D.  
*The Solubility of Solids in Compressed Gases*  
 J. Supercrit. Fluids, 1994, 7, 159-164
- REDLICH O., KWONG J.N.S.  
*On the Thermodynamics of Solutions. V. An Equation of State. Fugacities of Gaseous Solutions*  
 Chem. Rev., 1949, 44, 233-244
- REICHARDT C.  
*Effets de Solvant en Chimie Organique*  
 Paris : Editions Flammarion Sciences, 1971
- REID R., PRAUSNITZ J., POLING B.  
*The Properties of Gases and Liquids (Fourth Edition)*  
 McGraw-Hill International Editions, 1987
- REVERCHON E.  
*Supercritical Antisolvent Precipitation of Micro- and Nano-Particles*  
 J. Supercrit. Fluids, 1999, 15, 1-21
- REVERCHON E., DELLA PORTA G., DI TROLIO A., PACE S.  
*Supercritical Antisolvent Precipitation of Nanoparticles of Superconductor Precursors*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1998 37, 952-958
- REVERCHON E., RUSSO P., STASSI A.  
*Solubilities of Solid Octacosane and Triacontane in Supercritical Carbon Dioxide*  
 J. Chem. Eng. Data, 1993, 38, 458-460
- RICHON D.  
*Equilibres multiphasiques dans les fluides supercritiques*  
 Fluides supercritiques et matériaux, éd. par Cansell F. et Petitet J.P.  
 1995, 17-59

RICHON D.

*New Experimental Developments for Phase Equilibrium Measurements*

Fluid Phase Equilib., 1996, 116, 421-428

RICHON D., ANTOINE P., RENON H.

*Infinite Dilution Activity Coefficients of Linear and Branched Alkanes from C<sub>1</sub> to C<sub>9</sub> in n-Hexadecane by Inert Gas Stripping*

Ind. Eng. Chem. Process Des.Dev., 1980 19, 144-147

RUCHATZ F., KLEINEBUDDER P., MÜLLER B.

*Residual Solvents in Biodegradable Microparticles. Influence of Process Parameters on the Residual Solvent in Microparticles Produced by the Aerosol Solvent Extraction System (ASES) Process*

J. Pharm. Sci., 1997, 86, 101-105

SAQUING C., LUCIEN F., FOSTER N.

*Steric Effects and Preferential Interactions in Supercritical Carbon Dioxide*

Ind. Eng. Chem. Res., 1998, 37, 4190-4197

SCHMITT W.J., REID R.C.

*The Influence of the Solvent Gas on Solubility and Selectivity in Supercritical Extraction*

Supercritical Fluid Technology, éd. par Penninger, J.M.L., Radosz, M., McHugh, M.A. and Krukonis, V.J.

Amsterdam : Elsevier, 1985

SCHNEIDER G.

*Physicochemical Principles of Extraction with Supercritical Gases*

Extraction With Supercritical Gases, éd. par Schneider G., Stahl E. et Wilke G.

Verlag Chemie, 1980

SCHNEIDER G.

*Physico-Chemical Aspects of Fluid Extraction*

Fluid Phase Equilib., 1983, 10, 141

SCHWARTZENTRUBER J.

*Thermodynamique*

Cours de l'Ecole des Mines d'Albi, 2000

SHEKUNOV B., SUN Y., ASTRAKCHARCHIK-FARRIMOND E., YORK P., BALDYGA J.

*Optical Characterisation and Mechanism of Antisolvent Precipitation in Turbulent Flow*

Proceedings of the 7<sup>th</sup> meeting on Supercritical Fluids, éd. par ISASF

Vandoeuvre : INPL, 2000, 65-70

SHERMAN G., SHENOY S., WEISS R. A., ERKEY C.

*A Static Method Coupled with Gravimetric Analysis for the Determination of Solubilities of Solids in Supercritical Carbon Dioxide*

Ind. Eng. Chem. Res., 2000, 39, 846-848

- SMITH R., FULTON J., PETERSEN R., KOPRIVA A., WRIGHT B.  
*Performance of Capillary Restrictors in Supercritical Fluid Chromatography*  
 Anal. Chem., 1986, 58, 2057-2064
- SOAVE G.  
*Equilibrium Constants from a Modified Redlich-Kwong Equation of State*  
 Chem. Eng. Science, 1972, 27, 1197-1203
- SQUIRES T., VENIER C., AIDA T.  
*Supercritical Fluid Solvents in Organic Chemistry*  
 Fluid Phase Equilib., 1983 10, 261-268
- STAHL E., QUIRIN K.  
*Dense Gaz Extraction on a Laboratory Scale : a Survey of some Recent Results*  
 Fluid Phase Equilib., 1983, 10, 269-278
- STAHL E., SCHILZ W., SCHÜTZ E., WILLING E.  
*A Quick Method for the Microanalytical Evaluation of the Dissolving Power of Supercritical Gases*  
 Extraction With Supercritical Gases, éd. par Schneider G., Stahl E. et Wilke G.  
 Verlag Chemie, 1980
- SUBRA P., CASTELLANI S., KSIBI H., GARRABOS Y.  
*Contribution to the Determination of the Solubility of  $\beta$ -Carotene in Supercritical Carbon Dioxide and Nitrous Oxide: Experimental Data and Modeling*  
 Fluid Phase Equilib., 1997, 131, 269-286
- SUBRAMANIAM B., RAJEWSKI R., SNAVELY K.  
*Pharmaceutical Processing with Supercritical Carbon Dioxide*  
 J. Pharm. Sci., 1997, 86, 885-890
- TASSAING T., LALANNE P., REY S., CANSSELL F., BESNARD M.  
*Spectroscopic Study of the Polystyrene/CO<sub>2</sub>/Ethanol System*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 2000, 39, 4470-4475
- TING S., MACNAUGHTON S., TOMASKO D. FOSTER, N.  
*Solubility of Naproxen in Supercritical Carbon with and without Cosolvents*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1993, 32, 1471-1481
- TOCHIGI K., IIZUMI T., SEKIKAWA H., KURIHARA K., KOJIMA K.  
*High-Pressure Vapor-Liquid and Solid-Gas Equilibria Using a Peng-Robinson Group Contribution Method*  
 Ind. Eng. Chem. Res., 1998, 37, 3731-3740
- TOM J., DEBENEDETTI P., JEROME R.  
*Precipitation of Poly(l-lactic acid) and Composite Poly(l-lactic acid)-Pyrene Particles by Rapid Expansion of Supercritical Solutions*  
 J. Supercrit. Fluids, 1994, 7, 9-29

- TSEKHANSKAYA Y., IOMTEV M., MUSHKINA E.  
*Solubility of Naphthalene in Ethylene and Carbon Dioxide under Pressure*  
 Russ. J. Phys. Chem., 1964 38, 1173-1176
- VALTZ A., LAUGIER S., RICHON D.  
*Bubble Pressures and Saturated Liquid Molar Volumes of Difluoromonochloromethane-Fluorochloroethane Binary Mixtures: Experimental Data and Modelling*  
 Int. J. Refrig., 1986, 9, 282-289
- VAN ALSTEN J., ECKERT C.  
*Effect of Entrainers and of Solute Size and Polarity in Supercritical Fluid Solutions*  
 J. Chem. Eng. Data, 1993, 38, 605-610
- VAN LEER R., PAULAITIS M.  
*Solubilities of Phenol and Chlorinated Phenols in Supercritical Carbon Dioxide*  
 J. Chem. Eng. Data, 1980 25, 257-259
- VIDAL J.  
*Thermodynamique : Application au Génie Chimique et à l'Industrie Pétrolière*  
 Paris : Editions Technip , 1997
- VOLLHARDT K.  
*Traité de chimie organique*  
 Bruxelles : Editions De Boeck-Wesmael, 1990
- WEBER A., KÜMMEL R., KRASKA T.  
*A Closer Look at Gas Antisolvent Crystallisation*  
 Proceedings of the 7<sup>th</sup> meeting on Supercritical Fluids, éd. Par ISASF  
 Vandoeuvre : INPL, 2000, 71-76
- WEINSTOCK J.  
*Phase Equilibrium at Elevated Pressure in Ternary Systems of Ethylene and Water and Organic Liquids*  
 Ph. D. Dissertation, Princeton University, 1952
- WERLING J. O., DEBENEDETTI P. G.  
*Numerical Modeling of Mass Transfer in the Supercritical Antisolvent Process*  
 J. Supercrit. Fluids, 1999, 16, 167-181
- WERLING J. O., DEBENEDETTI P. G.  
*Numerical Modeling of Mass Transfer in the Supercritical Antisolvent Process: miscible conditions*  
 J. Supercrit. Fluids, 2000, 18, 11-24
- WISNIAK J., APELBLAT A., SEGURA H.  
*Prediction of Gas-Solid Equilibrium Using Equation of State*  
 Fluid Phase Equilib., 1998, 147, 45-64

- WONG J., PEARLMAN R., JOHNSTON K.  
*Supercritical Fluid Mixtures : Prediction of Phase Behavior*  
 J. Phys. Chem., 1985, 89, 2671-2675
- YEO S.-D., LIM G.-B., DEBENEDETTI P., BERNSTEIN H.  
*Formation of Microparticulate Protein Powders Using a Supercritical Fluid Antisolvent*  
 Biotechnol. Bioeng., 1993, 41, 341-346
- YONKER C., SMITH R.  
*Solvatochromic Behavior of Binary Supercritical Fluids : The Carbon Dioxide/2-Propanol System*  
 J. Phys. Chem., 1988, 92, 2374-2378
- YU D., JACKSON K., HARMON T.C.  
*Dispersion and Diffusion in Porous Media under Supercritical Conditions*  
 Chem. Eng. Science, 1999, 54, 357-367
- ZHONG M., HAN B., KE J., YAN H., PENG D.-Y.  
*A Model for Correlating the Solubility of Solids in Supercritical CO<sub>2</sub>*  
 Fluid Phase Equilib., 1998, 146, 93-102
- ZIGER D., ECKERT C.  
*Correlation and Prediction of Solid-Supercritical Fluid Phase Equilibria*  
 Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev., 1983, 22, 582-588
- ZOSEL K.  
 Germ. Patent, 1493, 90, 196

---

***TRAVAUX RÉALISÉS PENDANT LA THÈSE***

---



---

## TRAVAUX RÉALISÉS PENDANT LA THÈSE

---

### Articles dans des revues internationales à comité de lecture

- SAUCEAU M., FAGES J., LETOURNEAU J.-J., RICHON D.  
*A Novel Apparatus for Accurate Measurements of Solid Solubilities in Supercritical Phases*  
Ind. Eng. Chem. Res., 2000, 39, 4609-4614

### Communications avec actes

- SAUCEAU M., LETOURNEAU J.-J., RICHON D., FAGES J.  
*Experimental Study of the Solubility of a Pharmaceutical Solid in Supercritical Mixtures*  
AIChE Annual Meeting, Reno (USA), 4-9 november 2001
- SAUCEAU M., RICHON D., LETOURNEAU J.-J., FAGES J.  
*Solubility of a Pharmaceutical Solid in Supercritical Mixtures : Measurements and Modelling*  
7<sup>th</sup> Meeting on Supercritical Fluids, Antibes/Juan-Les-Pins (France), 6-8 December 2000
- SAUCEAU M., FAGES J., LETOURNEAU J.-J., RICHON D.  
*Solid Solubilities in Supercritical Phases : Apparatus, Measurements and Modelling*  
5<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids, Atlanta (USA), 8-12 April 2000

### Communications sans actes

- SAUCEAU M., RICHON D., LETOURNEAU J.-J., FAGES J.  
*Solubilité des solides dans les fluides supercritiques : application à la génération de poudres*  
GdR 1880 du CNRS, "Physico-Chimie en Milieu Supercritique", Clermont-Ferrand, 7-8 novembre 2000
- FAGES J., SAUCEAU M., LETOURNEAU J.-J., RICHON D.  
*Les applications des fluides supercritiques dans les industries de la santé*  
14<sup>ème</sup> journées d'échanges du Club de Libération Modifiée, Dijon, 28 novembre 2000.