Solubilité de la nifédipine dans du CO_2 supercritique : mesure et modélisation

Thibault MASSIAS[1,2], Jean-Jacques LETOURNEAU, Suênia DE PAIVA LACERDA, Fabienne ESPITALIER, Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO, Marie-Alexandrine BOLZINGER

[1]Université de Toulouse, IMT Mines Albi, UMR CNRS 5302, Centre RAPSODEE, Campus Jarlard, Albi Cedex 09 F-81013, France
[2]Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, LAGEPP UMR 5007, 43 boulevard du 11 novembre 1918, F-69100, Villeurbanne, France.

Introduction

Qu'il s'agisse d'une administration par voie orale ou transdermique, les caractéristiques physicochimiques d'un principe actif peu soluble en milieu aqueux doivent être améliorées (Macedo, Barbosa, Löbenberg, & Bou-Chacra, 2021). Les technologies assistées par CO_2 supercritique ($ScCO_2$) constituent une approche intéressante pour améliorer la biodisponibilité des médicaments peu solubles dans l'eau (Fages, Lochard, Letourneau, Sauceau, & Rodier, 2004). Ces procédés font partie des procédés de chimie verte et peuvent être utilisés sans danger. Ils utilisent principalement le CO_2 comme solvant (procédé RESS), comme anti-solvant (procédé SAS) ou comme additif (procédé PGSS). En amont de la mise en œuvre de ces procédés, il est nécessaire de réaliser des mesures de solubilités de la molécule dans le $ScCO_2$ seul ou dans des mélanges $ScCO_2$-Solvant. Ces données facilitent le choix des conditions opératoires de pression et de température pour une cristallisation mais aussi pour la dissolution. Ce travail présente les résultats de mesures de solubilité de la nifédipine dans du $ScCO_2$ et leur modélisation.

Matériel et méthodes

Un appareil à flux continu a été utilisé pour la mesure de la solubilité dans $ScCO_2$. Cet appareil a été validé dans une étude précédente (Sauceau, Fages, Letourneau, & Richon, 2000). La concentration en nifédipine est mesuré par HPLC : colonne ProntoSIL Eurobond C18 (150 mm x 4,6 mm, 5 µm) et détecteur UV à 238 nm. Une méthode à gradient a été développée pour séparer les produits de dégradations liés à la photosensibilité de la NIF. Les solubilités de la nifédipine, réalisées à l'abri de la lumière, ont été mesurées à des pressions allant de 9 à 24 MPa à 308,15 et 318,15 K.

Résultats

<u>Données de solubilités</u>

Les solubilités dans le $ScCO_2$ pur ont été mesurées à 308 K et 318 K pour des pressions allant de 9 à 24 MPa. En accord avec la littérature (Wang, Meng, Jia, Sun, & Li, 2017) de faibles valeurs de fraction massique sont observés variant de $7{,}8 \times 10^{-7}$ à $1{,}9 \times 10^{-5}$ (Figure 1). La solubilité du NIF dans $ScCO_2$ augmente en fonction de la pression appliquée dans le système. La solubilité de la NIF est 5 à 10 fois plus élevée dans un mélange $ScCO_2$-EtOH (5% massique d'éthanol, résultats non présentés). En effet, la valeur maximale de solubilité est atteinte à 24 MPa avec une fraction massique de $6{,}65 \times 10^{-4}$.

<u>Modélisation thermodynamique</u>

Les modèles de Chrastil et de Peng Robinson ont été utilisés pour représenter ces données afin d'estimer la sursaturation pour les expériences de cristallisation. Le modèle de Chrastil est basé sur l'influence de la masse volumique du fluide pour expliquer la solubilité d'un soluté :

$$ln(y_{NIF}) = a\, ln\big(\rho_{solvent}(T,P)\big) + \frac{b}{T} + c$$

Les paramètres a, b et c ont été régressés : a = 6,935, b=-4,227 et c = -44,45.

D'après Chrastil, le terme b s'écrit Δh°/R avec Δh° représentant l'enthalpie de transformation NIF solide vers NIF en solution éventuellement solvaté. L'identification conduit à un Δh° de 35 144 J/mol. Si on compare cette enthalpie à l'enthalpie de fusion de la Nifédipine (37 299 J/mol), on trouve un écart relatif de -6 %. La valeur du paramètre a est cohérente avec les valeurs données dans la littérature (Zabihi et al., 2021).

Le modèle de Peng est un modèle plus classique d'équation cubique basé sur la compétition entre forces répulsives et attractives entre les molécules d'un mélange (Figure 1B et 1C). Les deux isothermes se croisent (Figure 1C). La pression de croisement calculée (19,7 MPa) est en accord avec la pression de croisement expérimentale.

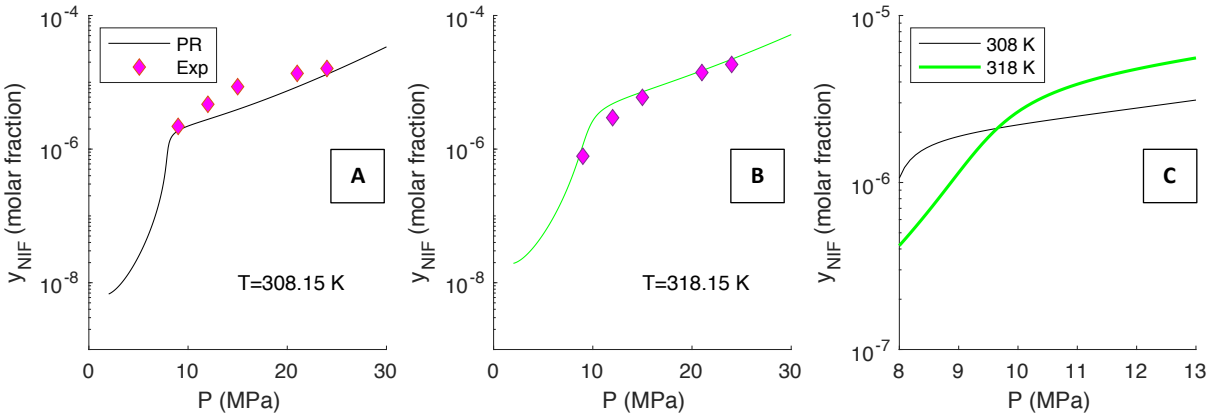

Figure 1 : Solubilités expérimentales et calculées avec le modèle de Peng Robinson en fonction de la température et de la pression, paramètres d'interactions binaires régressés pour le mélange Nifédipine/CO_2 k_{ij} = 0.267835, l_{ij} = 0.0960436, et pour la nifédipine $w_{Nifédipine}$ = 0.585545, P_c = 1.933 MPa, T_c = 872.4 K.

Conclusion

Les deux modèles donnent une bonne estimation des valeurs de solubilité et du comportement du binaire dans la gamme de pression étudiée. Cependant pour des pressions inférieures à 100 bars, les paramètres régressés avec le modèle de Chrastil ne permettent pas d'estimer la sursaturation pour les expériences de cristallisation du fait du manque de données expérimentales (très faible solubilité).

Références bibliographiques

Fages, J., Lochard, H., Letourneau, J. J., Sauceau, M., & Rodier, E. Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology. *Powder Technology*, 2004, *141*(3), 219–226.

Macedo, L. de O., Barbosa, E. J., Löbenberg, R., & Bou-Chacra, N. A. Anti-inflammatory drug nanocrystals: state of art and regulatory perspective. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, Vol. 158, p. 105654. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105654

Sauceau, M., Fages, J., Letourneau, J. J., & Richon, D. A novel apparatus for accurate measurements of solid solubilities in supercritical phases. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 2000, *39*(12), 4609–4614.

Wang, Y., Meng, T., Jia, D., Sun, Y., & Li, N. (2017). Solubility of Nifedipine and Lacidipine in Supercritical CO2: Measurement and Correlation. *Journal of Solution Chemistry*, 2017, *46*(1), 70–88.

Zabihi, S., Jamshidian, S., Borousan, F., Zeinolabedini Hezave, A., Pishnamazi, M., Marjani, A., & Shirazian, S. Measuring salsalate solubility in supercritical carbon dioxide: Experimental and thermodynamic modelling. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 2021, *152*, 106271.