Élaboration de cocristaux pharmaceutiques par procédés assistés au CO2

Clémence Neurohr

▶ **To cite this version:**

Clémence Neurohr. Élaboration de cocristaux pharmaceutiques par procédés assistés au CO2. Génie des procédés. Université de Bordeaux, 2015. Français. NNT : 2015BORD0278 . tel-01275271

HAL Id: tel-01275271

https://theses.hal.science/tel-01275271

Submitted on 25 Feb 2016

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.

université de BORDEAUX

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE des SCIENCES CHIMIQUES

SPÉCIALITÉ GÉNIES DES PROCÉDÉS

Par Clémence NEUROHR

Élaboration de cocristaux pharmaceutiques par procédés assistés au CO_2

Sous la direction de : Pascale SUBRA-PATERNAULT

Soutenue le : 4 décembre 2015

Rapporteurs :

M. FAGES, Jacques	Professeur, École des Mines d'Albi
M. LEYSSENS, Tom	Professeur, Université Catholique de Louvain, Belgique

Examinateurs :

M. CARTIGNY, Yohann	Maître de conférences, Université de Rouen
M. ERRIGUIBLE, Arnaud	Maître de conférences, INP-Université de Bordeaux

Invité :

M. BILLOT, Pascal	Sanofi R&D, LGCR

Remerciements

Ce travail de thèse a été possible grâce au financement de l'Agence Nationale de la Recherche (CocrysCO_2, ANR-11-BS09-41), ainsi qu'à l'accueil du laboratoire Chimie et Biologie des Membranes et des Nano-objets (CBMN) à Pessac, que je remercie.

Je souhaite remercier chaleureusement MM. Jacques Fages et Tom Leyssens, qui ont accepté de prendre le temps de juger ce manuscrit.

Je suis infiniment reconnaissante envers ma directrice, Mme Pascale Subra-Paternault, de m'avoir fait confiance pour mener à bien cette thèse. Merci pour tout ce temps, ces conseils et ces opportunités de progresser en tant que chercheuse !

Ces travaux sont avant tout le résultat d'un travail d'équipe, un grand merci à tous les participants du projet CocrysCO_2 : Anne-Laure Révelli, Serge Laugier et Arnaud Erriguible, Sophie Lecomte et Étienne Harté, Mathieu Marchivie et Stéphane Massip, Pascal Billot, Baptiste Bouillot et Gilles Févotte. Merci à Christelle Harscoat-Schiavo pour son aide, ses conseils, son écoute et sa bonne humeur inébranlable.

J'adresse également mes remerciements à ceux qui m'ont accueillie dans leur laboratoire : MM. Edmundo Gomes de Azevedo et Miguel Rodrigues de l'Instituto Superior Técnico de Lisbonne ; Mme Concepción Domingo et M. Aurelio Salerno de l'ICMAB à l'université autonome de Barcelone ; M. Yohann Cartigny, Mme Morgane Sanselme, M. Nicolas Couvrat et M. Gérard Coquerel du laboratoire SMS à l'université de Rouen, votre accueil et votre collaboration ont été instructifs et agréables. Merci également à M. Samuel Marre de l'ICMCB à Pessac pour son aide en millifluidique.

Je suis reconnaissante envers tous mes collègues du CBMN, de l'équipe CLIP'IN et des autres équipes, de m'avoir soutenue. En particulier Julien Monteil, Raphaëlle Savoire, Tiphaine, Émilie, Christelle, Laurence, Grégoire, Alexis et Romain.

Merci à M. Thierry Toupance et aux représentants doctorants de l'École Doctorale des Sciences Chimiques, ainsi qu'à l'association AquiDoc et tous ses

membres. L'organisation d'événements comme les journées de l'École Doctorale et le forum AquiDoc m'a beaucoup apporté.

Enfin, *last but not least*, je remercie pour leur présence et leur soutien ma mère, mon père, Alice, Quentin, Kamel. Une pensée aussi à mes amis, vous êtes mon troisième pilier ! Sophie, Marie-Fleur, Jean-Gabriel, Axel, Clément, Nicolas, William, William Pharma, Jonathan, Sophie, Elsa, Tiffany, Guillaume, Bruno, Sylvain, Thomas, et tous ceux que j'oublie : je vous aime TOUS !

Sommaire

Remerciements **1**

Introduction générale **9**

Chapitre I - Cocristallisation et procédés assistés au CO_2 ..... **15**

1. Cocristallisation **17**

1.1. Définition des cocristaux 18

1.2. Interactions dans un cocristal organique 20

1.3. Applications de la cocristallisation 25

1.4. Les cocristaux dans l'industrie pharmaceutique 26

1.4.1. Utilisation comme intermédiaire de fabrication 26

1.4.2. Conception de formes solides cristallines 27

1.4.2.1. Amélioration de la biodisponibilité 28

1.4.2.2. Amélioration de la stabilité 29

1.4.2.3. Combinaison de propriétés pharmaceutiques 30

1.4.2.4. Polymorphisme des cocristaux 30

1.4.3. Aspect législatif des cocristaux 32

1.5. Techniques de cocristallisation 34

1.5.1. Méthodes sans solvant 34

1.5.2. Méthodes avec solvant 36

1.6. Cristallisation et cocristallisation 38

1.6.1. Concepts de base de la cristallisation d'une espèce 38

1.6.2. Concepts de base de la cocristallisation 41

2. Cristallisation assistée par fluide supercritique **51**

2.1. Concepts de base sur les fluides supercritiques 51

2.2. Procédés assistés au CO_2 : génération de particules 54

2.3. Principe de l'utilisation du CO_2 comprimé comme anti-solvant 55

2.3.1. Miscibilité solvant-antisolvant 55

2.3.2. Effet antisolvant du CO_2 pour le soluté dans le solvant choisi 56

2.3.3. Procédé discontinu GAS 57

2.3.4. Procédé semi-continu SAS 58

2.3.5. Procédé d'atomisation assisté au CO_2 60

3. Cocristallisation assistée par fluide supercritique **61**

3.1. Cocristallisation avec le CO_2 comme solvant 61

3.1.1. Cocristallisation par RESS 61
3.1.2. Cocristallisation par CSS 63
3.2. Cocristallisation avec le CO_2 comme antisolvant 64
3.2.1. Cocristallisation par les procédés semi-continus 64
3.2.2. Cocristallisation par le procédés discontinu GAS 65
4. Conclusion et choix des systèmes 67

Chapitre II - Matériels et Méthodes 73

1. Introduction 75
2. Solvants et réactifs 75
2.1. Solvants 75
2.2. Réactifs 76
2.3. Protocole de racémisation du S-naproxène 76
2.4. Estimation des solubilités des composés dans les solvants de recristallisation 77
3. Cristallisation assistée par CO_2 80
3.1. Recristallisation par GAS 80
3.1.1. Dispositifs 80
3.1.2. Introduction du CO_2 par une turbine d'agitation 81
3.1.3. Introduction du CO_2 par le pied à travers un fritté 81
3.1.4. Protocole 82
3.2. Recristallisation par SAS et SEA 84
3.2.1. Dispositif SAS et protocole 84
3.2.1.1. Autres réacteurs SAS 85
3.2.1.1.1. Chemisage interne du réacteur 85
3.2.1.1.2. Réacteur saphir 85
3.2.1.1.3. Réacteur court 85
3.2.1.1.4. Réacteur milliSAS 85
3.2.1.2. Protocole 86
3.2.2. Procédé d'atomisation : SEA 87
3.3. Contact avec du CO_2 pur 88
4. Techniques classiques de recristallisation 89
4.1. Chauffage à reflux 89
4.2. Évaporation de solvant 90
4.3. Recristallisation à partir d'un co-fondu 90
4.4. Cobroyage humide 90
4.5. Cross-seedings 91

5. Techniques de caractérisation 91
5.1. Morphologie et tailles des cristaux 91
5.1.1. Microscopie optique 91
5.1.2. Diffraction laser 91
5.2. Nature des interactions entre les composants du cocristal par spectroscopie infrarouge 92
5.3. Composition chimique des poudres 92
5.3.1. Chromatographie HPLC 92
5.3.2. Calcul de la pureté d'une poudre en cocristaux 93
5.3.3. Polarimétrie 95
5.4. Identification des phases cristallines 95
5.4.1. Diffraction RX sur poudre 95
5.4.2. Diffraction RX sur monocristal 96
5.4.3. Suivi in-situ par diffraction RX d'une cristallisation par refroidissement 96
5.5. Analyses thermiques 97
6. Étude complémentaire de résonance magnétique du proton en solution 97

Chapitre III - Système S-Naproxène et Nicotinamide 99

1. Introduction 101
2. Cocristallisation de S-NPX et NCTA par GAS 103
2.1. Influence de la solution sur la cocristallisation par GAS 103
2.1.1. Screening de solutions et caractérisation du cocristal S-NPX_2:NCTA 103
2.1.1.1. Recristallisation du S-NPX et de NCTA seuls 104
2.1.1.2. Recristallisation du mélange S-NPX et NCTA : fabrication du cocristal S-NPX_2:NCTA 105
2.1.1.3. Effet du ratio molaire S-NPX:NCTA de la solution 109
2.1.1.4. Effet de la concentration de la solution 112
2.2. Influence des paramètres du procédé sur la cocristallisation par GAS 114
2.2.1. Influence de l'introduction et de l'agitation du CO_2 114
2.2.2. Influence de la vitesse d'agitation 118
2.2.3. Influence du solvant et du ratio molaire de la solution 122
2.3. Conclusion sur la cocristallisation de S-NPX et NCTA par GAS 125
3. Cocristallisation de S-NPX et NCTA par SAS 126
3.1. Influence des paramètres du procédé 128
3.1.1. Influence de la pression de précipitation 129
3.1.2. Influence de la composition en CO_2 du milieu, ajustée par les débits d'alimentation 134

3.1.3. Influence de la géométrie du réacteur SAS 142
3.1.3.1. Influence de la hauteur de la chambre de précipitation à 93 %mol de CO_2 142
3.1.3.2. Influence du diamètre de la chambre de précipitation 144
3.1.3.2.1. Réacteurs de diamètre interne d = 10 mm 145
3.1.3.2.2. Réacteur milliSAS 151
3.1.4. Influence du dispositif d'injection de la solution 152
3.1.5. Conclusion sur l'influence des paramètres procédé étudiés 156
3.2.1. Influence de la concentration de la solution 159
3.2.1.1. Précipitation à 94 ± 1 %mol de CO_2 159
3.2.1.2. Précipitation à 98 %mol de CO_2 160
3.2.2. Influence du ratio molaire de la solution 163
3.2.3. Conclusion sur l'influence des paramètres liés à la solution 165
4. Interprétations des mécanismes de cocristallisation du S-NPX et de la NCTA par CO_2 antisolvant 166
4.1. Formation d'un complexe des espèces en solution ? 167
4.2. Influence de la proportion de CO_2 sur les équilibres S-NPX:NCTA 169
4.3. Influence de l'hydrodynamique du réacteur SAS 176
5. Conclusion : comparaison de la cocristallisation de S-NPX et NCTA par GAS et par SAS 177
6. Essais complémentaires sur le système S-NPX:NCTA 181
6.1. Cocristallisation par le procédé SEA 181
6.2. Cocristallisation de S-NPX et NCTA par contact avec du CO_2 184
6.3. Suivi in-situ par diffraction RX de la cocristallisation par refroidissement 186
7. Conclusion sur la cocristallisation du système S-NPX:NCTA par les procédés assistés au CO_2 187
Chapitre IV - Système Naproxène racémique et Nicotinamide 189
1. Introduction 191
2. Cocristallisation par le procédé GAS 193
2.1. Recristallisation du RS-NPX seul 193
2.2. Recristallisation du mélange RS-NPX et NCTA 195
2.2.1. Introduction du CO_2 à 2 g/min 196
2.2.2. Introduction du CO_2 à 20 g/min 202
2.2.3. Introduction du CO_2 à 11 g/min 204
2.2.4. Relation thermodynamique conglomérat et cocristal racémique 205
2.2.5. Variation du débit d'introduction pendant le protocole 208

2.3. Conclusion sur la cocristallisation du système RS-NPX:NCTA par GAS ... 211
3. Cocristallisation par contact avec du CO_2 pur ... 212
4. Conclusion et perspectives ... 214
Chapitre V - Système Acétazolamide et Théophylline ... 217
1. Introduction ... 219
2. Cocristallisation de ACTZ et THEO par GAS ... 221
2.1. Influence de la solution sur la cocristallisation par GAS ... 221
2.1.1. Recristallisation de l'ACTZ ... 221
2.1.2. Recristallisation de la THEO ... 222
2.1.3. Recristallisation du mélange ACTZ et THEO ... 224
2.1.3.1. Influence du ratio molaire ACTZ:THEO ... 224
2.1.3.2. Influence de la concentration en espèces ... 229
2.2. Influence de paramètres liés au protocole GAS ... 231
2.2.1. Effet de l'introduction et la dispersion du CO_2 ... 231
2.2.2. Effet de la pression de soutirage pour des solutions initiales à ratios molaires 1:3 et 1:1 ... 233
3. Cocristallisation de ACTZ et THEO par CO_2 pur ... 236
4. Conclusion et perspectives ... 238
Conclusion générale ... 241
Annexes ... 249
Liste des abréviations ... 263
Liste des figures ... 265
Liste des tableaux ... 273
Références bibliographiques ... 277
Production scientifique liée à la thèse ... 289

Introduction générale

La conception de formes cristallines aux propriétés physico-chimiques contrôlées permet d'élaborer des produits pour des applications aussi variées que les explosifs, les cosmétiques, les matériaux ou les médicaments. La recherche de polymorphes, la formation de sels ou l'utilisation de solvates constituent par exemple des possibilités de moduler les propriétés d'un composé en travaillant sa mise en forme, sans altérer chimiquement sa nature. Pour ces raisons, la génération de cocristaux, ces solides monophasés constitués de différentes espèces reliées entre elles par des liaisons faibles neutres, intéresse les chercheurs et les industriels depuis plus d'un siècle.

Pour l'industrie pharmaceutique, un cocristal de principe actif constitue en effet une alternative à la formation de sels pour l'amélioration de propriétés comme la solubilité ou la stabilité. La cocristallisation est d'autant plus intéressante qu'elle est susceptible de concerner un nombre de molécules plus important que les sels. En effet, les contres ions pharmaceutiques sont limités, alors que les composés qui peuvent être cocristallisés avec un principe actif sont bien plus nombreux (excipients par exemple). La cocristallisation peut aussi servir des intérêts de purification, puisque basée sur la formation préférentielle d'interactions entre certains composés. De nombreuses études sont menées pour comprendre la formation de telles interactions. La plupart sont concentrées sur la génération de nouvelles phases cocristallines et leur caractérisation. Plus rares sont les recherches menées sur leur fabrication à l'échelle industrielle.

Actuellement, les méthodes de cocristallisation préférées sont le cobroyage et les cristallisations conventionnelles à partir de solutions. Le broyage d'un mélange de poudres, même s'il requiert peu voire pas du tout de solvant, n'est pas sans risque d'amorphisation ou de dégradation des molécules. Les techniques de cristallisations à partir de solvant sont les plus répandues, mais comportent les inconvénients qu'on leur connaît pour la cristallisation de composés simples (utilisation massive de solvants parfois toxiques, étapes de filtration, purification et séchage incontournables).

Les procédés assistés aux fluides supercritiques comportent des solutions à ces problèmes. Cette technologie est déjà connue pour être économe en solvants organiques et pour permettre de réduire le nombre d'opérations unitaires nécessaire à la génération de solides divisés. Majoritairement utilisées pour la génération de produits aux propriétés de tailles et de cristallinité contrôlées, les techniques assistées

au CO_2 supercritique sont particulièrement reconnues pour leur capacité à micronniser un grand nombre de composés. Cependant, les études orientées sur les procédés et la compréhension du rôle de la thermodynamique et de l'hydrodynamique sont plus rares, en particulier sur les procédés au CO_2 antisolvant. Même si l'utilisation de ces voies pour le contrôle des formes cristallines est de plus en plus étudiée, il n'existe à ce jour qu'une douzaine de publications sur la cocristallisation par procédés utilisant le CO_2.

Dans le but d'explorer des voies alternatives et non conventionnelles de fabrication de cocristaux, ce travail de thèse s'est penché sur l'utilisation du CO_2 dans un rôle d'antisolvant pour produire des phases cocristallines. Cette voie en solution, relativement simple à appliquer à l'échelle industrielle, permet en effet de traiter un grand nombre de molécules, en particulier pharmaceutiques, dans des conditions douces. Les questions qui ont motivé et accompagné ces travaux, réalisés dans le cadre du projet ANR CocrysCO_2, ont concerné avant tout la capacité du CO_2 à permettre (ou éventuellement empêcher) la formation de cocristaux. Si les procédés par CO_2 antisolvant permettent bien d'en fabriquer, le contrôle des conditions opératoires pourrait-il conduire à la production d'une poudre composée à 100% de cocristaux ? Dès lors, l'identification des mécanismes sous-jacents est nécessaire pour comprendre le pourquoi de la formation de poudres contenant des cocristaux et/ou des homocristaux (i.e. des composés cristallisés seuls). Enfin, dans l'objectif d'amener l'utilisation des procédés au CO_2 antisolvant vers la formulation complète d'un produit quasi-fini, la maîtrise à la fois de la pureté en cocristaux et de la taille des particules serait-elle possible ?

Pour répondre à ces questions, des couples principe actif-coformeur ont été sélectionnés. Le choix s'est appuyé en premier lieu sur la littérature, en inventoriant les molécules qui avaient été traitées par CO_2 anti-solvant à partir de solvants d'utilisation facile. Ces molécules devaient de plus présenter des groupements fonctionnels susceptibles de former des interactions. Le nombre de systèmes possibles a été réduit par un screening en broyage humide. De ce choix final ont été sélectionné les couples naproxène-nicotinamide et acétazolamide-théophylline.

Le premier système avait déjà été cocristallisé par cobroyage ou par recristallisation à partir d'acétonitrile, et était déjà décrit d'un point de vue cristallographique. Sa production par un procédé assisté au CO_2 n'avait jamais été

abordée et les conditions propices à la formation des interactions entre les deux composés devaient donc être explorées. Par ailleurs, le naproxène est une molécule chirale et son mélange racémique forme un cristal monophasé dans lequel se trouvent les deux énantiomères de conformations opposées. La cocristallisation de ce composé racémique avec la nicotinamide comme coformeur a été étudiée dans le but de séparer les deux types d'énantiomères. Le deuxième système acétazolamide-théophylline forme un cocristal qui n'avait jamais été décrit dans la littérature auparavant. Sa recristallisation par le procédé au CO_2 antisolvant a donc été investiguée « en aveugle », en se basant sur une méthodologie établie avec le système précédent.

L'originalité de ce travail se trouve donc dans l'étude d'un cocristal connu mais jamais formé grâce à une méthode utilisant du CO_2 comme antisolvant, ainsi que dans l'exploration d'un deuxième système complètement nouveau à la fois d'un point de vue de la cocristallisation et de la recristallisation par CO_2. Les trois systèmes de molécules ont été investigués en tentant de comprendre comment les équilibres chimiques, les équilibres de phases, l'hydrodynamique et la cinétique de tels procédés permettent ou non la cocristallisation plutôt que la formation d'homocristaux.

Le premier chapitre expose le contexte de la formation et de l'utilisation des cocristaux, en particulier pharmaceutiques, avant de présenter la technologie CO_2 supercritique. Les exemples existants de cocristallisation par procédés assistés au CO_2 reportés dans la littérature y sont détaillés.

Le second chapitre précise les matières premières utilisées, les dispositifs et protocoles suivis, ainsi que les méthodes développées pour la caractérisation des phases cocristallines et des poudres contenant des cocristaux.

Le chapitre III concerne l'étude de la cocristallisation du couple naproxène-nicotinamide. La recristallisation par les procédés GAS (Gaseous Anti-Solvent) et SAS (Supercritical Anti-Solvent) est menée dans différentes conditions opératoires et permet de cerner les spécificités de la cocristallisation par ces deux protocoles.

Le chapitre IV présente le travail mené sur la cocristallisation par le procédé GAS du naproxène en mélange racémique avec la nicotinamide. La relation thermodynamique entre les différentes phases générées et l'influence du paramètre

débit d'ajout de l'antisolvant sont mis en regard afin de mieux appréhender les mécanismes de cocristallisation qui ont lieu.

Le V^{e} et dernier chapitre est consacré au système acétazolamide-théophylline, recristallisé par le GAS. Ce système étant complètement nouveau, son étude comporte principalement la caractérisation du cocristal ainsi que la recherche des conditions pour l'obtention d'une poudre pure en cocristaux.

Enfin, le manuscrit se termine par une conclusion générale et ouvre des perspectives à court et plus long terme quant à la cocristallisation assistée par CO_2 comprimé.

Chapitre I - Cocristallisation et procédés assistés au CO_2

1. Cocristallisation

Le premier cocristal identifié est reporté par Friedrich Wöhler en 1844. En mélangeant une solution de 1,4-Benzoquinone, dont les cristaux sont jaunes vifs, avec des cristaux d'un blanc métallique d'hydroquinone, il obtint un produit cristallin vert. Après analyse des caractéristiques chimiques, Wöhler conclut à la formation d'une combinaison des deux molécules initiales au sein de la même maille, avec un ratio molaire de 1 pour 1. Les cocristaux sont des formes solides qui intéressent les chercheurs depuis longtemps. Comme de nombreux domaines des sciences et techniques, le nombre d'articles sur le sujet est en augmentation continue depuis le début des années 2000. Sur les publications comportant le terme « cristallisation » (en anglais) parues de 2000 à 2014, un total de 2649 documents et 207 brevets comportant les termes « co-cristal », « cocristal » ou « cocristallisation » ont été émis. Les cocristaux suscitent donc un intérêt en augmentation depuis au moins 10 ans.

En regardant de plus près la nature des études menées sur la cocristallisation, il apparaît que les analyses structurales et les caractérisations des propriétés des nouvelles phases sont largement majoritaires. La figure I-1 distingue la proportion annuelle de publications concernant l'étude structurale des phases cristallines parmi celles concernant la cocristallisation. Chaque année, plus de 80% de ces publications se penchent sur l'arrangement cristallin des molécules, les 20% restant décrivant surtout les aspects thermodynamiques et cinétiques des cocristaux, ainsi que leurs propriétés physicochimiques.

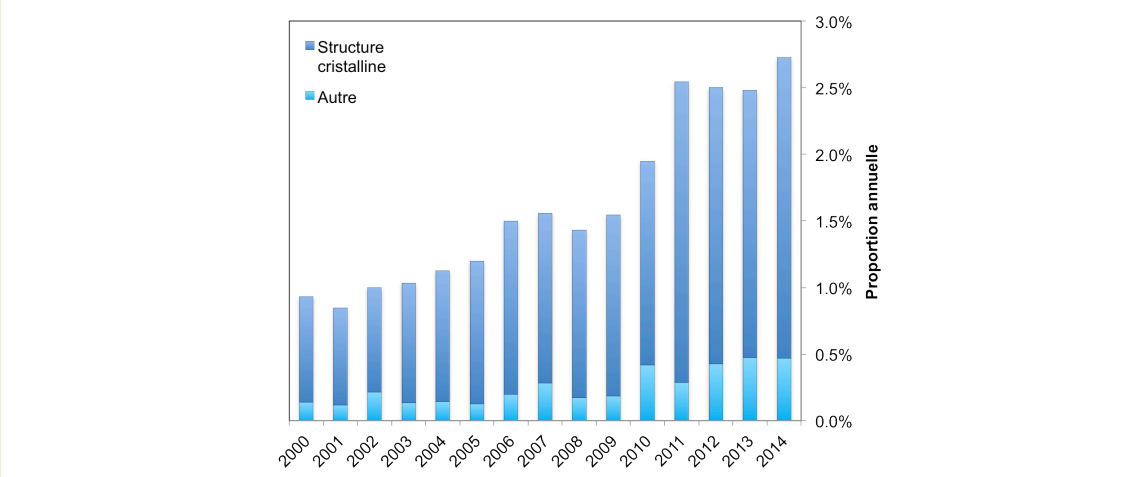


Figure I-1. Évolution annuelle de la proportion de publications comprenant les mots clés « co-cristal », « cocristal » ou « cocristallisation », parmi celles comportant le mot clé « cristallisation ». Données recueillies avec le moteur de recherche Scopus en anglais sur la période 2000-2014, soit un total de 2649 publications. 207 brevets paraissent sur la même période comprenant les mêmes mots clés.

Seulement une poignée d'auteurs s'intéresse à la fabrication industrielle des cocristaux comme produits finis. En effet, si les synthèses à l'échelle du laboratoire sont souvent effectuées par solution ou par broyage (parfois simplement au mortier et pilon !), l'applicabilité de ces méthodes à des échelles plus importantes est rarement abordée. On peut citer la cocristallisation par atomisation de solution[1,2], la cocristallisation par mélange de deux solutions[3] ou encore la préparation et l'équilibration de suspensions dans des réacteurs batchs[4]. Ces voies étant basées sur la connaissance des conditions d'existence du cocristal dans un solvant, elles requièrent la mise en place fastidieuse du diagramme de phases spécifique à chaque système molécules-solvant-température (la pression n'étant généralement pas un paramètre abordé). Des méthodes plus innovantes comme l'extrusion sont aussi proposées pour permettre la cocristallisation en continu[5,6].

Cet intérêt pour les cocristaux ne cesse donc de grandir depuis plusieurs années. Avant d'adresser la question de sa fabrication, il est important de définir l'entité au cœur de ce travail : le cocristal.

1.1. Définition des cocristaux

Le terme cocristal a d'abord désigné un matériau cristallin monophasé constitué de plusieurs espèces reliées entre elles par des liaisons non covalentes. Avec cette définition, les hydrates et les solvates, ainsi que l'ensemble de leurs polymorphes, peuvent être considérés comme des sous-groupes des cocristaux. Dans ces cas, une seule espèce forme un réseau cristallin comprenant des molécules d'eau ou de solvant. En 2005, Aakeroy propose de restreindre l'appellation cocristaux aux formes dont les composés sont solides à température ambiante. Ce critère permet de sortir les clathrates de la classification et de distinguer les cocristaux des solvates ou hydrates simples[7]. La figure I-2 représente la diversité des cristaux multi-composants et celles des cocristaux définis tels quels.

Si la structure comporte deux espèces solides ou plus dans la même maille cristalline, il s'agit soit d'un sel, soit d'un cocristal. C'est le type de liaisons intermoléculaires et leur état d'ionisation qui les différencient. Lorsqu'il existe un transfert d'électron complet entre deux composés, la structure est définie comme un sel, et si les liaisons sont neutres, le terme de cocristal est utilisé. Généralement c'est

la différence entre le pKa de la fonction basique et du pKa de la fonction acide en interaction qui sert de critère. Childs et al. ont cependant soulevé le problème de l'ambiguïté de la localisation du proton[9]. Dans certains cas il n'est pas complètement transféré mais « partagé » entre les deux entités interagissant, et les auteurs parlent de l'existence d'un continuum sel-cocristal.

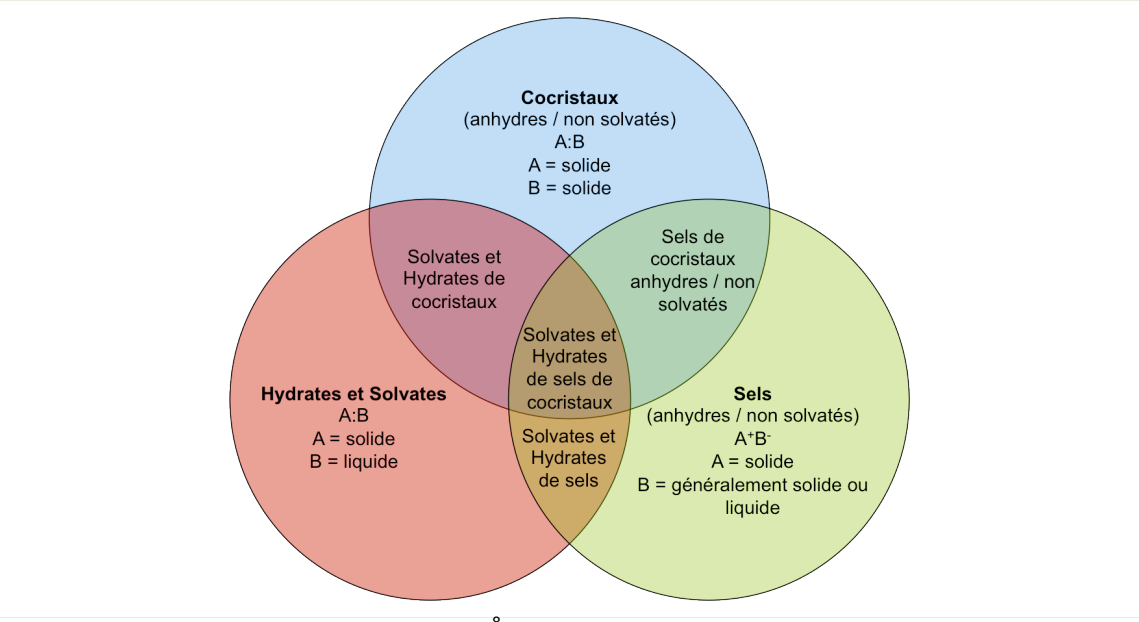


Figure I-2. Schéma traduit de Aitipamula et al.[8]

Pour ce travail, nous choisissons de définir précisément les cocristaux comme étant des matériaux cristallins monophasés homogènes constitués de deux composés ou plus dans un ratio stœchiométrique défini, neutres et à l'état solide.

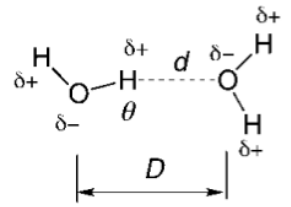
Suryanarayan Cherukuvada et Ashwini Nangia ont précisé dans un article paru en 2014 les différences entre cocristaux, solutions solides et composés eutectiques[10]. Ces derniers sont composés de deux molécules neutres ou plus et à l'état solide, mais ils ne sont pas monophasés. Ils adoptent les structures cristallines de leurs composants et forment un solide multiphasé.

Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons aux cocristaux constitués de molécules organiques uniquement. Ils forment une seule et même phase solide grâce à des interactions non covalentes.

1.2. Interactions dans un cocristal organique

La conception de solides cristallins aux propriétés contrôlées, connue sous le nom de « crystal engineering », n'est pas nouvelle en chimie et dans l'industrie pharmaceutique. Après les études sur le polymorphisme et les formations de sels de principes actifs, le design de cocristaux a naturellement émergé comme un moyen de moduler les caractéristiques de molécules d'intérêt. Mais pour concevoir un cocristal, il faut d'abord comprendre comment les molécules interagissent en son sein. Pour cela, les molécules organiques sont considérées comme des blocs de construction qui s'assemblent grâce à des interactions non covalentes. Celles-ci sont les mêmes que dans tout solide cristallin. Pour les cristaux organiques, la liaison hydrogène, toutes ses variantes plus ou moins fortes - van der Waals, dipôle-dipôle, interaction CH-π, NH-π et liaison halogène- et les interactions de type π-stacking sont les plus répandues. Nous avons délimité la notion de cocristal pour ce travail à des entités tenues par des liaisons neutres, les interactions de types ioniques ne seront donc pas discutées. Les interactions avec des composés inorganiques ne seront pas non plus abordées.

L'IUPAC, « International Union of Pure and Applied Chemistry » a défini en 2011 la liaison hydrogène de la façon suivante: « *interaction attractive entre un atome d'hydrogène d'une molécule ou d'un fragment moléculaire X-H dans lequel X est plus électronégatif que H, avec un atome ou un groupe d'atomes de la même molécule ou d'une molécule différente, dans laquelle la formation d'une liaison peut être démontrée*»[11]. L'atome X est appelé donneur, et le ou les accepteurs sont ceux qui ne sont pas reliés de façon covalente avec l'atome d'hydrogène. La force d'une interaction hydrogène peut être discutée en fonction de la distance entre l'atome donneur et l'atome accepteur, ainsi qu'avec l'angle formé par les trois atomes impliqués (angle θ, figure I-3). En cristallographie, la diffraction par rayons X permet de mesurer ces données et ainsi d'évaluer la force des interactions au sein d'une phase cristalline[12] (figure I-3, tableau I-1). En phase solide, ce type de liaison est connu pour être directionnel et influencer fortement l'agencement cristallin[13].



Définition des paramètres géométriques :
D = distance X···A
d = distance H···A
θ = angle X-H···A

Figure I-3. Liaison hydrogène entre deux molécules d'eau. Schéma traduit de Steiner[12].

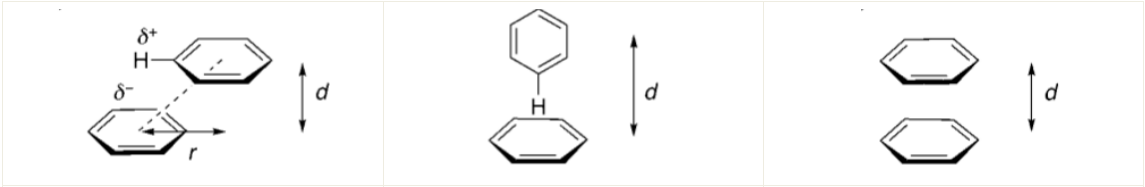
Tableau I-1. Classification des types de liaisons hydrogènes selon Jeffrey. Valeurs numériques indicatives. Traduit de Steiner[12].

Liaison hydrogène	**Forte**	**Modérée**	**Faible**
Type d'interaction	Fortement covalente	Electrostatique	Electrostatique/ forces de dispersions
Distance H···A (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	>2.2
Allongement de X-H (Å)	0.08-0.25	0.02-0.08	<0.02
X-H versus H···A	X-H ≈ H···A	X-H < H···A	X-H << H···A
Distance X···A (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	>3.2
Directionnalité	Forte	Modérée	Faible
Angle θ (°)	170-180	>130	>90
Énergie de la liaison (kcal.mol^{-1})	15-40	4-15	<4
Déplacement relatif en IR Δv_{XH} (cm^{-1})	25%	10-25%	<10%

Dans les cas de cocristaux organiques, les molécules peuvent aussi se lier par interaction π-π ou « π-stacking ». La définition du π-stacking donnée par l'IUPAC est la suivante : « *alignement coplanaire inter- ou intra-moléculaire de groupes aromatiques de molécules induit par le recouvrement interactionnel de leurs orbitales π* »[14]. Les composés contenant des noyaux aromatiques sont donc tous susceptibles de former de tels recouvrements et ainsi permettre la construction d'arrangements cristallins. Il existe plusieurs géométries liées au π-stacking. Les organisations les plus courantes sont représentées avec le modèle du dimère benzène-benzène sur la figure I-4[15].

Il est évident que dans la plupart des cas, un cocristal organique dont les composants contiennent des noyaux aromatiques ainsi que des groupes capables de former des liaisons hydrogènes pourra présenter ces différents types d'interactions au sein de la même maille[16–19]. L'empilement des unités asymétriques du cocristal formé

entre l'acide phénylboronique et la 1,10-phénanthroline[19] en est une bonne illustration (figure I-5).



Parallèle-déplacé	Bord à face en forme de T	Face-à-face éclipsé

Figure I-4. Différentes géométries d'interaction entre orbitales π dans le cas du dimère de benzène, tiré de Salonen et al.[20]

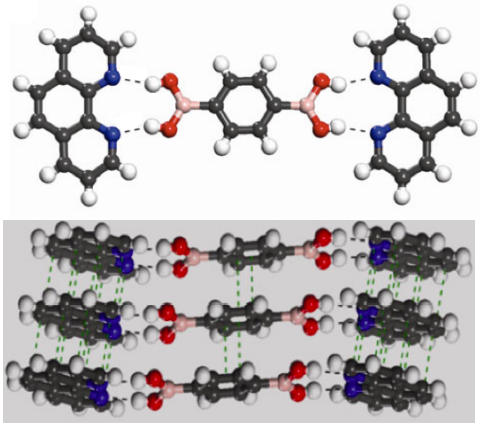


Figure I-5. Unité asymétrique (haut) et leur empilement (bas) dans le cocristal formé par l'acide phénylboronique et la 1,10-phénanthroline, comportant liaisons hydrogènes et π-stacking. Tiré de Varughese et al.[19]

L'optimisation de la compacité ou « close-packing » peut aussi constituer un élément déterminant pour la formation d'une phase solide organisée. Une structure compacte est définie géométriquement comme étant un arrangement dans l'espace le plus dense possible, dans lequel chaque molécule est entourée par un nombre maximum d'autres molécules. Les systèmes cristallins les plus compacts sont l'hexagonal et le cubique à faces centrées, dont le taux d'occupation est de 74%. Dans la plupart des cas, une structure dense est favorisée par du π-stacking, comme dans les cristaux de naphtalène par exemple[13]. Il est cependant reconnu que la force d'une liaison hydrogène peut par exemple définir un arrangement cristallin différent de celui qui serait construit selon l'optimisation de la compacité[13].

La possibilité de formation d'un cocristal repose aussi sur la capacité des différentes molécules à adapter leur conformation pour former des interactions. Les degrés de liberté conformationnels, et en particulier la rotation de groupes fonctionnels

donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogènes, peuvent influencer fortement l'arrangement cristallin entre des molécules différentes[21].

La combinaison de ces divers éléments structurants de la phase cristalline est primordiale pour la formation d'un cocristal. Cependant, la compétition entre ces différentes forces joue aussi un rôle déterminant. En effet, même si « *la formation d'un cocristal est attendue lorsqu'il existe un arrangement des molécules entre elles thermodynamiquement plus stable que les structures de chacun des composants séparément* »[21], la structure du cocristal ne sera pas nécessairement la plus stable des structures possibles. En particulier lorsque les molécules forment des liaisons hydrogènes (c'est-à-dire dans la plupart des cocristaux organiques), il est reconnu que celles-ci influencent cinétiquement la formation d'agrégats moléculaires et donc la nucléation d'une phase cristalline métastable plutôt qu'une autre[22]. Etter a ainsi travaillé sur les conséquences de la formation de liaisons hydrogènes plus ou moins fortes sur l'organisation globale de la phase cristalline, en mettant de côté les considérations énergétiques et géométriques de ces liaisons prises isolément. En se basant sur une étude systématique des motifs d'empilement cristallin, elle a proposé en 1990 des règles générales sur la formation de liaisons hydrogènes dans les composés organiques, qu'elle complète par des règles propres à certains groupes fonctionnels[23] (tableau en annexe).

Les études systématiques par cristallographie des arrangements cocristallins se sont multipliées et ont permis de définir de grandes familles de motifs formés entre groupes fonctionnels particuliers. C'est ainsi que la notion de synthon supra-moléculaire a été développée. En chimie organique, le synthon est une molécule fictive, composée de groupes fonctionnels capables de réagir et de former des liaisons. Dans le cas des cocristaux, les synthons sont « *des assemblages de plusieurs entités liées par des interactions non covalentes, qui peuvent s'empiler et donner un ordre structural à grande échelle* »[24], c'est-à-dire à l'échelle d'un cristal. Pour exemple, la figure I-6 souligne les synthons qui constituent le cocristal formé par le 4-hydroxybenzamide et les acides dicarboxyliques[13]. Avec l'étude cristallographique des cocristaux, certains synthons ont été observés beaucoup plus fréquemment que d'autres. Les synthons homodimériques entre acides carboxyliques ou entre amides, et les structures hétérodimériques, comme le synthon carboxamide, sont très répandus (tableau I-2).

L'identification de ces motifs fréquemment exprimés a permis la compréhension des interactions nécessaires à la cocristallisation. Celle-ci est alors devenue une méthode largement utilisée pour de nombreuses applications.

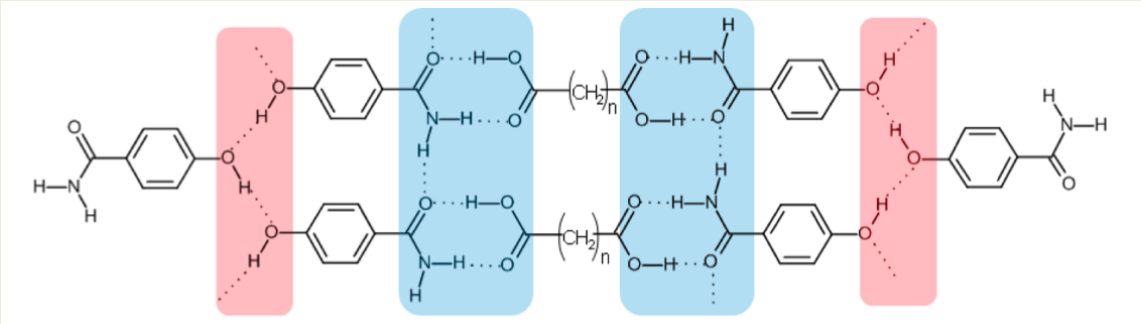
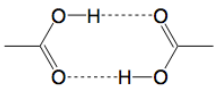
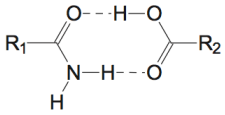
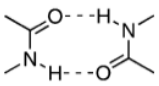
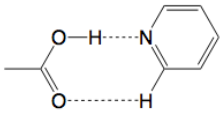
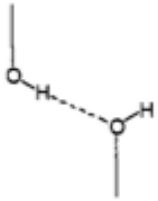
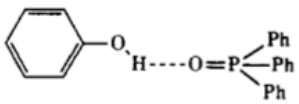
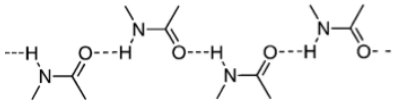
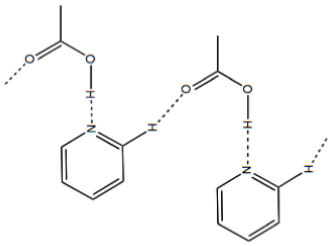


Figure I-6. Synthons dans un cocristal de 4-hydroxybenzamide:acides dicarboxyliques d'après Desiraju[13].

Tableau I-2. Exemples de synthons observés dans les cocristaux organiques.

Exemples d'homosynthons		Exemples d'hétérosynthons	
Cercle acide carboxylique		Cercle carboxylique - amide	
Cercle amide		Cercle carboxylique - pyridine	
Dimère alcool		Dimère alcool-phosphate	
Chaine amide		Chaine acide carboxylique-pyridine	

1.3. Applications de la cocristallisation

Une première application est directement liée au fait que les cocristaux sont constitués d'entités capables de former entre elles des interactions non covalentes. Les informations tirées de leur étude peuvent servir à comprendre comment les molécules sont capables de s'agencer et d'interagir en phase solide. La cocristallisation est un moyen employé en biologie structurale pour la résolution de complexes protéines-ligands. De même en chimie organique, elle est utilisée comme outil d'analyse conformationnelle[25]. Dans ces cas, la formation de cocristaux sert à obtenir des données structurales et non à concevoir un produit fini.

La capacité à former des interactions spécifiques entre deux espèces a aussi permis le développement de procédés de purification par cocristallisation. Pour extraire un composé d'intérêt du milieu de réaction par exemple, l'ajout d'un coformeur a été envisagé[26]. Le passage en phase solide permet de le retirer du milieu réactionnel par simple filtration.

De la même façon, la formation d'interactions spécifiques est exploitée en résolution chirale. En effet, la formation d'interactions fortement directionnelles peut parfois permettre une sélectivité dans la cocristallisation entre deux molécules chirales. Fredga a par exemple démontré la formation spécifique d'un cocristal entre l'isomère lévogyre de l'acide dimercaptoadipique avec l'isomère lévogyre de l'acide dithiodilactique, alors qu'aucun cocristal ne peut se former entre l'isomère lévogyre de l'acide dimercaptoadipique et l'isomère dextrogyre de l'acide dithiodilactique[24].

Une autre exploitation concerne les propriétés physico-chimiques du cocristal. Là où l'étude et le contrôle du polymorphisme s'intéressent à la forme cristalline et les propriétés d'un seul composé, la cocristallisation permet à la fois de modifier la forme cristalline et la combinaison de propriétés propres à plusieurs molécules. Les propriétés telles que la solubilité dans l'eau, l'hygroscopicité, mais aussi les propriétés mécaniques, optiques ou électriques de composés cristallins sont modifiables par cocristallisation[27–35]. Ces structures ont attiré et attirent encore l'attention des chercheurs dans différents domaines. La recherche de caractéristiques optiques non linéaires ou l'amélioration de la stabilité de composés énergétiques témoignent de la multiplication des applications récentes de la cocristallisation, alors qu'historiquement, ce sont les cocristaux pour des applications pharmaceutiques qui sont les plus

nombreux et les plus étudiés. À travers le XX^{e} siècle, l'amélioration de propriétés pharmacocinétiques des cocristaux de principe actifs par rapport à celles des molécules simples fait l'objet de nombreux travaux[24].

1.4. Les cocristaux dans l'industrie pharmaceutique

Ainsi la cocristallisation est rapidement devenue une étape dans le processus de développement de molécules d'intérêt. Dans les cas de cocristaux binaires, le composé qui interagit avec la molécule cible est appelé coformeur. De la même façon qu'avec un sel, le recours à la formation d'un cocristal peut avoir différents objectifs.

1.4.1. Utilisation comme intermédiaire de fabrication

Comme évoqué plus tôt, l'ajout d'un coformeur bien choisi peut permettre l'amélioration d'opérations unitaires telles que la purification ou la résolution chirale. La molécule cible SAR1 a ainsi été isolée de son milieu réactionnel grâce à la formation d'un cocristal avec l'acide benzoïque[26]. Cette stratégie pose cependant le problème de la récupération de la molécule cible à partir du cocristal. En jouant sur les zones d'existence des différentes espèces en solution (voir plus loin « Diagramme ternaire »), la récupération d'un principe actif pur à plus de 99.9% en masse a été possible.

Une autre stratégie consiste à complexer ou cocristalliser une impureté avec un coformeur pour la retirer sous forme solide[188]. Pour exemple, Urbanus et al. ont reproduit les conditions d'un fermenteur lentement alimenté par une solution d'acide cinnamique, identifié comme co-produit indésirable de la fermentation, afin que celui-ci cocristallise avec la 3-nitrobenzamide, préalablement placé dans le réacteur[36].

Pour les composés actifs qui contiennent un ou plusieurs centres chiraux, l'activité pharmaceutique est généralement détenue par un seul énantiomère. La synthèse asymétrique de ces composés - c'est-à-dire la production d'un matériau optiquement pur sans passer par la fabrication d'un mélange racémique - peut être développée, en particulier si le composé n'est pas racémisable. Les méthodes les plus répandues consistent à produire en grandes quantités un mélange racémique puis à appliquer une méthode de séparation et/ou de résolution (soit la transformation d'un énantiomère en son opposé).

Dans le cas de l'anti-inflammatoire naproxène par exemple, le protocole consiste en l'ajout d'un agent chiral, la N-n-alkyl-D-glucamine, ainsi que d'une base forte, la triethylamine. La formation d'un sel diastéréoisomérique entre l'agent chiral et le S-naproxène permet de retirer celui-ci du mélange et donc de déplacer l'équilibre de racémisation qui a lieu en solution avec la base forte triethylamine. Le R-naproxène réagit avec la base et s'inverse en S-naproxène, qui peut alors former le sel. Lorsque la formation spécifique d'un sel diastéréoisomérique est impossible, la cocristallisation avec un coformeur chiral peut être envisagée. On peut ici mentionner les publications de Springuel et Leyssens. En plus de travailler sur des exemples précis, comme celui de l'anti-épileptique lévétiracétam[37], ils ont développé l'application des diagrammes ternaires et quaternaires à la résolution par cocristallisation en solution[38]. Ils ont aussi comparé la formation de cocristaux énantiospécifiques avec celle des paires de sels diastéréoisomériques. La différence majeure entre les deux types de systèmes serait liée à l'énergie de stabilisation, plus faible dans le cas de la formation d'un cocristal, donc plus sensible à la chiralité des composés[39]. L'extraction d'un composé chiral du mélange racémique par cocristallisation avec un coformeur chiral bien choisi pourrait donc être plus spécifique que la formation de sels.

Enfin, certains auteurs ont rapporté l'utilisation d'un cocristal comme intermédiaire à la formation de polymorphe. Puigjaner et al. rapportent en effet que la formation du cocristal entre la molécule anti-cancéreuse Vorinostat (N-hydroxy-N'-phenyl-octanediamide) avec l'ammoniac sert de support à la formation d'un polymorphe particulier[40]. Par simple désorption de l'ammoniac par chauffage sous vide, le cocristal évolue naturellement vers le polymorphe stable VI.

1.4.2. Conception de formes solides cristallines

Le besoin croissant en traitements toujours plus spécifiques impose à l'industrie pharmaceutique de trouver des formulations toujours plus efficaces. La formation de cocristaux est envisagée pour répondre à de nombreux problèmes : amélioration de la biodisponibilité d'une molécule active[28], de sa stabilité[41] ou de ses propriétés mécaniques[27] entre autres. De même qu'avec la formation de sel, le polymorphisme et la formation d'hydrates, les possibilités d'affiner les propriétés physicochimiques par cocristallisation avec une autre espèce sont théoriquement infinies. Les paragraphes suivants rapportent quelques exemples d'utilisation de la cocristallisation pour le

« solid design » de composés pharmaceutiques. Ces exemples d'applications ne sont en aucun cas exhaustifs et servent avant tout à présenter des cas qui pourront servir de comparaison avec les systèmes de cocristaux présentés dans la partie expérimentale de ce travail.

1.4.2.1. Amélioration de la biodisponibilité

La biodisponibilité d'une molécule englobe deux données : la vitesse d'absorption d'un principe actif, c'est-à-dire la vitesse à laquelle le principe actif inchangé atteint la circulation sanguine générale ; ainsi que la fraction de principe actif administré qui atteint cette circulation. Le système de classification BCS (Biopharmaceutics Classification System) catégorise les principes actifs selon leur biodisponibilité. Celle-ci y est décomposée en deux facteurs qui sont la solubilité dans l'eau et la perméabilité de l'intestin vis-à-vis de la molécule (c'est-à-dire le passage à travers la membrane intestinale) qui définissent 4 types de classes (figure I-7).

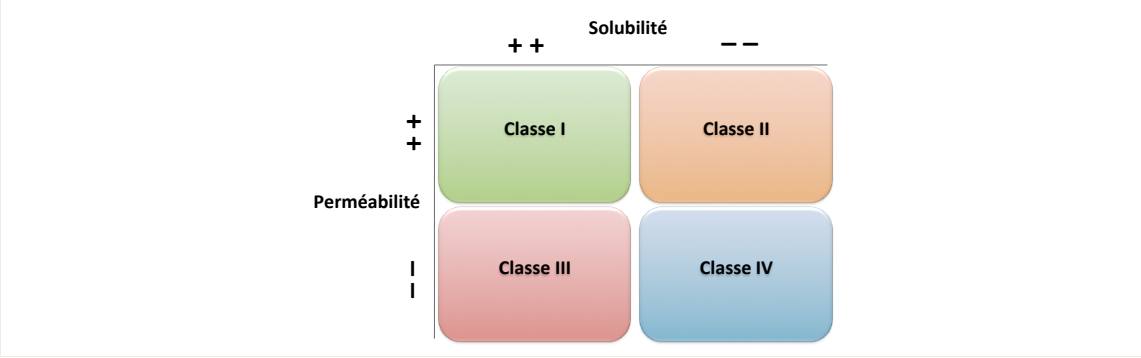


Figure I-7. Classification BCS des molécules actives selon la solubilité et la perméabilité.

La classe II regroupe les molécules dont la biodisponibilité est limitée essentiellement par une faible solubilité dans les fluides biologiques. En 2009, environ 30% des molécules en développement et sur le marché relevaient de cette catégorie[42]. L'amélioration de la solubilité de ces molécules est donc un enjeu important. Pour l'industrie pharmaceutique, la cocristallisation de tels principes actifs avec des coformeurs hydrosolubles est une stratégie d'amélioration de la solubilité, qui peut être une alternative intéressante à la formation de sels, pour lesquels le nombre de contre-ions acceptables est limité[28,29,42,43]. De plus, un sel ne peut être formé que si la molécule active comporte au moins un groupe acide ou basique, alors que les cocristaux peuvent se former à partir d'autres motifs.

Un exemple représentatif de l'amélioration significative de la solubilité d'une molécule est celui de la carbamazépine, antiépileptique appartenant à la classe II du système BCS. Depuis 2003, 68 articles scientifiques ainsi que 7 brevets ont étudié la cocristallisation de cette molécule avec des coformeurs comportant des groupements amide ou acide carboxylique tels que la nicotinamide ou l'acide succinique. Il est reporté que certains de ces cocristaux ont une solubilité dans l'eau de 2 à 152 fois supérieure à celle de la carbamazépine dans sa forme hydratée[42].

La cocristallisation est aussi une option viable lorsque le polymorphisme ou la formation d'une phase amorphe ne sont pas satisfaisants. En effet, même si le polymorphisme permet de moduler les propriétés physico-chimiques d'un composé, il peut s'avérer difficile à prévoir et à contrôler[44]. La formation d'un amorphe est quant à elle un pari sur la stabilité dans le temps d'une formulation. Ce pari s'avère rarement gagnant pour des composés pharmaceutiques qui évoluent généralement de façon non contrôlée vers une phase cristalline stable[42].

1.4.2.2. Amélioration de la stabilité

Un aspect à prendre en compte lors de la formulation d'un médicament est sa stabilité dans le temps, dans les conditions de fabrication et de stockage. Il s'agit de s'assurer que le médicament pourra être utilisé en toute sécurité pendant une période raisonnable après sa fabrication. Dans le cas de formes cristallines, l'évolution vers une autre forme cristalline ou la formation d'hydrates et de solvates sont les sources principales de dégradation du principe actif.

Le cas de la théophylline, qui est le bronchodilatateur le plus utilisé au monde contre l'asthme, illustre bien ce problème de stabilité. Cette molécule appartient à la classe I du système BCS (bonne solubilité, bonne perméabilité), son utilisation n'est donc pas limitée par sa biodisponibilité. En revanche, elle est connue pour former de façon réversible un hydrate, et ni la forme anhydre, ni la forme monohydrate n'est complètement stable dans les conditions de fabrication de formulations administrées par voie orale[29]. Sa stabilisation par cocristallisation a donc été envisagée, et l'évolution des cocristaux a été suivie pendant leur stockage sous conditions de température et d'humidité relative contrôlées[29,30]. Le cocristal théophylline:acide oxalique est resté stable pendant 7 jours sous 98% d'humidité relative, alors que la

théophylline anhydre s'est hydratée spontanément dès le premier jour dans ces mêmes conditions[29].

1.4.2.3. Combinaison de propriétés pharmaceutiques

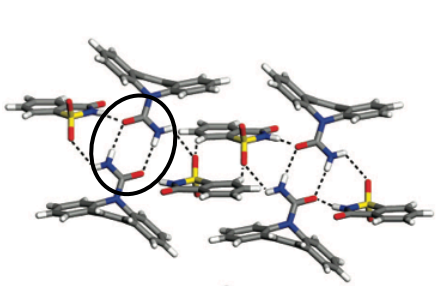
La théophylline, comme la caféine, sont des molécules particulières car elles sont à la fois principe actif[29,45] et coformeur potentiel[46,47]. Ce type de composé peut aussi servir dans des formulations combinées de deux principes actifs pour la polythérapie, c'est-à-dire le traitement par plusieurs médicaments différents. Cette formulation de plusieurs principes actifs en un seul comprimé (« single-pill combination therapy ») se développe intensément pour certaines maladies[48,49]. La cocristallisation de plusieurs molécules actives est ainsi explorée[50–54] sur l'idée que la formulation en une seule et même phase peut encourager la synergie entre les différentes actions des composés. Le cocristal formé par la pyrazinamide et le diflunisal est un exemple de conception d'une phase multi-composants aux propriétés pharmacologiques complémentaires[50]. La pyrazinamide est utilisée dans le traitement contre la turberculose, mais elle provoque des effets secondaires gênants pour lesquels un anti-inflammatoire est généralement prescrit. Sa cocristallisation avec l'anti-inflammatoire non stéroïdien diflunisal pourrait conduire à un médicament unique, utilisé à la place de deux médicaments différents.

1.4.2.4. Polymorphisme des cocristaux

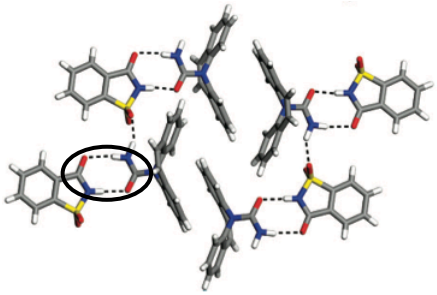
Enfin, comme pour toute forme cristalline, les cocristaux, et en particulier pharmaceutiques, n'échappent pas à la problématique du polymorphisme. Même si l'on peut penser que les liaisons formées entre les différents composés d'un cocristal peuvent figer et stabiliser un arrangement, plusieurs structures différentes comportant les mêmes molécules ont déjà été rapportées. Le polymorphisme des cocristaux est généralement limité à l'existence de plusieurs formes ayant le même ratio stoechiométrique entre ses composants[18]. Lorsque ce ratio varie, on considère qu'il existe plusieurs cocristaux constitués des mêmes molécules. Dans leur revue parue en 2004, Aitipamula et al. ont précisé les différents polymorphismes de cocristaux[55] :

- Polymorphisme de synthon : les différents arrangements sont structurés par des synthons différents. Par exemple dans le cas des cocristaux formés par la carbamazépine et la saccharine[56], le polymorphe I présente un homosynthon

amide-amide entre deux molécules de carbamazépine, alors que dans le polymorphe II, un hétérosynthon amide-imide entre la carbamazépine et la saccharine est formé (figure I-8).



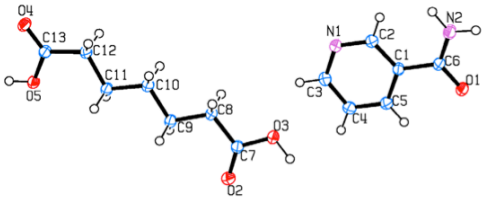
Polymorphe I comportant un homosynthon amide-amide



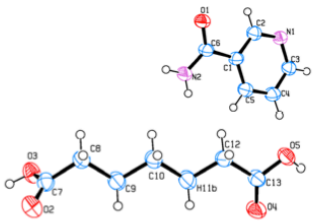
Polymorphe II, caractérisé par un hétérosynthon amide-imide

Figure I-8. Polymorphisme de synthons dans les cocristaux de Carbamazépine-Saccharine. Images tirées de Porter III et al.[56]

- Polymorphisme de conformation : comme évoqué plus tôt, certains groupes fonctionnels ont des degrés de liberté de conformation - de rotation par exemple - et plusieurs arrangements distincts sont alors possibles. Le cas de la nicotinamide dans les deux polymorphes qu'elle forme avec l'acide pimélique est éloquent[57]. Dans les formes 1 et 2, les mêmes synthons sont formés entre les deux molécules, c'est la rotation du groupement carboxamide de la nicotinamide qui diffère (figure I-9).



Forme I

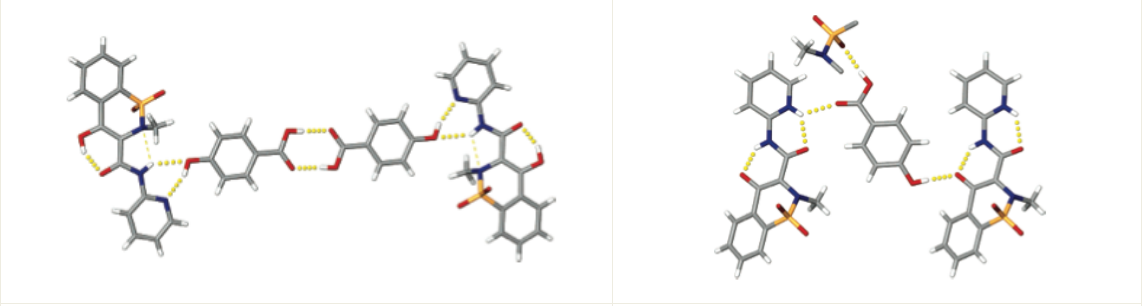


Forme II

Figure I-9. Polymorphisme de conformation dans le cocristal nicotinamide:acide pimélique. La nicotinamide peut effectuer une rotation à 180° du groupement carboxamide, autour du carbone C1. Image provenant de Aitipamula et al.[57]

- Polymorphisme de packing : lorsque les synthons formés et les conformations des composés sont inchangés, c'est l'empilement en 3 dimensions des molécules qui peut être à l'origine d'un polymorphisme[55].

- Polymorphisme de tautomérie : l'existence d'un équilibre tautomérique dans certaines molécules, c'est-à-dire la migration d'un atome d'hydrogène et la délocalisation d'une double liaison, peut permettre la formation de plusieurs arrangements cristallins liés à l'un et à l'autre des isomères de constitution. Les deux structures formées par le piroxicam et l'acide 4-hydroxybenzoique en sont l'exemple (figure I-10).
- Polymorphisme d'hydrates ou de solvates de cocristaux : il arrive que les composés simples capables de former des solvates ou des hydrates présentent plusieurs formes polymorphiques. Cependant, les polymorphes d'hydrates ou de solvates de cocristaux sont encore rares[55].



Forme I, tautomère énol du piroxicam | Forme II, tautomère cétone du piroxicam

Figure I-10. Tautomérie dans le cocristal entre piroxicam et acide 4-hydroxybenzoique[58].

Les cocristaux ne semblent pas être moins enclins au polymorphisme que les composés simples, et les données actuelles tendent à monter qu'il y aurait autant de systèmes polymorphiques parmi les deux populations[55]. La cocristallisation de produits pharmaceutiques ouvre donc de nombreuses pistes en terme de conception de médicaments innovants, aussi bien en terme d'usage qu'en terme de gestion du cycle de vie d'un produit.

1.4.3. Aspect législatif des cocristaux

L'augmentation de la solubilité de la caféine grâce à sa cocristallisation avec du salicylate de sodium est un exemple d'une utilisation de cocristaux qui a été brevetée[24]. En effet l'intérêt qui découle de ces formes cristallines inédites se trouve aussi dans leur nouveauté en terme de propriété industrielle. La formation de complexes cristallins peut servir à améliorer une biodisponibilité par exemple, mais elle pourrait constituer une stratégie d'allongement du cycle de vie d'une molécule active.

La technique permettrait par exemple de pouvoir protéger un cocristal d'une molécule générique présentant des propriétés améliorées[59].

La FDA a publié différentes directives dont la dernière, parue en 2013, donne la position actuelle sur la protection intellectuelle des cocristaux pharmaceutiques. Il y est précisé que les cocristaux constitués par un complexe molécule active-excipient sont considérés comme des produits intermédiaires de médicament. Ceux-ci ne sont pas classés comme contenant un « nouvel ingrédient actif », mais sont considérés comme « intermédiaires de médicaments »[189]. Ce positionnement a été fortement décrié par les acteurs de l'industrie pharmaceutique. Il complique la fabrication du cocristal en plaçant celle-ci à l'étape de la formulation du médicament, alors que la cocristallisation a de grandes chances d'avoir lieu dans les dernières phases de synthèse du principe actif (comme c'est déjà le cas pour la formation d'un sel par exemple). Cette réglementation impliquerait une étape supplémentaire de fabrication du principe actif pur puis formulé en cocristal dans une étape ultérieure[193].

En ce qui concerne la réglementation du marché européen, l'agence du médicament (EMA) a fait paraître en 2014 un « document de réflexion » sur la classification des cocristaux pharmaceutiques, différente de celle de son homologue américaine. En effet, les cocristaux, les hydrates et les solvates sont considérés de la même façon que les sels de molécules actives. La formation d'un cocristal est donc réglementée à l'étape de la production chimique du principe actif, et simplifie le processus de fabrication du médicament contenant le cocristal. Cependant, de la même façon qu'avec la FDA, à moins de prouver qu'un cocristal est différent en terme d'efficacité et de sûreté par rapport à la simple molécule active, il ne pourra pas être considéré comme « nouvelle substance active »[190].

La formation de cocristaux pharmaceutiques n'en reste pas moins un extraordinaire champ de possibilités pour la modulation des propriétés pharmaceutiques d'un principe actif. En regardant les groupes fonctionnels d'une molécule d'intérêt, il est possible de sélectionner un coformeur potentiel en choisissant des groupes complémentaires capables de former des synthons.

1.5. Techniques de cocristallisation

La recherche de nouvelles phases s'est développée en partie sur la compatibilité de groupes fonctionnels. Cependant, les possibilités de combinaisons étant infinies, des méthodes de screening sont nécessaires. De plus, la fabrication de cocristaux en grandes quantités repose encore sur les méthodes classiques de cristallisation, avec les avantages et les inconvénients qu'elles comportent.

1.5.1. Méthodes sans solvant

Criblage in silico

L'essor des méthodes de calcul numérique a évidemment bénéficié au screening de cocristaux. Des auteurs mettent déjà en place des moyens de présélectionner par ordinateur des coformeurs avant de les tester en laboratoire[60–62]. Ces techniques se basent généralement sur un calcul d'énergies de liaison entre la molécule d'intérêt et des coformeurs potentiels. Les tests en laboratoire ont cependant montré que ces méthodes ne sont pas encore assez fines pour prédire précisément la formation ou non d'un cocristal par modélisation[61]. Ces techniques sont donc appréciables en complément des méthodes de screening « traditionnelles », encore largement nécessaires[63].

Cobroyages : *Cobroyage sec*

Parmi ces méthodes, la plus facile à mettre en place est le cobroyage. Les deux composés initiaux, généralement sous forme de poudres, sont placés dans le même récipient. Le broyage du mélange se fait soit manuellement soit dans un broyeur à billes en inox. Dans ce dernier cas, le récipient est secoué à haute fréquence pendant un certain temps (45 min par exemple), les billes broient les poudres et les amènent à interagir au niveau moléculaire. La transposition à l'échelle industrielle ne pose pas de problèmes autres que ceux du broyage en général.

La formation de cocristaux par cobroyage est de mieux en mieux élucidée, comme en témoigne la revue « Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding »[64]. Les auteurs identifient 3 mécanismes possibles intervenant lors du broyage : la diffusion moléculaire, la formation d'un mélange eutectique et la formation d'une phase amorphe intermédiaire.

Cobroyages *: Cobroyage humide*

Une variante de cette méthode consiste à effectuer le broyage en ajoutant une quantité catalytique de solvant au mélange de poudres. Cette méthode a d'abord été testée afin d'accélérer la formation de cocristaux. Rapidement, des avantages ont été découverts en terme de rendement de cocristallisation, de cristallinité, de contrôle du polymorphisme et d'augmentation du nombre de réactifs pouvant être mis en contact par cette méthode.

À l'heure actuelle, les raisons de l'amélioration du broyage par l'ajout de solvant ne sont pas complètement connues. Différentes hypothèses ont été émises : dans certains cas, la phase liquide jouerait un rôle de facilitation de la diffusion moléculaire, et dans d'autres cas, le solvant interviendrait directement dans la cocristallisation, en fournissant un support à la formation d'une phase multi-composants[64].

Cobroyages *: extrusion*

L'extrusion est un procédé thermomécanique largement utilisé pour la formulation de produits pharmaceutiques, en particulier ceux à base de polymères[65]. Plusieurs articles rapportent des cas de cocristallisations par extrusion. Notamment celui de la carbamazépine avec la nicotinamide dans une matrice polymère, que les auteurs identifient à un mécanisme de broyage des composés dans le polymère liquéfié[6]. Ce procédé présente l'avantage d'être sans solvant, continu et plus facile à transposer aux échelles industrielles que le simple cobroyage.

Même si ces méthodes sont très intéressantes pour mettre directement en contact deux composés et leur fournir l'énergie nécessaire pour former de nouvelles interactions, il existe deux risques majeurs : le premier est la formation d'une phase amorphe au lieu d'une phase cristalline si l'apport d'énergie est trop important, le second étant la décomposition des espèces suite à l'abrasion. Pour la cocristallisation de molécules pharmaceutiques souvent thermolabiles, cette voie peut donc s'avérer trop brutale.

Méthodes thermiques

L'étude du comportement thermique est connue en cristallographie pour permettre la discrimination entre différentes phases d'un mélange, en se basant sur leur température de fusion. C'est le cas pour les cocristaux, qui montrent dans la plupart des cas une signature différente de celles de ses constituants traités

séparément[63]. Pour certains, la simplicité, la rapidité et le faible coût lié à l'étude en fait la première étape à utiliser pour un screening de cocristaux. Par exemple, la présence en calorimétrie différentielle à balayage (DSC) de plusieurs pics endothermiques bien définis et/ou la présence de multiples pics endo- et exo-thermiques signe la formation de cocristaux[66]. Cette technique est avantageuse car elle requiert de faibles quantités de composés, ne demande aucun solvant et peut permettre la détection d'un cocristal, indépendamment du ratio initial entre les deux espèces[67]. Malheureusement, elle est inapplicable pour les molécules sensibles à la chaleur[68]. Une autre technique d'analyse thermique consiste à faire fondre deux composés sur une lame de microscope de façon à créer une zone de contact des deux espèces. Il est alors possible d'observer si une recristallisation d'un composé de type cocristal a lieu à une température donnée dans cette zone de mélange[69].

Les procédés de cocristallisation sans utilisation de solvant comportent de nombreux avantages, aussi bien en terme de développement durable qu'en terme de facilité de mise en place. Il n'est pas besoin de trouver un solvant dans lequel les composés sont tous solubles, et pas de résidus indésirables à éliminer. Ils constituent donc de très bons outils de screening de nouvelles phases. En revanche, ils se révèlent rapidement limités pour des fabrications dans des quantités plus importantes que celles du laboratoire. La voie liquide est donc incontournable lorsque la transposition aux échelles industrielles est envisagée.

1.5.2. Méthodes avec solvant

Les voies de cocristallisation en solution sont semblables aux méthodes développées pour la cristallisation des composés simples, à savoir :

- équilibration de suspensions
- évaporation de solvant
- dissolution suivie d'un refroidissement
- diffusions de solutions
- variation du pH
- ajout d'un tensioactif
- ajout d'un anti-solvant

La particularité de la cocristallisation repose sur la thermodynamique des équilibres d'existence du cocristal et de ses composés cristallisés seuls dans une suspension. Dans le cas d'un cocristal binaire, il faut inévitablement trouver un solvant qui permette de solubiliser (au moins partiellement) les deux composés afin qu'ils puissent se rencontrer et interagir. C'est ainsi que le criblage des conditions de solvant, de concentrations mais aussi de températures devient utile pour connaitre celles qui permettent la production d'une poudre pure en cocristal. Certaines méthodes de screening de ces conditions sont donc propres à la cocristallisation, comme la mesure de température de saturation par exemple. Celle-ci consiste à comparer pour un même solvant et à température constante les solubilités dans le solvant des espèces seules ou en mélange dans différentes proportions[70,71].

L'impact du solvant sur les solubilités propres à chaque espèce et sur les équilibres thermodynamiques est aussi souligné par Leyssens et al. Les différentes conditions d'existence thermodynamiques de chaque phase, mais aussi les cinétiques de nucléation, seraient influencées par le choix du solvant de cristallisation[72].

Les études concernant la constitution des diagrammes de solubilité et autres diagrammes ternaires sont donc légion, et décrivent, pour la plupart, des cas particuliers. On peut en revanche citer l'étude d'Ainouz et al. qui se sont penchés sur la modélisation de diagrammes de solubilité[73]. En mesurant la constante de solubilité apparente d'un système binaire dans un solvant, il serait possible d'extrapoler son comportement dans d'autres solvants.

Bien que ces voies liquides de cocristallisation soient directement applicables dans les équipements de cristallisation classiques, elles en comportent aussi les désavantages : utilisation massive de solvants organiques qui peuvent rester en quantités non négligeables dans les poudres, et étapes de filtration, lavage et séchage obligatoires.

On peut ajouter que pour obtenir les formes cristallines thermodynamiquement stables avec ces méthodes, il faut souvent compter de longs temps d'équilibration. D'autres techniques paraissent plus intéressantes pour la recherche des polymorphes et de nouvelles formes métastables[68]. Ainsi le spray-drying[2], mais aussi l'homogénéisation haute pression[74], sont développés pour la cocristallisation. L'utilisation de fluides supercritiques pour la génération de particules est largement

développée, au moins à l'échelle du laboratoire. Nettement moins fréquentes sont les études sur le contrôle du polymorphisme, alors que des résultats différents peuvent être obtenus par rapport aux méthodes de recristallisation classiques. Pour exemple, trois polymorphes différents du sulfathiazole ont pu être produits par le procédé SEDS (« Solution Enhanced Dispersion using Supercritical fluids ») en variant les paramètres opératoires[75].

Si le polymorphisme est modulable grâce aux paramètres de ces procédés, on peut imaginer que le contrôle de la cocristallisation peut l'être aussi.

1.6. Cristallisation et cocristallisation

1.6.1. Concepts de base de la cristallisation d'une espèce

Les concepts de base présentés dans cette partie s'appliqueront à la cristallisation dans une solution liquide aussi bien qu'à la cristallisation dans une phase fluide. Ils seront donc utiles lorsque la partie cristallisation dans un procédé au CO_2 supercritique sera abordée.

Sursaturation

Une solution d'une espèce dans un solvant est sursaturée lorsqu'elle contient une plus grande quantité de soluté dissous que celle qui correspond à la limite de sa saturation ou solubilité. La force motrice de la cristallisation est alors la différence $\Delta\mu$ entre les potentiels chimiques d'une molécule du cristal dans la solution mère et dans la solution saturée :

$$\Delta\mu = \boldsymbol{kTln}\frac{\boldsymbol{C}}{\boldsymbol{C_s}}$$

Où C est la concentration en soluté dans la phase sursaturée avant cristallisation et C_s la concentration à saturation, c'est-à-dire la solubilité de l'espèce dans le solvant, aux température et pression considérées. k est la constante de Boltzmann, égale à $1{,}38.10^{-23}$J/K, et T est la température en K.

Le rapport C/C_s appelé $\boldsymbol{\beta}$, est le degré de sursaturation d'une solution. Si $\boldsymbol{\beta}$=1, la solution est saturée, si $\boldsymbol{\beta}$<1, elle est dite insaturée ou sous-saturée, et si $\boldsymbol{\beta}$>1, elle

est sursaturée. Le critère $\boldsymbol{\beta}$ >1 est généralement utilisé pour déterminer si la cristallisation peut avoir lieu d'un point de vue thermodynamique.

Nucléation

La nucléation est l'apparition des germes cristallins microscopiques, qui grossiront par croissance pour former des cristaux à l'échelle macroscopique. Il existe 5 mécanismes différents de nucléation d'après la théorie classique, classés en 2 grands types : la nucléation primaire et la nucléation secondaire.

Nucléation primaire

La nucléation primaire homogène désigne le mécanisme de création spontanée de germes, dans le volume de la solution. Le nombre de germes formés par la nucléation homogène par unité de temps et de volume de solution s'exprime à l'aide de énergie libre de Gibbs ∆G, elle-même exprimée en fonction de la sursaturation du composé :

$$\boldsymbol{J_{1,hom} = A_{1,hom} \exp\left(-\frac{\Delta G}{kT}\right) = A_{1,hom} \exp\left(-\phi_v \frac{{V_m}^2 {\gamma_{gl}}^3}{(kT)^3 (ln\beta)^2}\right)}$$

Avec la fréquence $J_{1,hom}$ ([nb].m^{-3}.s^{-1}) et $\boldsymbol{A_{1,hom}}$ un coefficient cinétique exprimé en [nb].m^{-3}.s^{-1}. Le terme $\boldsymbol{V_m}$ est le volume d'une molécule dans le germe en m^3, $\boldsymbol{\gamma_{gl}}$ est la tension interfaciale entre le germe et le liquide, en J/m^2. $\boldsymbol{\phi_v}$ représente le facteur de forme volumique du germe formé. k est la constante de Boltzmann et T est la température en Kelvin.

Lorsque les germes se forment sur des surfaces étrangères (parois du cristallisoir, pales d'agitation, impuretés en suspension), la nucléation est dite primaire hétérogène. La fréquence d'apparition de germes s'exprime de la même façon que pour la nucléation homogène, en modifiant toutefois l'expression de l'énergie libre ∆G. Les mêmes paramètres opératoires influent sur ces deux types de nucléations, c'est-à-dire que la fréquence de nucléation augmente avec la sursaturation $\boldsymbol{\beta}$, la température T, ou bien lorsque la tension de surface $\boldsymbol{\gamma_{gl}}$ diminue, toutes conditions égales par ailleurs.

Nucléation secondaire

Des cristaux peuvent apparaître suite à l'évolution de germes initialement formés. Les mécanismes qui conduisent à cette nucléation secondaire sont répartis en 3 catégories :

- la nucléation secondaire surfacique qui résulte de l'arrachement de germes en surface des cristaux ;
- la nucléation secondaire de contact qui provient de la libération de particules de tailles microscopiques suite à des chocs lorsque la suspension est dense ;
- la nucléation secondaire apparente qui concerne les cristallisations ensemencées.

La nucléation secondaire généralement prise en compte dans les modélisations des procédés de cristallisation est la nucléation secondaire de contact ou d'attrition. Celle-ci est exprimée à l'aide d'une loi phénoménologique qui dépend de la sursaturation et de la concentration en solide en suspension C_s :

$$J_{att}^2 = A_{2,att} {C_s}^m (\beta - 1)^n$$

La fréquence s'exprime en [nb].m^{-3}.s^{-1}. $A_{2,att}$ est un coefficient cinétique ([nb].m^m.mol^{-m}.s^{-1}). Les exposants m et n sont compris entre 0 et 2.

Croissance

La croissance des nucléi qui ont atteint la taille critique a lieu tant que le milieu est sursaturé. Le mécanisme général de croissance d'un cristal comprend le transfert d'une molécule de la solution jusqu'à la surface du cristal, puis son incorporation sur une des faces cristallines. Résultant d'une combinaison complexe de plusieurs facteurs - tels que la température, l'espèce, la taille, la maille cristalline - la vitesse de croissance d'un cristal est exprimée à l'aide d'une loi empirique :

$$J_c = K C_S (\beta - 1)^g$$

J_c s'exprime en m.s^{-1}. K est un coefficient global de croissance (m^4.mol^{-1}.s^{-1}). g est l'ordre cinétique global de croissance, usuellement compris entre 1 et 2.

Devenir des cristaux

Après la nucléation et la croissance, les cristaux peuvent subir différents événements en solution. En effet, les mécanismes évoqués plus haut étant sous

contrôle cinétique, les cristaux peuvent évoluer vers un état thermodynamiquement plus stable.

Lors de la nucléation, la phase qui apparaît en premier peut donc être métastable. Après un temps plus ou moins long, une transition de phase peut s'opérer pour favoriser une forme plus stable, anhydre ou solvatée.

Des changements affectant non pas la nature mais la taille des particules peuvent aussi avoir lieu. L'agglomération conduit à une augmentation des tailles par collision, puis à l'association et la consolidation de particules par des ponts cristallins. La brisure, provoquée par des chocs ou par le cisaillement dans le cas d'une agitation avec turbine, transforme une particule en quelques larges fragments. Enfin le mûrissement d'Ostwald désigne le phénomène de dissolution/recristallisation des petits cristaux au profit de la croissance des plus gros.

1.6.2. Concepts de base de la cocristallisation

Après avoir présenté les aspects théoriques de la cristallisation d'une espèce, il convient de les adapter au cas particulier de la cocristallisation de différentes entités au sein de la même phase. Le cas d'un cocristal binaire sera utilisé comme modèle par la suite.

Solubilité et sursaturation

Afin de pouvoir parler de sursaturation dans le cas d'un cocristal, il faut d'abord définir ce qu'est la solubilité d'un cocristal. Selon les travaux de Rodriguez-Hornedo et al., on peut représenter la formation d'un cocristal par un équilibre simple en faisant l'hypothèse que les composés ne s'ionisent pas et ne forment pas de complexe en solution[76]:

$$\boldsymbol{A_x B_y}_{\boldsymbol{solide}} \Leftrightarrow \boldsymbol{x A_{solution} + y B_{solution}}$$

Avec x et y les coefficients stoechiométriques des molécules A et B dans le cocristal. La constante K_{eq} de cet équilibre s'écrit à l'aide des activités a_i des composants : $\boldsymbol{K_{eq} = \frac{a_A{}^x a_B{}^y}{a_{AB}}}$

En considérant que l'activité du cocristal solide vaut 1, et en assimilant les concentrations à l'équilibre $[A]_{eq}$ et $[B]_{eq}$ aux activités des solutés, la constante d'équilibre devient un produit de solubilité qui s'écrit sous la forme :

$$\boldsymbol{K_s = a_A{}^x a_B{}^y \approx [A]_{eq}^x [B]_{eq}^y}$$

En définissant la solubilité du cocristal $\boldsymbol{S_{cc}}$ par :

$$\boldsymbol{S_{cc} = \frac{1}{x}[A]_{eq} = \frac{1}{y}[B]_{eq}}$$

Le produit de solubilité s'écrit selon la relation :

$$\boldsymbol{K_s = (xS_{cc})^x (yS_{cc})^y = x^x y^y S_{cc}{}^{x+y}}$$

La solubilité du cocristal s'exprime alors par :

$$\boldsymbol{S_{cc} = \left[\frac{K_s}{x^x y^y}\right]^{1/x+y}}$$

On en déduit alors l'expression générale de la sursaturation β_{cc} d'un cocristal formé des composés i à la stoechiométrie v_i :

$$\boldsymbol{\beta_{cc} = \left[\frac{\prod C_i{}^{v_i}}{K_s}\right]^{1/\sum_i v_i}}$$

Où $\prod \boldsymbol{C_i{}^{v_i}}$ est le produit des concentrations C_i des composants du cocristal dans la solution sursaturée.

Complexation des espèces en solution

Afin de vérifier l'hypothèse que les composés ne forment pas de complexe en solution, Alhalaweh et al. ont préparé des suspensions d'indométacine (IND) et de saccharine (SAC) dans trois solvants différents : méthanol, éthanol et acétate d'éthyle[77]. En se basant sur les relations précédentes, la relation entre les solubilités de IND et SAC dans le solvant s'écrit :

$$\boldsymbol{IND{:}SAC_{solide} \Leftrightarrow IND_{solution} + SAC_{solution}}$$

$$\boldsymbol{K_s = \frac{a_{IND} a_{SAC}}{a_{IND:SAC}} \approx [IND]_{eq}[SAC]_{eq}}$$

Les auteurs font varier les quantités d'IND et de SAC dans la suspension et mesurent les concentrations des composés à l'équilibre. En traçant les courbes $[IND]_{eq}$ en fonction de $\frac{1}{[SAC]_{eq}}$, on doit obtenir une droite passant par 0, dont la pente vaut K_s, effectivement obtenue pour les mesures faites dans l'acétate d'éthyle (figure I-11). En revanche, les courbes dans le méthanol et dans l'éthanol sont des droites avec des valeurs d'ordonnées à l'origine non-négligeables, l'hypothèse que les composés ne se complexent pas en solution est donc fausse pour ces systèmes.

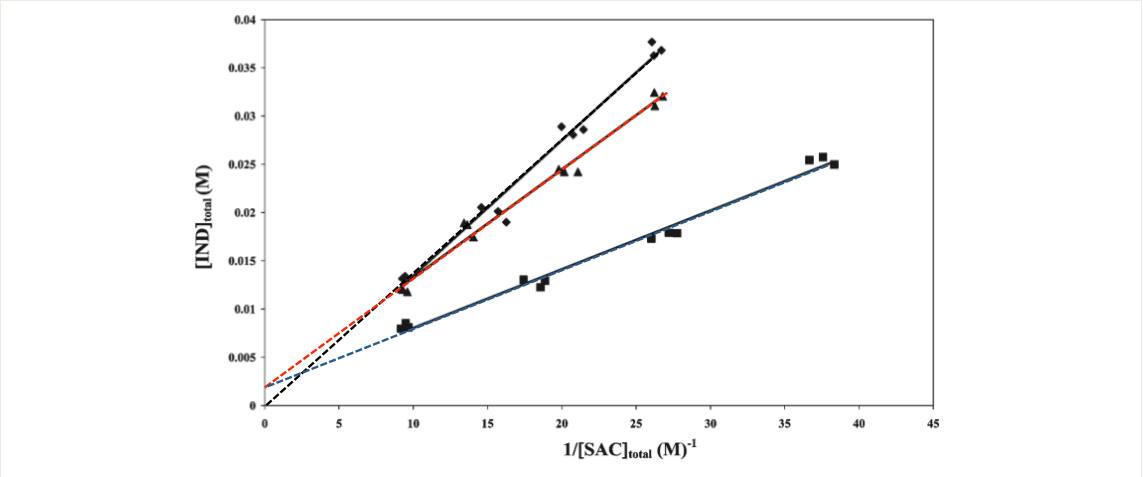


Figure I-11. Concentration totale de IND (nommée $[IND]_{total}$) à l'équilibre avec le cocristal IND:SAC en fonction de l'inverse de la concentration totale de SAC (nommée $[SAC]_{total}$). Dans le méthanol (symbole triangle et droite pointillée rouge), dans l'éthanol (symbole carré et droite pointillée bleue), dans l'acétate d'éthyle (symbole losange et droite pointillée noire). Adapté de Alhalaweh et al.[77]

Il convient donc d'écrire un équilibre supplémentaire entre chaque composé dissout et un complexe 1:1 IND:SAC, comme suit :

$$IND_{solution} + SAC_{solution} \Leftrightarrow IND{:}SAC_{solution}$$

Cette équation permet d'écrire la constante de complexation K_{11} en fonction de la constante de solubilité du cocristal :

$$K_{11} = \frac{[IND{:}SAC]_{solution}}{[IND][SAC]} = \frac{[IND{:}SAC]_{solution}}{K_s}$$

On peut donc exprimer la concentration du complexe à l'équilibre en fonction des deux constantes d'équilibre :

$$[IND{:}SAC]_{solution} = K_{11}K_s$$

Les auteurs font un bilan de matière sur chaque composé :

$$[\boldsymbol{IND}]_{\boldsymbol{eq}} = [\boldsymbol{IND}{:}\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{solution}} + [\boldsymbol{IND}]_{\boldsymbol{cc}}$$

$$[\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{eq}} = [\boldsymbol{IND}{:}\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{solution}} + [\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{cc}}$$

Où $[IND]_{cc}$ et $[SAC]_{cc}$ sont les concentrations des espèces dissoutes à partir du cocristal 1:1, non complexées. On souhaite exprimer $[\boldsymbol{IND}]_{\boldsymbol{eq}}$ en fonction de $[\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{eq}}$, puisque ces concentrations sont mesurées expérimentalement. Dans le bilan de matière sur IND, on remplace $[\boldsymbol{IND}{:}\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{solution}}$ par $\boldsymbol{K_{11}K_s}$, et on obtient :

$$[\boldsymbol{IND}]_{\boldsymbol{eq}} = \boldsymbol{K_{11}K_s} + [\boldsymbol{IND}]_{\boldsymbol{cc}}$$

En utilisant le bilan matière sur SAC, on a :

$$[\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{cc}} = [\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{eq}} - [\boldsymbol{IND}{:}\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{solution}}$$

En remplaçant $[\boldsymbol{IND}{:}\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{solution}}$ par $\boldsymbol{K_{11}K_s}$:

$$[\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{cc}} = [\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{eq}} - \boldsymbol{K_{11}K_s}$$

Avec l'équilibre de dissolution du cocristal, on écrit :

$$\boldsymbol{K_s} = [\boldsymbol{IND}]_{\boldsymbol{cc}}[\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{cc}}$$

$$[\boldsymbol{IND}]_{\boldsymbol{cc}} = \frac{\boldsymbol{K_s}}{[\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{cc}}}$$

En remplaçant $[\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{cc}}$ avec l'égalité obtenue précédemment sur SAC :

$$[\boldsymbol{IND}]_{\boldsymbol{cc}} = \frac{\boldsymbol{K_s}}{[\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{eq}} - \boldsymbol{K_{11}K_s}}$$

Enfin, lorsqu'on introduit ce terme dans le bilan sur IND, il vient :

$$[\boldsymbol{IND}]_{\boldsymbol{eq}} = \boldsymbol{K_{11}K_s} + \frac{\boldsymbol{K_s}}{[\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{eq}} - \boldsymbol{K_{11}K_s}}$$

Les auteurs font alors l'hypothèse que le terme $\boldsymbol{K_{11}K_s}$ peut être négligé devant $[\boldsymbol{SAC}]_{\boldsymbol{eq}}$ lorsque celle-ci est grande, et ils obtiennent une équation qui correspond bien à une droite d'ordonnée à l'origine égale au produit des constantes $\boldsymbol{K_{11}K_s}$, lorsque la concentration en IND est tracée en fonction de l'inverse de celle de SAC.

Dans un cas plus général où la stoechiométrie du cocristal est différente du cas 1:1, il peut exister différents complexes. Nous prendrons l'exemple le plus simple d'un cocristal à stoechiométrie 2:1. D'après Feng et al.[78], il peut exister trois types de complexations en solution :

- Complexe de stoechiométrie 1:1
- Complexe de stoechiométrie 2:1
- Coexistence de complexes 1:1 et 2:1

Dans le cas de la coexistence des complexes 1:1 et 2:1 par exemple, les équilibres à prendre en compte sont au nombre de trois : l'équilibre de dissolution du cocristal, qui s'écrit :

$$\boldsymbol{A_2B_{solide}} \overset{\boldsymbol{K_s}}{\Leftrightarrow} \boldsymbol{2A_{solution} + B_{solution}}$$

Et les équilibres de complexation qui s'écrivent respectivement :

$$\boldsymbol{A_{solution} + B_{solution}} \overset{\boldsymbol{K_{11}}}{\Leftrightarrow} \boldsymbol{AB_{solution}}$$

$$\boldsymbol{AB_{solution} + A_{solution}} \overset{\boldsymbol{K_{21}}}{\Leftrightarrow} \boldsymbol{A_2B_{solution}}$$

Les trois constantes d'équilibre peuvent donc s'exprimer comme suit :

$$\boldsymbol{K_s = [A]^2[B]}$$

$$\boldsymbol{K_{11} = \frac{[AB]}{[A][B]}}$$

$$\boldsymbol{K_{21} = \frac{[A_2B]}{[AB][A]}}$$

En procédant de la même façon que pour l'exemple du cocristal IND:SAC, on peut utiliser l'expression de ces constantes ainsi que les bilans de matière sur chaque espèce afin d'exprimer la concentration totale de A en fonction de celle de B. Le lecteur est renvoyé à l'article de Feng et al[78], dans lequel les équations finales sont développées.

Ces notions permettent d'introduire deux outils très répandus et très utilisés en thermodynamique de la cocristallisation : le diagramme de solubilité des phases et le diagramme ternaire. Ces diagrammes permettent de représenter quantitativement la solubilité et la zone d'existence d'un cocristal. Ils sont présentés ci-après dans le cas

simple d'un cocristal binaire AB au ratio stoechiométrique 1:1, dans un solvant pour lequel il n'y a pas de complexation ou d'ionisation des composants en solution.

Diagramme de solubilité

Ce diagramme permet d'avoir l'évolution de la solubilité du cocristal en traçant [A] en fonction de [B] dans un solvant donné. La courbe résultante est donnée par l'équation (déduite à partir de l'expression de $\boldsymbol{K_s}$) :

$$[\boldsymbol{A}] = \frac{\boldsymbol{K_s}}{[\boldsymbol{B}]}$$

En superposant cette courbe avec la droite correspondant à la solubilité de A seul en solution dans le solvant, plusieurs zones d'existence sont définies (figure I-12). En faisant les hypothèses suivantes : A est moins soluble que B dans le solvant, A est moins soluble que le cocristal AB dans le cas de solutions au ratio stoechiométrique 1:1 et la solubilité de A est indépendante de la concentration de B en solution ; alors on peut décrire :

- La zone I pour laquelle A et AB sont sursaturés et donc tous deux présents en phase solide dans une suspension.
- La zone II dans laquelle le système est sous-saturé en cocristal AB mais sursaturé en A. Des cristaux de A sont donc présents dans une suspension.
- La zone III pour laquelle A et AB sont sous-saturés, et donc tous deux en solution.
- La zone IV pour laquelle AB est sursaturé alors que A est sous-saturé. Le cocristal AB existe donc seul en phase solide.

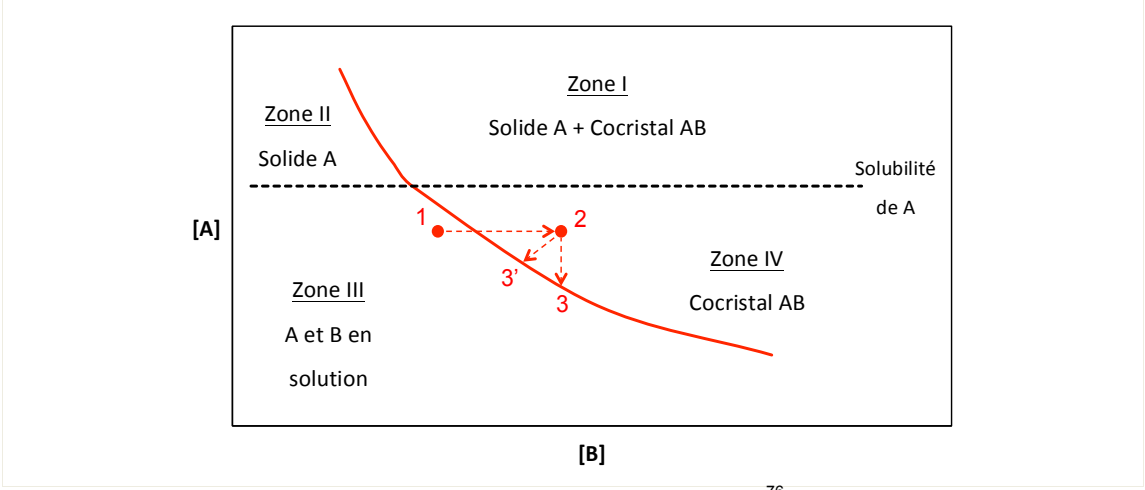


Figure I-12. Exemple de diagramme de solubilité adapté de Nehm et al.[76]

Dans le cas d'une solution située dans la zone III au point 1 à laquelle on ajouterait du B jusqu'à atteindre le point de composition 2, la courbe de solubilité du cocristal serait franchie et des cocristaux AB apparaitraient en phase solide. La sursaturation est le moteur de la cristallisation, et se lit comme étant la différence de potentiel chimique entre les points 2 et 3. Comme la formation de AB en phase solide fait diminuer [A] et [B], la cristallisation aura lieu jusqu'à ce que le système se retrouve à un état d'équilibre, c'est-à-dire au point 3', lorsque la concentration à saturation est atteinte[76].

En toute rigueur, le système ne peut se réduire aux seuls composés A et B puisque le solvant est également présent. De plus, l'hypothèse que la solubilité de A est indépendante de la concentration de B en solution n'est pas forcément vérifiée. C'est donc le diagramme ternaire A/B/solvant qu'il faut considérer.

Diagramme ternaire

L'établissement d'un diagramme ternaire sert à cartographier les zones de coexistence des différentes espèces, délimitées par les courbes de solubilités. Les diagrammes ternaires sont établis à une température donnée, et (implicitement) à pression atmosphérique.

La figure I-13 présente un diagramme souvent rencontré dans le cas d'un cocristal au ratio 1:1, et pour un système où les solubilités de A et de B dans le solvant sont du même ordre de grandeur. Il y a 4 phases à considérer : une phase liquide contenant du A et du B dissous, et les trois phases cristallines qui sont le solide A, le solide B et le cocristal AB.

Pour comprendre comment ce diagramme est construit, on utilise la règle des phases de Gibbs pour un système dans lequel il n'y a pas de réaction chimique. Cette règle permet de calculer le nombre de degrés de liberté ou variance d'un système et d'en déduire le nombre de phases qui peuvent coexister dans des conditions données[38,73] :

$$\boldsymbol{v = c + 2 - \phi}$$

$\boldsymbol{v}$ est la variance, c le nombre de composants indépendants et ϕ le nombre de phases. Le chiffre 2 représente les paramètres extérieurs, la température et la

pression. Lorsque ces derniers sont fixes, on peut écrire une variance isotherme et isobare :

$$\boldsymbol{v' = c - \phi}$$

On dénombre 4 éléments possibles (A, B, le cocristal AB et le solvant), et un équilibre de cocristallisation, ce qui donne 4-1 = 3 composés indépendants (les composés A et B, et le solvant). On a alors :

$$\boldsymbol{v' = 3 - \phi}$$

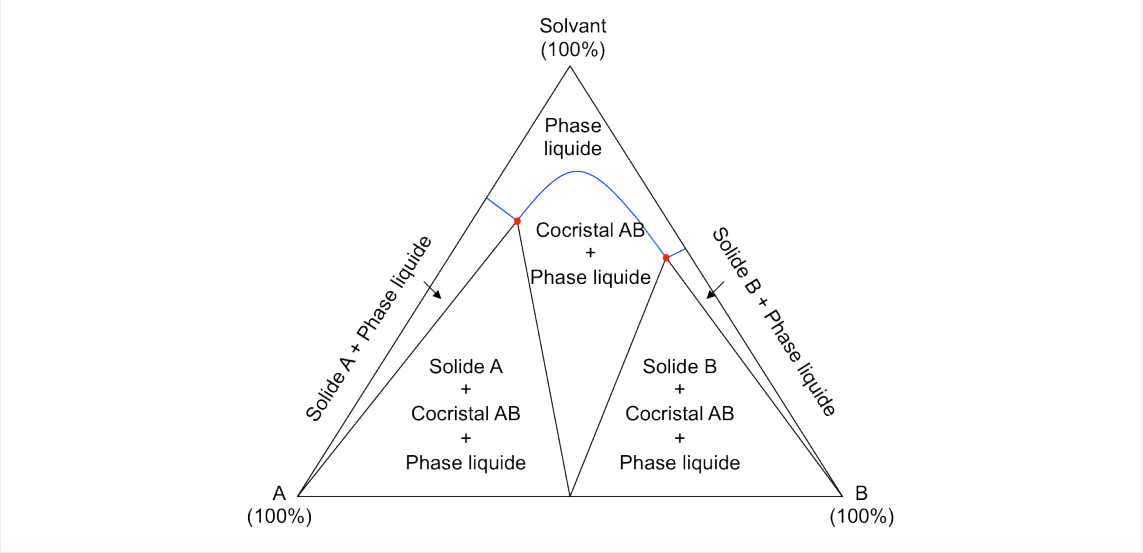


Figure I-13. Diagramme ternaire pour un cocristal binaire de stoechiométrie 1:1.

On peut utiliser cette dernière équation pour déduire les différents états possibles du système :

- Existence d'une seule phase, la phase fluide dans laquelle les composés sont dissous. $\boldsymbol{v' = 3 - 1 = 2}$, le système possède 2 degrés de liberté, ce qui signifie qu'il faut connaître au moins 2 variables intensives (les concentrations de A et de B par exemple) pour décrire la composition complète du liquide.
- Coexistence de deux phases, la phase fluide en équilibre avec un type de solide (le cocristal ou le solide A ou le solide B), c'est-à-dire que la phase solide est composée à 100% par une seule phase. $\boldsymbol{v' = 3 - 2 = 1}$, il existe un degré de liberté sur la composition de la phase fluide, qui peut prendre plusieurs valeurs situées sur les courbes de saturation entre les domaines biphasiques et monophasique (en bleu sur la figure I-13).
- Coexistence de trois phases au maximum - car alors $\boldsymbol{v' = 3 - 3 = 0}$ et le système est dit saturé – qui sont la phase fluide, le cocristal et un seul des

composants solide, A ou B. La composition de la phase fluide est fixée, elle se lit sur les points rouges de la figure I-13.

Avec cette règle on voit que pour une température donnée, lorsqu'il n'existe qu'un seul cocristal AB, les 3 phases cristallines A, B et AB ainsi que la phase fluide ne peuvent pas coexister à l'équilibre. Ainouz et al. ont bien décrit les différentes zones du diagramme à partir du calcul de la variance[73].

Il existe autant de diagrammes que de systèmes cocristal-solvant, à différentes températures et pressions. Deux cas généraux de diagrammes différents sont connus : diagramme congruent et diagramme incongruent. Pour les comprendre, prenons le cas du cocristal 1:1 formé entre l'acide trans-cinnamique et la nicotinamide (figure I-14). Chiarella et al. ont décrit un diagramme congruent du cocristal dans le méthanol à 20°C (figure I-14 haut), alors que dans l'eau à 50°C, la solubilité du cocristal est incongruente[70] (figure I-14 bas). Imaginons que l'on ajoute des quantités progressives de solvant à une poudre composée uniquement du cocristal pour la dissoudre. Dans le cas de l'ajout de méthanol à 20°C, aucune transformation de phase ne sera visible, puisqu'on ne fera que traverser la zone d'existence du cocristal seul dans la phase fluide (trajet du point A au point B sur le diagramme de la figure I-14). Au point encerclé de rouge, tout le cocristal est dissout dans le méthanol. Lors de l'ajout d'eau à 50°C en revanche, la différence entre les solubilités des espèces fait que la zone d'existence du cocristal est déplacée. Ainsi, en partant d'une poudre pure en cocristal à laquelle on ajoute de l'eau :

- À partir du point A, du cocristal se dissout, et une partie des molécules d'acide trans-cinnamique libérées recristallisent en homocristaux. Les molécules de nicotinamide libérées par le cocristal restent en solution ;
- Au point encerclé de rouge, il n'existe plus de cocristal, et seule la phase acide trans-cinnamique forme une suspension dans l'eau, et ce jusqu'au point B.

Un couple de molécules formant un système parfaitement congruent dans un solvant X à une température et une pression donnée, peut donc constituer un système incongruent dans un autre solvant Y. La connaissance de ces comportements et en particulier des zones d'existence des différents solides est nécessaire pour l'optimisation des conditions de cristallisations en solution et pour la fabrication de poudres pures en cocristal. Cependant, ces représentations illustrent les équilibres

thermodynamiques des différentes phases, mais la cinétique peut évidemment jouer un rôle et modifier les zones d'existence.

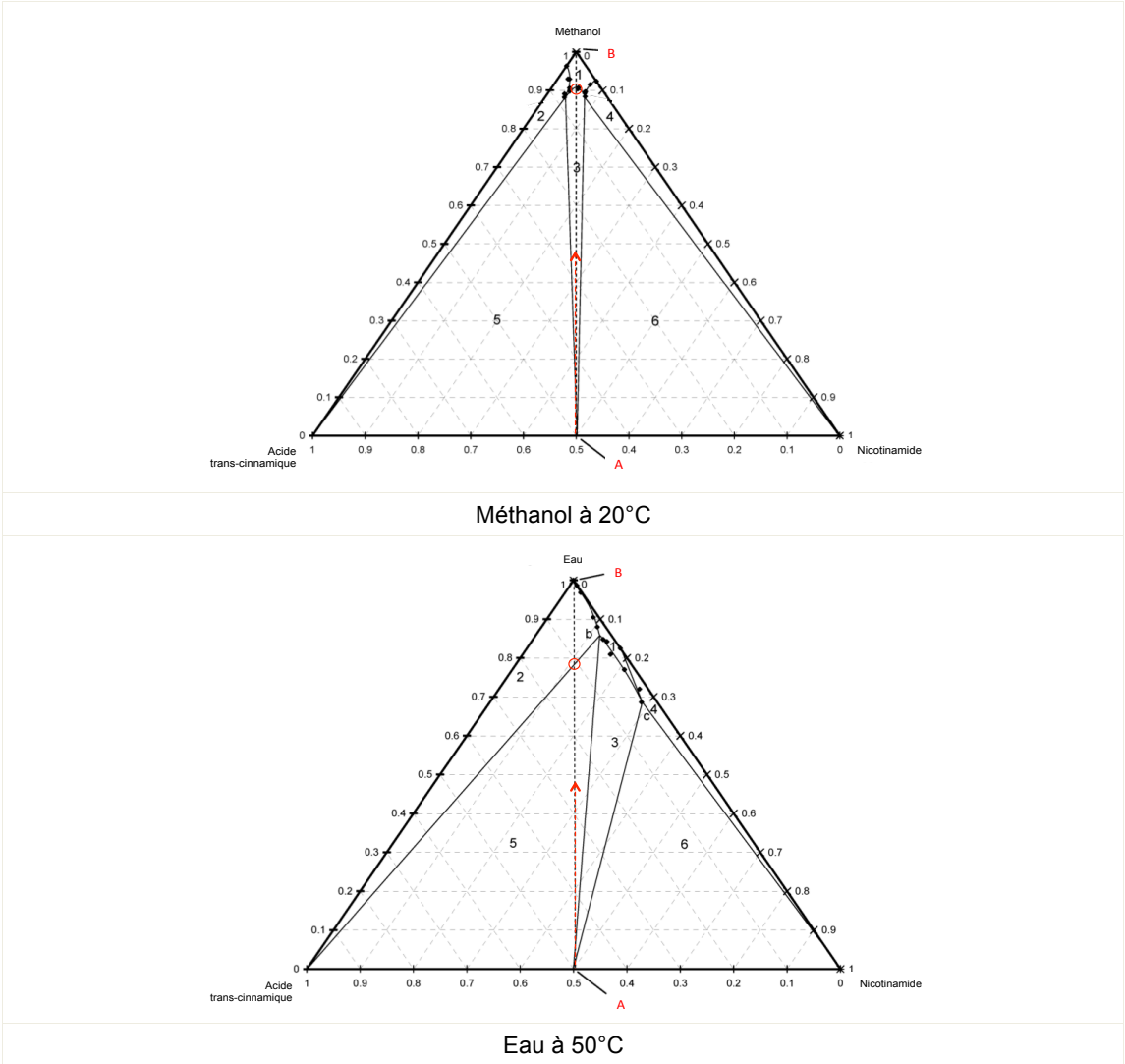


Figure I-14. Diagramme triangulaire pour le système acide trans-cinnamique et nicotinamide. 1 : phase fluide sous-saturée, 2 : phase fluide et cristaux d'acide trans-cinnamique, 3 : phase fluide et cocristaux 1:1, 4 : phase fluide et cristaux de nicotinamide, 5 : phase fluide, cocristaux 1:1 et cristaux d'acide trans-cinnamique, 6 : phase fluide, cocristaux 1:1 et cristaux de nicotinamide. Adapté de Chiarella et al.[70]

L'exemple le plus intéressant à ce propos a été reporté par Alhalaweh et Velaga en 2010[2]. En comparant des expériences d'évaporations de solvant et d'atomisations de solution saturées, ils ont observé le changement de comportement de quatre systèmes: carbamazepine/acide glutarique/éthanol, théophylline/nicotinamide/éthanol, urée/acide succinique/eau et caféine/acide glutarique/eau. Lorsqu'une solution équimolaire saturée de chaque système est laissée à évaporer dans les conditions ambiantes pendant des jours, plusieurs phases cristallines apparaissent, dont le cocristal. Dans ces conditions, aucune poudre pure en

cocristal n'a été récupérée et ces systèmes sont tous incongruents. Cependant, lorsque des solutions similaires sont atomisées dans de l'azote chaud, les particules récupérées sont constituées de cocristaux uniquement, et aucune autre phase n'est formée. L'explication d'un contrôle cinétique de la cocristallisation par spray drying est avancée, ce qui permet d'amener très rapidement un système dans une zone où seul le cocristal précipite. Cette technique est donc hors équilibre, ce qui peut représenter un avantage pour déstabiliser un système et l'amener à former uniquement le cocristal. Cependant, l'avantage peut se révéler être un inconvénient dans les cas où une phase amorphe ou une forme cristalline instable est générée de façon incontrôlée[58].

Des méthodes de cristallisation hors équilibre lors de la nucléation pourraient donc favoriser la formation de nouvelles phases, comme un cocristal par exemple. Les procédés de cristallisation assistés par fluides supercritiques font partie de ces méthodes. Largement utilisés pour la micronisation de produits pharmaceutiques, leur particularité tient à la vitesse avec laquelle la sursaturation d'un système est atteinte. En effet, grâce aux très bonnes propriétés de transferts de chaleur et de matière des fluides supercritiques, les échelles de temps et d'espace de la diffusion sont beaucoup plus petites que celles des procédés conventionnels de cristallisation.

2. Cristallisation assistée par fluide supercritique

2.1. Concepts de base sur les fluides supercritiques

Il est nécessaire d'appliquer les concepts présentés plus haut à la cristallisation en milieu CO_2 supercritique. Voici d'abord quelques précisions sur les fluides supercritiques et leurs applications.

Fluide Supercritique

Tout corps pur peut se trouver dans différents états selon la pression et la température auxquelles il est soumis. Lorsqu'on regarde un diagramme de phase, on voit qu'il existe un point triple et un point critique (figure I-15). Le point triple correspond au couple {température, pression} pour lequel les états solide, liquide et gaz du corps pur peuvent coexister. Le point critique correspond quant à lui au couple {température, pression} au-delà duquel il n'existe plus de distinction entre l'état gazeux et l'état

liquide du composé. Cela signifie que dans cette partie du diagramme, appelé domaine supercritique, le corps pur se trouve sous forme d'une seule phase et non sous la forme biphasique liquide-vapeur. L'aspect et les propriétés de cette phase supercritique sont intermédiaires entre celles d'un liquide et d'un gaz (figure I-15).

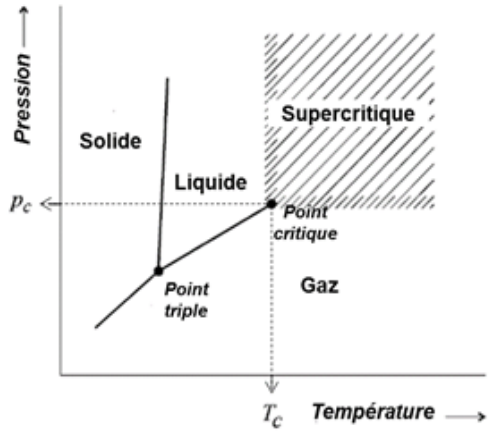
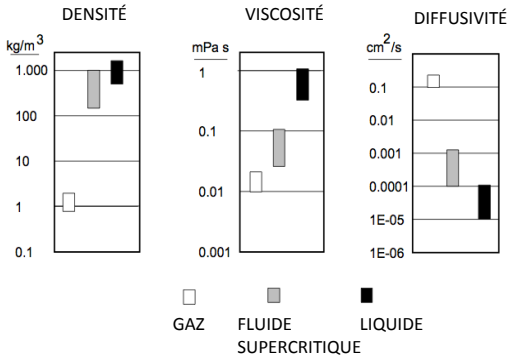


Diagramme de phase schématique d'un corps pur



Ordres de grandeur de densité, viscosité et diffusivité des fluides supercritiques par rapport à celles des gaz et des liquides, tiré de la thèse de M. Rantakylä[191].

Figure I-15. Caractéristiques des fluides supercritiques.

Un fluide amené dans des conditions supercritiques présente alors des caractéristiques physico-chimiques très intéressantes. Ainsi sa densité est comparable à celle d'un liquide, ce qui lui confère des capacités de solvatation plus élevées que celles de n'importe quel gaz. En revanche tension superficielle, viscosité et diffusivité sont intermédiaires entre celles des gaz et des liquides, ce qui lui confère des caractéristiques de transfert de matière et d'énergie bien meilleures que celles de n'importe quel solvant liquide. Un fluide supercritique possède donc de nombreux atouts comme milieu réactionnel, puisqu'il est à la fois dense et compressible.

CO_2 Supercritique

N'importe quel corps pur peut donc théoriquement être porté en conditions supercritiques, en appliquant des conditions de température et de pression supérieures à celle de son point critique. En pratique, ces conditions sont plus ou moins faciles à atteindre. D'autres contraintes de sécurité liées à l'explosivité et la dangerosité des solvants doivent être prises en compte. Le CO_2 est le composé le plus communément utilisé comme fluide supercritique précisément grâce à ses coordonnées critiques relativement basses (T_c = 31°C et P_c = 7.38 MPa) techniquement faciles à atteindre.

Parmi les avantages du CO_2 sur d'autres fluides (eau, ethanol, éthane, xénon…), on peut souligner les suivants : il est non toxique, non inflammable, disponible en grande quantité et bon marché. Il est chimiquement stable et ne laisse pas de résidu dans le produit final après retour à la pression atmosphérique.

Aux alentours du point critique, l'évolution de la densité du CO_2 avec la pression s'étend sur une très large gamme. À des températures plus hautes que T_c, l'évolution est moins brusque et il faut des pressions élevées pour avoir une augmentation significative de la densité du fluide (figure I-16). Dans ces conditions, et même s'il est apolaire et a donc plus d'affinités avec les espèces hydrophobes, la constante diélectrique du CO_2 augmente avec sa densité et donc avec la pression, au-delà de sa température critique. Il peut alors solvater différents composés, en plus ou moins grandes quantités selon les groupes fonctionnels des espèces (composés aromatiques, alcools par exemple).

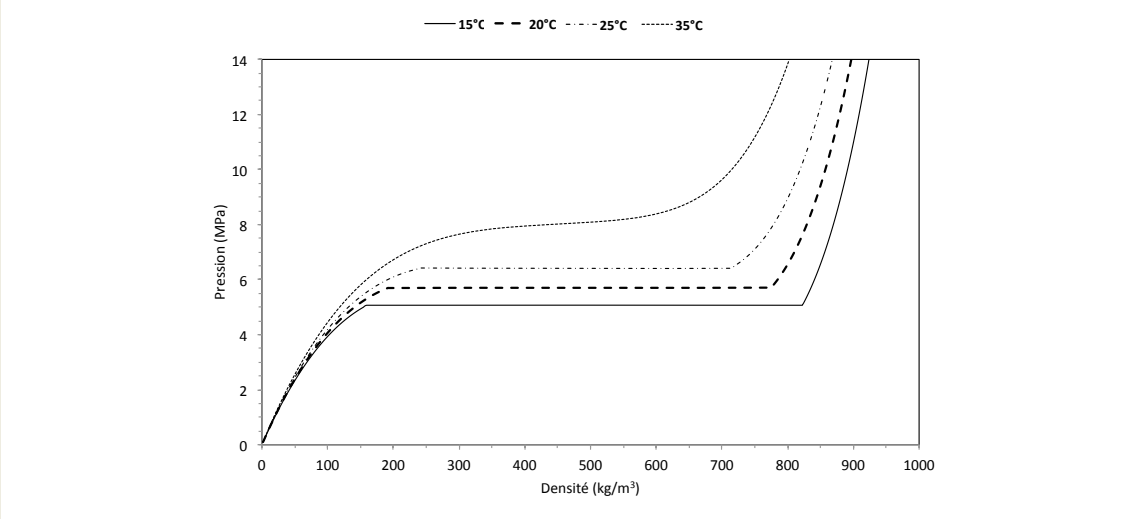


Figure I-16. Diagramme pression-densité du CO_2, pour des températures comprises entre 15 et 35°C.

De par ses particularités, le CO_2 sous pression a rapidement été utilisé dans des procédés d'extraction comme solvant. Sa faible capacité à solubiliser des molécules polaires ou de poids moléculaire élevé a été mise à profit dans les années 90 à des fins de générations de particules par effet antisolvant. Le CO_2 peut donc jouer différents rôles, que nous allons évoquer brièvement ici avant de nous intéresser au cas particulier de la cocristallisation

2.2. Procédés assistés au CO_2 : génération de particules

Utilisation du CO_2 comme un solvant

Le procédé RESS « Rapid Expansion of Supercritical Solution » consiste à solubiliser un composé dans du CO_2 supercritique, puis à induire la précipitation de celui-ci par une brusque détente du mélange (CO_2 +soluté dissout). Cette utilisation est adaptée pour des composés de nature apolaire, mais nécessite généralement des pressions élevées (au moins 15 MPa) pour dissoudre les composés dans le CO_2 en quantités non négligeables. La sursaturation est obtenue ici grâce à la détente brutale du fluide comprimé, qui induit une diminution tout aussi brutale de la solubilité du composé, puisque le CO_2 se trouve sous forme de gaz dans lequel la solubilité est très faible. Le principe de ce procédé est basé sur la solubilité du composé dans le fluide comprimé. Cependant les solubilités atteintes (et donc les rendements de précipitation) étant relativement faibles[79], il s'avère souvent nécessaire d'ajouter un cosolvant pour augmenter la solubilité. Dans l'étude de A. Montes[80], le naproxène a par exemple été traité par RESS en présence de méthanol comme cosolvant.

Utilisation du CO_2 comme un anti-solvant

Afin de tirer partie des faibles solubilités de molécules pharmaceutiques dans le CO_2, ce dernier a été utilisé comme un antisolvant, dans des procédés appelés SAS (Supercritical Anti-Solvent) ou GAS (Gaseous Anti-Solvent). Le composé à recristalliser est préalablement dissout dans un solvant qui doit être miscible avec le CO_2. La solution est mise en contact avec le CO_2; la diffusion du CO_2 dans le solvant (et vice-versa) conduit à un mélange dans lequel le soluté est moins soluble. Dans le même temps, le solvant en phase liquide diffuse dans la phase supercritique, augmentant la concentration du soluté. Ces deux phénomènes de diffusion simultanés induisent une rapide sursaturation du milieu conduisant à la précipitation du composé d'intérêt. Les molécules pharmaceutiques ayant généralement une plus forte solubilité dans les solvants organiques que dans le CO_2 comprimé[81], l'utilisation du CO_2 en tant qu'antisolvant permet d'obtenir des rendements de production plus importants qu'avec des procédés type RESS.

Des variantes et/ou des combinaisons de ces deux types de procédés ont vu le jour. En particulier le SEA « Solution Enhanced Atomization », qui consiste à détendre un pré-mélange solution-CO_2 à travers une buse dans une enceinte à pression atmosphérique ou sous pression d'azote. La composition du pré-mélange et la

concentration initiale de l'espèce sont ajustées pour ne pas avoir de nucléation dans la buse, mais au contraire de la déclencher lors de la dépressurisation du CO_2. Cette technique permet de combiner l'avantage de la dépressurisation brutale (effet sur la taille) à la solubilité importante dans les mélanges CO_2-solvant riches en solvant (effet sur la quantité produite).

Puisque ce travail s'appuie essentiellement sur la technique anti-solvant, le principe des deux variantes SAS et GAS est détaillé ci-après.

2.3. Principe de l'utilisation du CO_2 comprimé comme anti-solvant

2.3.1. Miscibilité solvant-antisolvant

Dans le cas où le CO_2 est un anti-solvant, le choix du solvant dans lequel la ou les espèces à précipiter sont dissoutes est primordial : en plus d'être un bon solvant pour les espèces, il doit être miscible avec l'anti-solvant. Bon nombre de solvants organiques usuels sont miscibles avec le CO_2 dans des conditions relativement modérées de pression : le dichlorométhane, l'éthanol, l'acétone, l'acétate d'éthyle, le diméthylsulfoxide entre autres. Une représentation du diagramme de phases du mélange binaire CO_2-acétone pour la température de 35°C est donnée en exemple sur la figure I-17.

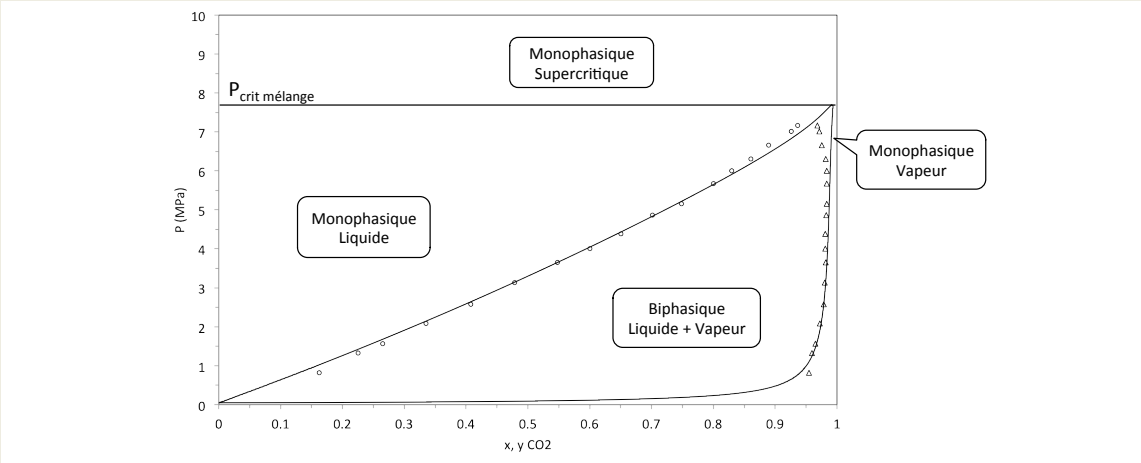


Figure I-17. Représentation du diagramme binaire pression-composition molaire pour le mélange CO_2+acétone à 35°C. Cercles et triangles sont les points expérimentaux mesurés par Day et al[82]. Les lignes continues sont les limites de la boucle biphasique liquide-vapeur modélisées par l'équation de Peng-Robinson avec règles de mélange quadratiques.

2.3.2. Effet antisolvant du CO_2 pour le soluté dans le solvant choisi

L'ajout du CO_2 à une solution doit permettre la précipitation du soluté, autrement dit, il doit y avoir une diminution de la solubilité du soluté dans les mélanges solution-CO_2. La figure I-18 représente l'évolution de la solubilité de la griséofulvine dans le mélange CO_2-acétone, en fonction de la proportion en CO_2 du mélange, à 10 MPa et 39°C. Pour une solution diluée A, le soluté S subit deux effets contraires lors de l'ajout du CO_2:

- La dilution par augmentation du volume de la solution qui est constitué par le volume de solvant initial et la portion d'anti-solvant mélangé (droite en pointillé gris sur la figure I-18)
- L'effet anti-solvant lié au CO_2, représenté par la courbe de solubilité du soluté S dans le mélange solvant + anti-solvant (en noir sur la figure I-18).

Lors du mélange d'une solution A avec du CO_2, la droite de dilution de la solution (en rouge sur la figure I-18) croise la courbe de solubilité pour une certaine fraction de CO_2 dans le mélange. Cela signifie que dans ces conditions, le mélange CO_2-solution est sursaturé, et la nucléation peut donc avoir lieu d'un point de vue thermodynamique.

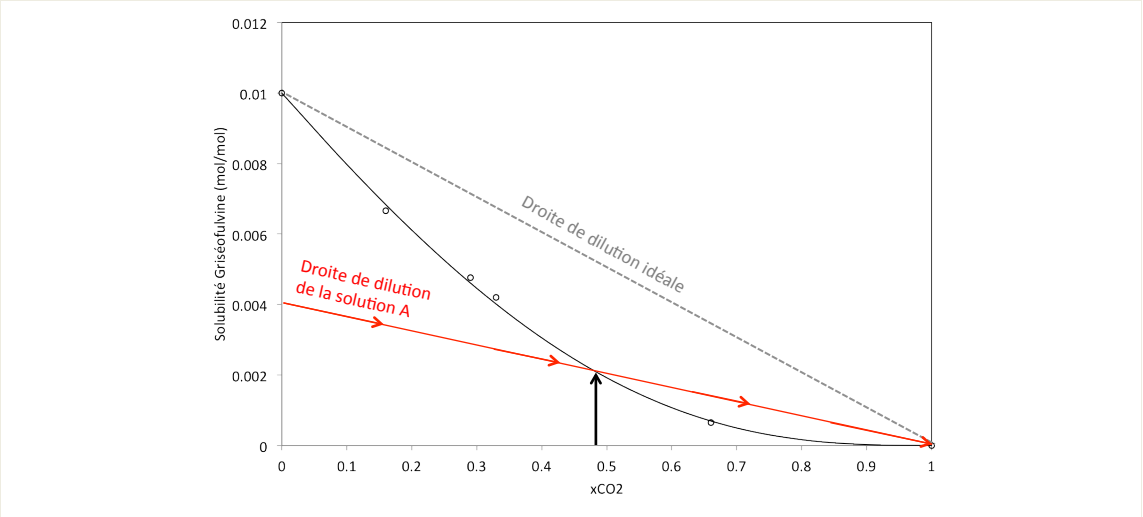


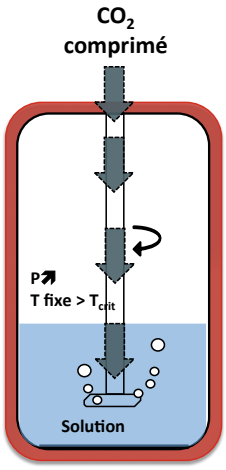
Figure I-18. Points expérimentaux de solubilité de la griséofulvine dans un mélange CO_2-acétone à 10 MPa et 39°C, tirés de De Gioannis et al.[83] La courbe de solubilité (ligne noire) est modélisée avec la corrélation de Wubbolts[84]. La courbe continue représente la trajectoire d'une solution diluée A. La flèche noire repère la composition de CO_2 au-delà de laquelle le mélange CO_2-A est saturé c'est-à-dire que la cristallisation est thermodynamiquement possible.

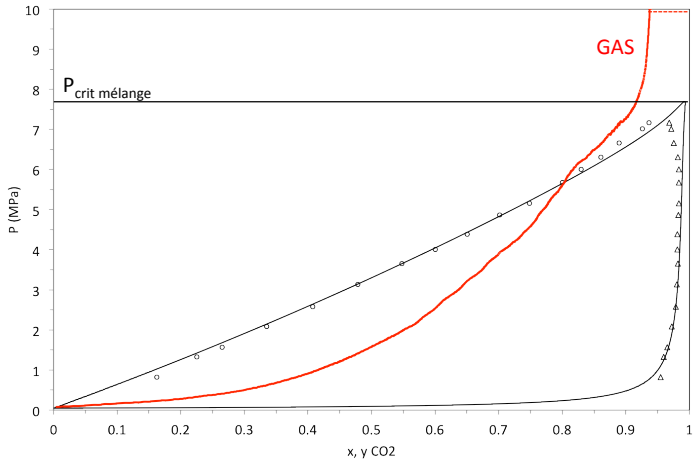
La connaissance de la courbe de solubilité d'une espèce dans un solvant donné permet de connaître les conditions pour lesquelles la précipitation est

thermodynamiquement possible. Néanmoins l'établissement de ces courbes est long et fastidieux, car elles doivent être établies pour chaque température et chaque pression auxquelles on envisage de faire la précipitation. Deux procédés sont basés sur l'utilisation du CO_2 comme antisolvant, la version discontinue appelée GAS, et la version semi-continue appelée SAS. Ils se distinguent par la manière dont est fait le mélange entre le fluide et la solution, et par la trajectoire du point figurant le mélange CO_2 -solution dans le plan pression-composition.

2.3.3. Procédé discontinu GAS

Dans cette version, la solution contenant la ou les espèces à précipiter est placée dans un réacteur à pression atmosphérique et à la température souhaitée, et le CO_2 comprimé y est ajouté progressivement. La figure I-19 représente schématiquement un procédé GAS avec introduction du CO_2 par la turbine, ainsi que le trajet du système CO_2+solution dans le plan pression-composition en CO_2, superposé au diagramme binaire CO_2+acétone à 35°C. Au début de l'introduction, le CO_2 se partage entre la phase liquide et la phase vapeur. La partie qui se dissout dans la solution provoque son expansion et la diminution progressive de la solubilité des composés. Au fur et à mesure de l'introduction du CO_2, la pression augmente conjointement avec la proportion de CO_2 dissout dans la solution, jusqu'à ce que la quantité introduite permette au soluté d'être sursaturé et de précipiter.





Principe schématique du procédé GAS	Trajet figuratif de l'état du système (ligne rouge) par rapport au diagramme binaire CO_2+acétone à 35°C (cercles et triangles et ligne noire).

Figure I-19. Caractéristiques du procédé discontinu GAS.

Lorsque la précipitation a eu lieu et que la pression cible a été atteinte, le solvant et la fraction des espèces qui n'ont pas précipitées sont soutirées en partie basse alors qu'un flux continu de CO_2 permet de maintenir le réacteur à la pression souhaitée. Ce soutirage correspond à une filtration des cristaux qui sont retenus dans le réacteur par des filtres positionnés en pied du réacteur. Le flux de CO_2 est poursuivi pendant un certain temps afin de sécher les particules. Cette phase se fait généralement dans les conditions où le CO_2 et le solvant sont miscibles, de façon à évacuer efficacement tout reste de solvant.

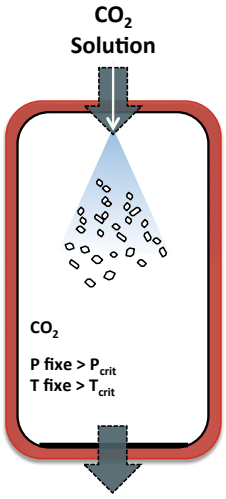
Certains paramètres tels que la vitesse d'introduction du CO_2 et la vitesse d'agitation sont connus pour avoir une influence sur la distribution de taille des particules, mais aussi sur la morphologie de celles-ci. De Gioannis et al. ont par exemple fait varié ces paramètres lors de la recristallisation de la griséofulvine à partir de solutions d'acétone[85]. Il a été observé que plus l'introduction du CO_2 et l'agitation étaient rapides, plus les cristaux formés étaient petits et uniformes. Les mêmes effets ont été observés lors de la recristallisation du paracétamol à partir de solutions dans l'acétone[86]. La modélisation du procédé par Muhrer et al[87] a montré que la vitesse d'introduction de l'anti-solvant influence effectivement la taille moyenne des particules ainsi que la distribution des tailles, mais que cette influence dépend du poids relatif de la nucléation secondaire par rapport à celui de la nucléation primaire.

Bien que ce procédé soit discontinu, il permet d'effectuer en une seule opération et sans manipulation de particules les étapes de précipitation, filtration, lavage et séchage des cristaux que demandent les méthodes conventionnelles de cristallisation en solution. De plus, les étapes de lavage et de séchage étant effectuées uniquement par le CO_2, il n'y a pas de solvants organiques ajoutés ni de séchage à température élevée, ce qui est un avantage pour les composés thermolabiles par exemple.

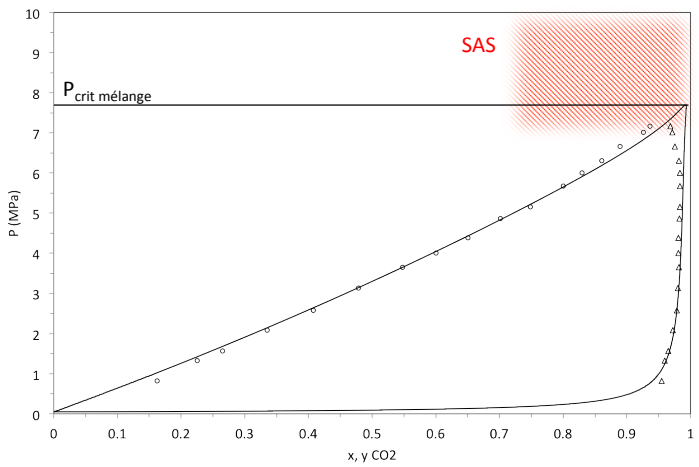
2.3.4. Procédé semi-continu SAS

Dans cette version semi-continue, la solution est injectée dans un réacteur sous pression. Contrairement au système précédent, la pression ici n'évolue pas ou peu, puisque le réacteur est préalablement mis en condition de pression par un flux continu de CO_2. La solution est injectée dans le CO_2 ambiant grâce à un capillaire ou par une

buse. Le mélange solution-CO_2 se fait à la sortie de cet organe d'injection. C'est aussi dans cette zone qu'est créée la sursaturation. Certains injecteurs fonctionnent sur un principe de co-injection de la solution et du CO_2, comme par exemple deux capillaires coaxiaux insérés l'un dans l'autre. Dans le diagramme de phase, le positionnement du procédé est donc restreint à la pression fixée dans le réacteur, ainsi qu'à la proportion de CO_2 fixée par les débits respectifs du CO_2 et de la solution (figure I-20). Le SAS peut être conduit à une pression légèrement en-dessous de la pression critique du mélange CO_2-solvant, et alors la solution est atomisée en fines gouttelettes avant de se mélanger avec le CO_2. Comme précédemment, le pied du réacteur est équipé de filtres qui retiennent les particules formées. Elles sont séchées en maintenant le flux de CO_2 pendant un certain temps après la fin de l'injection de la solution. La précipitation, le lavage et la filtration des particules s'effectuent en une seule opération, comme pour le GAS.



Principe schématique du procédé SAS



Zone opératoire usuelle pour l'utilisation du SAS, représentée dans le diagramme binaire CO_2+acétone à 35°C.

Figure I-20. Caractéristiques du procédé semi-continu SAS.

Des modèles numériques ont montré que le mélange de la solution avec l'anti-solvant s'effectue très rapidement sur une zone dont la longueur fait environ 10 fois le diamètre du capillaire d'injection[88]. Cette zone est le siège de la sursaturation et c'est donc à ce niveau que démarre la nucléation.

2.3.5. Procédé d'atomisation assisté au CO_2

Une variante de ces méthodes de mélangeage solution-antisolvant consiste à pré-mélanger les fluides avant l'organe d'injection, et ce, dans un ratio qui ne provoque pas la nucléation. Que le mélange soit fait dans un saturateur[89] ou dans une buse[90], le rôle du CO_2 est d'aider l'atomisation de la solution dans un réacteur maintenu à bien plus faible pression (quelques dixièmes de MPa). Un tel procédé appelé SEA « Supercritical Enhanced Atomization » ou AAS « Atomization and Anti-Solvent » a ainsi été utilisé pour générer des particules de quelques microns de composés purs[91], mais aussi pour générer des cocristaux (tableau I-3).

De manière générale, les méthodes de précipitation par fluide supercritique utilisé comme anti-solvant se sont développées depuis le début des années 90. Rapidement, il est apparu que ces techniques permettaient d'obtenir des particules fines, de quelques dizaines de microns à des tailles submicroniques[80,92], mais aussi de contrôler la formation de polymorphes[93,94]. Ces méthodes sont investiguées pour l'amélioration de la biodisponibilité d'un composé grâce à la modification des tailles ou des morphologies de ses particules[95], mais aussi pour la co-précipitation de produits pharmaceutiques avec des polymères par exemple.[96] Cependant, même si l'utilisation de composés destinés à modifier la forme cristalline d'un composé lors de sa précipitation a été abordée[97], la production de cocristaux à proprement parler n'a été étudié que très rarement. Jusqu'à l'année 2014 incluse, on compte seulement 7 publications qui rapportent la formation de cocristaux par une méthode supercritique anti-solvant, et 2 publications sur la cocristallisation avec un procédé RESS[98].

3. Cocristallisation assistée par fluide supercritique

Des systèmes principe actif-coformeur ont été précipités avec différents procédés. Le tableau I-3 présente un récapitulatif de ces systèmes, en détaillant le principe actif, le coformeur, le procédé et le solvant utilisé.

3.1. Cocristallisation avec le CO_2 comme solvant

Comme évoqué précédemment, le CO_2 peut solvater certains composés. La cocristallisation par l'intermédiaire du CO_2 comme solvant a été proposée avec deux procédés différents :

- Par expansion de la solution {CO_2+composés dissouts} (RESS), une méthode déjà utilisée pour la micronisation de quelques composés pharmaceutiques.
- Par simple mise en contact des poudres dans du CO_2 (protocole CSS « Cocrystallization with Supercritical Solvent »), développé par Padrela et al[99]. Le contact sous agitation en milieu CO_2 permettrait l'établissement d'un équilibre dynamique de dissolution partielle des espèces et recristallisation sous forme de cocristal.

3.1.1. Cocristallisation par RESS

Le premier essai de cocristallisation par RESS a été présenté en 2002[98] même s'il n'a pas été couronné de succès. L'urée étant capable de former des solutions solides avec la chlorpropamide et d'en améliorer la biodisponibilité[100], Vemavarapu et al. l'ont mélangée à une poudre de chlorpropamide, avec l'objectif d'en contrôler le polymorphisme. Dans ce cas précis, le procédé RESS a permis la formation de solutions solides en permettant à l'urée de s'insérer dans la maille de la chlorpropamide et de favoriser la formation du polymorphe C plutôt que celle du A. La production d'un cocristal monophasé avec un ratio stoechiométrique urée-chlopropamide défini n'a cependant pas été observée.

Tableau I-3. Récapitulatif des expériences de cocristallisation par procédés assistés au CO_2.

Procédés	Principe Actif	Coformer	Solvant	Références
RESS	Chlorpropamide	Urée	CO_2	Vemavarapu et al.[98]
	Ibuprofène	Nicotinamide	CO_2	Müllers et al.[101]
CSS	Carbamazépine	Saccharine	CO_2	Padrela et al.[99], [192]
	Indométhacine			
	Théophylline			
	Sulfaméthazine	Saccharine	CO_2 + éthanol	
SAS	Indométhacine	Saccharine	Acétone	Padrela et al.[99]
			Éthanol	
			Tétrahydrofurane	
			Méthanol	
			Acétate d'éthyle	
GAS	Carbamazépine	Nicotinamide*	Éthanol	Shikhar et al.[102]
	Itraconazole	Acide succinique	Tétrahydrofurane	Ober et Gupta[103]
	Itraconazole	Acide L-malique	Tétrahydrofurane	Ober et al.[104]
SEA / AAS	Indométhacine	Saccharine	Acétone	Padrela et al.[99] et Padrela et al.[90]
			Éthanol	
			Tétrahydrofurane	
			Méthanol	
			Acétate d'éthyle	
	Carbamazépine	Saccharine	Éthanol	Padrela et al.[90]
	Caféine			
	Sulfaméthazine			
	Aspirine			
	Théophylline			
	Théophylline	Saccharine**	Tétrahydrofurane	Tiago et al.[105]
	Théophylline	Urée	Tétrahydrofurane	Padrela et al[45]
		Acide gentisique		
		Acide salicylique		
		Acide glutarique		
		Acide sorbique		
		Acide 1-hydroxy-2-naphtoique		
		Acide oxalique		
		Acide maléique		
		Nicotinamide		

* Cocristallisation et encapsulation dans de la γ-cyclodextrine

** Cocristallisation et encapsulation dans de l'huile de palme hydrogénée

En 2014, Müllers et al. publient une étude portant sur la fabrication et la micronisation du cocristal racémique RS-ibuprofène:nicotinamide avec le procédé RESS[101]. Les matériaux sont placés dans un réacteur, puis celui-ci est rempli de CO_2 à 50°C et 30 MPa. Le système est équilibré pendant 24 h, puis la solution {CO_2+composés dissous} est envoyée à travers une buse dans un deuxième réacteur maintenu à 50°C et à pression atmosphérique. Un cocristal 1:1 est effectivement obtenu (figure I-21), et il possède les mêmes caractéristiques cristallines que celui préparé par évaporation de solvant. La cinétique de dissolution de l'ibuprofène dans le cocristal préparé par la technologie CO_2 est cependant plus rapide que celle du cocristal préparé par évaporation. Cela s'explique par les plus petites tailles et donc la surface spécifique plus grande des particules obtenues avec le RESS.

La production d'un cocristal par RESS est donc prouvée avec ce cas précis, et ce mode de fabrication présente un intérêt non négligeable en terme de non toxicité (absence de solvant organique résiduel). L'augmentation de la vitesse de dissolution est aussi intéressante en terme d'amélioration d'une propriété pharmaceutique. Le rendement de cette étape unitaire de RESS reste cependant à optimiser, puisque seulement 20 à 30% de la masse de produit introduite est récupérée sous forme de cristaux dans le réacteur.

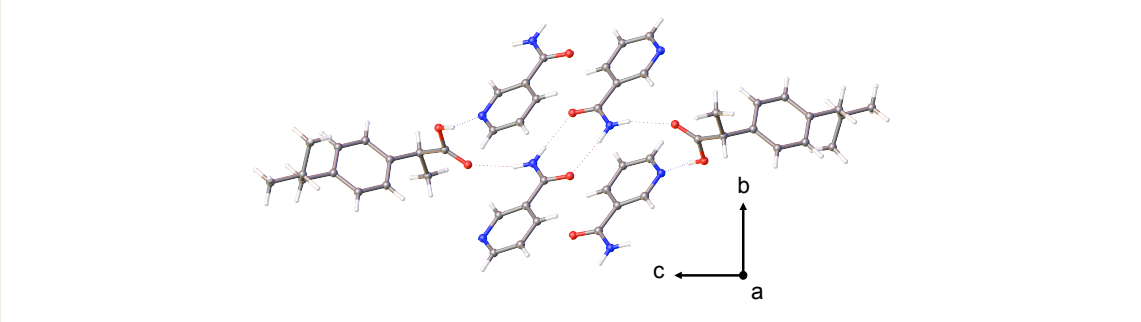


Figure I-21. Représentation des interactions au sein du cocristal RS-ibuprofène:nicotinamide, d'après Berry et al[69].

3.1.2. Cocristallisation par CSS

Dans ses travaux de thèse parus en 2012, Padrela montre que sur un screening de 6 principes actifs avec le coformeur saccharine, le procédé CSS permet la fabrication de 3 cocristaux. Après 2h d'agitation sous 50°C et 20 MPa de CO_2, les rendements de cocristallisation des couples théophylline-saccharine, indométhacine-

saccharine et carbamazépine-saccharine sont de 100% (c'est-à-dire que 100% des quantités introduites se retrouvent sous forme de cocristaux après traitement)[192].

En présence d'une quantité catalytique d'éthanol comme cosolvant, le procédé permet d'obtenir un autre cocristal avec le système sulfaméthazine-saccharine, cocristal qui n'était pas obtenu en CO_2 pur. En l'absence d'agitation, il n'y a que très peu voire pas de formation de cocristal[192], ce qui laisse imaginer que les mécanismes de cocristallisation en CSS pourraient être semblables à ceux qui interviennent lors du cobroyage.

La technique CSS a l'avantage commun au RESS de ne pas utiliser de solvant organique et de travailler à des températures relativement faibles. Elle pourrait de plus permettre de dépasser le problème du rendement de précipitation liée à la faible solubilisation des espèces dans le CO_2, problématique pour l'intensification du RESS.

3.2. Cocristallisation avec le CO_2 comme antisolvant

Bien que le mécanisme ne soit pas complètement élucidé, il faut une certaine solubilité dans le CO_2 pour obtenir des cocristaux en CSS. À l'inverse, les procédés au CO_2 antisolvant permettent de traiter une plus grande diversité de molécules, et quelques exemples sont récemment apparus dans la littérature de cocristaux fabriqués par SAS, GAS ou SEA.

3.2.1. Cocristallisation par les procédés semi-continus

Les premiers résultats de cocristallisation par CO_2 antisolvant sont reportés par Padrela et al. en 2009 avec la production du cocristal indométacine-saccharine par 2 protocoles différents assistés au CO_2[99]. Les protocoles SAS et AAS, sont utilisés avec des solutions préparées dans différents solvants (tableau I-3). La fabrication d'un cocristal de ratio stoechiométrique 1:1 est avérée dans chaque solvant. Le cocristal formé est similaire à celui obtenu lors de la recristallisation classique par refroidissement (figure I-22). Les poudres produites ne contiennent pas d'homocristaux, *i.e.* elles sont constituées uniquement de la phase cocristalline.

La production d'un cocristal par une méthode CO_2 anti-solvant est donc actée dès 2009. En 2010, les auteurs continuent sur ce succès et proposent d'utiliser le procédé d'atomisation SEA (Supercritical Enhanced Atomization) comme méthode de screening[90]. Plusieurs couples de molécules principe actif-coformeur sont ainsi dissous dans l'éthanol avant d'être pré-mélangés à du CO_2 et envoyés dans une buse d'atomisation. Des recristallisations par broyage et en solution sont menées parallèlement. Le même cocristal théophylline-saccharine a été obtenu par le SEA et par broyage. L'impact de la cocristallisation sur les propriétés physico-chimiques de la théophylline[45] a été étudié plus récemment puisque sa cocristallisation avec enrobage simultané dans de l'huile de palme hydrogénée a été proposée toujours par les mêmes auteurs[105]. Tous les essais sont réalisés par le procédé SEA à partir de solutions de tétrahydrofurane. Dans chaque cas la cocristallisation est possible et la production de poudres pures en cocristal est démontrée.

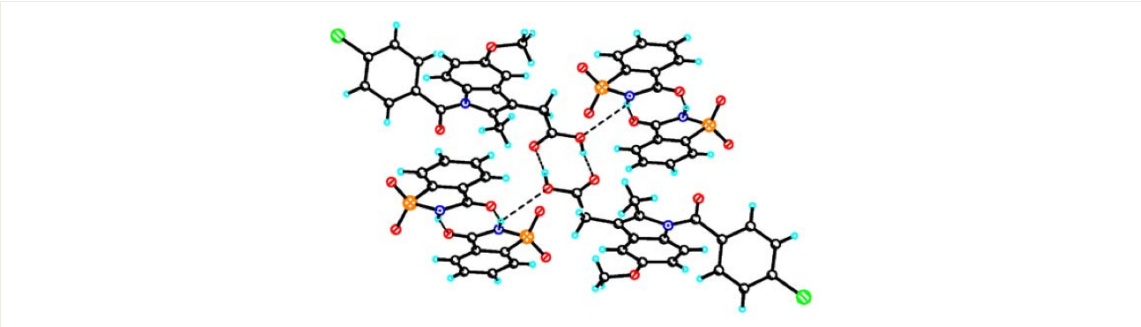


Figure I-22. Représentation des interactions au sein du cocristal indométacine-saccharine, tirée de Basavoju et al.[106]

Il est intéressant de noter que tous les systèmes choisis par Padrela avaient déjà montré leur aptitude à former des cocristaux (obtention par broyage ou recristallisation à partir de solution) ; les phases cristallines étaient donc déjà bien documentées dans la littérature.

3.2.2. Cocristallisation par le procédés discontinu GAS

En 2011, Shikhar et al. préparent le cocristal carbamazépine (CBZ) nicotinamide (NCTA) (ratio molaire 1:1) par le procédé GAS à partir d'une solution diluée dans l'éthanol[102]. Ils ont pour but de complexer ensuite celui-ci avec la γ-cyclodextrine lors d'une deuxième recristallisation par GAS. Pour cela, après être parvenus à obtenir une poudre de cocristaux sèche lors d'une première étape GAS, ils

re-dissolvent celle-ci dans l'éthanol en y ajoutant une quantité équimolaire de cyclodextrine. D'après eux, lorsque les cocristaux sont re-dissouts dans le solvant, ils « *restent sous une forme moléculaire en solution* ». Cette tournure de phrase (volontairement floue ?), semble affirmer qu'un complexe 1:1 en solution est inclus tel quel dans la cavité de la cyclodextrine. La deuxième étape GAS sert donc à précipiter puis sécher des particules formées du complexe cocristal-cyclodextrine. La poudre formée par recristallisation GAS à partir d'une solution à quantités équimolaires de CBZ et de NCTA ne présente qu'un seul pic de fusion à la DSC. La température du pic correspond bien à la température de fusion du cocristal, ce qui signifie qu'une poudre pure en cocristal 1:1 a été produite. En revanche, la poudre issue d'une solution préparée avec un ratio molaire CBZ:NCTA égal à 1:2 présente deux pics de fusions : celui du cocristal ainsi qu'un pic supplémentaire qui correspond à la fusion de NCTA en excès dans la poudre.

Ober et Gupta ont étudié la fabrication de cocristaux par GAS et mené la comparaison avec la production des mêmes cocristaux par un procédé anti-solvant en voie liquide[103,104]. Dans leur première étude parue en 2012, le couple itraconazole-acide succinique est dissout dans le tétrahydrofurane puis précipité soit par ajout de CO_2 dans le procédé GAS, soit par ajout de *n*-heptane dans le procédé anti-solvant liquide classique. En se basant sur les études de précipitation en anti-solvant liquide, les auteurs considèrent qu'il faut mettre un excès de coformeur en GAS pour favoriser la cocristallisation de l'itraconazole plutôt que sa cristallisation seul[103]. Les résultats sont similaires pour les deux méthodes anti-solvant testées : le même cocristal 2:1 est obtenu, mélangé avec des homocristaux des composés initiaux. Le procédé GAS permet donc d'obtenir le cocristal, certes impur, mais sous forme d'une poudre sèche, et en moins d'1h30. Cette poudre a de plus les mêmes caractéristiques taille-morphologie et un meilleur profil de dissolution que la poudre obtenue par anti-solvant liquide, centrifugation, multiples lavages et séchage.

Une deuxième étude parue en 2013 reprend ces mêmes protocoles avec le couple itraconazole-acide L-malique[104]. D'après les auteurs, pour former un cocristal par méthode CO_2 anti-solvant, « *les quantités initiales de principe actif et de coformeur, basées sur leurs solubilités respectives (qui varient avec la pression de CO_2), sont telles que leurs précipitations soient concomitantes et en proportion stoechiométrique* »[104]. Ils explicitent que cela ne signifie pas nécessairement que les quantités initiales soient elles aussi stoechiométriques. Afin d'éviter la précipitation des

espèces seules, ils choisissent d'introduire lentement le CO_2. Le procédé GAS appliqué à ce système permet aussi de former le même cocristal qu'avec la méthode anti-solvant liquide. Les poudres obtenues par les deux techniques contiennent le cocristal ainsi qu'une phase amorphe en quantité non négligeable.

D'après ces exemples, la cocristallisation par procédés assistés au CO_2 semble donner des résultats similaires en terme de structure cristalline que les méthodes de précipitation plus conventionnelles. Il apparaît néanmoins que les paramètres procédés ont une influence non seulement sur la cristallinité et sur les tailles de particules, mais aussi sur la pureté en cocristal. Il est important de noter également qu'aucune de ces études ne s'appuie ni ne considère les équilibres quaternaires principe actif/coformeur/solvant/CO_2 ou les cinétiques de précipitation pour expliquer l'influence des paramètres procédés sur les résultats de cocristallisation.

4. Conclusion et choix des systèmes

Les cocristaux sont un outil de design des formes solides aux propriétés contrôlées. En particulier pour l'industrie pharmaceutique, leur utilisation dans des étapes de purification ou comme produits finis présente de nombreuses possibilités. Ils peuvent servir à améliorer des propriétés physico-chimiques d'un principe actif comme alternative à la formation de sels, mais ils peuvent aussi être le sujet d'innovation d'usage, comme c'est le cas pour la « combinaison formulation ».

Le screening de nouvelles phases cocristallines utilise les procédés de cristallisation conventionnels et s'appuie sur la compatibilité de groupes fonctionnels pour former des interactions entre les différents composés. Cependant celle-ci ne suffit pas toujours pour induire la cocristallisation, et de nouvelles techniques doivent être investiguées. De plus, en ce qui concerne la fabrication des cocristaux comme produits finis, très peu de recherches sont menées sur des procédés efficients et durables.

La littérature est riche d'exemples de cocristaux. La fabrication de cocristaux assistée par CO_2 commence à être publiée, mais les exemples restent rares. En effet, quelques études de la littérature ont bien montré la possibilité d'obtenir des cocristaux dans ce milieu. Néanmoins, elles restent basées sur des méthodes empiriques

« essais-erreurs » ; les protocoles sont rarement optimisés et les auteurs ne s'intéressent pas ou peu aux mécanismes permettant la cristallisation de deux entités en un solide monophasé.

L'examen de la littérature nous a aidé à arrêter le choix des systèmes sur lesquels travailler. En effet, la sélection des composés a été faite en examinant d'une part la possibilité de formation de synthons entre les composés et d'autre part en listant les composés déjà traités par CO_2. La stratégie a été la suivante :

Étape 1 : recensement des principes actifs pharmaceutiques déjà traités par CO_2. Une analyse de la littérature existante a été menée avec le moteur de recherche Scopus. Les techniques utilisées et les conditions de pression, température et solvants sont précisées.

Étape 2 : recherche de cocristaux déjà décrits avec les molécules sélectionnées. Ajout à la liste de coformeurs potentiels choisis selon les groupes fonctionnels des principes actifs (c'est-à-dire selon la possibilité de formation de synthons).

Étape 3 : recherche des données de solubilité des composés dans le CO_2.

Étape 4 : sélection des systèmes principe actif/coformeur/solvant en prenant compte de critères pratiques supplémentaires (outre les critères d'antériorité de précipitation en CO_2, de données thermodynamiques, d'absence d'interactions entre principe actif et coformeur) :

- disponibilité et coûts : lot > 1g et coût < 300€ les 25g
- données de sécurité sur les composés et sur les solvants : élimination des molécules toxiques pour l'utilisateur, et de celles qui requierent l'utilisation d'un solvant dangereux.

Parmi les molécules retenues, un screening de principes actifs et de coformeurs a été effectué par cobroyage humide. Sur les couples testés, 4 forment effectivement une phase cocristalline par cobroyage. Deux des systèmes font l'objet du travail de cette thèse. Un troisième cas portant sur un mélange racémique a été abordé par la suite. Les couples retenus et les données dont on dispose via la littérature sont présentés dans le tableau I-4.

Système S-naproxène et nicotinamide

Le S-naproxène a déjà été recristallisé avec succès par des procédés GAS et SAS. La nicotinamide, bien que n'ayant pas été traitée par ces techniques, possède un groupement amide qui peut former un hétérosynthon avec l'acide carboxylique du S-naproxène. Un cocristal comportant ces deux molécules a déjà été fabriqué par cobroyage en présence d'éthanol ou d'acétonitrile, ainsi que par évaporation dans l'acétonitrile[107,108]. Celui-ci présente un motif élémentaire comportant deux molécules de S-naproxène et une molécule de nicotinamide, soit un ratio molaire de deux S-naproxène pour une nicotinamide au sein du solide. Ce cocristal est noté S-naproxène$_2$:nicotinamide.

Le système S-naproxène et nicotinamide est traité par les deux versions anti-solvant GAS et SAS. Les résultats sont décrits dans le premier chapitre de ce manuscrit. La production par GAS et la caractérisation du cocristal S-naproxène$_2$:nicotinamide y sont décrites. L'influence de paramètres opératoires du procédé batch sur la cocristallisation y est analysée. Dans un deuxième temps, la fabrication du cocristal est menée avec la version SAS. L'importance des choix de paramètres propres au SAS et leur répercussion sur la production de poudres mixtes cocristal-homocristal sont démontrées. Puis une discussion et une comparaison des mécanismes de cocristallisation de ces deux molécules par les procédés GAS et SAS sont menées. La discussion est alimentée par des essais avec le procédé SEA et par une étude menée dans un réacteur de cristallisation par refroidissement équipé d'un dispositif in-situ de diffraction RX qui met en lumière les équilibres sous-tendant la cocristallisation en milieu conventionnel, *i.e.* sans CO_2.

Système RS-naproxène et nicotinamide

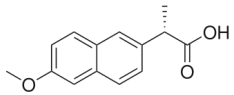
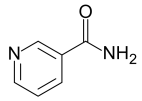
Le principe actif S-naproxène étant une molécule chirale, la cocristallisation par GAS à partir d'un mélange racémique est abordée dans le deuxième chapitre de ce manuscrit. La formation d'interactions sélectives entre le coformeur et l'un ou l'autre des énantiomères du mélange racémique est testée.

Système acétazolamide et théophylline

Enfin en ce qui concerne le dernier couple acétazolamide:théophylline, formé de deux principes actifs, aucun cocristal n'est à ce jour reporté dans la littérature. La présence de plusieurs groupes fonctionnels donneurs et accepteurs de liaison hydrogène laisse imaginer que ce système peut potentiellement former de nouvelles

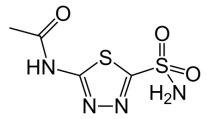
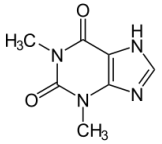
phases multi-composants. Quelques essais réussis de précipitation de ces composés par voie supercritique dans la littérature permettent de faire l'hypothèse que la précipitation du mélange par CO_2 est réalisable. La cocristallisation par GAS de ce couple de molécules est étudiée dans le troisième chapitre de ce travail.

Tableau I-4. Récapitulatif des systèmes étudiés.

Système	Cocristal décrit ?	Molécule	Caractéristiques	Polymorphisme	Coformeurs si cocristaux	Recristallisation par CO_2 ?
S-NPX: NCTA	Oui[107,108]	Naproxène S-NPX 	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien de faible solubilité (BCS classe II). Molécule chirale.	4 polymorphes et pseudopolymorphes	Picolinamide, nicotinamide, isonicotinamide[108] L-proline, D-proline, DL-proline[109]	Micronisation par RESS et par SAS[80,110] Mesures et modélisations des équilibres de phases dans le CO_2 avec et sans cosolvant[111–114] Encapsulation/coprécipitation, complexation[115–119]
		Nicotinamide* NCTA 	Vitamine B3, très soluble dans l'eau (1170g/L à 25°C)[120]. Non chirale.	4 polymorphes connus : Formes I, II, III, IV	Très utilisé comme coformeur	Pas d'études de précipitation par CO_2 de la molécule seule
RS-NPX: NCTA	Non	RS-NPX	Mélange racémique (50% S-NPX + 50% R-NPX)	Pas de polymorphe connu	Piperazine, bipyridine[121]	Quelques études sur la résolution en milieu CO_2[122] et une étude par chromatographie en fluide supercritique[123], mais pas d'étude de précipitation
		NCTA	Vitamine B3, très soluble dans l'eau (1170g/L à 25°C)[120]. Non chirale.	4 polymorphes connus : Formes I, II, III, IV	Très utilisé comme coformeur	Pas d'études de précipitation par CO_2 de la molécule seule

*Molécules faisant partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS (liste n°18, parue en avril 2013)

Tableau I-4. Récapitulatif des systèmes étudiés.

Système	Cocristal décrit ?	Molécule	Caractéristiques	Polymorphisme	Coformeurs si cocristaux	Recristallisation par CO_2 ?
ACTZ: THEO	Non	Acétazolamide* ACTZ 	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique (traitement du glaucome et des crises d'épilepsie entre autres). BCS classe IV = faible solubilité, faible perméabilité.	2 polymorphes connus : formes A et B[124]	Acide 4-hydroxybenzoïque, acide 2,3-dihydroxybenzoïque, 2-hydroxybenzamide, 2-aminobenzamide, nicotinamide, picolinamide[124,125]	Imprégnation de lentilles de contact[126,127] Encapsulation par GAS et par SAS[128] Equilibres de phases dans le CO_2+éthanol[129]
		Théophylline THEO 	Alcaloïde du type méthylxanthine (diurétique, psychoanaleptique, bronchodilatateur, agent lipolytique). BCS classe I = bonne solubilité, bonne perméabilité	5 polymorphes anhydres (formes I, II, III, IV, V) et 1 forme monohydrate[130]	Beaucoup de cocristaux reportés, en particulier avec les acides carboxyliques et les acides hydroxybenzoïques[131,132]	Equilibres de phases dans le CO_2[133] Micronisation, encapsulation/coprécipitation, mécanismes de précipitation en GAS et en SAS[134–139] Cocristallisation par le procédé SEA[45,90,105]

*Molécules faisant partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS (liste n°18, parue en avril 2013)

Chapitre II - Matériels et Méthodes

1. Introduction

Ce chapitre présente les caractéristiques des matières premières utilisées (solvants, principes actifs et coformeurs), puis les dispositifs et protocoles suivis et enfin les méthodes de caractérisation des poudres obtenues.

2. Solvants et réactifs

2.1. Solvants

Les solvants répertoriés dans le tableau II-1 sont utilisés tels quels.

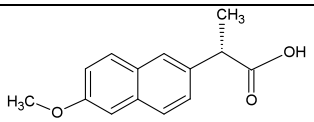
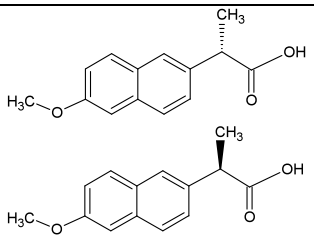
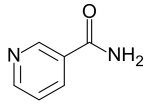
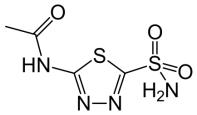
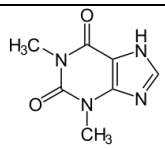
Tableau II-1. Récapitulatif des solvants utilisés.

Nom, provenance et pureté	M (g/mol)	Tf (°C)	Te (°C)	Tc (°C)	Pc (MPa)	$\rho_{(25°C,\ 0.1\ MPa)}$ (g/mL)
CO_2 Air Liquide, 99.5%	44.0	-57	-78	31.05	7.28	0.071
Acétone Scharlau >99.5%	58.1	-94.9	56.3	235	4.8	0.79
Isopropanol Scharlau Grade HPLC	60.1	-88.5	82.5	235	4.76	0.784
Lactate d'éthyle Sigma-Aldrich ≥ 98%	118.1	-26	154	360	3.34	1.031
Acétonitrile Macron Grade HPLC	41.1	-46	82	275	4.83	0.786
Méthanol Scharlau Grade HPLC	32.0	-97.8	64.9	239	8.1	0.791
Éthanol Absolu Atlantic Labo Purissimum	46.1	-117	78.5	243	6.1	0.789
Dichlorométhane Scharlau > 99.9%	84.6	-95	40	237	6.3	1.336
Acétate d'éthyle Scharlau > 99.8%	88.1	-84	76.5	530	3.88	0.902
Tétrahydrofurane Baker Grade HPLC	72.1	-108	65	540	5.2	0.889
DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène Chimtec 99%	152.2	-70	80	-	-	1.018
Eau Direct Q 3UV, Millipore	18	0	100	373.9	22.06	1

2.2. Réactifs

Le tableau II-2 présente les réactifs utilisés pour les expériences reportées.

Tableau II-2. Récapitulatif des composés utilisés pour les recristallisations.

Nom, provenance et pureté	M (g/mol)	Structure chimique
S-naproxène (S-NPX) Sigma, France 98%	230.26	
RS-naproxène (RS-NPX) Préparé par racémisation du S-NPX	230.26	
Nicotinamide forme II (NCTA) Sigma, France >99.5%	122.12	
Acétazolamide forme A (ACTZ) Sigma, France ≥ 99%	222.25	
Théophylline anhydre forme II (THEO) Sigma, France ≥ 99%	180.16	

2.3. Protocole de racémisation du S-naproxène

Protection de l'acide carboxylique du S-naproxène par estérification

10g de S-naproxène sont placés dans un ballon bicol et 40mL de méthanol sont ajoutés. Un chauffage à reflux jusqu'à dissolution complète est effectué. 600µL d'acide sulfurique mélangé à un peu de méthanol sont ajoutés à l'aide d'une ampoule de coulée isobare. Le chauffage à reflux est maintenu pendant environ 1h50 puis le ballon est placé dans un bain de glace. La cristallisation rapide d'un composé blanc (ester méthylique de S-naproxène) a alors lieu. Ce composé est filtré et séché sur un Büchner. On vérifie la pureté du produit avec une chromatographie sur couche mince de silice (CCM) avec comme éluant un mélange dichlorométhane-cyclohexane (80-20%vol).

Racémisation en milieu basique

La poudre d'ester méthylique de S-naproxène est mise dans un tricol de 500mL, et 100mL de THF (tétrahydrofurane) sont ajoutés pour effectuer un chauffage à reflux. Lorsque le reflux a commencé, 2mL de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène) pré-mélangé avec 10mL de THF sont ajoutés goutte à goutte. Le chauffage à reflux est maintenu pendant au moins 7h, après quoi la solution est refroidie puis laissée à évaporer pendant la nuit dans un cristallisoir. Un solide blanc est obtenu. On vérifie que la racémisation a bien eu lieu avec un polariseur, sur des solutions préparées dans l'éthanol.

Hydrolyse basique de l'ester de RS-naproxène

Le solide blanc est lavé au n-Heptane, puis dissout dans 200mL d'éthanol sous agitation et chauffage à reflux. 200mL d'une solution de soude à 1M préparée dans un mélange eau-éthanol à 50-50%vol sont ajoutés dans le ballon, puis le chauffage à reflux est maintenu pendant 90min. Après refroidissement du ballon, l'évaporation du mélange eau-éthanol est effectuée avec un évaporateur rotatif à 60°C, 90tr/min, sous vide léger. On obtient une pâte blanche, le sel de RS-naproxène, que l'on redissout dans de l'eau (sous chauffage à reflux et agitation). Lorsque tout est dissout, le ballon est laissé à refroidir. On ajoute ensuite de l'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un précipité blanc très fin, qui est filtré sur verre fritté et lavé à l'eau distillée glacée. La poudre obtenue est séchée sous hotte pendant la nuit. On vérifie la pureté du produit avec une CCM avec comme éluant un mélange dichlorométhane-cyclohexane (80-20%vol).

Une dernière étape de recristallisation pour purification est faite. On chauffe à reflux la poudre dans un mélange eau-éthanol. La solution est ensuite refroidie, puis les cristaux formés sont filtrés sur Büchner et séchés sous hotte. On effectue une dernière CCM avec de l'acétate d'éthyle, pour vérifier que le produit initial S-naproxène et la poudre finale de RS-naproxène migre de la même façon.

2.4. Estimation des solubilités des composés dans les solvants de recristallisation

Des estimations de solubilités des composés dans des solvants à température et pression ambiantes ont été effectuées (tableau II-3). Une quantité connue de poudre

est placée dans un flacon et des volumes croissants de solvant sont ajoutés à intervalles réguliers jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. La durée d'équilibration entre deux ajouts de solvant est inférieure à 30min.

Les solvants, de grade analytique, sont les suivants : acétone, acétonitrile, diméthylsulfoxide, eau, éthanol, mélange éthanol:dichlorométhane (50:50%vol), acétate d'éthyle, lactate d'éthyle, mélange lactate d'éthyle:diméthylsulfoxide (50:50%vol), isopropanol, méthanol.

Tableau II-3. Solubilités des composés à température et pression ambiantes.

Solvant/Composé	Acétazolamide	Naproxène	Nicotinamide	Théophylline
Acétone	8.2 < Csat	133.5 (25°C) 119 (25°C. 100bars)	166 (25°C) 31 (25°C. 100bars)	2.2 < Csat < 2.3
Acétonitrile	Csat < 5.1	-	-	Csat < 5
Diméthylsulfoxide DMSO	601.0 < Csat < 728.6	367.2 < Csat < 405.7	-	41[137]
Eau	0.8	-	-	7
Ethanol	2.2 < Csat < 2.3	51.4 (25°C)	523	3 < Csat < 3.4
Ethanol + Dichlorométhane (50:50%vol)	Csat < 4.9		-	30.3[137]
Acétate d'éthyle	-	57.6[139]	15[120]	-
Lactate d'éthyle	4.7 < Csat < 5.1	56.5 < Csat < 75.0	151.4 < Csat < 201.5	13.6 <Csat < 14.3
Lactate d'éthyle + DMSO (50:50%vol)	462.8 < Csat < 590.9	-	-	14.6 < Csat < 17.1
Isopropanol	Csat < 5.2	-	-	Csat < 5.2
Méthanol	9	-	60	8

3. Cristallisation assistée par CO_2

3.1. Recristallisation par GAS

3.1.1. Dispositifs

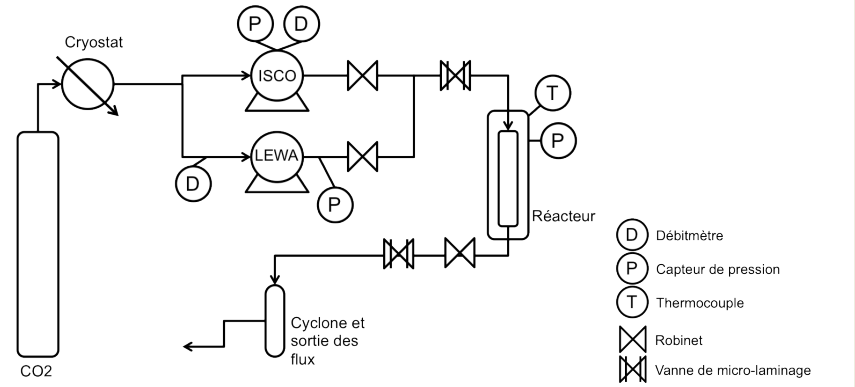
Le montage GAS, présenté sur les figures II-1 et II-2 est composé d'un réacteur haute pression en acier inoxydable (Top Industrie) de hauteur H = 250 mm et de diamètre interne d = 42 mm, percé de trois fenêtres en saphir sur sa partie basse[85]. Un capteur de pression (Asco, type PR711F 40 MPa, précision 0.1 MPa) et un thermocouple (Watlow, type K, précision 1°C) plongeant dans le réacteur mesurent les conditions du réacteur. Ces mesures sont enregistrées par le logiciel Labview. Un système de régulation thermique (Watlow) couplé à un ruban chauffant (Horst) enroulé autour de l'enceinte du réacteur permet d'en contrôler la température.

Le CO_2 est refroidi par un cryostat (Colora Messtechnik) à 0°C avant d'être envoyé dans le réacteur. La pompe à piston Isco (modèle 260D, Teledyne Isco) comprenant un capteur interne de pression et un débimètre volumique, permet d'introduire précisément et à débit volumique constant le CO_2 dans l'enceinte lors de la phase de pressurisation. La pompe à membrane Lewa (EM1, Lewa) assure le flux continu de CO_2 pendant la phase de séchage des cristaux. Un débitmètre massique (Bronkhorst, M53-AAD-22-0B, 5 MPa) mesure la quantité de CO_2 passée pendant les phases de soutirage et de séchage.

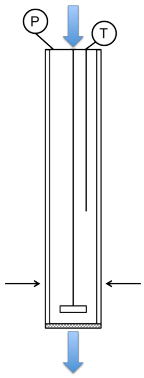
Une vanne de micro-laminage en entrée du réacteur (figure II-1) permet de contrôler le flux de CO_2 jusqu'à ce que la pression du réacteur soit égale à la pression de la bouteille de CO_2 (5 MPa), après quoi la vanne est complètement ouverte et c'est la pompe Isco qui contrôle le débit de CO_2 injecté. Une autre vanne en pied de réacteur permet de contrôler le flux de CO_2 de sortie et maintient la pression voulue dans le réacteur pendant les phases de soutirage et de séchage des cristaux. Cette vanne est chauffée à l'aide d'un ruban (Horst) afin de prévenir la formation de carboglace lorsque le CO_2 se détend. Après la vanne, un cyclone condense le solvant et le CO_2 est évacué dans un bras aspirant. Les cristaux formés sont retenus au pied du réacteur par un fritté en acier inoxydable (ColoChrom) de porosité 2 µm surmonté d'une membrane de diamètre de coupure 0.2 µm (Fluoropore, Merck Millipore).

3.1.2. Introduction du CO_2 par une turbine d'agitation

Des expériences sont effectuées avec une tige d'agitation motorisée (RZR 2021, Heidolph) couplée à une turbine de type Rushton à 8 pales droites de diamètre 25 mm, qui se situe à 10 mm du fond du réacteur. Le CO_2 est introduit directement au sein de la solution à travers des trous entre les pales de la turbine (figure II-1).



Installation du procédé

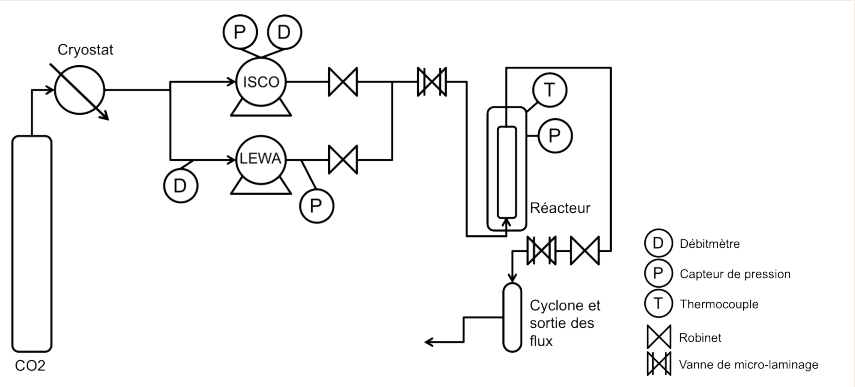


Introduction et dispersion du CO_2 par la turbine

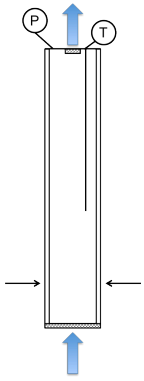
Figure II-1. Schéma du procédé GAS avec turbine. Les flèches bleues représentent le sens des flux de matière. Les flèches noires indiquent les fenêtres transparentes en saphir.

3.1.3. Introduction du CO_2 par le pied à travers un fritté

Une fois la pression de soutirage atteinte, le milieu est évacué par le haut, et le flux de CO_2 est maintenu pour sécher les cristaux (figure II-2).



Installation du procédés

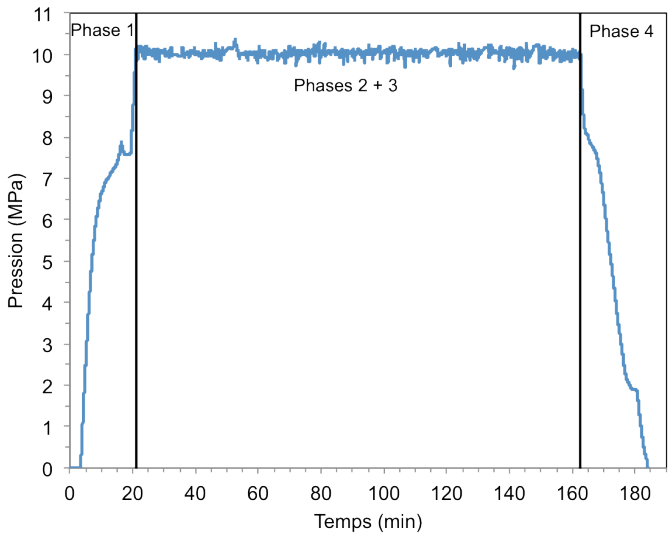


Introduction et dispersion du CO_2 par le fritté

Figure II-2. Schéma du procédé GAS sans turbine. Les flèches bleues représentent le sens des flux de matière. Les flèches noires indiquent les fenêtres transparentes en saphir.

3.1.4. Protocole

Dans ce procédé, 4 phases se succèdent, pendant lesquelles la pression du réacteur évolue (figure II-3). Le tableau II-4 résume les phases du protocole complet GAS, de la préparation de la solution jusqu'à la récolte et au stockage des poudres produites.



Phase 1 : pressurisation
Phase 2 : soutirage
Phase 3 : séchage des cristaux
Phase 4 dépressurisation

Figure II-3. Évolution de la pression (relative à la pression atmosphérique) dans le réacteur en fonction du temps et phases du protocole GAS.

Tableau II-4. Protocole GAS

Étapes	**Description**
Préparation de la solution	• 40mL de solution préparés à température et pression ambiante • Passage aux ultra-sons pendant plusieurs minutes pour assurer la dissolution complète et l'homogénéisation de la solution
Mise en température de l'ensemble {réacteur + solution}	• La solution est placée à température et pression ambiante dans le réacteur. • Le réacteur contenant la solution est chauffé jusqu'à la température de 35°C.
Phase 1 : pressurisation	• L'introduction du CO_2 provoque une première montée de la pression atmosphérique jusqu'à la pression de la bouteille réservoir de CO_2. La montée jusqu'à la pression finale est effectuée à l'aide de la pompe Isco à des vitesses entre 2 et 20 g/min. • Pour les expériences avec turbine, l'agitation est choisie sur une gamme de 0 à 500 tr/min. • Le comportement du milieu est surveillé à travers les fenêtres en saphir, notamment pour l'apparition des premiers cristaux. La pression et la quantité de CO_2 introduite dans le réacteur au début de la précipitation sont relevées.
Phases 2 et 3 : soutirage et séchage des cristaux	• Lorsque le réacteur a atteint la pression souhaitée (généralement 10 MPa), les vannes de sortie du réacteur sont ouvertes. Le milieu de précipitation évacué en admettant du CO_2 pur par la Lewa à 25g/min pendant environ 90min. • La phase 3 suit directement la phase 2 puisque le maintien du flux de CO_2 permet d'évacuer les dernières traces de solvant organique du réacteur et de sécher les cristaux. • Les phases 2 et 3 sont réalisées aux mêmes température et pression.
Phase 4 : dépressurisation et récolte des cristaux	• L'introduction du CO_2 est stoppée. Le CO_2 s'évacue naturellement jusqu'à ce que le réacteur ait atteint la pression ambiante. La température du réacteur est maintenue à 34°C. • Ouverture du réacteur et récolte des cristaux. • La poudre est pesée et stockée en flacon ambré en attendant sa caractérisation.

3.2. Recristallisation par SAS et SEA

3.2.1. Dispositif SAS et protocole

Le montage du procédé semi-continu (figure II-4) comporte un réacteur de précipitation en acier inoxydable (Autoclave Maxitech) de hauteur H = 233 mm et de diamètre interne d = 42 mm (volume total de 323 mL). Des fenêtres en saphir sont réparties sur 3 niveaux du réacteur afin de permettre une visualisation de l'intérieur du réacteur. La mise en température du réacteur est assurée par des colliers chauffants (Watlow) reliés à un système de régulation (Watlow). La température est mesurée par un thermocouple (Watlow, type K, précision 1°C) placé directement dans le réacteur.

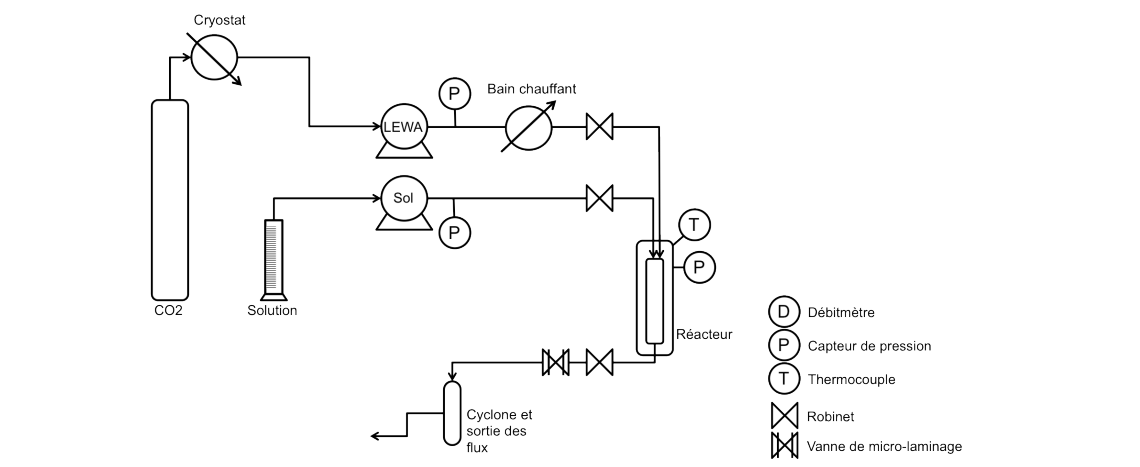


Figure II-4. Schéma du procédé SAS.

Un cryostat permet de refroidir le CO_2 qui est ensuite transporté par une pompe Lewa (LDB1, Lewa) à débit massique constant. Deux capteurs de pression (Asco, type PR711F 40 MPa, précision 0.1 MPa) sont situés en sortie de la pompe Lewa et en tête de réacteur. Un manomètre mesure la pression de la ligne liquide, par laquelle la solution est injectée. À la sortie de la pompe, le CO_2 est chauffé à 35°C par un bain chauffant. Le CO_2 est injecté dans le réacteur par le haut, et la solution est injectée par un long capillaire placé dans le flux de CO_2. Une vanne de micro-laminage est utilisée pour réguler la pression dans l'enceinte du réacteur. Celle-ci ainsi que toute la ligne de sortie du réacteur sont chauffées pour éviter la formation de carboglace lors de la détente du CO_2. La solution a été injectée soit par une miniPump (Thermo Separation Products), soit par une pompe Gilson (308) Les cristaux formés sont retenus avec un fritté en acier inoxydable (ColoChrom porosité 2 µm), surmonté d'une membrane (Fluoropore, Merck Millipore) de diamètre de coupure 0.2 µm.

Dans la majorité des expériences, le capillaire d'injection de diamètre interne 180 µm mesure 70 mm de longueur, sa sortie se trouve donc à 70 mm de l'entrée du CO_2. Un capillaire de 15 mm de long et de même diamètre est testé afin d'injecter la solution au plus près de l'entrée du CO_2 dans le réacteur. Enfin une buse conique creuse (Lechler série 212) d'environ 2.5 mL de volume interne et percée d'un orifice de 150 µm est utilisée pour effectuer un pré-mélange CO_2-solution avant atomisation dans le réacteur sous 10 MPa de pression de CO_2.

3.2.1.1. Autres réacteurs SAS

3.2.1.1.1. Chemisage interne du réacteur

Une pièce en inox de 10 mm de diamètre interne et de longueur 233 mm est rajoutée dans le réacteur de 42 mm de diamètre afin d'en réduire la section.

3.2.1.1.2. Réacteur saphir

Un tube en saphir entièrement transparent de longueur 200 mm, de diamètre interne 10 mm est utilisé pour visualiser l'ensemble du réacteur lors de l'injection de la solution.

3.2.1.1.3. Réacteur court

Un réacteur de diamètre interne 42 mm et de hauteur 135 mm (Autoclave Maxitech) sert à évaluer l'influence de la hauteur totale de la chambre de précipitation. Ces montages fonctionnent de la même façon que le grand réacteur SAS, et les protocoles appliqués sont similaires.

3.2.1.1.4. Réacteur milliSAS

Un réacteur capillaire de type microfluidique de 1.5 mm de diamètre interne appelé milliSAS (figure II-5) est utilisé dans le cadre d'un travail réalisé à l'ICMCB avec Samuel Marre. Dans ce montage, un second tube de diamètre interne 12.7 mm est monté à la suite du réacteur capillaire afin de permettre l'accumulation de cristaux. Ce

tube est en effet ajouté pour permettre de produire une masse de poudre suffisante pour la caractérisation, sans encombrer la partie du réacteur où la précipitation a lieu. Un fritté et une membrane à 0.2 µm (Fluoropore, Merck Millipore) servent à retenir les cristaux à la sortie de ce tube.

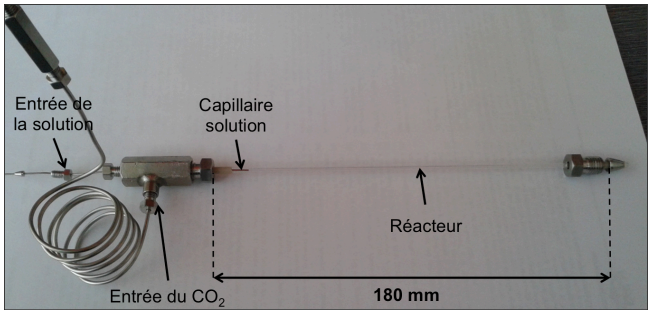


Figure II-5. Photo du réacteur milliSAS.

3.2.1.2. Protocole

Les étapes du protocole SAS sont détaillées dans le tableau II-5.

Tableau II-5. Protocole SAS

Étapes	**Description**
Préparation de la solution	• 40mL de solution préparés à température et pression ambiante • Passage aux ultra-sons pendant plusieurs minutes pour assurer la dissolution complète et l'homogénéisation de la solution
Phase 1 : mise sous pression et température du réacteur et stabilisation du débit de CO_2	• Le réacteur est chauffé à 35°C puis rempli en CO_2 par la pompe Lewa jusqu'à atteindre la pression souhaitée, généralement 10 MPa. • La vanne de sortie du réacteur est ouverte, et un flux continu de CO_2 est maintenu en jouant sur la vanne de micro-laminage. • Le débit de CO_2 est contrôlé avec la fréquence et la course de la pompe Lewa. Il est varié sur une gamme de 6 à 56 g/min.
Phase 2 : injection de la solution	• Mise en route de la pompe à solution afin de mettre la ligne liquide sous pression, puis injection de la solution à un débit entre 2 et 13 mL/min. • La formation de cristaux est surveillée à travers les fenêtres en saphir.
Phase 3 : séchage des cristaux	• Lorsque le volume souhaité a été injecté, la vanne d'introduction de la solution est fermée. • Le flux de CO_2 pur est maintenu pendant environ 30min, à 50 puis à 25 g/min.
Phase 4 : dépressurisation du réacteur et récolte des cristaux	• L'introduction du CO_2 est stoppée. Le CO_2 s'évacue jusqu'à ce que le réacteur ait atteint la pression ambiante. La température du réacteur est maintenue à 34°C. • Ouverture du réacteur et récolte des cristaux. • La poudre est pesée et stockée en attendant sa caractérisation.

3.2.2. Procédé d'atomisation : SEA

Ce dispositif, implanté à l'Instituto Superior Tećnico de Lisbonne au Portugal a été utilisé lors d'un séjour sur place. Le procédé SEA (figure II-6) permet l'atomisation d'un pré-mélange solution-CO_2 dans un réacteur à pression quasi-atmosphérique. La détente brutale à travers la buse induit la formation de fines gouttelettes de solution, séchées par un flux d'azote chaud qui balaye le réacteur.

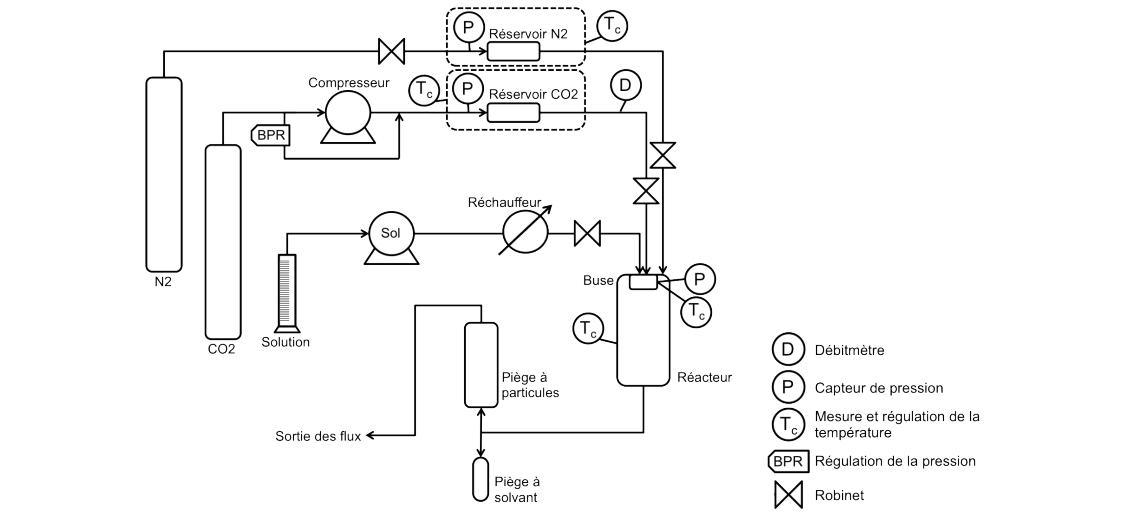


Figure II-6. Schéma du procédé SEA.

Dans le montage utilisé ici, un compresseur (Newport, modèle 46-13421-2) couplé à un régulateur de pression permet d'alimenter un réservoir de CO_2 jusqu'à la pression souhaitée (10 MPa), maintenu à la température de 45°C. Une bouteille d'azote alimente un réservoir maintenu à 5 MPa et 70°C, et balaye l'enceinte du réacteur.

La solution est injectée par une pompe miniPump (Thermo Separation Products), chauffée à 45°C, puis envoyée dans une buse coaxiale constituée de trois parties[99] : les entrées des flux de solution et de CO_2, la chambre de mélange d'un volume de 47 µL, et enfin l'orifice d'atomisation, de 100 µm de diamètre. Des cartouches chauffantes permettent de maintenir la buse à 50°C. Le réacteur de précipitation est un cylindre de verre d'environ 50 cm de long et de 15 cm de diamètre. Le flux issu de la buse traverse ce cylindre et passe par un piège à particules, dont la paroi métallique a une différence de potentiel de 20kV. Ce qui n'est pas retenu est évacué par un bras aspirant. Le tableau II-6 décrit les différentes phases d'une expérience de cocristallisation par SEA.

Tableau II-6. Protocole SEA

Étapes	Description
Préparation de la solution	• 100 mL de solution préparés à température et pression ambiante • Passage aux ultra-sons pendant plusieurs minutes pour assurer la dissolution complète et l'homogénéisation de la solution
Phase 1 : mise en température et pression du montage	• L'ensemble du montage est chauffé à 45°C. • Une fois la température stabilisée, le réservoir de CO_2 est rempli jusqu'à 10 MPa avec le compresseur. Le réservoir de N_2 est rempli à 5 MPa et chauffé à 70°C. • Lorsque le réservoir de CO_2 est à 10 MPa, le flux de CO_2 est envoyé dans la buse, préalablement chauffée à 50°C. La pression dans la buse durant l'expérience fait fortement varier le flux de CO_2, qui n'est donc pas imposé. • Le flux de N_2 chaud est envoyé dans le réacteur.
Phase 2 : injection de la solution et séchage des cristaux	• La pompe solution est mise en marche, la vanne d'introduction et la solution est injectée à débit constant, compris entre 1 et 2 mL/min. • Les gouttelettes atomisées sont séchées par le flux d'azote et sont piégées dans le cylindre métallique. • La pression dans la buse est surveillée, une surpression indique que la buse est bouchée par la formation de cristaux dans la zone de mélange.
Phase 3 : arrêt des flux et récolte des cristaux	• Lorsque le volume souhaité a été injecté, la pompe solution est stoppée. • Le flux de CO_2 est simplement stoppé en fermant la vanne d'entrée. La buse se dépressurise en quelques secondes. • Le flux d'azote est stoppé. • Ouverture du réacteur et récolte des cristaux. • La poudre est pesée et stockée en attendant sa caractérisation.

3.3. Contact avec du CO_2 pur

Les travaux de Padrela avec le CSS (Cocrystallization with Supercritical Solvent) ayant montré la capacité du CO_2 à agir comme activateur de la cocristallisation sur un mélange de poudres sèches[99], un test de contact avec du CO_2 pur a été fait pour chaque système. Le procédé consiste simplement à placer les poudres dans une enceinte haute-pression (figure II-7), à ajouter du CO_2 jusqu'à la pression souhaitée puis à agiter avec un agitateur magnétique pendant la durée voulue.

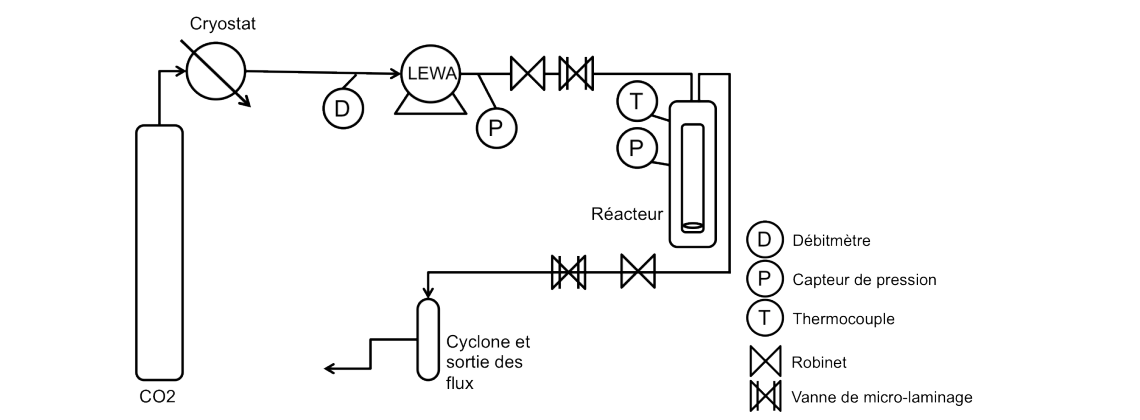


Figure II-7.Schéma du procédé de contact avec du CO_2 pur.

Le montage utilisé ici comporte une enceinte de 50 mL en acier inoxydable (Autoclave Maxitech), dont la température est régulée à l'aide d'un ruban chauffant (Horst) enroulé autour du réacteur et un système de régulation (Watlow) permet de maintenir la température souhaitée. La pression dans le réacteur est mesurée par un capteur (Asco, type PR711F 40 MPa, précision 0.1 MPa). Le réacteur est posé sur un agitateur magnétique qui agite un barreau aimanté introduit dans le réacteur. Il est installé sur le dispositif GAS (décrit avant). Le protocole consiste à monter à la pression de 15 MPa, isoler le réacteur avec agitation pendant 2h, puis dépressuriser.

4. Techniques classiques de recristallisation

4.1. Chauffage à reflux

Pour le système S-naproxène:nicotinamide, un mélange de poudre à C°S-NPX = 140 mg/mL et C°NCTA = 35 mg/mL (ratio molaire 2:1) est dissout dans 10mL d'acétone et chauffé à reflux dans un ballon jusqu'à ce que tout soit dissout. Le chauffage est alors stoppé et la solution est laissée à refroidir jusqu'à température ambiante. Les cristaux formés sont immédiatement filtrés et séchés, puis caractérisés.

En ce qui concerne le système acétazolamide:théophylline, plusieurs tests de cocristallisation à partir de solution sont effectuées dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire SMS de Rouen. Des suspensions dans le lactate d'éthyle sont préparées avec des mélanges de poudres à différents ratios molaires ou chauffées à reflux jusqu'à dissolution complète. Les solutions sont ensuite agitées pendant 24h à

20°C. Cependant très peu voire pas du tout de cristaux se forment suite au refroidissement et les résultats des ces expériences ne sont donc pas exploités.

4.2. Évaporation de solvant

Afin d'obtenir des cristaux adaptés à la caractérisation du cocristal racémique du système RS-naproxène:nicotinamide, plusieurs solutions sont préparées. Des mélanges équimolaires des matières premières initiales RS-naproxène et nicotinamide sont dissouts par chauffage à reflux dans le méthanol, le dichlorométhane, l'acétonitrile, ainsi que dans des mélanges méthanol/eau, et éthanol/eau à 50-50%vol. Une solution d'acétone est également préparée avec un mélange des poudres initiales proche de la saturation des espèces (ratio molaire 2:1) et chauffé à reflux jusqu'à dissolution complète. Une fois limpides, ces solutions sont laissées à évaporer à température ambiante soit dans des tubes RMN, soit dans un cristallisoir jusqu'à l'obtention de cristaux.

4.3. Recristallisation à partir d'un co-fondu

Un mélange équimolaire des poudres de RS-naproxène et de nicotinamide est fondu sur une platine chauffante jusqu'à 125°C, où le mélange est complètement fondu. Le milieu est alors refroidi lentement jusqu'à la température ambiante.

4.4. Cobroyage humide

Dans le but d'obtenir une poudre pure en cocristaux du système acétazolamide:théophylline, un co-broyage humide en présence de méthanol est effectué à l'aide d'un broyeur à bille (vibro-broyeur MM400, Retsch France, France). Un mélange équimolaire des poudres initiales (masse totale de 1g) est placé dans un bol de broyage. Quelques gouttes de méthanol sont ajoutées et une bille en acier inoxydable est placée dans le bol avant sa fermeture. Deux bols préparés de façon similaires sont placés sur le vibro-broyeur, qui est réglé pour effectuer des vibrations à 30 Hz. Après 20 min, le broyage est stoppé, la poudre est récoltée et caractérisée immédiatement.

4.5. Cross-seedings

Les poudres produites avec le système RS-naproxène:nicotinamide par le procédé GAS sont traitées par cross-seedings dans différents solvants et à température ambiante, afin de les amener à former la ou les phases thermodynamiquement stables. Un mélange de poudres d'environ 200 mg est placé dans un volume de 2mL d'un des solvants suivants : acétonitrile, dichlorométhane, méthanol, acétate d'éthyle. Les suspensions ainsi préparées sont agitées à 20°C pendant 4 jours, puis filtrées et séchées à l'aide d'un Büchner. Les poudres sèches sont stockées pour caractérisation.

5. Techniques de caractérisation

5.1. Morphologie et tailles des cristaux

5.1.1. Microscopie optique

La morphologie et les tailles des cristaux sont observées par microscopie optique : Olympus BX51TF ou Olympus SZX12 équipés d'une camera ColorView U-CMAD3.

5.1.2. Diffraction laser

La distribution des tailles de particules est ensuite mesurée par diffraction laser avec un granulomètre Mastersizer 2000 (Malvern) équipé d'une cellule externe de mise en suspension. De l'huile de silicone (Polydiméthylsiloxane, viscosité 20cSt, VWR Prolabo) est utilisée comme milieu de dispersion. Quelques pointes de spatule de poudre sont placés dans 10 mL d'huile et agités avec un agitateur pendant quelques minutes avant de verser la suspension dans la cellule externe. Cela permet de disperser les cristaux et les agrégats.

L'agitation dans la cellule externe est de 2000 tr/min pour les poudres produites avec le procédé GAS, car les cristaux formés sont des aiguilles fines. En revanche, les cristaux produits par le SAS sont des grandes plaquettes fines et très fragiles, l'agitation de la cellule externe est limitée à 650 tr/min.

Cette technique assimile les particules à des sphères dont elle donne le diamètre. Les particules obtenues ici sont loin d'être sphériques, mais plutôt en aiguilles ou en plaquettes. Les distributions granulométriques seront donc discutées dans leur allure générale.

5.2. Nature des interactions entre les composants du cocristal par spectroscopie infrarouge

La spectroscopie ATR-FTIR (Attenuated Total Reflectance-Fourier Transformed Infrared) est utilisée pour sonder les interactions entre les espèces formant le cocristal. Les poudres sont déposées telles quelles et pressées sans forcer sur le support en diamant (GoldenGate). Les spectres sont enregistrés avec un spectromètre (Nexus 870 FTIR ESP, Nicolet, USA) équipé d'un détecteur mercure-cadmium-telluride refroidi à l'azote liquide. Les mesures sont effectuées entre 800 and 4000 cm^{-1} avec une résolution de 4 cm^{-1} et un nombre de scans de 100. Trois prélèvements différents sont effectués pour le même échantillon afin de s'assurer de la représentativité de la mesure pour l'ensemble de la poudre.

5.3. Composition chimique des poudres

5.3.1. Chromatographie HPLC

La composition de la poudre en principe actif et coformeur est déterminée par chromatographie en phase liquide après redissolution des poudres dans un solvant approprié et établissement préalable d'une courbe d'étalonnage pour différents mélanges des deux composés. L'équipement est une HPLC Agilent, série Agilent 1200 équipée d'un détecteur à barrettes de diodes (DAD, G1315A), d'un passeur d'échantillon (G1329A) et du logiciel Chemstation pour l'acquisition et le traitement des données.

Pour les systèmes S-naproxène:nicotinamide et RS-naproxène:nicotinamide : colonne Zorbax Eclipse PlusC18 (4.6 x 100 mm, diamètre de particules 3.5 µm, Agilent Technologies), phase mobile 35:65 vol% tampon phosphate (20 mM, pH 3.3) : acétonitrile, débit 1.2 ml/min, volume d'injection 1 µl, T= 25°C, solvant de dissolution des poudres : acétonitrile. Les espèces sont dosées à 263nm d'après une calibration

faite sur des mélanges S-naproxène:nicotinamide à ratio molaire 2:1 sur la gamme 3.0-30.0 mg/mL. Des solutions tests préparées à des ratios 1.1 et 1.2 se sont avérées cohérentes avec la courbe de calibration.

Pour le système acétazolamide:theophylline : colonne Zorbax Eclipse PlusC18 (4.6 x 100 mm, diamètre de particules 3.5 µm, Agilent Technologies), phase mobile 25:75 vol% tampon phosphate (20mM, pH3.3) : acétonitrile, débit 1.0 ml/min, volume d'injection 2 µl, T= 25°C, solvant de dissolution des poudres : acétonitrile. Les composés ACTZ et THEO sont dosés 265 nm à partir de courbes de calibration de mélanges équimolaires, établis sur la gamme 0.09-1.5 mg/mL.

5.3.2. Calcul de la pureté d'une poudre en cocristaux

Un bilan matière sur les espèces permet d'estimer la proportion de cocristaux des poudres, à condition que :

- la stoechiométrie du cocristal soit connue
- un seul type d'homocristal est présent

Ces données sont fournies par la diffraction RX des poudres. Mis en place pour le système S-naproxène:nicotinamide, la proportion en masse de cocristaux dans la poudre est calculée par un bilan matière, ci-après dans le cas où l'homocristal de la poudre est la nicotinamide[140].

On effectue un bilan de matière sur chaque composé :

$$m(NPX_{total}) = m(NPX_{cc})$$
$$m(NCTA_{total}) = m(NCTA_{cc}) + m(NCTA_{hc})$$

Où $m(NPX_{total})$ et $m(NCTA_{total})$ sont les masses totales de S-naproxène et de nicotinamide dans les poudres (données par la mesure HPLC), $m(NPX_{cc})$ et $m(NCTA_{cc})$ sont les masses des composés constituant les cocristaux, et $m(NCTA_{hc})$ est la masse d'homocristaux de nicotinamide. On utilise ensuite la stoechiométrie 2:1 du cocristal pour définir que :

$$\frac{n(NPX_{cc})}{n(NCTA_{cc})} = 2$$

Avec $n(NPX_{cc})$ et $n(NCTA_{cc})$ les quantités molaires de S-naproxène et de nicotinamide. On convertit en masse cette relation en utilisant M_{NPX} et M_{NCTA}, respectivement les masses molaires du S-naproxène et de la nicotinamide :

$$\frac{m(NPX_{cc})}{m(NCTA_{cc})} = 2\times\frac{M_{NPX}}{M_{NCTA}}$$

En faisant un bilan massique sur la poudre totale qui contient les cocristaux et les homocristaux de nicotinamide :

$$m_{collectée} = m_{cc} + m(NCTA_{hc})$$

Où $m_{collectée}$ est la masse totale de poudre récupérée lors d'une expérience et m_{cc} la masse de cocristaux de cette poudre. En utilisant les relations précédemment établies :

$$m_{cc} = m_{collectée} - m(NCTA_{hc})$$

$$m_{cc} = m_{collectée} - [m(NCTA_{total}) - m(NCTA_{cc})]$$

$$m_{cc} = m_{collectée} - [m(NCTA_{total}) - m(NPX_{cc})\times\frac{1}{2}\times\frac{M_{NCTA}}{M_{NPX}}]$$

$$m_{cc} = m_{collectée} - [m(NCTA_{total}) - m(NPX_{total})\times\frac{1}{2}\times\frac{M_{NCTA}}{M_{NPX}}]$$

$$\frac{m_{cc}}{m_{collectée}} = 1 - [\frac{m(NCTA_{total})}{m_{collectée}} - \frac{m(NPX_{total})}{m_{collectée}}\times\frac{1}{2}\times\frac{M_{NCTA}}{M_{NPX}}]$$

On obtient donc $\frac{m_{cc}}{m_{collectée}}$ la proportion de cocristaux dans la poudre, ou teneur en cocristaux de la poudre, en fonction de $\frac{m(NCTA_{total})}{m_{collectée}}$ et $\frac{m(NPX_{total})}{m_{collectée}}$, données par les mesures HPLC, et des masses molaires des composés.

En suivant un raisonnement similaire dans le cas où la poudre est un mélange de cocristaux et d'homocristaux de S-naproxène, on obtient :

$$\frac{m_{cc}}{m_{collectée}} = 1 - [\frac{m(NPX_{total})}{m_{collectée}} - \frac{m(NCTA_{total})}{m_{collectée}}\times 2\times\frac{M_{NPX}}{M_{NCTA}}]$$

5.3.3. Polarimétrie

Pour l'étude du système RS-naproxène:nicotinamide, dont le principe actif initial est racémique, l'utilisation d'un polarimètre (ATAGO polax-2L) permet de savoir si un échantillon de poudre fait dévier le plan de polarisation de la lumière. Des solutions des échantillons à tester sont préparées dans l'éthanol, à environ 13 mg/mL. Des solutions de S-naproxène initial et de RS-naproxène initial sont utilisées respectivement comme contrôle positif et contrôle négatif de la déviation du plan. En effet, la solution contenant le composé chiral S-naproxène fait dévier le plan, alors que la solution contenant autant de R que de S-naproxène ne fait pas dévier le plan de polarisation de la lumière.

5.4. Identification des phases cristallines

5.4.1. Diffraction RX sur poudre

La cristallinité et l'identification des cocristaux par opposition à des homocristaux sont évaluées par diffraction des rayons X (RX) sur un diffractomètre D5005 Siemens, utilisant la géométrie théta/théta et radiation du cuivre. Les spectres sont collectés à des angles 2thétas de 3 à 40° (intervalle de 0.02° et vitesses de 0.015 à 0.06°/min selon les échantillons). Les poudres sont généralement broyées et tamisées au préalable pour éviter les orientations préférentielles et sont déposées ensuite sur support inox ou silicium. Cependant, un diffractogramme de contrôle est effectué avant l'étape de broyage afin de d'éviter tout effet lié à la préparation des échantillons.

Un autre diffractomètre est utilisé pour faire des analyses de routine d'identification des phases présentes dans les poudres pour les expériences SAS du système S-naproxène:nicotinamide ainsi que pour les poudres des systèmes RS-naproxène:nicotinamide et acétazolamide:théophylline. Les mesures sont faite sur un équipement PANalytical XPERT-PRO muni d'un monochromateur graphite avec radiation Kα du cuivre (λ= 1.5418 Å). Pour ces mesures de routine, les poudres sont placées sur un support en inox sans broyage préalable. La mesure est effectuée entre les 2thétas 4° and 38° avec un intervalle de of 0.0167° et une vitesse de 0.15°/min.

5.4.2. Diffraction RX sur monocristal

Dans le cas du système RS-naproxène:nicotinamide, la diffraction des rayons X sur un monocristal de cocristal a été faite à 20°C sur un cristal de dimensions 0.05 × 0.1 × 0.12 mm^3 grâce à un diffractomètre Bruker-Nonius kappa CCD avec radiation monochromatique du molybdène Kα (λ = 0.71073 Å). Les données sont collectées sur l'ensemble de la sphère de diffraction en effectuant des rotations selon φ et ω. La détermination de l'unité asymétrique et la réduction des données sont effectuées avec les programmes Dirax and EvalCCD, sur l'ensemble des données. La correction d'absorption est faite par la méthode des multiscans implémentée par le logiciel SADABS. Les programmes SHELXS-97 et SHELXL-97 du pack OLEX2 sont utilisés pour la détermination de la structure cristalline par les méthodes directes et par transformées de Fourier et affinements des moindres carrés. Les atomes autres qu'hydrogène sont affinés avec des paramètres de température anisotropes. La position des atomes d'hydrogène est déduite de la position des autres atomes. Les atomes d'hydrogène sont inclus dans les calculs de la structure mais ne sont pas affinés.

5.4.3. Suivi in-situ par diffraction RX d'une cristallisation par refroidissement

La cocristallisation à partir d'une solution d'acétone est étudiée grâce à un prototype *in-situ* de diffractomètre X développé par le laboratoire SMS à Rouen (In-SituX)[141]. Le montage consiste en un réacteur batch régulé en température par une double-enveloppe, dont le fond est percé d'une fenêtre transparente aux rayons X. Les rayons diffractés sont collectés avec un goniomètre à la géométrie inversée –théta/-théta. 40 mL d'acétone contenant 5.6 g de S-naproxène et 1.4 g de nicotinamide, (ratio molaire de 2 :1), sont placés dans le réacteur et chauffés à 30°C, température à laquelle la solution est limpide. La température est ensuite descendue jusqu'à 20°C à raison de 1°C toute les 2h. Lors de ces paliers de 2h, une acquisition des données de diffraction est effectuée toute les 20 min.

5.5. Analyses thermiques

Des analyses de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) sont effectuées sur les poudres du système RS-naproxène:nicotinamide par le laboratoire SMS à Rouen. Des échantillons des poudres sèches sont pesés dans des coupelles en aluminium de 25µL avec couvercles percés. Les mesures sont faites avec un DSC 214 Polyma Netzsch équipé d'un refroidissement interne à −70 °C. Une vitesse de chauffe de 5 °C/min est appliquée entre 25 et 145 °C, sous atmosphère d'azote.

Afin de compléter les données de DSC, des mesures de diffractions X contrôllées en température sont menées avec un diffractomètre Siemens Bruker D5005, avec radiation au cuivre Kα (λ= 1.5418 Å) et filtre nickel. Les échantillons sont placés sur un support de 0.8mm de profondeur régulé en température avec une platine chauffante TTK 450 (Anton Paar) liée à une sonde PT100. Pour chaque palier de température, les données de diffraction sont recueillies entre les 2thétas 3° et 30° avec un intervalle de 0.04° et une durée de scan de 4s. Un palier de température dure donc 45min. Entre deux paliers, l'échantillon est chauffé à la vitesse de 2 °C/min. La gamme de température explorée est s'étale entre 23 et 128°C.

6. Étude complémentaire de résonance magnétique du proton en solution

Une étude de titrage par résonance magnétique du proton (RMN) est menée sur des solutions du système S-naproxène:nicotinamide. Un spectromètre Bruker Avance 400 (Bruker Biospin, Wissembourg, France) avec une sonde QNP 1H/13C-31P-19F de 5 mm est utilisé pour effectuer des mesures à une fréquence de 400 Hz, à 25°C. Les solutions sont placées dans un tube de 5 mm de diamètre, puis les expériences sont effectuées avec une séquence classique d'impulsions à 90°. Les paramètres d'acquisition sont les suivants : fenêtre spectrale de 8kHz, largeur d'impulsion de 15µs, temps de recyclage de 10s, acquisition de 16 scans. Un filtre de type lorentzien est appliqué avec une largeur de 0.5 Hz avant de procéder aux transformées de Fourier (logiciel Topspin 1.3).

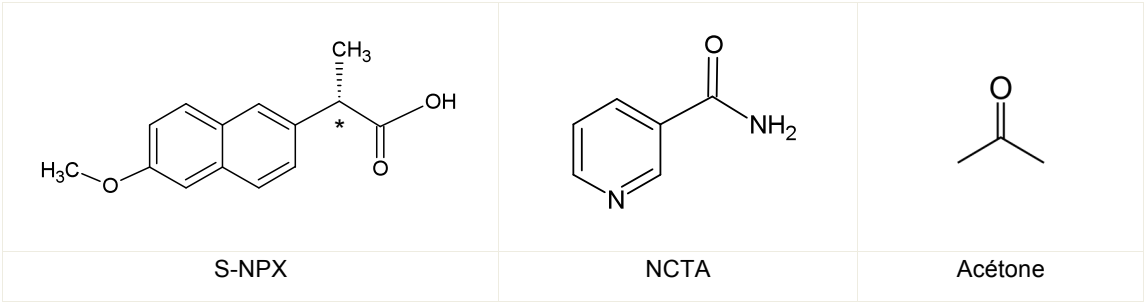
Le titrage consiste à préparer une solution de S-naproxène dont des volumes sont ajoutés successivement à une solution de nicotinamide. Les solvants utilisés sont l'acétone deutérée (Eurisotop, France) ou un mélange 75-25%vol chloroforme deutéré-acétone deutérée (Eurisotop, France). Un spectre du proton est acquis à chaque nouvel ajout de solution. Après avoir balayé une gamme de concentration de S-naproxène suffisamment grande, on compare les spectres et on relève les déplacements des pics spécifiques aux protons les plus visibles et les plus susceptibles d'engager une liaison avec l'autre molécule (hydrogène du groupement amide ou hydrogène aromatique de la nicotinamide).

Chapitre III - Système S-Naproxène et Nicotinamide

1. Introduction

La cocristallisation du S-naproxène (S-NPX, figure III-1), dont la biodisponibilité est limitée par la faible solubilité dans l'eau, a déjà été étudiée avec les coformers picolinamide, nicotinamide (notée NCTA), isonicotinamide, L-proline, D-proline et DL-proline[108,109]. En ce qui concerne le couple S-NPX:NCTA, le système a été cristallisé par cobroyage humide dans l'acétonitrile ou dans l'éthanol et par recristallisation à partir d'une solution dans l'acétonitrile[107,108]. Aucune cocristallisation n'a été menée avec un procédé au CO_2 sur ces deux molécules.

La première étape de l'étude est de rechercher un solvant qui permette de solubiliser les deux molécules, tout en étant miscible avec le CO_2 et qui comporte peu de risques liés à son utilisation. Après une analyse bibliographique et quelques tests de solubilités (tableau II-3), l'acétone a été sélectionnée (figure III-1).



S-NPX	NCTA	Acétone

Figure III-1. Représentation des molécules de solutés et de solvant utilisées dans ce chapitre.

Les solubilités à température ambiante du S-NPX et de la NCTA sont en effet équivalentes dans l'acétone, de l'ordre de 133 mg/mL pour S-NPX et 166 mg/mL pour NCTA. Ce solvant permet de solubiliser les deux composés dans des concentrations du même ordre de grandeur et de préparer des solutions initiales certes diluées mais comportant une assez grande quantité de matière potentiellement recristallisable. Les équilibres de phase du binaire CO_2-acétone sont de plus bien connus, et le mélange est monophasique dans des conditions facile d'accès : à 35°C, le mélange est monophasique au-delà de 7.5 MPa, et ce, quelle que soit sa composition en CO_2 (figure I-17).

Les solubilités du S-NPX et de NCTA ont été étudiées dans le mélange acétone-CO_2 par Revelli et al., à 10 MPa aux températures de 25°C (298.15 K) et de

37°C (310.65 K)[142]. Le mélange quaternaire S-NPX/NCTA/acétone/CO_2 a aussi été décrit, ce qui permet de s'assurer de l'effet antisolvant du CO_2 (figure III-2). Ces données thermodynamiques servent de support à l'étude de la cocristallisation du S-NPX et de la NCTA, d'abord avec le procédé GAS, puis avec la version SAS.

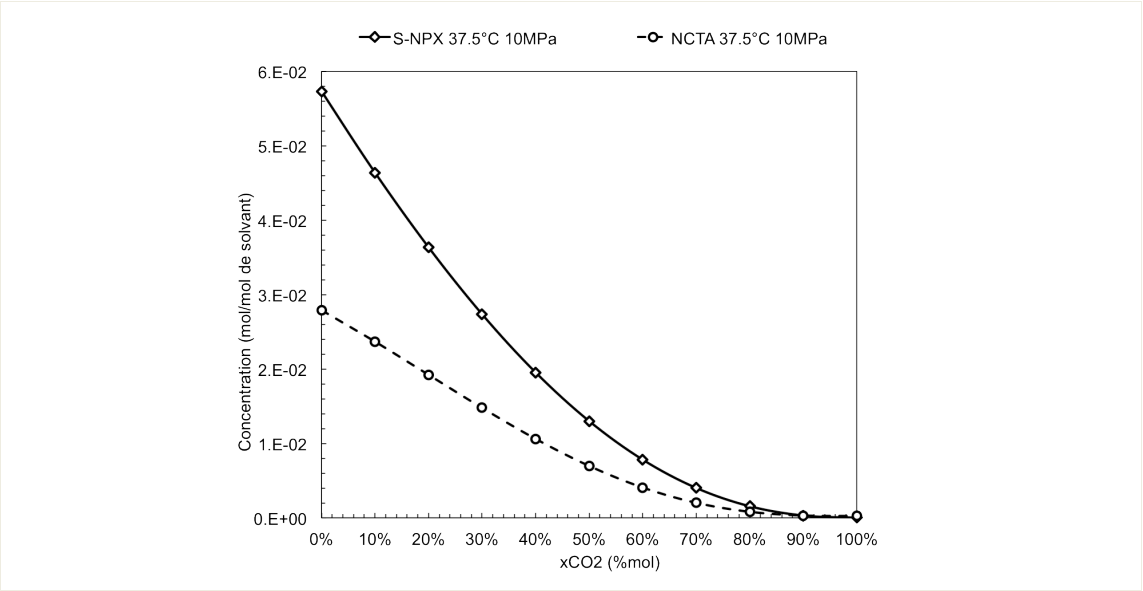


Figure III-2. Diminution des concentrations à saturation de S-NPX (ligne continue) et NCTA (ligne pointillée) avec une proportion de CO_2 croissante pour un mélange S-NPX+NCTA au ratio molaire 2:1 dissout dans l'acétone. Données tirées de Revelli et al.[142]

Le procédé GAS a été employé en premier en raison de sa simplicité de mise en œuvre. L'objectif premier a été de montrer que la fabrication de cocristaux S-NPX:NCTA était possible par voie supercritique. L'étude de l'influence de certains paramètres opératoires est ensuite menée afin d'optimiser le procédé, l'obtention d'une poudre pure en cocristal, c'est-à-dire ne contenant aucun excès d'homocristaux de S-NPX ou de NCTA, et de tailles les plus petites possibles étant les objectifs de cette optimisation. Le second volet de cette étude consiste à étudier le même système dans le cas du SAS, pour lequel les échelles de temps et d'espace auxquelles ont lieu le mélange sont différentes. L'influence de paramètres propres au protocole SAS (comme les débits, l'injecteur de la solution…) est étudiée. Des hypothèses sont émises sur les raisons de la formation de cocristaux ou d'homocristaux selon les conditions opératoires, et en particulier selon la proportion en CO_2 du mélange antisolvant-solution. Une synthèse sur la cocristallisation de ce système par les deux procédés est ensuite faite.

Des essais par SEA et un test de contact prolongé des deux solides initiaux sous pression de CO_2 sont ensuite proposés comme alternatives (atomisation et voie sans solvant). Enfin, une cristallisation par refroidissement est menée dans un réacteur adapté permettant l'étude in-situ des phases formées grâce à la diffraction des rayons X, qui permet de connaître le comportement du système S-NPX:NCTA lors d'une cristallisation dite conventionnelle.

2. Cocristallisation de S-NPX et NCTA par GAS

Les expériences menées avec le procédé GAS ont pour but d'établir un premier screening des conditions opératoires permettant d'obtenir des cocristaux. Différentes solutions initiales contenant le S-NPX et la NCTA ont ainsi été testées, parmi lesquelles des solutions à différents ratios molaires S-NPX:NCTA et à différentes concentrations. L'influence des paramètres opératoires vitesse d'agitation et introduction du CO_2 sur les cristaux produits a ensuite été explorée. Enfin d'autres solvants que l'acétone ont été testés pour la préparation de la solution initiale.

2.1. Influence de la solution sur la cocristallisation par GAS

2.1.1. Screening de solutions et caractérisation du cocristal S-NPX_2:NCTA

Le tableau III-1 résume les conditions et les résultats des expériences menées dans le but d'effectuer un screening de cocristaux avec la méthode GAS. Dans un premier temps des recristallisations par GAS des espèces seules ont été menées, puis des solutions au ratio molaire S-NPX:NCTA variable ont été traitées. Les expériences de recristallisation des espèces seules permettent de connaître le comportement - rendement de précipitation, morphologies et tailles des particules - de ces composés lorsqu'ils sont recristallisés par CO_2, en particulier celui de la NCTA qui n'avait jamais été étudié par ce procédé.

Pour ces essais, le CO_2 est introduit par la turbine d'agitation. L'introduction du CO_2 est assurée soit par une pompe à membrane Lewa soit par une pompe à piston Isco (Chapitre II). Lorsque la pression du réacteur a atteint 10 MPa, le milieu de

cristallisation est soutiré par le pied du réacteur, le fritté et la membrane retenant les cristaux formés dans le réacteur. Le séchage est assuré par la pompe à membrane Lewa pendant 90min à 25 g/min.

Tableau III-1. Expériences de recristallisation du S-NPX et de la NCTA par GAS à partir de 40 mL de solution, à 37°C. R = vitesse d'agitation de la turbine. ICO_2 = vitesse d'introduction du CO_2. Pp = pression du réacteur au début de la cristallisation. r = rendement global de précipitation, i.e. matière récoltée rapportée à la matière introduite dans la solution.

Expérience	Ratio molaire S-NPX:NCTA	C° S-NPX/NCTA (mg/mL)	R (tr/min)	ICO_2 (g/min)	Pp (MPa)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?
cobatchs 10 et 19	1:0	25/0	200	3	7.2	37% ± 1%	-	S-NPX
cobatch 5	0:1	0/25	200	3	4.5	49%	-	NCTA I
cobatch 8	1:4	24/45	500*	3	6.4	51%	S-NPX_2:NCTA	NCTA I
cobatch 38	1:2	25/25	60	2	4.8	59%	S-NPX_2:NCTA	NCTA I
cobatch 12	1:1	50/25	62	3	4.9	52%	S-NPX_2:NCTA	-
cobatchs 29 et 33	2:1	40/10	60	3	5.9	45% ± 5%	S-NPX_2:NCTA	-
cobatch 34	3:1	57/10	60	3	6.7	56%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX

*Excès solide de NCTA. La vitesse d'agitation est choisie à 500 tr/min afin de garder le solide en suspension.

Pour la majorité des expériences menées sur le système S-NPX:NCTA en acétone, la formation de particules est repérée via la fenêtre saphir du réacteur avant la transition biphasique-monophasique du mélange CO_2-solution, c'est-à-dire avant 7.5 MPa. La nucléation et la croissance des cristaux ont donc lieu dans la phase liquide composée d'acétone enrichie en CO_2.

2.1.1.1. Recristallisation du S-NPX et de NCTA seuls

Une solution à 25 mg/mL permet effectivement d'obtenir la cristallisation du S-NPX avec un rendement de l'ordre de 37% (cobatchs 10 et 19). La précipitation intervient aux environs de 7 MPa, i.e. dans une phase constituée à environ 77%mol de CO_2 (d'après l'équation de Peng-Robinson et les règles de mélange quadratiques). Les particules produites sont des plaquettes fines et irisées dont les tailles s'étalent entre 50 µm et 500 µm (figure III-3). Le diffractogramme RX de la poudre (figure III-4) présente les mêmes pics que le S-NPX initial, en particulier les pics localisés aux angles 2thétas suivants : 6.6°, 12.6° et 13.3°. La recristallisation par le procédé GAS n'a donc pas induit de changement de structure.

Pour la recristallisation de NCTA (cobatch 5), le protocole GAS a permis de récupérer quasiment 50% de la masse dissoute dans l'acétone. Les cristaux formés présentent une morphologie en aiguilles plates, plutôt fines et irisées (figure III-3). La NCTA possède 4 polymorphes connus, dont 2 sont décrits dans la littérature[143]. La matière première initiale correspond à la forme stable, appelée forme I. D'après le diffractogramme de la poudre issue du GAS (figure III-4), la recristallisation par CO_2 n'induit pas de transition polymorphique, puisque la NCTA obtenue est également de la forme I. Les pics de diffraction retenus comme signant spécifiquement la présence de NCTA et qui ne se superposent pas à ceux du S-NPX sont les suivants : 14.7°, 22.2°, 25.8°, 27.2°.

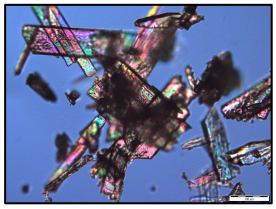
2.1.1.2. Recristallisation du mélange S-NPX et NCTA : fabrication du cocristal S-NPX$_2$:NCTA

Des solutions contenant les deux composés dans différents ratios molaires ont été recristallisées. Pour toutes ces solutions, des particules en plaquettes fines et transparentes, à la surface striée dans le sens de la longueur, sont visibles par microscopie optique (figure III-3). Les diffractogrammes RX de ces poudres présentent de nouveaux pics aux 2thétas 5.4°, 12.3°, 17.3° et 20.9° (figure III-4). Ces pics ne correspondent ni au S-NPX ni à la forme I de la NCTA et signent donc la présence d'une nouvelle phase, celle du cocristal S-NPX$_2$:NCTA reporté dans la littérature[140].

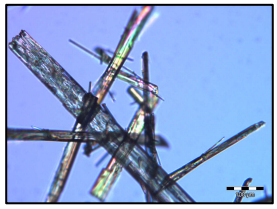
On considère les essais présentés dans le tableau III-1 dans leur ensemble, en s'attardant sur la caractérisation du cocristal produit par GAS. L'influence du ratio de la solution initiale sera discutée ensuite en particulier sur la pureté de la poudre en cocristal.

Pour les poudres issues des cobatchs 8 et 38, le cocristal est mélangé à des homocristaux de NCTA puisque des pics spécifiques de la forme I sont aussi visibles par RX. Cette analyse est cohérente avec la présence de deux morphologies différentes observées sur les clichés de microscopie optique, puisqu'on y voit des plaquettes et des pelotes d'aiguilles de NCTA (figure III-3). Le diffractogramme de la poudre du cobatch 34 ne présente pas de pics correspondant à la NCTA mais des pics spécifiques au S-NPX. Des homocristaux de S-NPX ont donc été recristallisés en plus de la nouvelle phase (figure III-4). En revanche pour les poudres recristallisées à partir

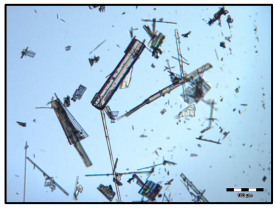
des solutions aux ratios molaires 1:1 et 2:1, aucun pic de la NCTA I ou du S-NPX n'est repérable sur les diffractogrammes RX.



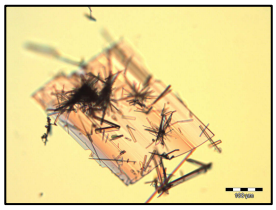
cobatch 10 = S-NPX seul



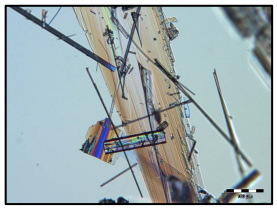
cobatch 5 = NCTA I seule



cobatch 29 = cocristal S-NPX_2:NCTA

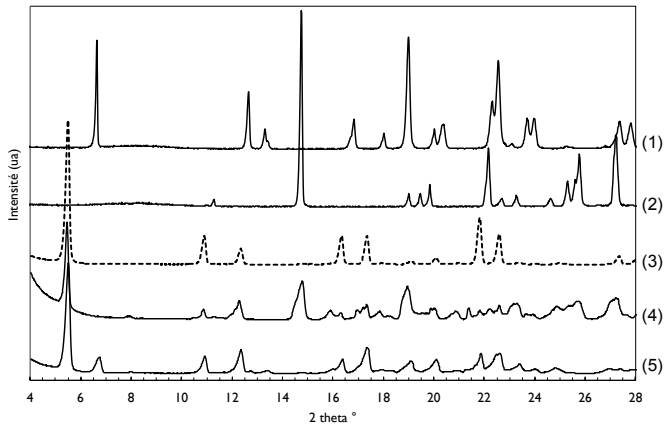


cobatch 38 = mélange physique NCTA I et cocristal S-NPX_2:NCTA



cobatch 34 = mélange physique S-NPX et cocristal S-NPX_2:NCTA

Figure III-3. Clichés microscopiques des poudres obtenues par GAS. Barre d'échelle 100 µm.

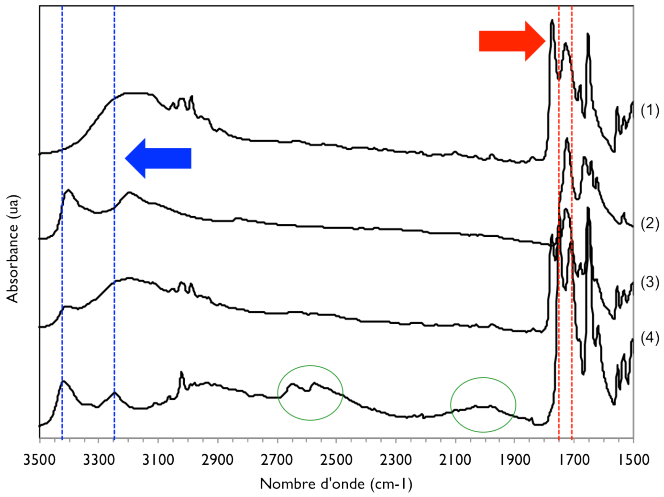


(1) cobatch 10 = S-NPX seul
(2) cobatch 5 = NCTA I seule
(3) cobatch 29 = cocristal S-NPX_2:NCTA
(4) cobatch 38 = mélange physique NCTA I et cocristal S-NPX_2:NCTA
(5) cobatch 34 = mélange physique S-NPX et cocristal S-NPX_2:NCTA

Figure III-4. Diffractogrammes RX des poudres obtenues par GAS.

La poudre du cobatch 29 qui - d'après l'analyse RX - ne contient que le cocristal, est analysée en spectroscopie ATR-FTIR. La figure III-5 montre le spectre correspondant, ainsi que ceux du S-NPX et de la NCTA recristallisés par CO_2 et enfin le mélange physique de ces composés seuls, dans un ratio molaire 2:1. La spectroscopie infrarouge permet de sonder les modes vibratoires d'une molécule, et d'associer les fréquences de vibration à des groupes fonctionnels particulier. Pour la NCTA I seule, on repère deux bandes caractéristiques des modes de vibration du

groupe NH_2 vers 3300 cm^{-1}. La bande à 3350 cm^{-1} correspond à l'étirement antisymétrique v_{as} des liaisons entre l'azote et les deux hydrogènes, et celle à 3148 cm^{-1} correspond à leur étirement symétrique v_s. L'étirement de la liaison carbonyle v(C=O) de l'amide est aussi visible sur le pic à 1674 cm^{-1}. Pour le S-NPX seul, on observe aussi un pic double lié à l'étirement de la double liaison C=O de l'acide carboxylique à 1721 cm^{-1} et 1771 cm^{-1}. De plus, une large bande intense centrée sur 3200 cm^{-1} est attribuable à l'étirement v de la liaison OH de l'acide carboxylique.



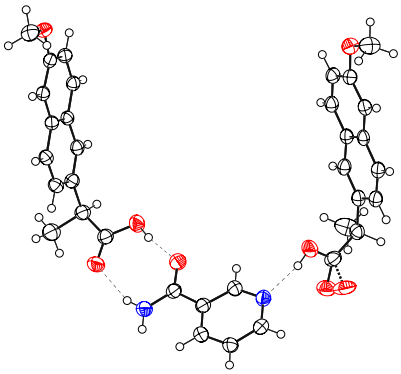
(1) cobatch 10 = S-NPX seul
(2) cobatch 5 = NCTA I seule
(3) mélange physique S-NPX et NCTA I dans un ratio molaire 2:1
(4) cobatch 29 = cocristal S-NPX_2:NCTA

Figure III-5. Spectres ATR-FTIR des poudres obtenues par GAS.

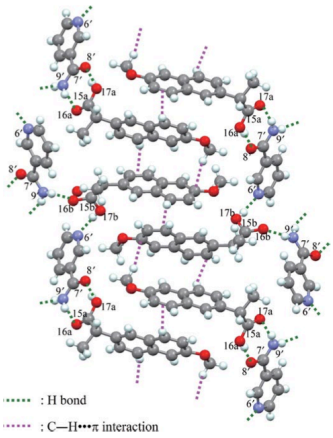
Le spectre du mélange physique S-NPX+NCTA correspond à la superposition des spectres des espèces seules et leurs vibrations caractéristiques apparaissent aux mêmes nombres d'onde. Les liaisons des molécules NCTA et S-NPX ne sont pas modifiées puisque les poudres ont été simplement mélangées. En revanche le cocristal S-NPX_2:NCTA présente un spectre significativement différent de ceux des composés seuls. Le déplacement et l'apparition de certains pics indiquent la création de nouvelles interactions entre les molécules de S-NPX et de NCTA dans la phase cocristalline. Trois déplacements majeurs sont visibles : les pics $v_{as}(NH_2)$ et $v_s(NH_2)$ se sont déplacés vers les plus hauts nombres d'onde, respectivement 3367 cm^{-1} and 3194 cm^{-1}. Ce déplacement signe la contraction des liaisons entre azote et hydrogènes du groupe NH_2. De même, le double pic à 1701 cm^{-1} et 1751 cm^{-1} correspond au double pic v(C=O) du S-NPX déplacé de 20 cm^{-1} vers les plus bas nombres d'ondes. Cette modification est due à un allongement de la liaison C=O, elle-même due à la formation d'une interaction de type liaison hydrogène.

La présence de deux nouvelles bandes, une double bande à 2525 cm^{-1} et une large bande peu intense autour de 1982 cm^{-1} est aussi visible. Ces bandes sont le résultat d'une interaction hydrogène entre l'azote aromatique de la NCTA et une fonction OH[108]. Ceci confirme la formation d'une interaction entre S-NPX et NCTA, plus particulièrement entre l'acide carboxylique du S-NPX et l'azote aromatique de la NCTA (figure III-6).

Ces interactions entre molécules de S-NPX et NCTA dans la phase cocristal S-NPX_2:NCTA ont été décrites par Castro et par Ando[107,108]. L'acide carboxylique du S-NPX étant particulièrement propice à la formation de synthons acide-acide ou acide-amide, il est capable de former un hétérosynthon avec l'amide de la NCTA. C'est la formation de ce motif en phase solide qui provoque la modification des liaisons NH_2 de la NCTA et C=O du S-NPX et donc les déplacements de bandes décrits plus haut. De plus, Ando suggère que la position en méta de l'amide provoque une torsion des dimères formés par le synthon acide-amide entre molécules de NCTA et de S-NPX. Cette torsion oriente les unités les unes par rapport aux autres de façon à favoriser les interactions CH-π entre les molécules de S-NPX ainsi superposées[107] (figure III-6).



Unité asymétrique du cocristal S-NPX_2:NCTA



Empilement des molécules de S-NPX, dans le cocristal, tiré de Ando et al.[107]

Figure III-6. Représentations des molécules de S-NPX et de NCTA dans la phase cocristalline S-NPX_2:NCTA.

Les analyses infrarouge et de diffraction RX ont permis d'identifier la nouvelle phase cristalline présente dans les poudres produites par GAS comme étant un cocristal de S-NPX et de NCTA. Celui-ci possède la même stoechiométrie et le même réseau d'interactions hydrogènes que le cocristal S-NPX_2:NCTA produit par broyage

humide et évaporation de solvant. Il est le même dans toutes les poudres produites, quel que soit le ratio de la solution.

2.1.1.3. Effet du ratio molaire S-NPX:NCTA de la solution

Pour l'étude de l'influence du ratio de la solution, les concentrations des composés ont été ajustées afin de garder la concentration globale en espèces dans la gamme 50-75 mg/mL. Les solutions initiales contiennent ainsi une quantité raisonnable de produit et l'influence de la concentration globale de la solution sur la recristallisation est moindre. Les expériences faites à partir de solutions au ratio molaire initial S-NPX:NCTA variable ont toutes mené à la production du même cocristal de stoechiométrie 2:1. Cependant, la pureté de la poudre en cocristal varie selon la solution préparée (tableau III-2). En effet lorsque les solutions sont préparées avec un excès de NCTA par rapport à la stoechiométrie 2:1 (cobatchs 8 et 38, ratio 1:4 et 1:2), les poudres sont constituées à 46% et 36% en masse d'homocristaux de NCTA. Lorsque c'est le S-NPX qui est en excès (cobatch 34, ratio 3:1), l'essentiel de la poudre est constituée par le cocristal, mais des homocristaux de S-NPX commencent à apparaître, à hauteur de 3%. Enfin, il est intéressant de noter qu'à partir d'une solution à ratio 1:1 (cobatch 12) on obtient 100% de cocristaux. Autrement dit, si l'on considère la série des cobatchs 8, 38, 12, 29 et 33, l'augmentation de la proportion de coformeur dans la solution initiale tend à en faire cristalliser une partie de plus en plus grande sous forme d'homocristaux.

Tableau III-2. Teneur en cocristaux des poudres produites par GAS. r = rendement précipitation propre à chaque espèce, i.e. quantité totale du composé dans la poudre récoltée rapportée sur la quantité introduite dans la solution.

Expérience	Ratio molaire S-NPX:NCTA	C° S-NPX/NCTA (mg/mL)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)	r S-NPX (%mass)	r NCTA (%mass)
cobatchs 10 et 19	1:0	25	-	S-NPX	-	37% ± 1%	-
coBatch 5	0:1	25	-	NCTA	-	-	49%
cobatch 8	1:4	24/45	S-NPX_2:NCTA	NCTA	56%	64%	44%
cobatch 38	1:2	25/25	S-NPX_2:NCTA	NCTA	64%	59%	58%
cobatch 12	1:1	50/25	S-NPX_2:NCTA	-	100%	61%	33%
cobatchs 29 et 33	2:1	40/10	S-NPX_2:NCTA	-	99% ± 1%	44% ± 5%	49% ± 6%
cobatch 34	3:1	57/10	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	97%	53%	75%

Il est intéressant aussi de noter l'effet bénéfique du second composé sur la précipitation du premier. En analysant les rendements de précipitation calculés sur chaque composé, il apparaît que l'ajout de NCTA à une solution de S-NPX permet de passer d'un rendement de 37% ± 1%mass à 64 et 59%mass de S-NPX précipité dans les cobatchs 8 et 38 respectivement (concentration de S-NPX fixe).

En revanche l'ajout de S-NPX à une solution de NCTA à 25 mg/mL (cobatchs 5, 38 et 12) conduit à une variation non linéaire du rendement de précipiation de NCTA, puisqu'il augmente, avant de re-diminuer.

La coexistence d'homocristaux et de cocristaux pourrait être analysée précisément si l'on disposait d'un diagramme ternaire du système pour un couple pression et température donné, comme celui décrit sur la figure I-13. Or aucun diagramme n'a été établi pour ce système. D'un point de vue qualitatif, la présence d'homocristaux lors de conditions de départ non stoechiométriques (c'est-à-dire autres que 2:1 ici), peut s'expliquer par la disponibilité de la fraction en excès qui ne sera pas engagée dans le cocristal. Cette fraction est susceptible de précipiter en homocristaux, à condition qu'elle se trouve dans une concentration supérieure à la solubilité propre du composé. D'un point de vue plus quantitatif, on peut s'appuyer sur les mesures d'équilibres de phases faites par Revelli et al (figure III-7).

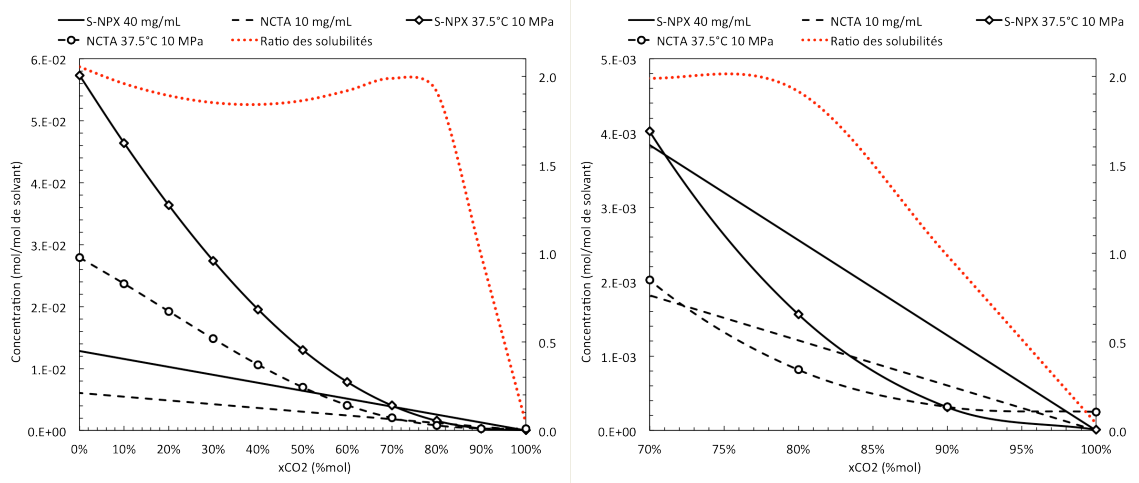


Figure III-7. Courbes de saturation du mélange {S-NPX+NCTA} au ratio molaire 2:1 dissout dans l'acétone, en fonction de la proportion de CO_2. Les droites représentent les droites de dilution de chaque espèce dans la solution des cobatchs 29 et 33 : S-NPX (ligne continue) et NCTA (ligne pointillée). Données tirées de Revelli et al.[142]

Bien que les mesures soient faites pour une pression fixée à 10 MPa et une température de 37.5°C, alors que la pression dans le réacteur évolue lors du protocole GAS, les équilibres observés peuvent nous renseigner sur le comportement des espèces dans la cocristallisation par CO_2 antisolvant. De plus, même si la pression n'est pas fixe, c'est globalement l'évolution de la proportion de CO_2 dans le mélange et son effet sur le système S-NPX:NCTA qui est le moteur de la cristallisation dans le GAS. La figure III-7 montrent les courbes de saturation propres au S-NPX et à la NCTA lorsqu'ils sont mélangés dans les proportions molaires 2:1 dans un environnement acétone + xCO_2. Le rapport molaire de la solubilité du S-NPX et de celle de la NCTA, appelé « ratio des solubilités », tracé en pointillé rouge, est compris entre 1.8 et 2.1 pour des compositions en CO_2 inférieures à 80%mol, après quoi il s'effondre entre 80 et 100%mol de CO_2. Cela peut signifier qu'à 10 MPa et 37.5°C et au ratio initial 2:1 de S-NPX:NCTA dans l'acétone, les espèces sont solubles dans une stoechiométrie 2:1 quelle que soit la proportion de CO_2 dans l'environnement comprise entre 0 et 80%mol. Dans ces conditions on peut faire l'hypothèse que la précipitation du cocristal S-NPX_2:NCTA est thermodynamiquement privilégiée par rapport à leur cristallisation en homocristaux.

Les droites de dilution de chaque espèce dans le cas de la solution utilisée dans les cobatchs 29 et 33 (ratio 2:1) sont aussi représentées (figure III-7). Comme il a été vu dans le chapitre d'introduction, lorsque la droite de dilution croise la courbe de saturation, cela signifie que la sursaturation est atteinte et que la cristallisation est thermodynamiquement possible. Dans le cas de la solution à ratio 2:1 utilisée dans les cobatch 29 et 33, on voit que les droites de dilution du S-NPX et de la NCTA croisent leur courbe de saturation respective à un xCO_2 compris entre 71 et 73%mol, c'est-à-dire quasiment au même moment. À cet endroit-là, le ratio des solubilités des espèces est égal à 2. On peut donc penser que les conditions thermodynamiques sont réunies pour la précipitation d'une poudre pure en cocristaux S-NPX_2:NCTA.

D'un point de vue pratique, la production d'une poudre à 99% ± 1% en masse de teneur en cocristal à partir d'une solution au ratio molaire 2:1 est optimisée. Cependant, le rendement de 45% ± 5% et la présence de particules de plus de 150 µm de longueur amènent à modifier les conditions opératoires de la recristallisation. En gardant le même ratio molaire dans la solution, la concentration des espèces ainsi que l'introduction et la dispersion de l'antisolvant sont investiguées.

2.1.1.4. Effet de la concentration de la solution

La sursaturation dépend de la concentration des espèces en solution. En augmentant cette dernière, il est possible d'atteindre des niveaux de sursaturation plus grands, tous paramètres égaux par ailleurs. De plus grands niveaux de sursaturation lors de la précipitation signifient que la nucléation est favorisée par rapport à la croissance des particules. Cela permet en théorie d'obtenir des particules plus petites et une distribution des tailles plus étroite.

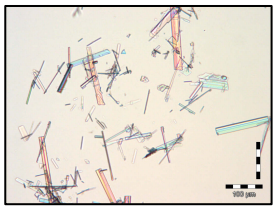
Tout en gardant le ratio molaire 2:1, des solutions de concentrations croissantes en S-NPX et NCTA dans l'acétone ont été recristallisées par le procédé GAS. Les conditions d'introduction du CO_2 et de vitesse d'agitation de la turbine ont été fixées à 20 g/min et 500 tr/min respectivement.

Tableau III-3. Variation des concentrations en solution du S-NPX et de la NCTA, à ratio molaire 2:1. Recristallisations à partir de 40 mL de solution, à 37°C. ICO_2 = 20 g/min, R = 500 tr/min.

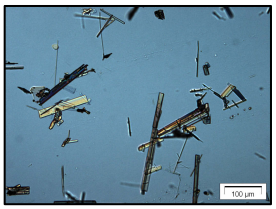
Expérience	C° S-NPX/NCTA (mg/mL)	Pp (MPa)	r (%mass)	Cocristaux ?	Teneur en cocristal (%mass)
cobatch 51	20/5	6.42	50%	S-NPX_2:NCTA	99.8%
cobatch 31 et 39	40/10	6.58 ± 0.23	64% ± 1%	S-NPX_2:NCTA	98.6% ± 0.1%
cobatch 50	60/16	5.24	72%	S-NPX_2:NCTA	99.9%
cobatch 52	94/25	4.9	72%	S-NPX_2:NCTA	100%

Ces expériences ont produit des poudres contenant du cocristal à 99% ± 1% en masse sur toutes les expériences. Dans cette gamme de concentration, le ratio molaire 2:1 dans l'acétone permet donc aux molécules de s'assembler et de précipiter en cocristal. Plus la concentration est élevée, plus basse est la pression de précipitation, ce qui signifie que la quantité d'antisolvant à introduire pour sursaturer la solution est moindre. En effet, par rapport aux courbes de solubilité (figure III-7), plus la concentration de départ est élevée, plus le croisement de la courbe de dilution et de la courbe de solubilité intervient pour des proportions de CO_2 faibles.

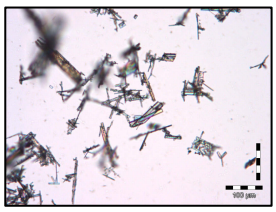
Les mêmes plaquettes fines et irisées sont formées, quelle que soit la concentration de la solution initiale (figure III-8). L'influence de la concentration des espèces en solutions sur la croissance des particules semble limitée. Elle permet de diminuer les tailles entre 20/5 et 40/10mg/mL mais n'a quasiment plus d'influence au-delà de 40/10mg/mL, puisque les distributions sont toutes centrées sur 70 µm (figure III-9).



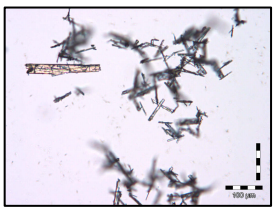
cobatch 51



cobatch 31



cobatch 50



cobatch 52

Figure III-8. Clichés de microscopie optique des poudres GAS. Barre d'échelle 100 µm.

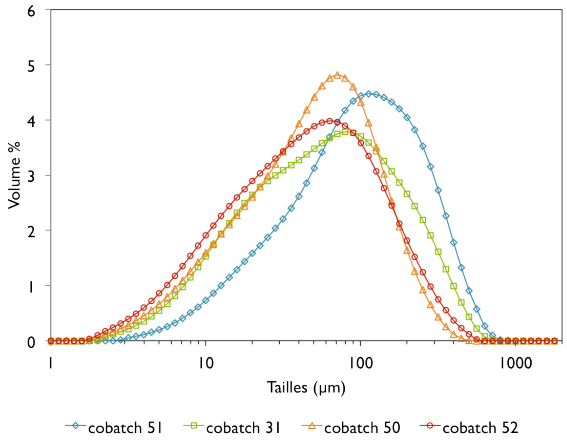


Figure III-9. Distributions de tailles des poudres GAS.

Afin de comprendre ce résultat surprenant, un modèle mathématique pour la formation de particules de cocristal S-NPX$_2$:NCTA par le procédé GAS a été proposé par Erriguible et al. en 2014[144]. En ajustant le modèle aux distributions de tailles des poudres produites expérimentalement, les paramètres de nucléation et de croissance du cocristal ont été estimés. Pour les cobatchs 31 à 52, la simulation a permis de montrer que les niveaux de sursaturation atteints au moment de la cristallisation sont relativement faibles, c'est-à-dire en dessous de 3. En conséquence, la vitesse de nucléation primaire est plus faible de plusieurs ordres de grandeur que celle de la nucléation secondaire, et la croissance s'étend sur un temps assez long pour que les particules atteignent plus de 100 µm de longueur[144]. Si l'on veut favoriser la nucléation et limiter la croissance, il faut donc atteindre des sursaturations plus élevées. Puisque

dans ces conditions, l'augmentation de la concentration de la solution ne le permet pas, on s'intéresse aux paramètres liés au procédé GAS.

2.2. Influence des paramètres du procédé sur la cocristallisation par GAS

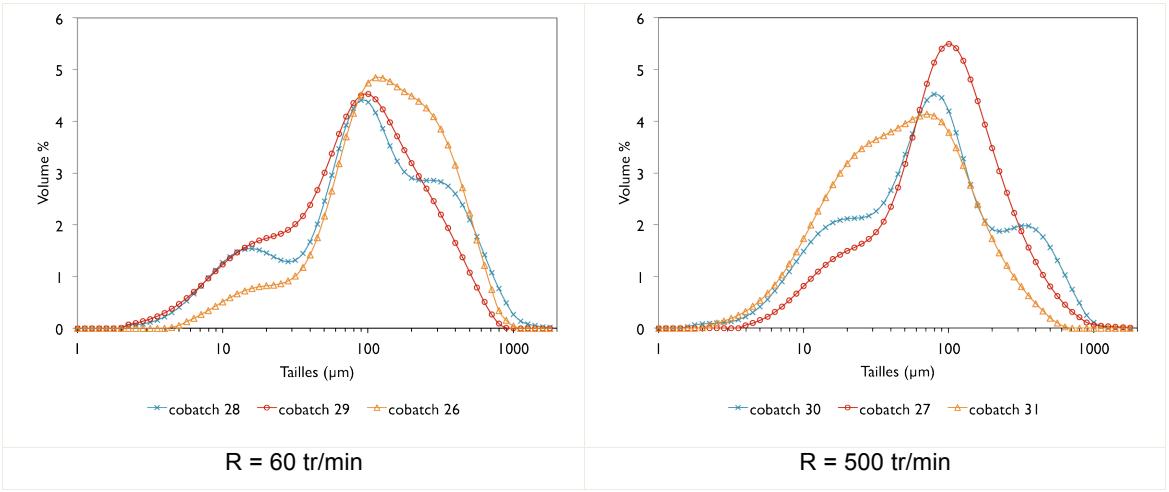
2.2.1. Influence de l'introduction et de l'agitation du CO_2

Le débit d'introduction de l'antisolvant et la vitesse d'agitation sont susceptibles d'impacter les échelles de temps et d'espace auxquelles la cristallisation se développe. Le tableau III-4 résume les conditions qui ont été testées : 2, 3 et 20 g/min pour le débit d'introduction (ICO_2) et 60 et 500 tr/min pour la vitesse d'agitation (R).

Tableau III-4. Variation de l'introduction de l'antisolvant et de l'agitation. Recristallisations à partir de 40 mL de solution à C°S-NPX/NCTA = 40/10 mg/mL. Température = 37°C.

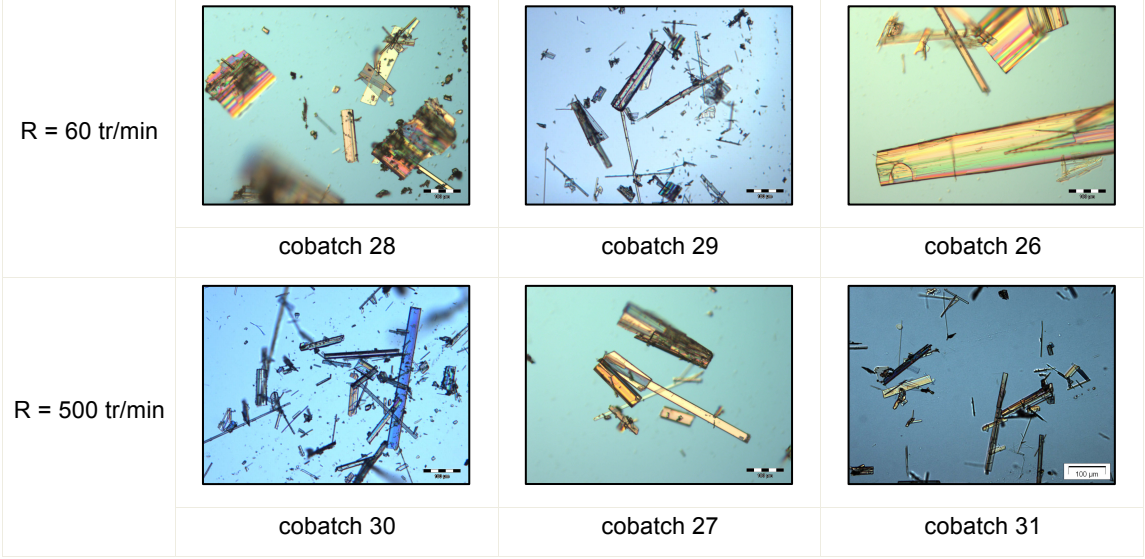
Expérience	R (tr/min)	ICO_2 (g/min)	Pp (MPa)	r (%mass)	Cocristaux ?
cobatch 28	60	2	4.74	61%	
cobatch 29 et 33	60	3	5.95 ± 1.34	45% ± 5%	S-NPX_2:NCTA
cobatch 26 et 32	60	20	6.69 ± 0.01	20% ± 2%	S-NPX_2:NCTA
cobatch 30	500	2	4.37	61%	S-NPX_2:NCTA
cobatch 27	500	3	4.52	60%	S-NPX_2:NCTA
cobatch 31 et 39	500	20	6.58 ± 0.23	64% ± 1%	S-NPX_2:NCTA

Quelles que soient les conditions d'introduction, le même cocristal S-NPX_2:NCTA est toujours formé, et la teneur des poudres est au minimum de 98% ± 1% en masse. L'effet des paramètres sur la taille des objets est évalué d'après les distributions de tailles mesurées par diffraction laser et les clichés de microscopie optique. Compte tenu de la forte anisotropie des cristaux en plaquettes, l'analyse faite au granulomètre laser est forcément réductrice en terme d'information, mais avec une population aussi polydisperse, il était difficile d'évaluer plus finement si un paramètre influençait plus spécifiquement une des dimensions du cristal. D'après les figures III-10 et III-11, on peut voir qu'à faible agitation (R = 60 tr/min), une introduction rapide du CO_2 aurait tendance à favoriser la croissance des particules. À l'inverse, avec une agitation rapide (R = 500 tr/min), une introduction rapide de l'antisolvant permettraient de limiter la croissance puisqu'on obtient des particules plus petites. Dans tous les cas, une introduction lente à 2 g/min du CO_2 donne des poudres aux distributions trimodales (figure III-10, cobatchs 28 et 30).



R = 60 tr/min | R = 500 tr/min

Figure III-10. Distributions de tailles des poudres GAS.



R = 60 tr/min	cobatch 28	cobatch 29	cobatch 26
R = 500 tr/min	cobatch 30	cobatch 27	cobatch 31

Figure III-11. Clichés de microscopie optique des poudres obtenues par GAS en faisant varier le débit d'introduction du CO_2 et la vitesse d'agitation. Barre d'échelle 100 µm.

La pression de précipitation semble aussi être influencée par l'introduction et la dispersion de l'antisolvant. Elle peut varier entre 4.37 et 6.69 MPa soit un écart de 2.32 MPa pour la même solution initiale. Il est possible de considérer la pression de précipitation comme un marqueur de la quantité de CO_2 introduite dissoute dans la phase liquide (figure III-2). Une pression plus élevée indique qu'il a fallut introduire une plus grande quantité de CO_2 pour obtenir la précipitation et donc la sursaturation des espèces. Pour affiner l'analyse des effets des paramètres sur cette pression ainsi que sur le rendement de précipitation, un plan d'expérience est réalisé à posteriori sur ces

expériences, en prenant comme réponses la pression « Pp » et le rendement « r » de précipitation. Le tableau III-5 résume les caractéristiques de ce plan d'expérience.

Tableau III-5. Facteurs, interaction et réponses utilisés pour les régressions linéaires

	Nom	Nombre de niveaux	Niveaux	Niveaux normalisés
Facteurs	R = vitesse d'agitation (tr/min)	2	60 tr/min	-1
			500 tr/min	1
	I = débit d'introduction du CO_2 (g/min)	2	2mL/min	-1
			20mL/min	1
Interaction prise en compte	R*I			
Réponses	Pp = pression de précipitation MPa r = rendement de précipitation %mass			

Une régression linéaire basée sur les expériences est effectuée avec le logiciel Excel pour chaque réponse (détails en annexe). Les coefficients α, β, γ… et la constante λ du modèle issu du plan d'expérience sont donnés, ainsi que le seuil de significativité de chaque coefficient et le coefficient de la régression. Le modèle ainsi obtenu permet de calculer la réponse y en fonction des niveaux normalisés de chaque facteur f1, f2, f3… de la façon suivante :

$$y = \lambda + \alpha(\pm 1)(f1) + \beta(\pm 1)(f2) + \gamma(\pm 1)(f3) + \cdots$$

Une première régression sur la réponse pression de précipitation fait apparaître que le débit d'introduction du CO_2 est le seul facteur significatif. Une deuxième régression est faite en prenant uniquement ce facteur et en excluant la vitesse d'agitation R ainsi que l'interaction R*I (tableau III-6).

Tableau III-6. Coefficients résultant des régressions linéaires effectuées à partir des données de pression de précipitation.

	Facteur	Coefficients	Seuil de significativité	Constante	R carré
Régression 2	**I**	0.80	2%	5.84	0.5636

D'après cette deuxième régression, la pression de précipitation augmente d'autant plus que l'introduction du CO_2 est rapide (coefficient positif). Ce résultat est cohérent avec l'interprétation physique suivante : un ajout rapide de l'antisolvant ne laisse pas le temps au CO_2 de se dissoudre dans l'acétone, et il est directement envoyé dans la partie haute du réacteur, au-dessus de la solution. Son mélange avec la solution se fait plus lentement, par diffusion à l'interface liquide-gaz. L'effet

antisolvant est alors retardé jusqu'à une pression de précipitation plus élevée qu'avec une introduction lente. Le coefficient R^2 de la régression n'étant pas bon (c'est-à-dire à 0.54, largement en-dessous de 0.9), d'autres paramètres influent certainement sur cette pression de précipitation, mais ne sont pas identifiés et donc pas pris en compte dans le modèle. Ceci est aussi visible sur le graphique des résidus en fonctions de la pression expérimentale (figure en annexe), puisque celui-ci montre un résidu de plus en plus grand lorsque la pression de précipitation expérimentale augmente.

La régression est bien meilleure sur le rendement de précipitation r (figure III-12, tableau III-7). Ce dernier dépend ici surtout de l'effet antisolvant par l'intermédiaire de l'homogénéisation du mélange CO_2-solution puisque la même solution est chargée dans le réacteur à chaque expérience. La régression montre que l'agitation est le facteur le plus influent sur le rendement (coefficient 13.7), et ce dernier serait d'autant plus élevé que l'agitation est forte (coefficient positif). Une introduction rapide du CO_2 serait au contraire défavorable à un bon rendement, puisque son coefficient de régression est négatif. Ce résultat est cohérent avec l'observation faite sur la pression de précipitation : plus l'ajout du CO_2 est rapide, moins son mélange avec la solution est bon, et donc moins bon est l'effet antisolvant.

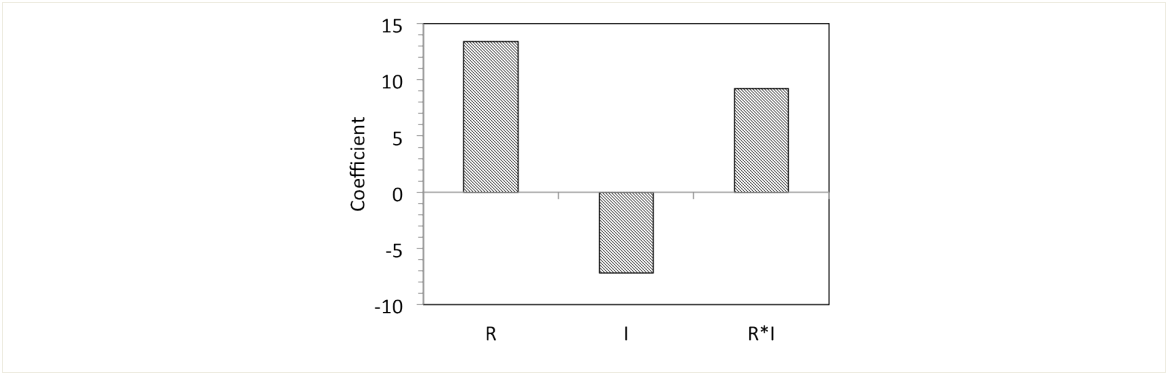


Figure III-12. Graphe des coefficients obtenus pour la régression effectuée sur les données de rendement de précipitation.

Tableau III-7. Valeurs numériques obtenues pour la régression effectuée sur les données de rendement de précipitation.

Facteur	Coefficients	Seuil de significativité	Constante	R carré
R	13.40	0%		
I	-7.18	1%	49.04	0.9420
R*I	9.22	1%		

L'analyse met également en avant l'effet positif de l'interaction R*I sur le rendement de précipitation. Qualitativement, I représente la quantité d'antisolvant introduite par unité de temps dans le réacteur et donc en partie dans la solution. R représente la vitesse avec laquelle cette quantité est mélangée avec la solution, puisque rappelons qu'ici, le CO_2 est introduit via la turbine d'agitation.

Cependant, avec un R grand il est difficile de négliger la brisure des cristaux induite par des chocs cristaux-cristaux, cristaux-turbine ou cristaux-parois du réacteur. De plus, avec un I grand, le système risque de ne pas atteindre l'équilibre thermodynamique qui régit le partage du CO_2 entre la phase gaz et la phase liquide. Quelques essais supplémentaires réalisés à I faible sont donc menés, et une évaluation des temps caractéristiques du mélange aux échelles macro- et microscopiques est faite.

2.2.2. Influence de la vitesse d'agitation

En fixant la vitesse d'introduction de l'antisolvant à 2 g/min, des expériences ont d'abord été menées sans aucune agitation. Une première expérience est faite en introduisant le CO_2 par le haut du réacteur, en le laissant pénétrer dans la solution par simple diffusion à travers l'interface liquide-vapeur de la solution. Une autre expérience est menée en l'introduisant via la turbine immobile afin de l'ajouter directement au sein de la solution. Des expériences avec des vitesses d'agitation croissantes sont ensuite effectuées, de 36 à 500 tr/min (tableau III-8).

Tableau III-8. Variation de l'agitation à ICO_2 = 2 g/min. Recristallisations à partir de 40 mL de solution à C°S-NPX/NCTA = 40/10 mg/mL. Température = 36 ± 1°C.

Expérience	R (tr/min)	Pp (MPa)	r (%mass)	Cocristaux ?
cobatch 57	0 (diffusion)	6.61	3%	S-NPX_2:NCTA
cobatch 58	0	6.23	30%	S-NPX_2:NCTA
cobatch 56	36	*	41%	S-NPX_2:NCTA
cobatch 28	60	4.74	61%	S-NPX_2:NCTA
cobatch 30	500	4.37	61%	S-NPX_2:NCTA

*Le début de la cristallisation n'a pas été observé.

Comme déjà observé précédemment, l'agitation n'a aucun effet sur les interactions entre S-NPX et NCTA, puisque le même cocristal S-NPX_2:NCTA est produit. L'effet de la dispersion du CO_2 sur la pression de précipitation et sur le

rendement de cristallisation est aussi similaire à ce qui a été observé précédemment, c'est-à-dire une forte agitation favorise une pression de précipitation basse et un bon rendement. Lors de la recristallisation par simple diffusion du CO_2 (cobatch 57), très peu de matière a été produite, trop peu pour pouvoir faire une caractérisation granulométrique.

Comme l'agitation a pour objectif de mélanger le CO_2 et la solution, il est intéressant de quantifier les temps de mélange obtenus en fonction de la vitesse d'agitation, afin de mieux appréhender les phénomènes. En considérant que la température et la pression de précipitation sont respectivement de 36 ± 1°C et de 5.49 ± 1.1 MPa, on calcule avec l 'équation de Peng-Robinson et les règles de mélange quadratiques la proportion du CO_2 théoriquement dissout dans la solution. Dans ces conditions elle est de l'ordre de 73%mol. On peut alors connaître la densité et la viscosité du mélange CO_2-solution, respectivement de 0.85 g/cm^3 et de 299 µPa.s[194]. Ces données sont utilisées pour connaître le temps de mélange à l'échelle macroscopique[145]. On calcule aussi l'échelle de Kolmogorov, qui correspond au mélange visqueux convectif, c'est-à-dire aux atténuations des fluctuations de vitesse, et l'échelle de Batchelor, qui représente le mélange visqueux diffusif, c'est-à-dire les atténuations des fluctuations de concentration du CO_2 dans la solution d'acétone[146]. Le tableau III-9 présente les résultats de ces calculs, effectués pour les vitesses d'agitation de 36, 60 et 500 tr/min (détails en annexe).

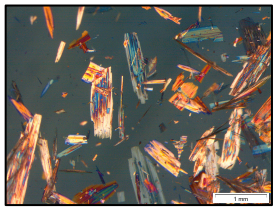
Le temps de macromélange est de l'ordre de la seconde pour les faibles vitesses et du dixième de seconde pour la vitesse la plus élevée (500 tr/min). Le régime d'agitation est turbulent, sauf pour l'agitation la plus lente qui est encore en régime intermédiaire. La puissance dissipée par la turbine est environ 1000 fois plus grande à 500 tr/min qu'aux agitations plus faibles. Cela se répercute sur les échelles du micromélange, puisqu'à 36 et 60 tr/min, les échelles de Kolmogorov et de Batchelor sont similaires, de quelques dizaines de micromètre. À 500 tr/min, ces échelles sont 10 fois plus petites, et le temps du micromélange, ou temps caractéristique de Kolmogorov, est alors de 10^{-5} s contre 10^{-3} s à 36 et 60 tr/min. Il faut donc quasiment 100 fois moins de temps pour que le CO_2 et l'acétone s'homogénéisent à l'échelle moléculaire à 500 tr/min qu'à 36 et 60 tr/min. Le fait que les deux types d'échelles (Kolmogorov et Batchelor) soient proches signifie que les vitesses et les concentrations sont homogénéisées aux mêmes échelles. Autrement dit, les tourbillons de fluide pour lesquels la dissipation de l'énergie cinétique a lieu et les poches de CO_2

et d'acétone qui se mélangent par diffusion ont des tailles similaires. Ces phénomènes sont beaucoup plus rapides que le temps de macromélange, et ce dernier semble donc être le phénomène limitant d'homogénéisation entre le CO_2 et la solution. L'agitation de la turbine a donc un effet significatif et conduit à une masse cristallisée plus importante suite au meilleur mélange entre la solution et l'antisolvant, probablement grâce à un champ de sursaturation plus homogène.

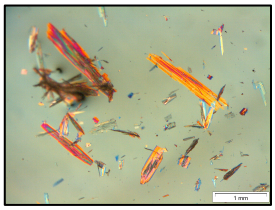
Tableau III-9. Temps de mélange caractéristiques en fonction de la vitesse d'agitation de la turbine.

Agitation R (tr/min)	**36**	**60**	**500**
Agitation R (s^{-1})	4	6	52
Temps de macromélange (s)	3.06	1.84	0.22
Reynolds d'agitation Re_a	6725	11208	93401
Régime hydrodynamique	Intermédiaire	Turbulent	Turbulent
Puissance dissipée (W/kg)	0.06	0.26	149.39
Échelle de Kolmogorov (m)	3.0E-05	2.0E-05	4.1E-06
Échelle de Batchelor (m)	1.6E-05	1.1E-05	2.2E-06
Temps de Kolmogorov (s)	2.5E-03	1.2E-03	4.8E-05

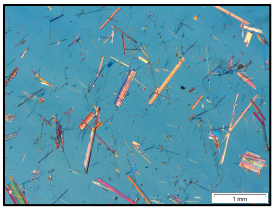
Par microscopie optique (figure III-13), il est clairement visible que l'élongation des particules augmente avec la vitesse d'agitation. Les particules formées à faible agitation sont des plaquettes à peine deux fois plus longues que larges qui semblent résulter d'un assemblage. À forte agitation, les particules ressemblent plutôt à des monocristaux, qui ont grandit d'un seul bloc, en plaquettes très longues et très étroites. Cette tendance est visible sur les distributions de tailles (figure III-14), puisque les expériences à 0 et à 36 tr/min présentent un seul pic large centré vers 350 et 150 µm respectivement, correspondant à une dimension moyennée des longueur et largeur des cristaux assemblées en larges plaquettes. À 60 et 500 tr/min cependant, trois modes distincts apparaissent sur les distributions granulométriques. Centrés autour de 10, 80 et 310 µm, ils semblent correspondre respectivement à la largeur et à deux longueurs caractéristiques des monocristaux longs et étroits vus en microscopie optique. Cette observation soulève la question de la brisure due à l'agitation, c'est-à-dire de la possibilité pour l'agitation de désagréger des particules en ses monocristaux sans les casser dans le sens de la longueur. Comme les cristaux produits à forte agitation semblent plus fins mais aussi longs que les autres (figure III-13), on considère que la brisure est négligeable. En revanche il semble qu'une augmentation de la vitesse d'agitation favorise la croissance des cristaux selon un axe privilégié.



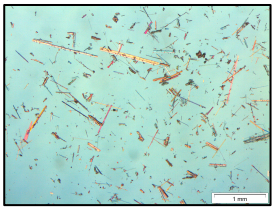
cobatch 58. R = 0 tr/min



cobatch 56. R = 36 tr/min



cobatch 28. R = 60 tr/min



cobatch 30.
R = 500 tr/min

Figure III-13. Clichés de microscopie optique des poudres de cocristaux S-NPX$_2$:NCTA produites par GAS. Barre d'échelle 1 mm.

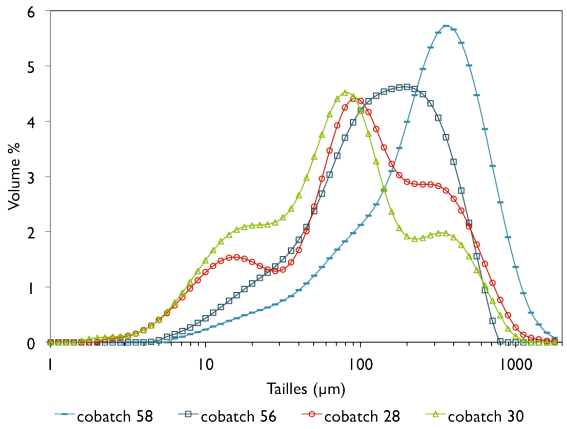
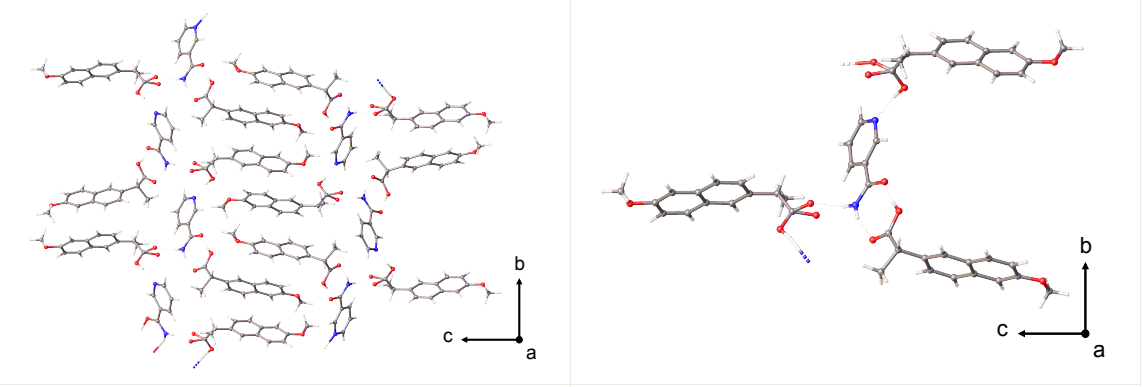


Figure III-14. Distributions de tailles des poudres GAS pour l'étude de l'influence de la vitesse d'agitation sur les particules.

D'après une analyse sur les largeurs et hauteurs des pics de diffraction des poudres (M. Marchivie, ICMCB), il apparaît que l'anisotropie des cristallites augmente avec la vitesse d'agitation. En particulier la direction selon b des cristallites semble s'allonger pour les particules générées à forte agitation. Lorsqu'on regarde les interactions entre les molécules dans la structure (figure III-15), les interactions hydrogènes se font dans les directions b et c. Le synthon acide-amide et l'interaction azote aromatique-alcool relient une molécule de NCTA à deux molécules différentes de S-NPX dans la direction b. Les molécules de S-NPX s'empilent elles aussi dans la direction b et forment des interactions CH-π[107]. Dans la direction c, l'hydrogène amide de la NCTA forme une liaison hydrogène avec le carbonyle du S-NPX.

Puisque la vitesse d'agitation influe directement sur l'homogénéisation du CO_2 et de la solution via le temps de macromélange, la croissance des cristallites à forte agitation se fait selon les directions pour lesquelles les interactions sont les plus fortes donc les plus faciles à faire. L'impact de la vitesse d'agitation sur la morphologie des

cristaux a déjà été étudiée dans le cas de la griséofulvine recristallisée par GAS[85], pour laquelle une anisotropie est visible à faible agitation, où la croissance de pyramides est privilégiée dans une dimension et produit des aiguilles. Cet effet anisotropique n'est plus observable à forte agitation où des cristaux en bipyramides beaucoup plus compactes sont générés. L'effet de l'agitation sur la croissance des particules dépend du système étudié, mais son influence sur la vitesse de croissance des cristaux dans les différentes directions de l'espace est avérée.



Empilement des unités asymétriques selon l'axe b.

Interactions entre NCTA et S-NPX dans les directions b et c.

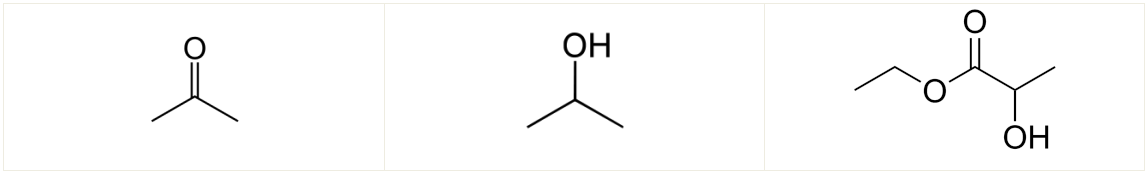
Figure III-15. Représentations de l'organisation des molécules dans le cocristal S-NPX$_2$:NCTA.

Dans tous les cas, la croissance des cocristaux est très rapide, puisque même avec une forte agitation, des particules de plus de 1 mm de longueur sont produites. De même avec les autres paramètres investigués, les conditions de précipitation ne permettent pas de générer des particules de moins de 100 µm. Des tests avec différents solvants de préparation de la solution initiale sont menés pour connaître l'impact du solvant sur la formation des cocristaux.

2.2.3. Influence du solvant et du ratio molaire de la solution

La cocristallisation étant dépendante du milieu de cristallisation, d'autres solvants que l'acétone ont été testés (figure III-16). Les solubilités des espèces permettent de préparer les mêmes concentrations que les solutions d'acétone traitées précédemment. De plus, le comportement de ces solvants en mélange avec le CO_2 a déjà été étudié. L'isopropanol, qui a été utilisé pour la micronisation de l'aténolol par le procédé semi-continu SAS par exemple, forme à 40°C un mélange monophasique à partir de 8 MPa, quelle que soit la proportion de CO_2[147]. Le lactate d'éthyle est un

solvant organique « vert » prometteur, puisque les recherches sur son utilisation se font dans des domaines aussi variés que l'agroalimentaire, la fabrication de composés électroniques, de peintures ou encore dans l'industrie pharmaceutique[148,149]. Il a déjà été utilisé pour l'extraction et la précipitation par SAS d'extraits de thé vert[150], et les équilibres de phase avec le CO_2 ont été explorés pour quelques températures. Ainsi à 50°C, le mélange lactate d'éthyle-CO_2 est complètement monophasique au-delà de 9.5 MPa, quelle que soit la composition en CO_2. Ces solvants peuvent donc être utilisés pour la recristallisation par CO_2 antisolvant dans des conditions accessibles.



Acétone (0.295 mPa.s)	Isopropanol (1.96 mPa.s)	Lactate d'éthyle (2.53 mPa.s)

Figure III-16. Représentations des molécules de solvant utilisés pour la recristallisation du cocristal S-NPX_2:NCTA par GAS. La viscosité à température et pression ambiantes est précisée entre parenthèses.

Le même protocole GAS qu'en acétone a été appliqué. Le tableau III-10 expose les conditions et les résultats des expériences menées. Le ratio molaire des espèces dissoutes dans le solvant a été modifié afin d'explorer des conditions connues comme permettant de produire une poudre pure en cocristal S-NPX_2:NCTA avec l'acétone (ratio 2:1). Le ratio 1:2, qui est connu pour permettre la formation d'un mélange physique S-NPX_2:NCTA et NCTA dans l'acétone, est aussi testé. Pour toutes les expériences une introduction lente du CO_2 (2 ou 3 g/min) et une agitation douce (60 tr/min) ont été choisies pour laisser le temps au système de s'équilibrer.

D'après les résultats, les trois solvants ont tous permis de précipiter le même cocristal S-NPX_2:NCTA, et dans des morphologies relativement similaires en plaquettes (figure III-17). Cependant les pressions de précipitation, les rendements et les puretés en cocristal sont différents. Les expériences menées avec un ratio molaire 1:2 dans l'isopropanol et le lactate d'éthyle ont précipité vers 7 MPa, proche du passage à l'état monophasique du mélange solution-CO_2. Dans l'acétone, la précipitation se fait beaucoup plus tôt à 4.8 MPa, dans la phase liquide du mélange solution-CO_2. Les rendements sont plutôt faibles, à 21% pour l'isopropanol et le lactate d'éthyle, et quasiment 3 fois plus élevés dans l'acétone, avec 59%. Ces résultats sont dus aux différences de solubilité du S-NPX et de la NCTA dans les solvants. Il semblerait en effet que dans le ratio 1:2, ces espèces soient plus solubles dans les

mélanges ispropanol-CO_2 et lactate d'éthyle-CO_2 que dans le mélange acétone-CO_2. Ceci est confirmé par l'absence d'homocristaux de NCTA dans la poudre finale pour les cobatchs 11 et 40. En acétone, la NCTA excédentaire par rapport à la stoechiométrie du cocristal 2:1 est assez insoluble pour précipiter seule et constituer 36% en masse de la poudre produite.

Tableau III-10. Variation du solvant et du ratio molaire initial de la solution pour des recristallisations par GAS faites à partir de 40mL de solution, à 37°C. R = 60 tr/min, ICO_2 = 2 g/min pour les cobatchs 38, 40, 28, 63 et 35 et ICO_2 = 3 g/min, pour les cobatchs 11 et 35 (isopropanol).

Expérience	Solvant	Ratio molaire S-NPX:NCTA	C° S-NPX/NCTA (mg/mL)	Pp (MPa)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristal (%mass)
cobatch 38	Acetone	1:2	25/25	4.81	59%	S-NPX_2:NCTA	NCTA	64%
cobatch 11	Isopropanol	1:2	25/25	7.14	21%	S-NPX_2:NCTA	-	94%
cobatch 40	Lactate d'éthyle	1:2	25/25	7.09	21%	S-NPX_2:NCTA	-	98%
cobatch 28	Acetone	2:1	40/10	4.74	61%	S-NPX_2:NCTA	-	97%
cobatch 35	Isopropanol	2:1	40/10	9.21	29%	S-NPX_2:NCTA	-	99%
cobatch 63	Lactate d'éthyle	2:1	40/10	10.0*	16%	S-NPX_2:NCTA	-	98%

Dans le ratio molaire 2:1, l'utilisation de l'isopropanol ou du lactate d'éthyle permet d'obtenir une poudre pure en cocristal. Le rendement de précipitation est deux fois moins important dans l'isopropanol que dans l'acétone, du fait des solubilités probablement plus importantes des espèces dans le mélange CO_2-isopropanol. Dans le lactate d'éthyle, les espèces sont probablement solubles jusqu'à 10 MPa puisqu'aucune précipitation n'a été visiblement repérée pendant la phase de pressurisation du réacteur. En revanche l'apparition de quelques cristaux est observée pendant le soutirage, lorsque la composition en CO_2 du réacteur tend vers 100%. La faible quantité de poudre récupérée (rendement de 16%) est constituée de petites paillettes brillantes et jaunes. Le lactate d'éthyle étant un solvant plus visqueux que les autres (figure III-16), la croissance des particules est certainement plus lente qu'avec l'acétone ou l'isopropanol.

Le paramètre solvant est donc intéressant à faire varier pour améliorer la pureté de la poudre en cocristal dans le cas du ratio défavorable 1:2, mais ne permet ni de modifier la cocristallisation, ni d'améliorer le rendement de précipitation par rapport aux résultats obtenus dans l'acétone.

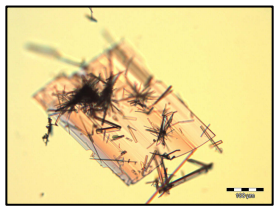
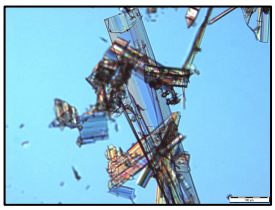
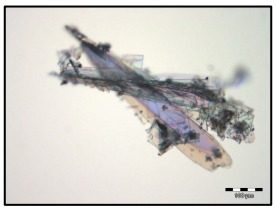
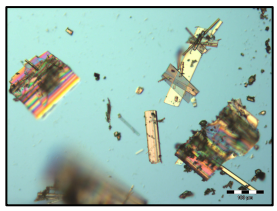
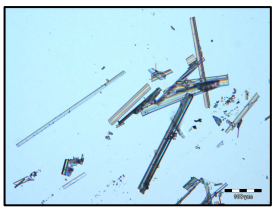
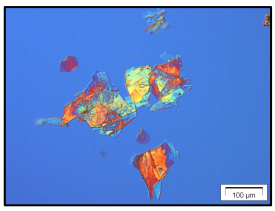
	Acétone	Isopropanol	Lactate d'éthyle
Ratio molaire 1:2			
	cobatch 38	cobatch 11	cobatch 40
Ratio molaire 2:1			
	cobatch 28	cobatch 35	cobatch 63

Figure III-17. Clichés en microscopie optique des poudres de cocristaux S-NPX$_2$:NCTA produites par GAS. Barre d'échelle à 100 µm.

2.3. Conclusion sur la cocristallisation de S-NPX et NCTA par GAS

La cocristallisation du système S-NPX et NCTA par GAS est prouvée avec la formation et la caractérisation du cocristal S-NPX$_2$:NCTA, identique à celui fabriqué par des méthodes conventionnelles de cristallisation à partir de solutions[107,108]. L'influence des paramètres investigués s'est portée sur la pression et le rendement de précipitation, la pureté en cocristaux de la poudre et de façon plus limitée sur les tailles des particules. Aucun autre cocristal ou polymorphe du cocristal S-NPX$_2$:NCTA n'a été observé, même avec l'utilisation de solvants différents.

À partir de solutions dans l'acétone, toutes les conditions testées ont générées le cocristal S-NPX$_2$:NCTA, dont la précipitation a été observée dans la phase liquide acétone enrichie en CO_2, avant que le mélange ne devienne monophasique. Il semble que le mécanisme de cocristallisation de ce système par la version GAS soit donc très proche de celui des méthodes plus conventionnelles comme l'évaporation ou le refroidissement de solutions.

3. Cocristallisation de S-NPX et NCTA par SAS

Le procédé GAS permet de fabriquer le cocristal S-NPX_2:NCTA sous forme de plaquettes fines et ce, quelles que soient les conditions de recristallisations. Lorsqu'une solution est préparée dans l'acétone avec un ratio molaire 2:1 entre le principe actif et le coformeur, la poudre produite est pure en cocristal et aucun homocristal de S-NPX ou de NCTA n'est détecté par les méthodes d'analyse (diffraction RX et ATR-FTIR). Aucun des paramètres opératoires variés n'a conduit à une diminution notable de la taille des objets formés, même s'ils ont parfois impacté la polydispersité de la poudre avec l'apparition de populations multimodales.

Le SAS est généralement reconnu comme une technique pouvant conduire à des particules microniques ou submicroniques[151], et il peut également permettre de modifier la phase cristalline de composés polymorphes en jouant sur les débits d'alimentation du réacteur[93,152,153]. Les essais de recristallisation par SAS sont donc mis en place avec les objectifs suivants :

- vérifier que le SAS permet aussi de fabriquer des cocristaux de S-NPX et NCTA à partir de solutions d'acétone ;
- modifier les conditions opératoires pour diminuer la taille des particules tout en conservant une pureté de la poudre en cocristaux avoisinant les 100%.

La cocristallisation par SAS sera donc explorée en variant différents paramètres (tableau III-11), relatifs soit au procédé (variation de pression, des débits d'alimentation, des dimensions essentiellement) soit à la composition de la solution injectée (concentration et ratio des espèces), avec comme réponses à ces effets, la teneur en cocristaux de la poudre et sa distribution en tailles.

Tableau III-11. Paramètres de la cocristallisation par SAS étudiés dans cette partie.

Paramètres propres au procédé SAS	• Pression de précipitation dans le réacteur • Proportion en CO_2 du mélange solution-CO_2 xCO_2 • Dimensions du réacteur • Organe d'injection : capillaires et buse de pulvérisation
Paramètres liés à la préparation de la solution	• Concentration en S-NPX et NCTA • Ratio molaire S-NPX:NCTA

Vitesses et compositions globales sont souvent évoquées en SAS comme impactant les tailles et la forme cristalline. Il a semblé utile d'avoir une représentation globale des essais dans un plan défini par ICO_2 et Isol (respectivement débit de CO_2 et débit de solution) afin de visualiser d'ores et déjà les gammes de débits explorées et les zones de composition auxquelles seront étudiés les effets de préparation des solutions (figure III-18).

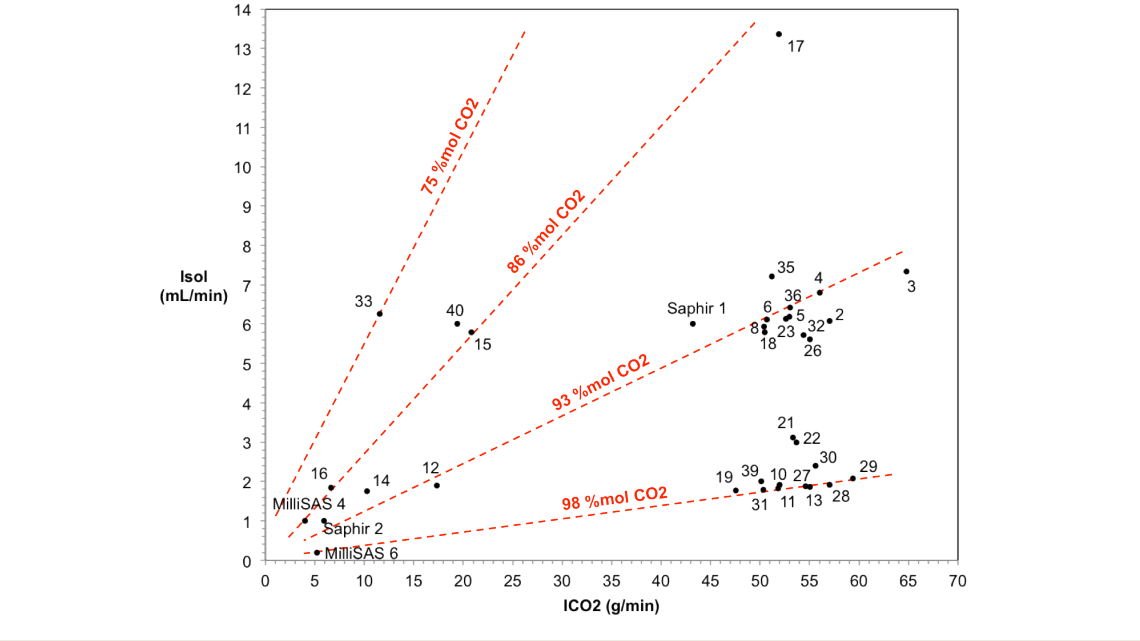


Figure III-18. Synthèse des essais réalisés en SAS, dans le plan débit de solution (Isol) en ordonnées et débit de CO_2 (ICO_2) en abscisse. Les droites pointillées rouges représentent les compositions globales en CO_2 du mélange solution-CO_2 (fraction molaire xCO_2).

L'interprétation de l'effet des paramètres du procédé a été délicate. Si globalement des cocristaux purs ont été générés dès lors que les conditions de débits conduisent à une composition globale (calculée à partir des débits) inférieures ou égales à 86%, des variations de paramètres dans des conditions plus riches en CO_2 conduisent à des effets parfois contradictoires. Nous avons tenté de les expliquer en analysant la durée de l'injection par rapport au temps de séjour du CO_2 dans le réacteur (aspect hydrodynamique de la cristallisation). Puis, l'influence des concentrations et du ratio des espèces S-NPX et NCTA dans la solution injectée, qui impactent directement la sursaturation et la nucléation/croissance des espèces (aspect thermodynamique de la cristallisation), a été investiguée à deux compositions globales différentes. Différentes hypothèses sur les mécanismes qui régissent la cocristallisation du système S-NPX et NCTA par le SAS ont été émises au moyen de diagrammes ternaires, avant de terminer par quelques essais de cocristallisation par

deux techniques non basées sur le rôle antisolvant du CO_2 et par une cocristallisation plus classique menée par refroidissement.

3.1. Influence des paramètres du procédé

Pour ces essais, le réacteur est maintenu à 37.5°C et à une pression de 10 MPa sauf pour les essais de variation de cette pression. La solution type utilisée pour l'étude de l'influence des paramètres du procédé SAS sur la cocristallisation sera la suivante :

- solvant acétone,
- ratio molaire S-NPX:NCTA de 2:1,
- concentration en S-NPX de 32 mg/mL,
- concentration en NCTA de 8 mg/mL.

D'un point de vue pratique, ces tests sont effectués en injectant une solution qui a des concentrations en S-NPX/NCTA légèrement plus faibles que dans les essais GAS (32/8 mg/mL au lieu de 40/10 mg/mL) afin de limiter les risques de nucléation et donc de bouchage dans le capillaire d'injection. Il faut néanmoins s'assurer que ces niveaux de concentration permettent d'atteindre la sursaturation de la solution lors de son mélange avec le CO_2 dans le réacteur SAS, grâce aux courbes d'équilibres mesurées par Revelli et al. (figure III-19). À la différence du GAS où la pression croît au fur et à mesure de l'introduction du CO_2 dans la solution, le SAS opère à pression fixe. Il est donc possible de s'appuyer directement sur ces courbes pour évaluer si ces concentrations sont compatibles avec la précipitation d'espèces. Les droites de dilution de la solution type y sont tracées pour chaque espèce, et l'on peut donc repérer leur croisement avec les concentrations à l'équilibre du S-NPX et de NCTA.

Au-delà de 76 %mol de CO_2, le mélange CO_2-solution est sursaturé à la fois en S-NPX et en NCTA. Pour des conditions de débits de CO_2 et d'injection de la solution qui correspondent au minimum à cette proportion globale de CO_2, la solution injectée pourra donc conduire à la précipitation de particules. On remarque aussi que pour la solution type et sur la gamme 76-100 %mol de CO_2, la courbe de saturation du S-NPX reste toujours en-dessous de la droite de dilution. Quelles que soient les conditions de précipitation au-delà de 76 %mol de CO_2, la solution est donc sursaturée en S-NPX. En revanche, la courbe de saturation de la NCTA croise la droite de dilution une première fois à 76 %mol, indiquant la sursaturation du mélange en NCTA, et la croise

une deuxième fois à 95 %mol. À partir de 95 %mol, la solubilité de la NCTA repasse au-dessus de la droite de dilution de la solution, ce qui signifie que la NCTA n'est plus sursaturée et devient soluble dans le mélange CO_2-acétone avec 95 %mol de CO_2.

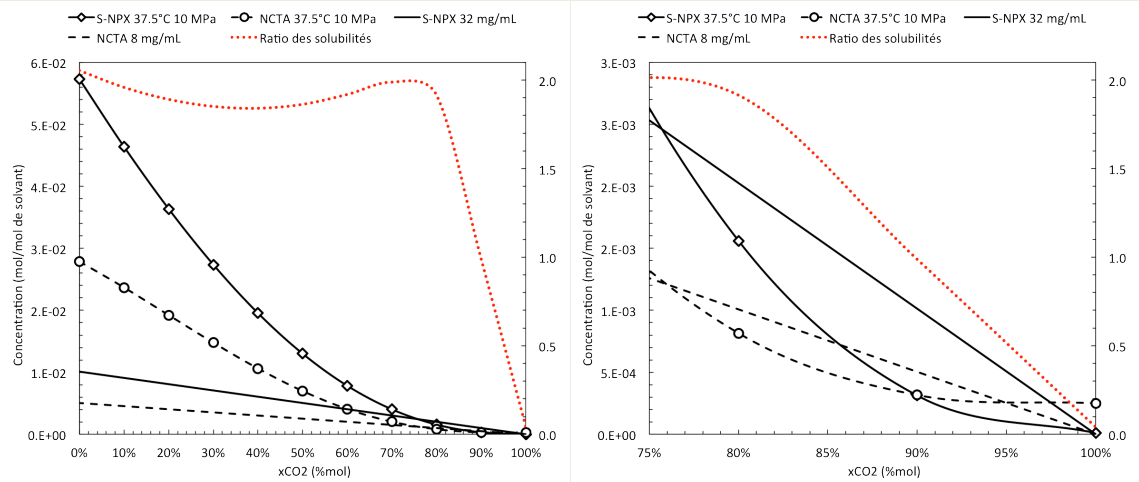


Figure III-19. Courbes de saturation du mélange {S-NPX+NCTA} au ratio molaire 2:1 dissout dans l'acétone, en fonction de la proportion de CO_2. Les droites représentent les droites de dilution de chaque espèce pour des solutions à 32 mg/mL de S-NPX (ligne continue) et à 8 mg/mL de NCTA (ligne pointillée). Données tirées de Revelli et al.[142]

Enfin si l'on s'attarde sur le rapport des solubilités du S-NPX et de NCTA pour le type de solution et les conditions de pression et de température étudiées, on voit que celui-ci reste à 1.95 ± 0.07 de 0 à 80 %mol de CO_2 dans le mélange CO_2-acétone (S-NPX deux fois plus soluble que NCTA). Au-delà de 80 %mol de CO_2, le rapport des solubilités diminue rapidement pour atteindre une valeur voisine de 1 à 90 %mol de CO_2 (solubilités équivalentes de deux espèces), voire inférieure à 1 au delà, ce qui signifie que l'ordre des solubilité s'inverse, la NCTA devenant quasiment trois fois plus soluble que le S-NPX à partir de 95 %mol en CO_2.

3.1.1. Influence de la pression de précipitation

Pour cette étude, le grand réacteur de 323 mL est utilisé. Le CO_2 est introduit par le haut et l'injection de la solution se fait par un capillaire de 180 µm de diamètre. La pression imposée dans le réacteur va influencer le régime de l'injection en fonction de sa position par rapport à la pression critique du mélange CO_2-solvant (figure III-20).

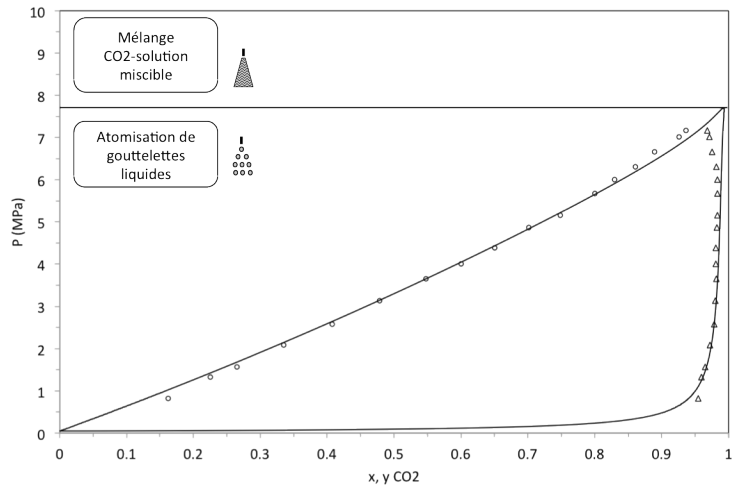


Figure III-20. Diagramme pression-composition pour le mélange CO_2-acétone, à 35°C. Figure adaptée de Martín et Cocero[154]. Les données expérimentales sont tirées de Day et al.[82]

Lorsque la pression est en-dessous de la pression de miscibilité totale du mélange, la miscibilité CO_2-solvant est partielle et la solution est atomisée sous forme de fines gouttelettes. Les transferts de matière entre le CO_2 et le solvant à l'interface des gouttes amènent celles-ci à sécher et concentrent les espèces dissoutes jusqu'à leur sursaturation et leur précipitation. De telles conditions d'injection permettent pour certains composés de confiner la précipitation au sein des gouttes, la taille des particules formées pouvant alors être reliée à la taille des gouttes atomisées et de la concentration de la solution[155]. En revanche lorsque la pression du réacteur est au-dessus de la pression de miscibilité totale du mélange CO_2-solvant, la tension de surface de la solution injectée dans le CO_2 disparaît en un temps plus court que celui nécessaire à l'atomisation en gouttelettes de la solution. Aucune goutte n'est formée et le mélange CO_2-solution se fait dans un cône d'injection, souvent décrit par les termes « gaseous plume » dans la littérature supercritique. Un exemple de ce type de jet, observé dans notre réacteur, est illustré sur la figure III-21. La précipitation a lieu par condensation des molécules de soluté sous forme solide depuis la phase fluide[154,155].

Figure III-21. Photo du jet de solution injectée dans le réacteur SAS lors du SAS 4, à 37 ± 1°C, 10.1 MPa. Débit imposé du CO_2, ICO_2 = 56 g/min, débit d'injection de la solution, Isol = 6 mL/min, composition globale du mélange solution-CO_2 xCO_2 = 93%mol CO_2. Vitesse d'injection de la solution vsol = 4.5 m/s.

Bien que la présence des solutés puisse modifier les équilibres thermodynamiques du mélange binaire CO_2-solvant et déplacer la pression de miscibilité totale du mélange (dite « critique » par abus de langage), ce phénomène a surtout été observé pour des composés de type polymères[156]. Avec les molécules de faibles poids moléculaire utilisés dans ce travail, on considère que l'impact sur les équilibres CO_2-acétone n'est pas significatif. L'influence de la pression sera discuté ici par référence à la proximité du point critique du mélange CO_2-acétone non déplacé. Le tableau III-12 présente les expériences menées et détaille les paramètres opératoires ainsi que les résultats de caractérisation des poudres obtenues.

Tableau III-12. Étude sur l'influence de la pression de précipitation dans le SAS. C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL, volume de solution injecté = 34 ± 1 mL. Température de 40 ± 2°C pendant la précipitation. Pp = pression du réacteur pendant l'injection de la solution. ICO_2, Isol = débits de CO_2 et de la solution injectée, respectivement. xCO_2 = composition globale du mélange solution-CO_2, défini par ICO_2 et Isol. r = rendement global de précipitation, i.e. matière récoltée rapportée à la matière introduite dans le volume de solution injecté.

Expérience	Pp (MPa)	ICO_2 (g/min)	Isol (mL/min)	xCO_2 (%mol)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
SAS 5	7.6	53	6	93%	61%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	78.0%
SAS 3	8.2	65	7	94%	70%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	78.2%
SAS 4	10.1	56	7	93%	63%	S-NPX_2:NCTA	-	98.5%
SAS 2	13	57	6	94%	48%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	80.8%

Le flux de CO_2 à 58 ± 5 g/min et l'injection de la solution à 7 ± 1 mL/min permettent d'obtenir une composition globale du mélange de 94%mol en CO_2. Les SAS 2 et 4 sont menés au-dessus de la pression de miscibilité totale du mélange CO_2-acétone, alors que les SAS 5 et 4 sont effectués à une pression proche voir au-dessous de cette pression.

Le rendement de précipitation atteint 70% en masse, ce qui signifie qu'une partie des espèces reste encore soluble dans le mélange CO_2-acétone. Cette observation est en accord avec les données de Revelli et avec les mesures de solubilité du S-NPX en CO_2 avec l'acétone comme co-solvant[113]. En moyenne, ce rendement s'élève à 65 ± 5% pour les expériences menées en-dessous de 10 MPa. À 10 et 13 MPa, ce rendement est légèrement plus faible, ce qui pourrait s'expliquer par une solubilité plus importante des espèces dans le milieu à plus haute pression.

Les analyses ATR-FTIR révèlent une superposition des bandes spécifiques au cocristal S-NPX_2:NCTA et au S-NPX cristallisé seul (figure III-22). Les cocristaux sont

identifiés par la double bande à 2526 cm^{-1} et la large bande à 1982 cm^{-1}, qui révèlent la formation de la liaison hydrogène entre l'acide carboxylique du S-NPX et l'azote aromatique de la NCTA. Des homocristaux de S-NPX sont aussi visibles avec un épaulement correspondant à la bande v(C=O) à 1723 cm^{-1}, et avec le pic à 2940 cm^{-1} associé à l'étirement du groupement méthyle de la chaine acide propanoïque. Sur le spectre du SAS 2, la large bande du S-NPX seul est aussi visible autour de 3200 cm^{-1}.

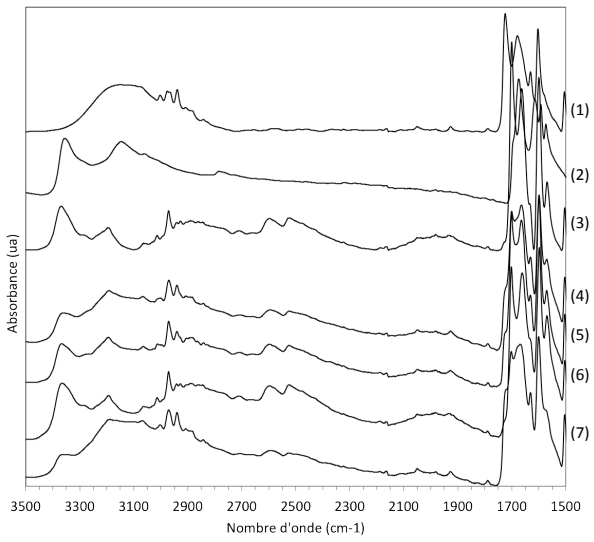


Figure III-22. Spectres ATR-FTIR des expériences menées avec différentes pressions de précipitation, et comparaison avec les espèces seules.

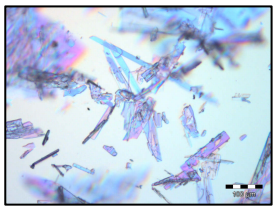
Quelle que soit la pression de précipitation, le SAS a donc permis de produire le même cocristal S-NPX_2:NCTA que celui obtenu en GAS. Cela signifie que les conditions appliquées ici permettent également aux molécules de S-NPX et de NCTA de s'organiser et de cocristalliser. Cependant en plus de ces cocristaux, certaines poudres contiennent des homocristaux de S-NPX dont la proportion varie de 1 à 22% selon la pression appliquée.

Les observations des cristaux par microscopie optiques confirment la présence de S-NPX dans les SAS 5, 3 et 2, qui cristallisent sous la forme d'aiguilles plates, aux cotés de grandes plaquettes attribuables aux cocristaux (figure III-23).

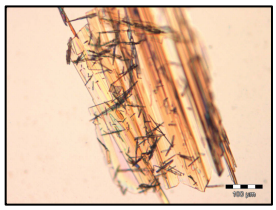
En ce qui concerne les tailles des particules (figure III-24), la pression semble n'avoir que peu d'impact dès lors que les poudres sont produites aux pressions supérieures à la pression de miscibilité totale du mélange CO_2-solvant. En revanche, une diminution sensible est observée à une pression subcritique : les distributions sont

centrées sur 300 µm pour les pressions supercritiques des SAS 3, 4 et 2, et passent à 200 µm pour le SAS 5 effectué à 7.6 MPa. On peut donc imaginer que l'atomisation en gouttes liquides a pu confiner en partie la croissance des particules.

Les particules de cocristaux générées sont encore très larges puisque bien au-dessus de 100 µm de taille. De plus la précipitation significative d'homocristaux de S-NPX à partir d'une solution au ratio stoechiometrique du cocristal (2:1) est surprenante par rapport au 100% de cocristaux obtenus en GAS. En GAS, la précipitation a lieu en phase liquide, avec une composition en antisolvant assez faible, autour de 80%mol de CO_2[144], et qui semblait favoriser la complète cocristallisation des espèces capables de précipiter. Avec les conditions du SAS appliquées ici, le mélange CO_2-solution se fait globalement avec une proportion plus importante en CO_2, d'environ 94%mol. L'influence de cette proportion a donc été investiguée.



SAS 5 à 7.6 MPa



SAS 2 à 13.0 MPa

Figure III-23. Clichés de microscopie optique des poudres produites par SAS. Barre d'échelle à 100 µm.

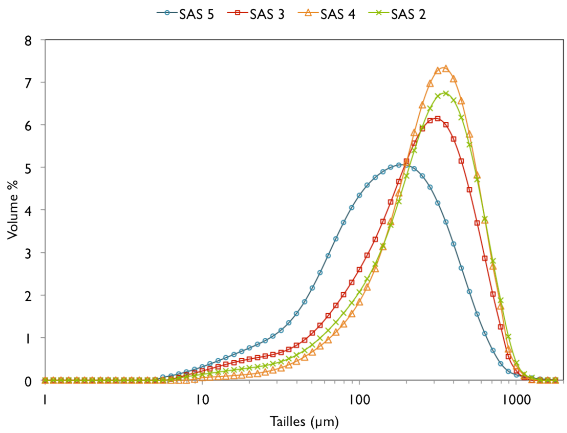


Figure III-24. Distributions de tailles des poudres SAS pour l'étude de l'influence de la pression de précipitation Pp.

3.1.2. Influence de la composition en CO_2 du milieu, ajustée par les débits d'alimentation

Il a été rapporté que les variations des débits de CO_2 et de solution ont une influence sur les tailles de particules, mais aussi sur le polymorphisme[93,152,153]. De plus, comme les équilibres de cocristallisation sont sensibles aux propriétés du solvant de recristallisation[70,77], la composition globale en CO_2 du mélange a une influence sur la formation des interactions entre le S-NPX et la NCTA.

Pour cette étude, les débits de CO_2 et d'injection de la solution sont ajustés afin d'obtenir des compositions de CO_2 globales comprises entre 75 et 98%mol. En-dessous de 75%mol, on a vu en introduction de ce chapitre que les droites de dilution ne croisent pas les concentrations de saturation de S-NPX et de NCTA, la sursaturation ne peut être atteinte, donc la précipitation est thermodynamiquement impossible. Pour ce qui est de la limite haute de la proportion de CO_2, le débit minimal d'injection de la solution est de 2 mL/min. Le débit maximal de CO_2 admissible est limité par la capacité de chauffage de la vanne de micro-laminage placée en sortie de réacteur qui se refroidit considérablement sous la détente brutale du CO_2. Le débit de CO_2 est donc limité à 56 g/min, ce qui, avec une solution injectée à 2 mL/min, correspond à un mélange CO_2-solution de 98%mol de CO_2 au maximum. Le tableau III-13 détaille les paramètres de chaque expérience ainsi que les résultats obtenus, et le tableau III-14 précise les caractéristiques hydrodynamiques de chaque expérience : le Reynolds du CO_2 dans le corps du réacteur, le Reynolds d'injection, le temps de séjour calculé dans l'hypothèse d'un réacteur piston, et la durée d'injection de la solution.

La vitesse du CO_2 dans le réacteur ainsi que la vitesse d'injection de la solution sont précisées dans le tableau III-13. Pour le CO_2, si les variations de débits semblent importantes (de 7 à 56 g/min) elles n'induisent pas de changement profond dans le régime du réacteur en raison de son grand diamètre : les vitesses varient de 0.1 mm/s à 1 mm/s, les nombres de Reynolds de 58 à 490, d'où un écoulement toujours de type piston. Pour la solution, et en raison du faible diamètre du capillaire d'injection, les vitesses en sortie du capillaire varient sensiblement avec le débit imposé, de 1.2 à 4.5 m/s. Néanmoins, en terme de régime d'injection et de mécanisme de rupture de jet, on est sur une gamme où le mélange entre le CO_2 et la solution a effectivement lieu. Si l'on se base sur les résultats des simulations effectuées par Erriguible et al.[88],

l'augmentation de la vitesse d'injection tend à accroître légèrement la longueur de la zone qui reste riche en solvant, i.e. la zone de sursaturation se déplace légèrement en aval du point d'injection. La vitesse de la solution, une fois injectée, diminue très rapidement pour atteindre celle du CO_2 à une distance de l'ordre de 3 cm du point d'injection. Globalement, dans la gamme des variations imposées ici, il est raisonnable de penser que l'hydrodynamique du mélange entre la phase injectée et le CO_2 ne varie pas beaucoup, ni même celle de l'ensemble du réacteur.

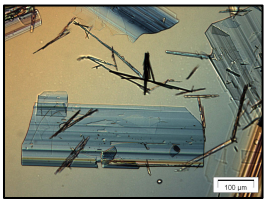
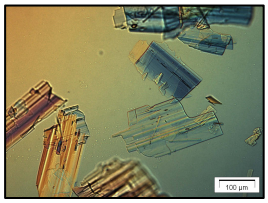
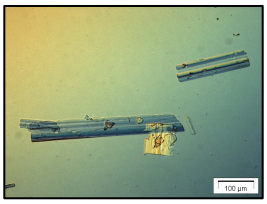
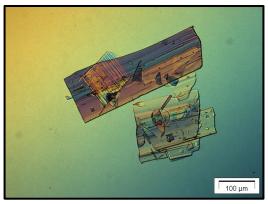
Tableau III-13. Étude sur l'influence de la proportion globale en CO_2 dans le SAS. C°S-NPX= 32mg/mL et C°NCTA=8mg/mL. Température de 37 ± 1°C et pression de 10.2 ± 0.2 MPa pendant la précipitation. Volume de solution injecté = 29 ± 4 mL.

Expérience	ICO_2 (g/min)	vCO_2 (mm/s)	Isol (mL/min)	v sol (m/s)	xCO_2 (%mol)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
SAS 33	12	0.2	6	4.1	75%	63%	S-NPX_2:NCTA	-	97.7%
SAS 15	21	0.4	6	3.8	86%	70%	S-NPX_2:NCTA	-	100%
SAS 16	7	0.1	2	1.2	86%	65%	S-NPX_2:NCTA	-	94.4%
SAS 17	52	0.9	13	8.8	86%	60%	S-NPX_2:NCTA	-	100%
SAS 14	10	0.2	2	1.2	91%	66%	S-NPX_2:NCTA	-	100%
SAS 4	56	0.9	7	4.5	93%	63%	S-NPX_2:NCTA	-	98.5%
SAS 12	17	0.3	2	1.2	93%	67%	S-NPX_2:NCTA	-	100%
SAS 10&13	54 ± 2	0.9 ± 0.1	2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	98% ± 1%	55% ± 2%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	8.0%-25.0%

Tableau III-14. Grandeurs caractéristiques des expériences SAS présentées dans le tableau III-13. ts = temps de séjour, ti = temps ou durée d'injection de la solution. Volume de solution injecté = 29 ± 4 mL.

Expérience	xCO_2 (%mol)	Reynolds CO_2	Reynolds d'injection	ts (min)	ti (min)
SAS 33	75%	101	1945	19	4
SAS 15	86%	182	1800	11	5
SAS 16	86%	58	575	33	15
SAS 17	86%	454	4147	4	2
SAS 14	91%	90	546	23	16
SAS 4	93%	490	2111	4	5
SAS 12	93%	152	591	14	14
SAS 10&13	98% ± 1%	468	586	4	16

Pour les expériences menées entre 75% et 93%mol de CO_2, les particules formées sont de grandes paillettes brillantes dont la morphologie en plaquette est associée aux cocristaux (figure III-25). La croissance des particules ne semble pas être affectée par les conditions de débits ou la proportion de CO_2, puisque les distributions granulométriques restent centrées autour de 300-400 µm (figure III-26).

SAS 33	SAS 15	SAS 14	SAS 12

Figure III-25. Clichés de microscopie optique des poudres produites par SAS. Barre d'échelle à 100 µm.

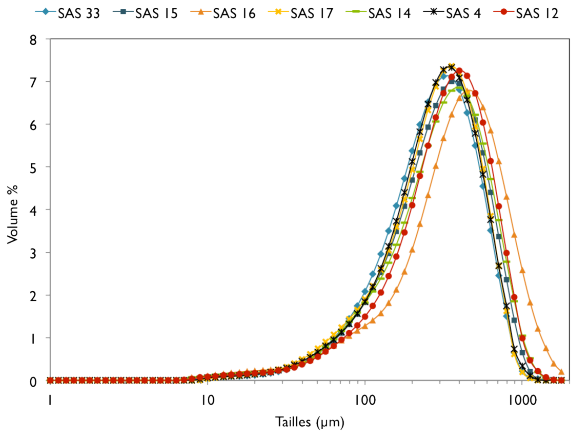
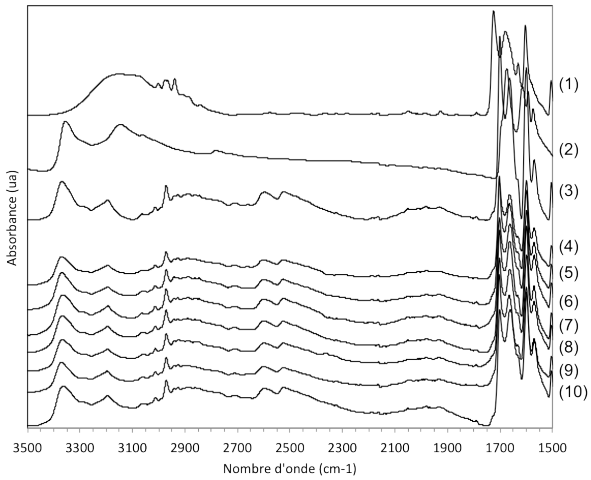


Figure III-26. Distributions de tailles des poudres SAS produites avec xCO_2 compris entre 75% et 93%mol.

La spectroscopie ATR-FTIR confirme la présence de cocristaux dans la poudre (figure III-27). La quantification par HPLC permet de préciser que les poudres sont composées à 98.7% ± 2.1% en masse de cocristaux. De petites quantités d'homocristaux de S-NPX sont calculées d'après l'analyse HPLC mais elles sont trop faibles pour apparaître sur les spectres ATR-FTIR.



(1) S-NPX seul
(2) NCTA I seule
(3) S-NPX$_2$:NCTA
(4) SAS 33
(5) SAS 15
(6) SAS 16
(7) SAS 17
(8) SAS 14
(9) SAS 4
(10) SAS 12

Figure III-27. Spectres ATR-FTIR des SAS effectués avec xCO_2 compris entre 75 et 93%mol, et comparaison avec les espèces seules.

Les rendements de précipitation sont de l'ordre de 63-70%. En prenant en compte les légères variations des paramètres du procédé lors de l'injection de la solution, la collecte des cristaux ainsi que les erreurs de quantification, on peut dire que ces différences de rendement et de proportions de cocristaux dans la poudre ne sont pas significatives.

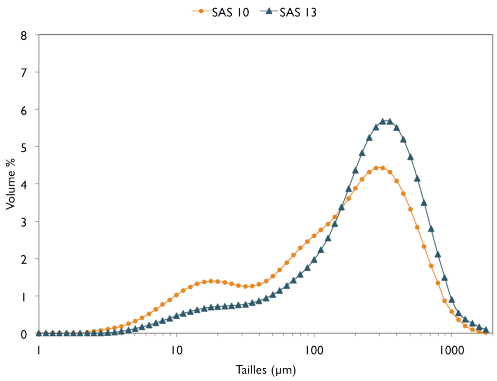
Ainsi, globalement, les variations des débits qui ont modifié la composition globale entre 73 et 94% de CO_2 n'ont pas eu d'influence notable, ni sur les formes cristallines produites (cocristaux présents à plus de 98% dans les poudres), ni sur la distribution granulométrique des particules, ni sur la quantité produite. Plus précisément, augmenter le débit de solution de 7 à 13 mL/min quand le débit de CO_2 est à 54 g/min (SAS 4 à SAS 17) ou augmenter le débit de CO_2 de 7 à 17 g/min quand le débit de solution est à 2 mL/min (SAS 16, 14, 12) n'a pas d'incidence sur le résultat de la cristallisation. De même, modifier simultanément les débits en maintenant un rapport de vitesses constant de l'ordre de 10 000 et donc une composition constante de 86% mol en CO_2 (SAS 15, 16, 17) est sans effet. Ces résultats semblent donc cohérents avec l'analyse initiale proposée plus tôt, à savoir qu'il n'y a pas de variations sensibles dans l'hydrodynamique du réacteur et du mélangeage.

Deux essais ont été également conduits avec une proportion de 98%mol en CO_2, richesse maximale obtenue par un débit CO_2 le plus fort associé au débit de solution le plus lent. En terme de cinétique de cristallisation, lorsque la proportion du mélange est plus riche en antisolvant, on peut s'attendre à des niveaux de sursaturation plus élevés, ce qui, en favorisant la nucléation primaire, doit conduire à des populations de plus petites tailles.

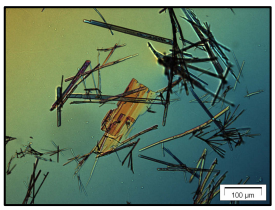
Les résultats obtenus sont très différents des SAS précédents. Les poudres forment des agrégats similaires à des petites boules de coton au lieu des paillettes brillantes et expansés des SAS précédents. Deux types de morphologies sont distinguées au microscope (figure III-28) : quelques plaquettes de type cocristal S-NPX_2:NCTA, ainsi que de très nombreuses petites aiguilles plates correspondant aux homocristaux de S-NPX. Les distributions granulométriques (figure III-28) reflètent la présence de ces 2 morphologies. On distingue en effet au moins 2 modes, et même 3 modes dans la distribution du SAS 10. Ceux-ci sont centrés sur 15, 100 et 300 µm, ce qui correspond aux dimensions des aiguilles de S-NPX, ainsi qu'à celles des plaquettes de cocristaux. Les analyses par infrarouge (non montrées) confirment la

coexistence dans les poudres du cocristal S-NPX_2:NCTA (double bande à 2526 cm^{-1} et large bande à 1982 cm^{-1}) et de S-NPX seul (épaulement du ν(C=O) à 1723 cm^{-1} et pic à 2940 cm^{-1}). Tout comme la quantification par HPLC de la teneur en NPX et NCTA des poudres, qui met en évidence un excès de S-NPX par rapport à la stoechiométrie 2:1.

Néanmoins, la valeur de cet excès diffère notablement (tableau III-13), alors que les deux essais SAS 10 et SAS 13 sont censés être faits dans les mêmes conditions ! Même si le rendement est similaire à 2% près, la teneur en cocristaux des poudres est de 8 ou 25%. Les deux résultats traduisent toutefois une précipitation massive du S-NPX seul au détriment de sa cocristallisation avec le NCTA, ce qui est très différent des résultats précédents obtenus à compositions moins riches en CO_2.



Distributions de tailles des SAS 10 et 13



Cliché de microscopie optique du SAS 10. Barre d'échelle à 100 µm.

Figure III-28. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec xCO_2 à 98%mol de CO_2.

Ce point obtenu au plus fort débit de CO_2 (54 g/min) associé au débit lent de la solution (2 mL/min) est donc un point singulier qui conduit à une apparition massive d'homocristaux S-NPX dans la poudre. Sans remettre en cause les hypothèses d'une hydrodynamique peu modifiée du mélangeage ou du réacteur, il est important de considérer qualitativement ce qui différencie les essais du point de vue de deux temps caractéristiques qui sont :

- le temps de séjour dans le réacteur « ts » (calculé sur la base de la vitesse du CO_2, avec l'hypothèse d'un réacteur piston) ;
- la durée d'injection de la solution « ti ».

Ces temps caractéristiques sont listés dans le tableau III-14. Les SAS 10&13 sont les seuls essais pour lesquel le temps d'injection (16 min) est largement supérieur au temps de séjour (4 min). Dans les autres essais, les temps d'injection sont égaux ou inférieurs au temps de séjour, c'est-à-dire que tout le volume de la solution peut s'être accumulé dans le réacteur pendant l'injection. Pour les SAS 10&13 en revanche, le faible volume de solution qui est injecté lentement est évacué rapidement, laissant un environnement local autour et plus en aval du point d'injection moins riche en solvant que dans les autres conditions. D'une façon simplifiée, on pourrait alors représenter ce qui se passe en terme d'accumulation par un schéma du réacteur où le volume injecté par unité de temps est représenté par une bande plus ou moins épaisse et sa vitesse de déplacement sous l'influence du débit de CO_2 par une distance inter-bande plus ou moins grande selon la vitesse du CO_2 (figure III-29).

Cette « moindre richesse » en solvant du réacteur à faible débit (SAS 10&13) et à plus fort débit d'injection (SAS 4 par exemple) a été confortée par deux simulations réalisées par A. Erriguible (I2M/TREFLE). Même si l'injecteur mesure 1 mm de diamètre au lieu de 180 µm (temps de calculs moins longs), la différence des vitesses d'injection de la solution correspond à celle entre les essais SAS 17 et SAS 10&13. Ces résultats permettent de connaître le comportement hydrodynamique sur l'ensemble du réacteur, et font apparaître des recirculations de fluides (figure III-30).

Ainsi, à débit d'injection rapide, la solution s'accumule dans le réacteur et conduit à une composition locale bien plus riche en solvant que celle donnée par le rapport des débits (figure III-30, droite). Cette composition locale plus riche peut correspondre aux zones de composition dans le diagramme de solubilité où les deux espèces S-NPX et NCTA peuvent cocristalliser. Inversement, à faible débit d'injection, le réacteur n'est pas aussi riche en solvant, la composition locale peut correspondre aux zones où le ratio de solubilité entre S-NPX et NCTA n'est plus de 2, voire à celle où la NCTA est plus soluble que le S-NPX, donnant alors la possibilité au S-NPX de précipiter seul (figure III-30, gauche). Ces aspects seront discutés plus loin au moyen de diagrammes ternaires.

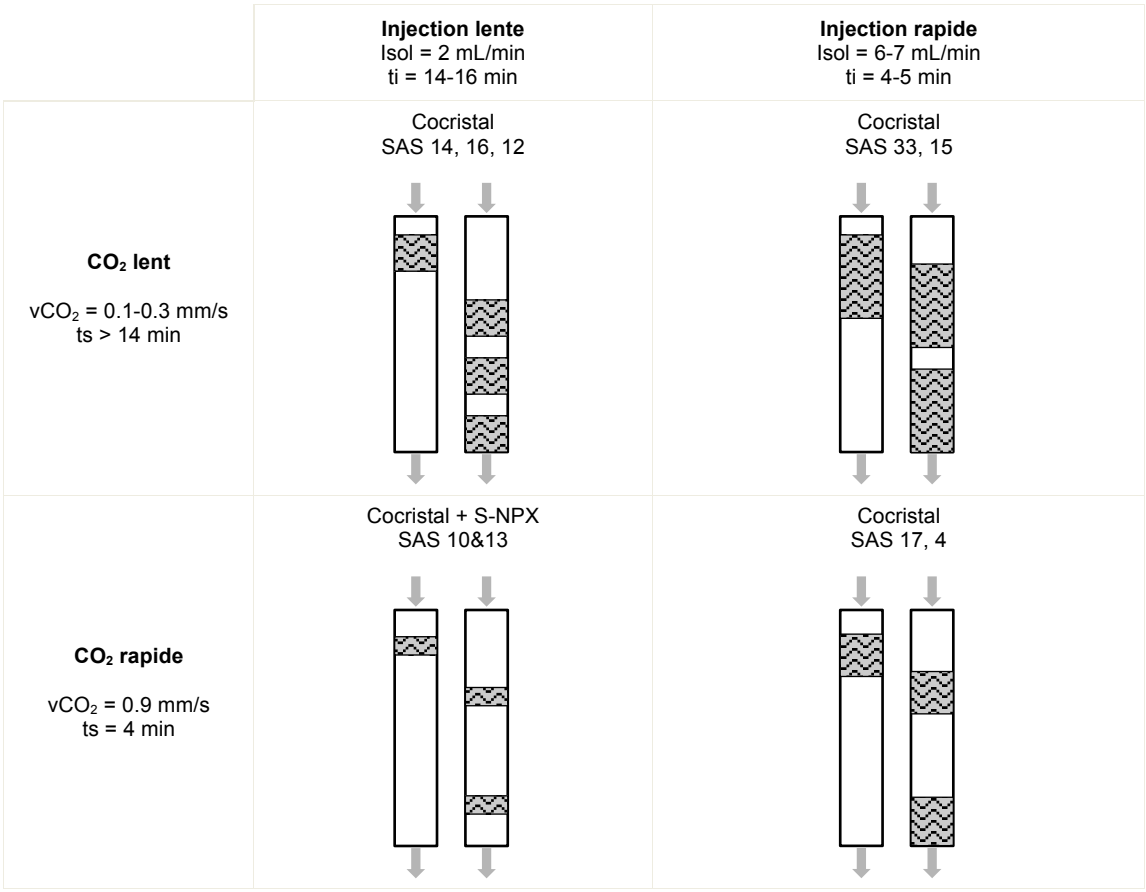


Figure III-29. Schéma représentatif du déplacement de la solution injectée dans le réacteur en fonction de ICO_2 et Isol.

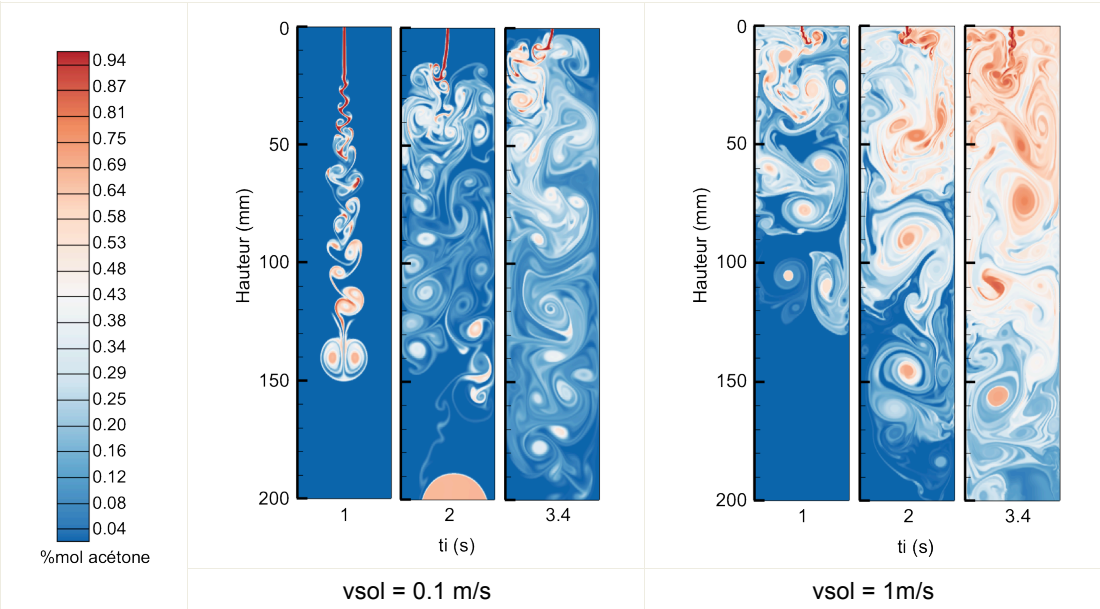


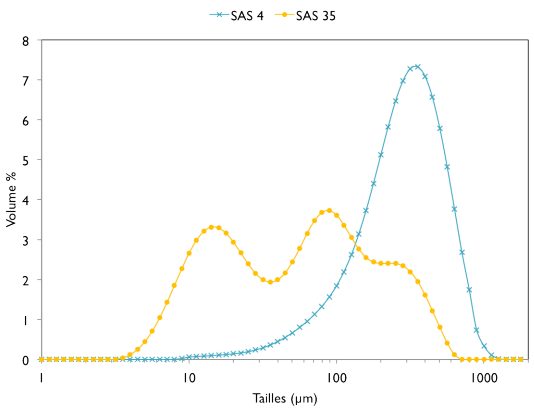
Figure III-30. Simulation de l'injection d'acétone en 2D dans un flux de CO_2 à ti = 1, 2 et 3.4 s après le début de l'injection de la solution. Conditions : diamètre interne du réacteur = 40 mm, longueur du réacteur = 200 mm, diamètre du capillaire = 1 mm. vCO_2 = 1 mm/s. L'échelle des couleurs correspond à la fraction molaire en acétone. Simulations réalisées par A. Erriguible.

Un autre essai vient corroborer cette relation entre un environnement moins riche en solvant et l'apparition d'homocristaux de S-NPX. Le SAS 35 est en effet réalisé en injectant uniquement 7 mL de solution au lieu des 29 ± 4 mL injectés dans les essais précédents, les autres conditions opératoires étant analogues à celles du SAS 4 (tableau III-15).

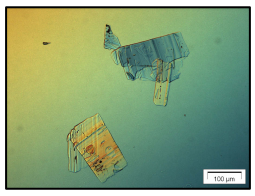
Tableau III-15. Étude sur l'influence du volume de solution injecté dans le SAS. C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL. ICO_2 = 54 ± 3 g/min, vCO_2 = 0.9 mm/s, Isol = 7 mL/min, vsol = 4.6 ± 0.2 m/s, xCO_2 = 93 ± 1%mol. Température de 37 ± 1°C et pression de 10.2 ± 0.1 MPa pendant la précipitation.

Expérience	Volume solution (mL)	ts (min)	ti (min)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
SAS 4	34	4	5	63%	S-NPX_2:NCTA	-	98.5%
SAS 35	7		1	25%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	0.8%

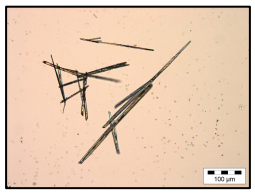
La poudre obtenue dans cet essai est essentiellement constituée d'homocristaux de S-NPX avec très peu de cocristaux (figure III-31). La distribution granulométrique reflète les hétérogénéités de tailles des aiguilles de S-NPX, avec des populations centrées sur 15, 80 et 300 µm. Le rendement de précipitation a fortement diminué, puisqu'il est de 25% au lieu de 63%. En terme de mécanisme, on peut admettre que les 7 mL de solution, injectés en 1 min, se sont dispersés dans le réacteur mais n'ont pas été évacués puisque le temps de séjour imposé par la vitesse de CO_2 est de 5 min. L'environnement local s'est donc trouvé bien plus riche en CO_2 (similaire aux SAS10&13) que lorsque l'injection de la solution se poursuit (cas du SAS 4). La conséquence est une précipitation du S-NPX seul, également associée à un rendement plus faible, comme pour les SAS 10&13.



Distributions de tailles des SAS 4 et 35



SAS 4 avec V = 34 mL



SAS 35 avec V = 7 mL

Figure III-31. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec différents volumes de solution injectés. Barre d'échelle 100 µm.

Dans la continuité de cet objectif de modifier l'hydrodynamique du mélange CO_2-solution, le diamètre interne du réacteur a ensuite été modifié. On garde à l'esprit que les grandeurs macroscopiques utilisées sont réductrices en terme d'informations locales (temps caractéristiques, rapport des vitesses, composition globale en CO_2), surtout au regard des champs de compositions révélés par les simulations (figure III-30). Cependant, il n'existe pas d'outils pour appréhender les effets des paramètres pour un système visiblement aussi sensible que S-NPX:NCTA recristallisé par le SAS.

3.1.3. Influence de la géométrie du réacteur SAS

En modifiant les dimensions de la chambre de précipitation du réacteur SAS, on souhaite modifier des caractéristiques déterminantes pour la cristallisation par CO_2 antisolvant. Le temps de séjour du mélange solution-CO_2 dans le réacteur est en effet diminué avec un réacteur plus court ou plus étroit. Le temps laissé au système pour évoluer est ainsi plus court, ce qui peut avoir une influence sur la croissance des particules. L'évacuation plus ou moins efficace du volume de solvant injecté va impacter également la composition moyenne locale du mélange CO_2-solution dans tout le corps du réacteur, créant des effets sur la nature des espèces qui cristallisent mais aussi sur la nucléation et la croissance des particules.

3.1.3.1. Influence de la hauteur de la chambre de précipitation à 93 %mol de CO_2

Pour une condition de 93%mol de CO_2 qui s'est révélée favorable à la cocristallisation du S-NPX et de la NCTA lors des tests précédents (SAS 4), nous avons réduit la hauteur de la chambre de précipitation d'un facteur 2 en utilisant un autre réacteur de même section (figure III-32). Le temps de séjour diminue ainsi de 5 à 3 min dans les conditions de débits utilisés de 53 g/min (tableau III-16).

Si les mêmes cocristaux sont produits, l'utilisation du réacteur plus court a deux conséquences : le rendement de précipitation est sensiblement plus faible et la précipitation d'homocristaux de S-NPX est massive, c'est-à-dire que seulement le tiers de la poudre produite est constituée de cocristaux de S-NPX_2:NCTA. Le mélange à 93%mol de CO_2, qui permet de produire 100% de cocristaux avec un temps de séjour de 5 min, semble ici favoriser la précipitation du S-NPX en tant qu'homocristaux plutôt

qu'en association avec la NCTA lorsque le temps de séjour est plus court. Dans la représentation qualitative de la figure III-29, SAS 4 et SAS 36 sont du même ordre de grandeur, on aurait pu s'attendre à une quantité de cocristaux nettement plus grande. Il est possible que d'autres phénomènes entrent en jeu dans la fabrication du cocristal, notamment des aspects de contrôle cinétique ou d'équilibre entre les espèces. Pourrait-on imaginer par exemple que le S-NPX nuclée en premier puis agglomère des nucléi de NCTA lorsque du temps ou un espace supplémentaire est laissé au système pour évoluer vers la formation en cocristal ? De plus, l'augmentation du rendement lorsqu'un espace supplémentaire est disponible (SAS 4) signifie qu'une plus grande quantité de matière précipite, donc que des évènements supplémentaires de précipitation ont lieu.

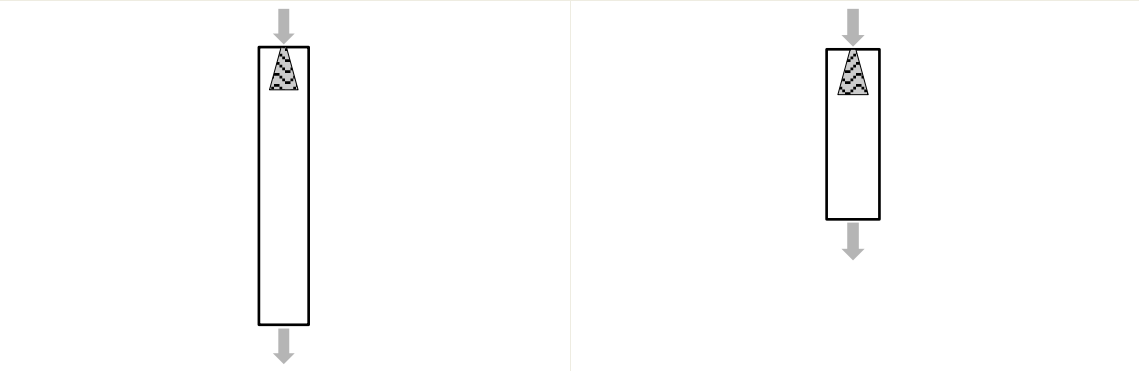


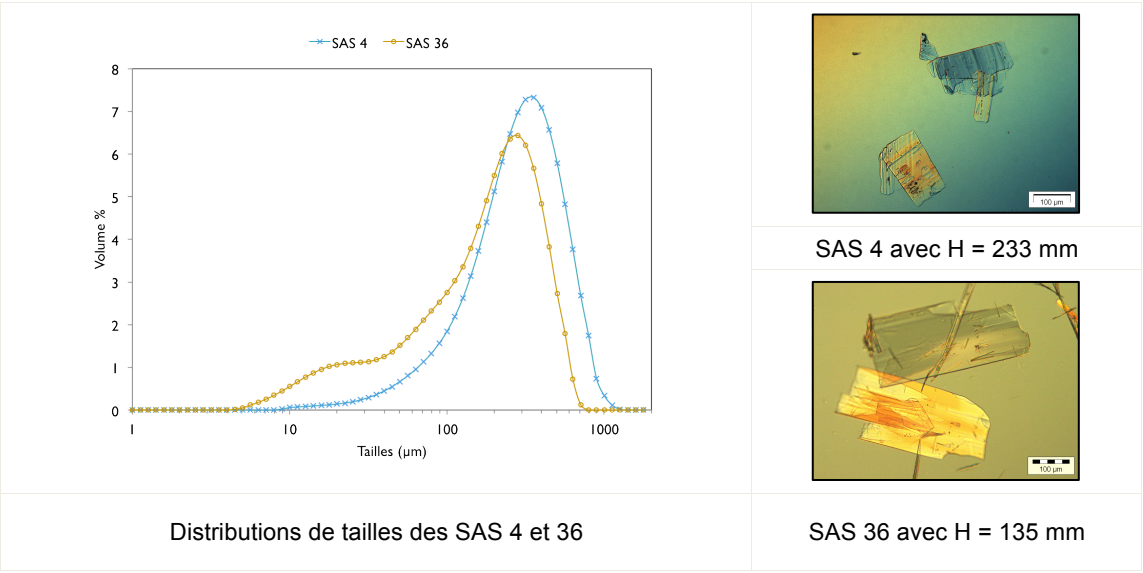
Figure III-32. Représentation schématique des chambres de précipitation utilisées pour les SAS 4 et 36. Échelle 1/5.

Tableau III-16. Étude sur l'influence de la hauteur du réacteur SAS sur la cocristallisation. C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL. ICO_2 = 55 ± 2 g/min et Isol = 7 mL/min, vCO_2 = 0.9 mm/s, vsol = 4.3 ± 0.2 m/s, xCO_2 = 93%mol. Température de 36 ± 1°C et pression de 10.2 ± 0.1 MPa pendant la précipitation. H = hauteur du réacteur.

Expérience	H (mm)	Volume solution (mL)	ts (min)	ti (min)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
SAS 4	233	34	4	5	63%	S-NPX_2:NCTA	-	98.5%
SAS 36	135	23	3	4	48%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	37.1%

Les distributions de tailles des deux poudres sont très proches, bien que celle du SAS 36 soit multimodale du fait de la présence des aiguilles de S-NPX (figure III-33). Les tailles des plaquettes associées aux cocristaux sont toujours centrées autour de 300 µm. Des particules de mêmes tailles associées à une quantité de poudre plus

importante quand on passe d'un réacteur de 135 à 233 mm laisse penser que c'est la nucléation qui est affectée plutôt que la croissance, avec une conséquence importante : il y aurait de la nucléation sur l'ensemble du volume de réacteur et pas seulement dans la zone de mélange. La nature des phases créées laisse également penser que cela s'accompagne aussi d'un impact sur les équilibres de cocristallisation.



Distributions de tailles des SAS 4 et 36

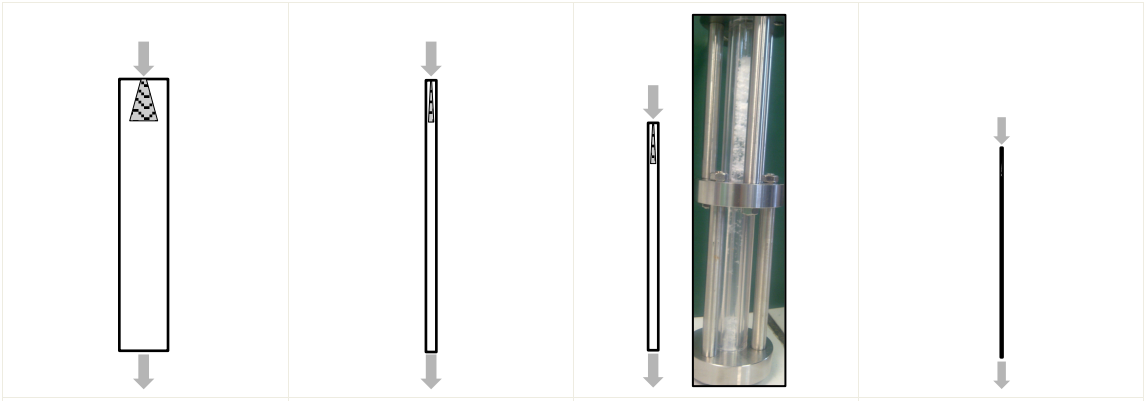
SAS 4 avec H = 233 mm

SAS 36 avec H = 135 mm

Figure III-33. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec différentes hauteurs de réacteur. Barre d'échelle 100 µm.

3.1.3.2. Influence du diamètre de la chambre de précipitation

La modification du diamètre du réacteur a été décidée afin de diminuer sensiblement le temps de séjour dans le réacteur grâce à l'augmentation de la vitesse du CO_2. Des essais sont effectués avec une chambre de précipitation d'un diamètre de 10 mm, c'est-à-dire environ 4 fois plus étroite que celle du grand réacteur (figure III-34). Deux compositions moyennes ont été sélectionnées, l'une à 85 ± 4%mol en CO_2, favorable à la précipitation d'une poudre pure en cocristaux, l'autre à 98 ± 1%mol, plutôt défavorable à la cocristallisation d'après les essais effectués précédemment (tableaux III-13 et III-14). Deux essais supplémentaires ont aussi été réalisés dans un réacteur en saphir complètement transparent, qui permet de visualiser les phénomènes in-situ (figure III-34). Enfin, des essais réalisés sur un réacteur capillaire de type microfluidique de 1.58 mm de diamètre interne ont clôturé l'étude de l'influence de la géométrie du réacteur SAS (figure III-34).



Hauteur H 233 mm Diamètre d 42 mm Volume V 323 mL Capillaire 180 µm	Hauteur H 233 mm Diamètre d 10 mm Volume V 18 mL Capillaire 180 µm	Hauteur H 200 mm Diamètre d 10 mm Volume V 16 mL Capillaire 180 µm	Hauteur H 180 mm Diamètre d 1.58 mm Volume V 0.34 mL Capillaire 250 µm

Figure III-34. Représentation schématique des chambres de précipitation utilisées. Échelle 1/5.

Le tableau III-17 synthétise les conditions opératoires et les résultats de caractérisation des poudres et le tableau III-18 précise les grandeurs caractéristiques.

3.1.3.2.1. Réacteurs de diamètre interne d = 10 mm

Précipitation à 85 ± 4 %mol de CO_2

La diminution du diamètre du réacteur de 42 à 10 mm n'influe pas sur la pureté de la poudre, puisque celle-ci est toujours composée uniquement de cocristaux S-NPX_2:NCTA. Par contre, le rendement de précipitation est nettement plus faible, 17% au lieu 70%. Pour une durée d'injection de plusieurs minutes, la diminution notable du temps de résidence qui passe de 11 min à moins de 1 min n'a donc pas d'influence significative sur les phases créées, mais génère cependant nettement moins de particules. En positionnant ce point SAS 40 dans le diagramme qualitatif de la figure III-29, on voit que ce résultat est cohérent avec les SAS à injection rapide de la solution (SAS 15, 33, 4 et 17). Ces essais ont tous donné des cocristaux, que la vitesse du CO_2 soit de 0.1-0.4 mm/s (SAS 15, SAS 33), de 1 mm/s (SAS 4, SAS 17) ou de 5.8 mm/s comme dans ce SAS 40. Ainsi, à vitesse d'injection constante et de l'ordre de 4 à 9 m/s, la vitesse du CO_2 a peu d'importance, et on peut considérer que l'on a toujours une certaine accumulation d'acétone dans le réacteur.

Tableau III-17. Étude sur l'influence de la géométrie du réacteur SAS. C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL. Température de 35 ± 2°C et pression de 10.0 ± 0.4 MPa pendant la précipitation. d = diamètre interne du réacteur. NQ = non quantifié.

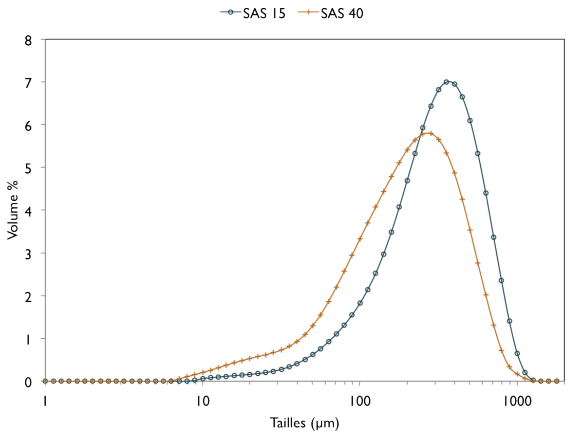
Expérience	d (mm)	ICO_2 (g/min)	vCO_2 (mm/s)	Isol (mL/min)	vsol (m/s)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
85 ± 4 %mol CO_2									
SAS 15	42	20 ± 1	0.4	6	3.9	70%	S-NPX_2:NCTA	-	100%
SAS 40	10		5.8			17%	S-NPX_2:NCTA	-	100%
milliSAS 4&5	1.58	4	46.5	1.3±0.4	0.4 ± 0.1	NQ	S-NPX_2:NCTA ou S-NPX		NQ
92 ± 1 %mol CO_2									
SAS 4	42	56	0.9	6 ± 1	4.2 ± 0.4	63%	S-NPX_2:NCTA	-	98.5%
Saphir 1	10	43	12.9			42.2%	-	S-NPX	NQ
Saphir 2	10	6	1.8	1	0.7	32.9%	-	S-NPX	NQ
98 ± 1 %mol CO_2									
SAS 10&13	42	51 ± 2	0.9 ± 0.1	2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	55% ± 2%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	8.0%-25.0%
SAS 39	10		14.9			43%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	52.4%
milliSAS 6	1.58	5	60.5	0.2	0.1	NQ	S-NPX_2:NCTA	-	NQ

Tableau III-18. Grandeurs caractéristiques des expériences présentées dans le tableau III-17.

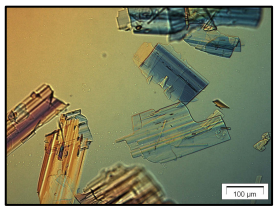
Expérience	d (mm)	Reynolds CO_2	Reynolds d'injection	ts (min)	ti (min)	Volume solution (mL)
85 ± 4 %mol CO_2						
SAS 15	42	182	1800	11	5	29
SAS 40	10	2989	1863	0.7	2	11
milliSAS 4&5	1.58	907	280	0.06	4.3 ± 0.4	5 ± 1
92 ± 1 %mol CO_2						
SAS 4	42	490	2111	5	5	34
Saphir 1	10	1588	1863	0.3	2	10
Saphir 2	10	217	310	2	12	10
98 ± 1 %mol CO_2						
SAS 10&13	42	468	586	4	16	30
SAS 39	10	7738	621	0.3	5	21
milliSAS 6	1.58	1179	45	0.05	9	2

Les cristaux produits dans le SAS 40 sont identiques à ceux du SAS 15, en fines plaquettes (figure III-35). Les tailles des particules sont quant à elles légèrement diminuées avec le diamètre interne de réacteur à 10 mm, puisque le pic majoritaire de la distribution est centré sur 250 µm, alors que la distribution du SAS 15 est centrée sur 350 µm. Le faible rendement de précipitation, qui traduit la moins grande quantité de particules formées, associé à une taille légèrement plus faible, indique que l'on a

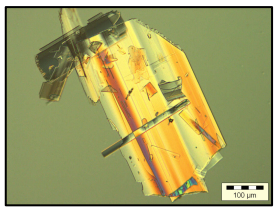
formé nettement moins de nucléi (qui croissent toujours à la même vitesse). On aurait donc localement une richesse en acétone qui nuit à la sursaturation du milieu.



Distributions de tailles des SAS 15 et 40



SAS 15 avec d = 42 mm



SAS 40 avec d = 10 mm

Figure III-35. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec différents diamètres internes de réacteur à 85 ± 4%mol de CO_2. Barre d'échelle 100 µm.

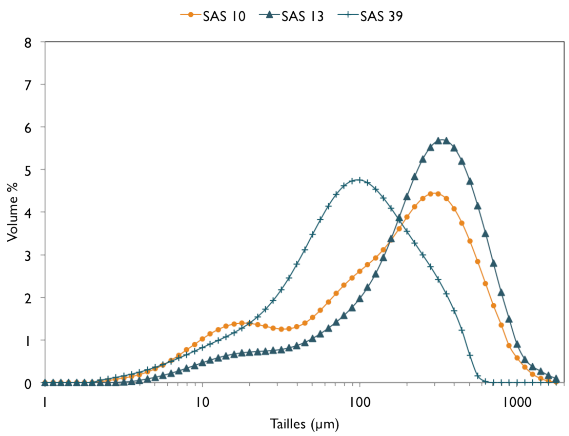
Ces résultats confirment le fait que la proportion de 85 ± 4%mol de CO_2 permet de cocristalliser entièrement le S-NPX avec la NCTA et d'éviter sa précipitation massive en homocristaux.

Précipitation à 98 %mol de CO_2

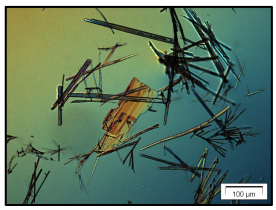
Le temps de résidence est maintenant réduit de 4 min à 0.3 min (soit 16 s) et le ratio des vitesses solution/CO_2 est divisé par 15, i.e. la solution est injectée à une vitesse seulement 88 fois supérieure à celle du CO_2, contre 1370 fois dans le grand réacteur. Avec une injection à 2 mL /min, on envoie donc un petit volume par unité de temps qui se trouve très rapidement évacué (figure III-29). La même tendance globale est observée dans les deux réacteurs : la précipitation massive d'homocristaux de S-NPX au détriment de la formation de cocristaux S-NPX_2:NCTA. Cependant le SAS 39 génère une plus grande proportion de cocristaux puisqu'ils représentent plus de 50% en masse de la poudre contre 8% et 25% pour les SAS 10&13.

On peut aussi noter une diminution significative des tailles de particules produites (figure III-36). L'analyse granulométrique montre que le mode principal de la distribution du SAS 39, bien que large, est centré sur 100 µm, alors que les distributions des SAS 10&13 sont centrées sur 300 µm. Il semble donc qu'une vitesse

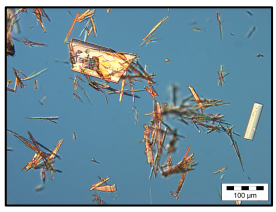
plus importante du CO_2 et donc un temps de séjour dans le réacteur plus court limite significativement la croissance des plaquettes de cocristaux. Il est important de noter que ce sont les seules conditions pour lesquelles le régime d'écoulement du CO_2 est turbulent avec un nombre de Reynolds supérieur à 7000.



Distributions de tailles des SAS 10&13 et 39



SAS 10 avec d = 42 mm



SAS 39 avec d = 10 mm

Figure III-36. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec différents diamètres internes de réacteur à 98%mol de CO_2. Barre d'échelle 100µm.

Réacteur transparent et précipitation à 92 ± 1%mol de CO_2

Afin de mieux observer la zone d'injection de la solution et le reste du réacteur, deux tests sont effectués dans une chambre de précipitation en saphir, entièrement transparente, avec un diamètre interne de 10 mm (figure III-34). Une première recristallisation est menée avec les mêmes débits d'alimentation que dans le SAS 4 (et qui a produit des cocristaux purs), et une autre est faite avec des débits plus lents (tableau III-17).

Bien que les conditions de débits aient induit la formation de grandes plaquettes de cocristaux dans le SAS 4, le test Saphir 1 ne produit que du S-NPX sous la forme de petites aiguilles d'environ 50 µm de longueur (figure III-37). Si les débits imposés sont équivalents, la vitesse du CO_2 dans le réacteur ne l'est pas puisqu'elle est multipliée par 14 par rapport au SAS 4. Avec un débit d'injection rapide de 6 mL/min dans ces deux essais SAS 4 et Saphir 1, on introduit par unité de temps un grand volume de solution, qui est plus rapidement transporté dans le réacteur de 10 mm que dans celui de 42 mm. On se retrouve dans une configuration analogue à celle des SAS 10&13, plutôt propice à l'apparition de cristaux de S-NPX, mais sur des échelles de temps plus courtes. Néanmoins, si on confronte maintenant ce résultat à

celui de l'essai SAS 40, aussi réalisé avec un réacteur de 10 mm, avec un débit d'injection de 6 mL/min et un débit de CO_2 de 20 g/min au lieu de 43 g/min (0.7 min de temps de séjour au lieu de 0.3 min), les résultats sont surprenants puisqu'il suffirait d'une variation de la vitesse de CO_2 de 6 à 13 mm/s pour basculer de 100% de cocristaux (SAS 40) à 100% S-NPX (Saphir 1).

SAS 4	Saphir 1	Saphir 2

Figure III-37. Clichés de microscopie optique des SAS à 92 ± 1%mol de CO_2. Barre d'échelle 100 µm.

L'expérience Saphir 2 est effectuée avec des débits de CO_2 et de solution beaucoup plus lents que dans le Saphir 1, et permet d'obtenir une vitesse du CO_2 du même ordre de grandeur dans le tube saphir et dans le grand réacteur lors du SAS 4 (respectivement 1.8 et 0.9 mm/s, temps de séjour de 2 et 5 min). Le temps de séjour dans l'expérience Saphir 2 correspond à une durée 6 fois plus longue que lors du test Saphir 1. La poudre formée est composée uniquement de S-NPX, sans qu'aucun cocristal ne soit détecté, et les aiguilles de S-NPX sont maintenant de plus de 500 µm de longueur (figure III-37). Il n'y a donc pas d'effet particulier de l'injection et du temps de séjour sur la phase formée dans ce réacteur, mais un effet seulement sur la taille des particules générées.

Le réacteur en saphir, de par sa transparence, permet de visualiser ce qui se passe pendant les essais. La séquence de plans filmés lors de l'injection de la solution (figures III-38 et III-39) permet de comprendre comment la formation de particules de S-NPX 10 fois plus longues dans le Saphir 2 que lors dans le Saphir 1 est possible.

Lors de l'injection de la solution du test Saphir 1, un nuage blanc laiteux de nucléation se forme dans la partie haute du tube en saphir, sur plusieurs centimètres de long (figure III-38). Ce nuage débute non pas directement à la sortie du capillaire mais à une certaine distance de son extrémité. De par l'injection rapide de la solution, le jet est pulsé, de sorte que la solution est injectée par intermittence. Des cristaux s'amassent par endroit sur la paroi du réacteur. Durant toute la durée de la séquence (1 min) et plus largement de l'injection de solution, chaque pulsation du jet est

accompagnée de la formation d'un nuage blanc de nucléation, et les cristaux formés s'accumulent au fur et à mesure sur les parois du réacteur.

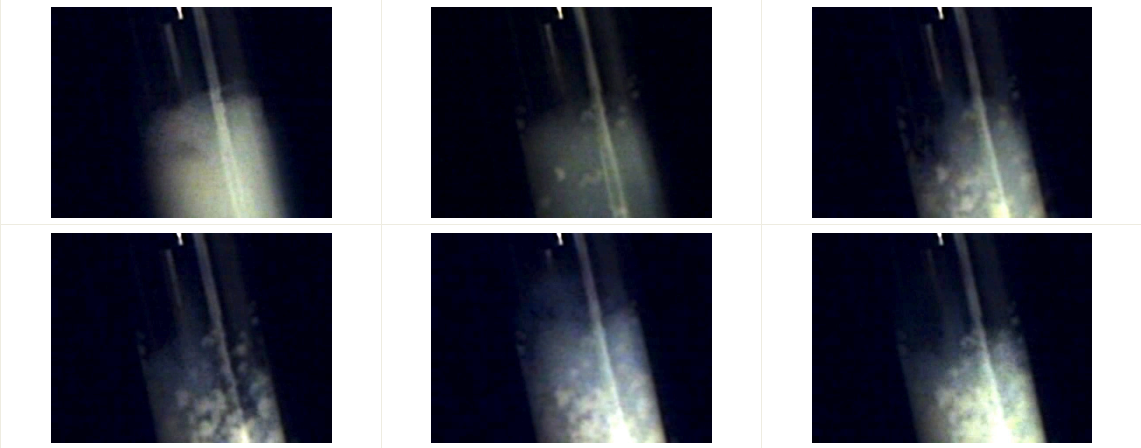


Figure III-38. Séquence de plans de l'injection de la solution, test Saphir 1. Les images sont prélevées au début de l'injection de la solution sur une durée totale de 1 min, l'injection complète de la solution s'étalant sur 2 min. L'extrémité du capillaire visible en haut de l'image mesure environ 3 mm de long.

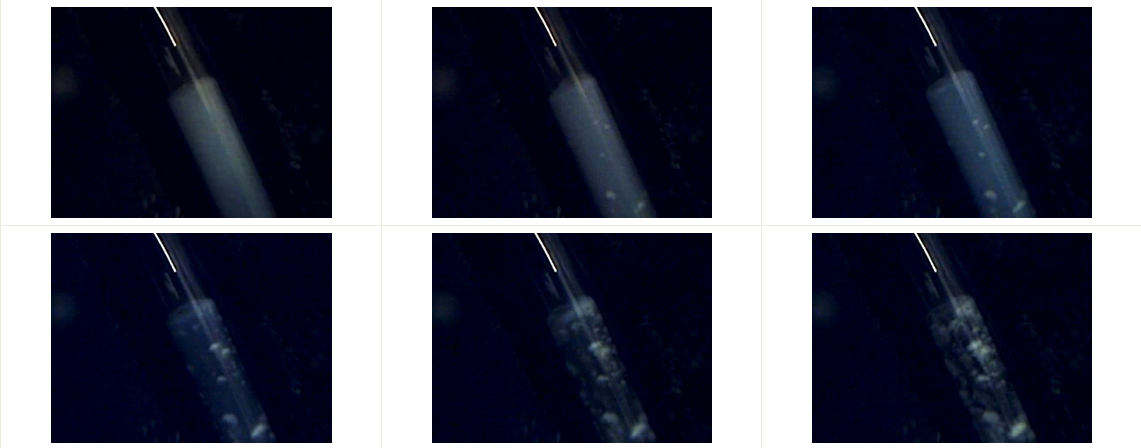


Figure III-39. Séquence de plans de l'injection de la solution, test Saphir 2. Les images sont prélevées au début de l'injection de la solution sur une durée totale de 1min, l'injection complète de la solution s'étalant sur 12 min. L'extrémité du capillaire visible en haut de l'image mesure environ 10 mm de long.

Avec les conditions du test Saphir 2, les vitesses de la solution et du CO_2 sont 6 à 7 fois plus lentes que lors du Saphir 1. Le début de l'injection de la solution est similaire dans les deux expériences, puisqu'on observe la formation du nuage de nucléation à une certaine distance de la sortie du capillaire et qui s'étale sur plusieurs centimètres de long dans le réacteur (figure III-39). Après quelques secondes, le nuage s'éclaircit et on voit apparaître des agrégats de cristaux sur les parois. Le nuage finit par se dissiper complètement alors que l'injection de la solution a toujours lieu. Les cristaux sur les parois grandissent et forment des amas de plus en plus denses. La solution injectée alimente ainsi la croissance des particules déjà présentes dans le

réacteur. La disparition du nuage ne signifie pas nécessairement qu'il n'y a plus de nucléation, mais plutôt qu'elle est moins intense qu'au début de l'injection, où le réacteur était uniquement plein de CO_2. Après un certain volume injecté, on peut penser que la composition dans le réacteur devient stable, la nucléation à la sortie du jet est moins intense et les particules amassées sur les parois servent de germes pour la croissance des cristaux. Les cristaux ont donc eu le temps de croitre au-delà des 50 µm obtenus pour les particules du test Saphir 1, pour lequel la vitesse du CO_2 a imposé un renouvellement plus rapide du contenu du réacteur à l'origine d'une nucléation plus intense, plus longtemps.

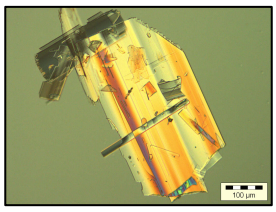
3.1.3.2.2. Réacteur milliSAS

Le capillaire de 1.58 mm utilisé comme réacteur milliSAS (figure III-34, tableaux III-17 et III-18) permet d'atteindre des vitesses de CO_2 de plus de 46.5 mm/s, ce qui représente de 50 à 150 fois les vitesses utilisées dans le réacteur de 42 mm de diamètre, et 3 à 10 fois les vitesses dans les réacteurs de 10 mm. Le régime d'écoulement du CO_2 dans le tube milliSAS est toujours laminaire, puisque le débit de CO_2 a été diminué pour des raisons pratiques. Les grandes vitesses de flux évitent l'accumulation de solution et donc favorise un réacteur localement plus homogène.

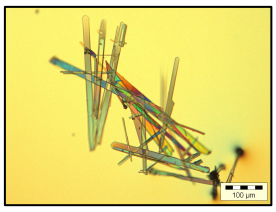
En théorie, un tel réacteur devrait privilégier un mélange rapide du CO_2 et de la solution, qui, dans les bonnes conditions, provoquerait la formation des cristaux. La vitesse du CO_2 dans le réacteur est telle que les particules formées seraient aussitôt évacuées, limitant ainsi leur croissance. Cependant, la mise en pratique a montré que la vitesse de croissance des composés utilisés ici est telle que les cristaux grandissent et s'accumulent dans le tube, atteignant des dimensions telles que les particules obstruent plus ou moins complétement le tube. Les conditions de débits du CO_2 et de la solution sont donc plus ou moins bien contrôlées au cours de l'expérience. Les tests milliSAS 4 et 5 sont menés avec une proportion plutôt riche en solution (autour de 84 ± 4%mol de CO_2), et le milliSAS 6 avec une quantité plus importante de CO_2 (autour de 98%mol).

Les expériences milliSAS sont peu reproductibles, puisque les milliSAS 4 et 5 donnent soit des longues aiguilles de S-NPX, soit des grandes plaquettes de cocristaux S-NPX_2:NCTA (figure III-40). Cette absence de répétabilité peut s'expliquer,

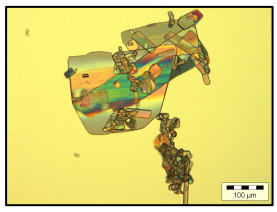
outre par le fait des variations des flux dans le capillaire, par le fait que le système de collecteur de particules est à l'extérieur du réacteur de cristallisation (Chapitre II) et peut subir une accumulation de solvant propice à la croissance des particules qui y sont retenues. L'intérêt de ces essais réside plutôt dans le fait qu'ils prouvent que la nucléation et la croissance des composants du système S-NPX:NCTA sont extrêmement rapides, puisqu'en moins de 4 s (temps de séjour dans le capillaire) des particules de plus de 100 µm sont formées.



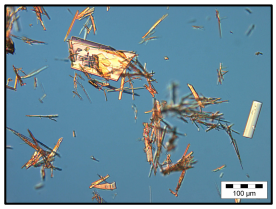
SAS 40. S-NPX$_2$:NCTA



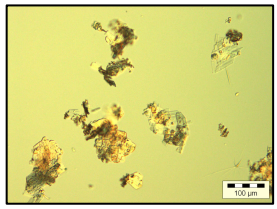
milliSAS 4. S-NPX



milliSAS 5. S-NPX$_2$:NCTA



SAS 39. Mélange S-NPX$_2$:NCTA et S-NPX



milliSAS 6. S-NPX$_2$:NCTA

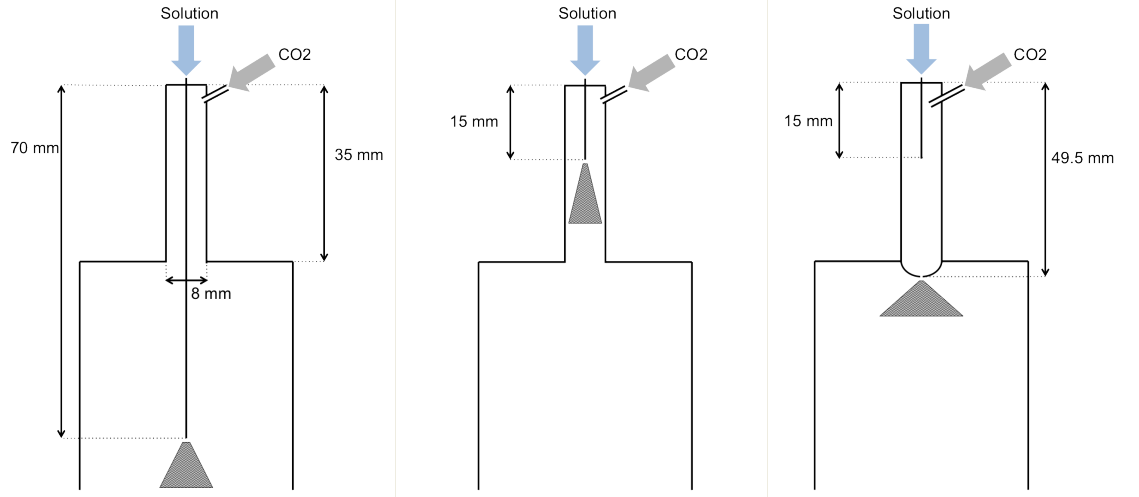
Figure III-40. Clichés de microscopie optique des poudres produites par milliSAS et comparaison avec les poudres produites avec le SAS à 10 mm de diamètre. Barre d'échelle 100 µm.

Dans les essais précédents, nous avons modifié les dimensions du réacteur et les débits d'alimentation, sans pour autant affecter sensiblement la zone de mélange entre le solvant et le CO_2. Nous nous penchons maintenant sur cette zone, déterminante pour l'établissement de la sursaturation.

3.1.4. Influence du dispositif d'injection de la solution

Jusqu'ici l'injection a été assurée par un capillaire de 180 µm de diamètre de 70 mm de long dont l'extrémité est dans le réacteur, déporté par rapport au point d'entrée du CO_2. La modification de dispositif d'injection peut permettre un pré-mélange CO_2-solution avant l'envoi dans le réacteur, et peut ainsi impacter la cinétique de cristallisation et la nature de la phase cristallisée. Les modifications sont de deux types (figure III-41) :

- utilisation d'un capillaire plus court, dont la sortie est alors plus proche de celle de l'admission du CO_2 que précédemment,
- utilisation d'une buse de pulvérisation creuse Lechler qui s'insère après la zone de mélange et qui envoie l'ensemble CO_2-solution dans le réacteur par un passage de 150 µm, d'où un pré-mélange confiné dans un volume plus étroit (2.5 mL).



Capillaire 180 µm long	Capillaire 180 µm court	Capillaire 180 µm court et buse Lechler 150 µm

Figure III-41. Représentation schématique des dispositifs d'injection utilisés.

Les caractéristiques des expériences sont données dans les tableaux III-19 et III-20. Un test est réalisé avec la buse Lechler dans des conditions favorables à la cocristallisation (composition à 93%). Les autres tests sont effectués dans des conditions défavorables (composition globale supérieure à 97% ± 1%mol de CO_2).

Pour ce qui est du capillaire court, le SAS 21 produit une poudre constituée à 91.3% de cocristaux S-NPX_2:NCTA, contre 8.0%-25.0% lors des SAS équivalent effectués avec un capillaire plus long. Le rendement de précipitation semble légèrement meilleur, quoique du même ordre de grandeur. Les cocristaux formés ressemblent aux plaquettes observées dans les autres expériences, et ont des dimensions similaires, autour de 300 µm de longueur (figure III-42). Comme observé précédemment, les distributions granulométriques sont plutôt monodisperses pour une poudre riche en cocristaux.

Tableau III-19. Étude sur l'influence du dispositif d'injection de la solution dans le SAS. C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL. Température de 35 ± 2°C et pression de 10.0 ± 0.4 MPa pendant la précipitation. Injection = dispositif d'injection ; Long = capillaire de 70 mm de long ; Court =capillaire de 15 mm de long (voir figure III-41).

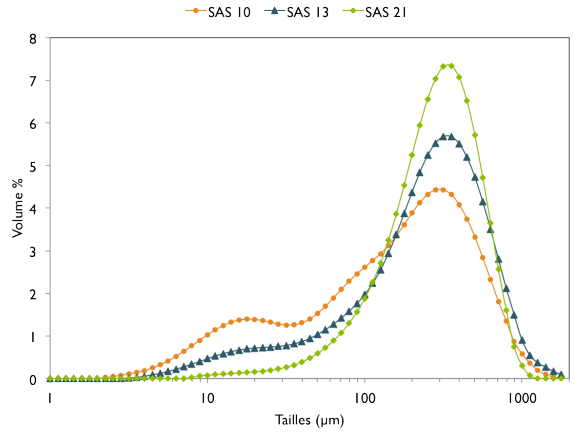
Expérience	Injection	lCO_2 (g/min)	vCO_2 (mm/s)	lsol (mL/min)	vsol (m/s)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
93%mol CO_2									
SAS 4	Long	54 ± 2	0.9	6 ± 1	5.1 ± 0.9	63%	S-NPX_2:NCTA	-	98.5%
SAS 23	Buse					41%	S-NPX_2:NCTA	-	100%
97 ± 1%mol CO_2									
SAS 10&13	Long	54 ± 2	0.9 ± 0.1	2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	55% ± 2%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	8.0%-25.0%
SAS 21	Court			3	2.0	64%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	91.3%
SAS 22	Buse			3	2.8	27%	S-NPX_2:NCTA	-	100%

Tableau III-20. Grandeurs caractéristiques des expériences présentées dans le tableau III-19.

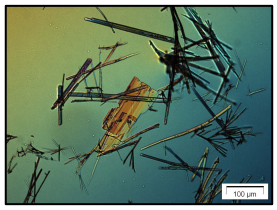
Expérience	Injection	Reynolds CO_2	Reynolds d'injection	ts (min)	ti (min)	Volume solution (mL)
93%mol CO_2						
SAS 4	Long	475	2008	5	5	34
SAS 23	Buse			0.03*	5	28
97 ± 1%mol CO_2						
SAS 10&13	Long	468	586	4	16	30
SAS 21	Court		966		11	33
SAS 22	Buse		1341	0.03*	7	21

*Temps de séjour dans la zone de mélange de la buse de 2.5 mL.

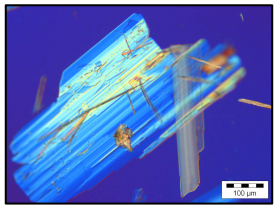
Pour ce qui est de l'utilisation de la buse, rappelons que celle-ci est positionnée juste après le capillaire court d'injection. La solution et le CO_2 sont donc pré-mélangés dans le volume de la buse, et le tout est envoyé à travers un orifice de 150 µm dans le réacteur. Cet orifice constitue donc l'unique passage pour le mélange solution-CO_2 pour entrer dans le réacteur. Deux proportions en CO_2 du mélange sont testées : à 93%mol et à 97%mol de CO_2 (tableau III-19). Lors de l'injection de la solution, on observe une surpression entre la buse et le réacteur. En fin de protocole, la buse est remplie de cristaux blancs, ce qui signifie qu'une cristallisation a démarré dans la buse de mélange.



Distributions de tailles des SAS 10, 13 et 21



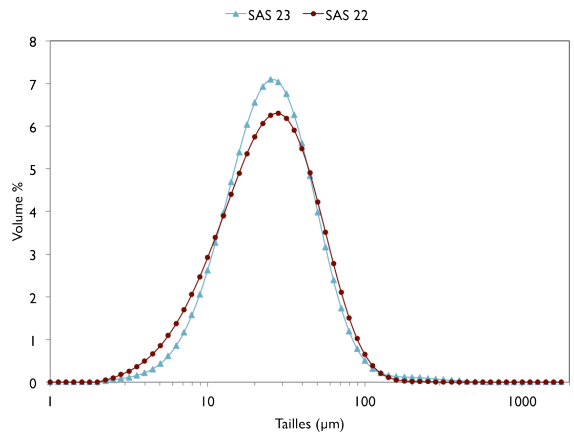
SAS 10. Capillaire long



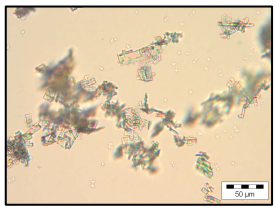
SAS 21. Capillaire court

Figure III-42. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec différentes longueurs de capillaire d'injection à 97 ± 1%mol de CO_2. Barre d'échelle 100 µm.

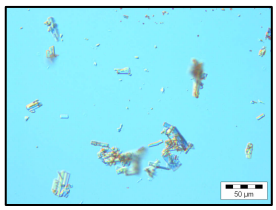
Ce mécanisme a visiblement permis la cocristallisation complète du S-NPX avec la NCTA plutôt que sa précipitation seul, puisque les deux conditions appliquées ont permis de générer des poudres pures en cocristaux S-NPX_2:NCTA. Ces conditions de pré-mélange ont également généré des poudres bien plus fines qu'auparavant, caractérisées par des distributions monomodales centrées sur 25 µm (figure III-43). Les plaquettes de cocristaux sont donc plus de 100 fois plus petites que celles produites avec le capillaire d'injection long (SAS 4).



Distributions de tailles des SAS 23 et 22



SAS 23. Buse à 93%mol de CO_2.



SAS 22. Buse à 97%mol de CO_2.

Figure III-43. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec une buse de pulvérisation. Barre d'échelle 50 µm.

L'utilisation d'une buse de pulvérisation permet donc à la fois de promouvoir la cocristallisation des espèces, et de limiter la croissance des particules grâce à l'atomisation du mélange CO_2-solution (probablement déjà sursaturé dans la buse) dans le réacteur composé à 100% de CO_2. Cependant, l'utilisation d'un tel dispositif est nettement plus difficile à mettre en œuvre et moins robuste que l'injection à travers un capillaire, puisque le début de précipitation de particules dans la buse provoque des surpressions, voire une obstruction de l'orifice qui impose l'arrêt complet du protocole. Il est difficile d'imaginer une production à grande échelle avec ce dispositif et avec les conditions testées ici.

3.1.5. Conclusion sur l'influence des paramètres procédé étudiés

Dans cette partie, nous avons modifié les conditions opératoires du SAS sans toucher à la composition de la solution injectée, sur l'idée que, d'après la littérature, les vitesses d'alimentations et/ou les proportions CO_2-solvant sont susceptibles de modifier les dimensions et la forme cristalline des produits formés. Le tableau III-21 résume les effets observés lors de ces expériences.

Même si la fabrication du cocristal S-NPX_2:NCTA s'est avérée possible dans la plupart des conditions appliquées, les raisons de la précipitation de poudres mixtes comprenant les cocristaux ainsi que des homocristaux de S-NPX ne sont pas évidentes. Il semble cependant que la précipitation est influencée par la composition globale du mélange CO_2-solution. Ceci est illustré en considérant les SAS 40 et 39 ou les SAS 15 et 10&13, menés à 86%mol de CO_2 (SAS 40 et 15) ou à 98%mol de CO_2 (SAS 39 et 10&13). La précipitation dans un milieu relativement riche en solvant, i.e. 84-86%mol de CO_2, permet au S-NPX de cocristalliser avec la NCTA et de générer une poudre uniquement composée de cocristaux. En revanche, dans un milieu très riche en CO_2, i.e. à 98%mol de CO_2, le S-NPX ne semble pas capable « d'accrocher » la NCTA et précipite seul. Le rôle bénéfique d'un dispositif d'injection qui pré-mélange le CO_2 et la solution est également prouvé puisque l'on a pu significativement augmenter la proportion de cocristaux dans la poudre.

Si l'on doit analyser des tendances au cas par cas, il est nettement plus difficile d'avoir une explication rationnelle sur l'ensemble des essais. Même en comparant les temps de séjour plus ou moins grands et les temps d'injection, tous les facteurs semblent interdépendants. Analyser tous les comportements par des grandeurs

macroscopiques alors que le mélangeage entre la solution et le CO_2 ambiant ne sont pas homogènes au sein du réacteur est donc difficile.

En terme de dimensions des particules, la présence aux côtés des cocristaux d'homocristaux de S-NPX qui précipitent sous forme d'aiguilles génère des populations plurimodales. Néanmoins on peut constater que les différentes conditions de débits ou de géométrie de réacteur n'ont globalement pas d'influence sur la morphologie ou les dimensions des fines plaquettes de cocristaux, qui restent centrées autour de 300-400 µm avec une large dispersité. Pour réduire les tailles, il est nécessaire de changer de dispositif d'injection, pour permettre un pré-mélangeage de la solution et du CO_2 sur un petit volume. Cependant le risque de bouchage lié à l'utilisation de cette buse est fortement limitant.

Tableau III-21. Résumé des effets observés des paramètres liés au procédé SAS, pour l'injection d'une solution avec C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL.

Paramètres étudiés		**Influence sur la cocristallisation**	**Influence sur la taille des particules**
Pression de précipitation à 94%mol de CO_2		Précipitation d'homocristaux de S-NPX (seulement 80% de cocristaux dans les poudres) pour toutes les pressions testées, excepté à 10 MPa (98.5% de cocristaux)	Tailles centrées sur 300 µm pour les pressions au dessus de 7.6 MPa
			À 7.6 MPa, distribution granulométrique centrée sur 200 µm
Influence de la composition en CO_2 du milieu, ajustée par les débits d'alimentation		Poudres pures en cocristaux générées avec une proportion comprise entre 75 et 93%mol À 98%mol, précipitation massive et non répétable quantitativement d'homocristaux de S-NPX, au détriment de la formation de cocristaux Précipitation de S-NPX à 93%mol de CO_2 pour volume de solution injecté de 7mL, pas de cocristaux	Pas d'influence sur les tailles des particules formées, de cocristaux ou de S-NPX Distributions entre 10 et 1000 µm Aiguilles de S-NPX peuvent atteindre plus de 300 µm de longueur
Géométrie du réacteur	**Hauteur à 93%mol de CO_2**	Précipitation d'homocristaux de S-NPX avec réacteur court Rendement de précipitation plus faible avec réacteur court	Pas d'influence notable
	Diamètre interne à 85 ± 4 %mol de CO_2	Pas d'influence de la vitesse sur la cocristallisation. Mauvais rendement avec le réacteur étroit. Essais milliSAS pas répétables	Réduction très limitée des tailles : centre de la distribution passe de 350 à 250 µm
	Diamètre interne à 92 ± 1 %mol de CO_2	Influence des vitesses des flux sur le comportement dans le réacteur transparent (nuages blancs de nucléation) Cocristallisation très sensible aux vitesses des flux ?	Forte dépendance de la longueur des aiguilles de S-NPX : 50 µm avec fortes vitesses de flux vs plus de 500 µm avec vitesses faibles
	Diamètre interne à 98 ± 1 %mol de CO_2	Précipitation massive de S-NPX. Cocristaux en plus grandes quantités dans le réacteur plus étroit Rendements de précipitation similaires	Tailles diminuées de 300 à 100 µm avec le réacteur plus étroit
Dispositif d'injection	**Longueur du capillaire**	Proportion de cocristaux dans la poudre plus importante avec un capillaire court et un mélange avec le CO_2 plus confiné	Pas d'influence notable
	Buse de pulvérisation à 93 et à 97%mol de CO_2	Génération de poudre pure en cocristaux quelque soit le mélange CO_2-solution	Plaquettes en-dessous de 100 µm, distributions granulométriques centrées sur 25 µm.

3.2. Influence des paramètres liés à la préparation de la solution

Après avoir modifié les conditions opératoires liées au procédé, on s'intéresse maintenant à l'effet des concentrations et du ratio molaire entre le S-NPX et la NCTA de la solution initiale, dans l'objectif de modifier la cinétique de cristallisation via la sursaturation.

On regarde d'abord l'influence de la concentration de la solution, connue pour affecter la taille des particules produites[94,157] et qui peut aussi être déterminante pour la formation de cocristaux avec ou sans homocristaux. On se penche ensuite sur la modification des proportions de S-NPX et NCTA dans la solution d'acétone en ajoutant de la NCTA de façon à s'éloigner du ratio molaire 2:1 gardé constant jusqu'ici.

3.2.1. Influence de la concentration de la solution

3.2.1.1. Précipitation à 94 ± 1 %mol de CO_2

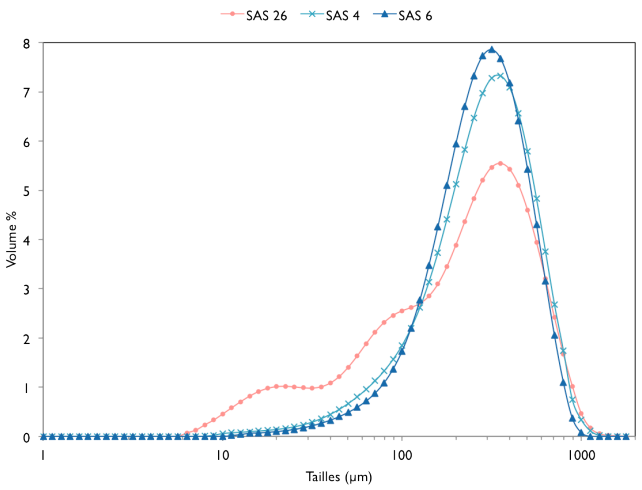
Le tableau III-22 présente les résultats. Un premier commentaire concerne le SAS 18, mené avec une solution diluée. La quantité produite étant de l'ordre de quelques mg, on ne détecte que des cocristaux, mais il est possible qu'on ne puisse pas repérer le S-NPX. Cet essai ne sera donc pas commenté davantage.

Tableau III-22. Étude sur l'influence de la concentration dans le SAS à 94 ± 1%mol de CO_2. Volume de solution injecté = 31 ± 2 mL. ICO_2 = 53 ± 3 g/min, vCO_2 = 0.9 mm/s. Isol = 6 mL/min, vsol = 4.0 ± 0.3 m/s. Température de 37 ± 1°C et pression de 10.1 ± 0.2 MPa pendant la précipitation.

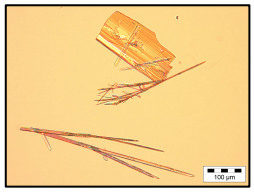
Expérience	C° S-NPX/NCTA (mg/mL)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
SAS 18	10/3	1.7%	S-NPX_2:NCTA	-	NQ
SAS 8&26	20/5	40% ± 9%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	50.9% ± 13.2%
SAS 4	32/8	63%	S-NPX_2:NCTA	-	98.5%
SAS 6	40/10	66%	S-NPX_2:NCTA	-	94.5%

Lorsqu'on augmente la concentration de la solution de 20/5 à 40/10 mg/mL, on favorise la fabrication de cocristaux et ce avec un meilleur rendement. Autrement dit, diluer d'un facteur 2 la solution par rapport aux essais discutés précédemment provoque la coprécipitation de S-NPX puisque les poudres des SAS 8&26 sont composées seulement à 50% par des cocristaux S-NPX_2:NCTA. Entre les SAS 4 et 6, les différences de pureté en cocristaux ne sont pas significatives.

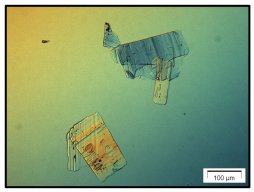
Les morphologies et les granulométries des poudres (figure III-44) reflètent l'apparition de cristaux de S-NPX. Le SAS 26, riche en S-NPX, contient effectivement les aiguilles caractéristiques, dont les dimensions induisent l'apparition de populations spécifiques autour de 20 et 80 µm. Les cocristaux en plaquettes des SAS 4 et 6 sont similaires, cependant des aiguilles de S-NPX sont aussi visibles en microcopie optique sur le SAS 6.



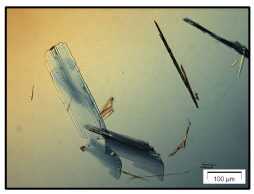
Distributions de tailles des SAS 26, 4 et 6



SAS 26



SAS 4



SAS 6

Figure III-44. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres produites par SAS à 94 ± 1%mol de CO_2 à partir de solutions de différentes concentrations initiales. Barre d'échelle à 100 µm.

3.2.1.2. Précipitation à 98 %mol de CO_2

Les résultats des expériences sont présentés dans le tableau III-23. Comme précédemment, la solution très diluée ne permet pas une précipitation abondante, d'où l'incertitude sur la présence ou non d'homocristaux de S-NPX dans la poudre.

Par ailleurs, on se retrouve à nouveau confronté ici à ce manque de répétabilité dans la teneur en cocristaux quand le point de composition est dans une zone très riche en CO_2. En effet, les SAS 27&30 sont encore moins bons que les SAS 10&13, puisqu'on a obtenu une poudre soit pure en cocristaux, soit pure en S-NPX ! Dès lors,

il est difficile de déduire une tendance sur l'impact de la concentration de la solution sur la phase cristalline générée. Les problèmes liés à la répétabilité des expériences seront discutés plus loin.

Tableau III-23. Étude sur l'influence de la concentration dans le SAS à 98%mol de CO_2. Volume de solution injecté = 27 ± 4 mL. ICO_2 = 52 ± 3 g/min, vCO_2 = 0.9 mm/s. Isol = 2 mL/min, vsol = 1.3 ± 0.1 m/s. Température de 35 ± 1°C et pression de 10.2 ± 0.2 MPa pendant la précipitation.

Expérience	C° S-NPX/NCTA (mg/mL)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
SAS 19	10/3	5%	S-NPX$_2$:NCTA	-	NQ
SAS 31	15/4	15%	S-NPX$_2$:NCTA	S-NPX	17.2%
SAS 11	20/5	49%	S-NPX$_2$:NCTA	S-NPX	97.5%
SAS 10&13	32/9	55% ± 2%	S-NPX$_2$:NCTA	S-NPX	8.0%-25.0%
SAS 27&30	40/10	62% ± 5%	S-NPX$_2$:NCTA	S-NPX	3.7%-85.9%

Les distributions granulométriques témoignent des différences de répétabilité, puisque toutes les distributions sont multimodales du fait de la présence des aiguilles d'homocristaux de S-NPX (figure III-45). À l'exception du SAS 30, qui présente un seul mode centré sur 300 µm (grande quantité de cocristaux en plaquettes). Les plus grandes tailles de cette poudre sont néanmoins plus faibles que dans les autres SAS puisqu'en-dessous de 1 mm.

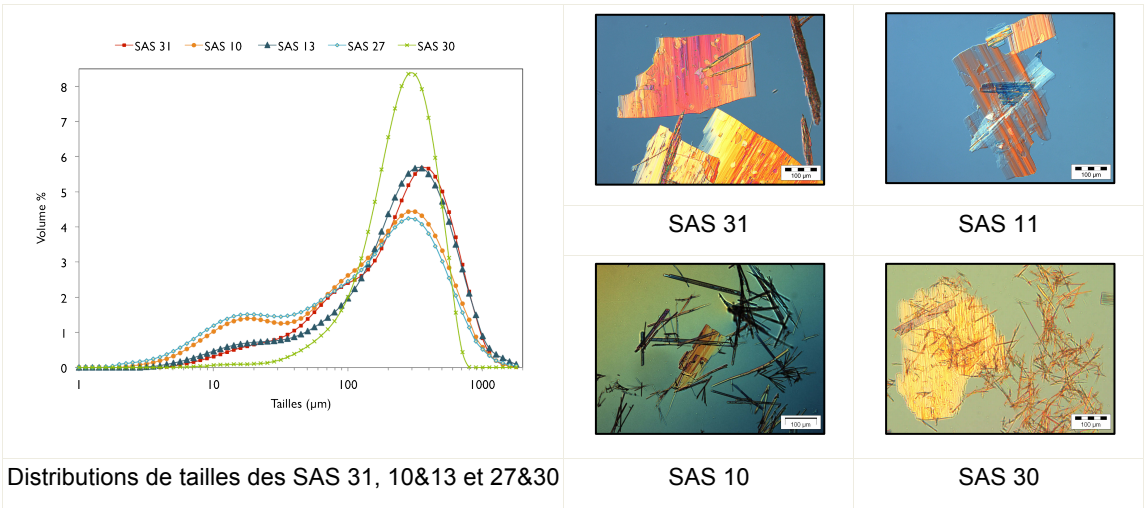
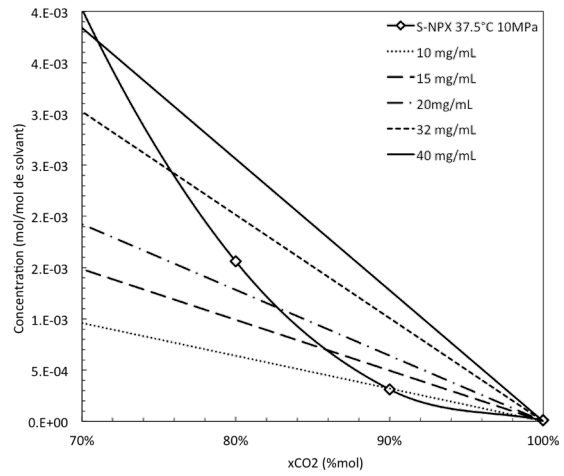


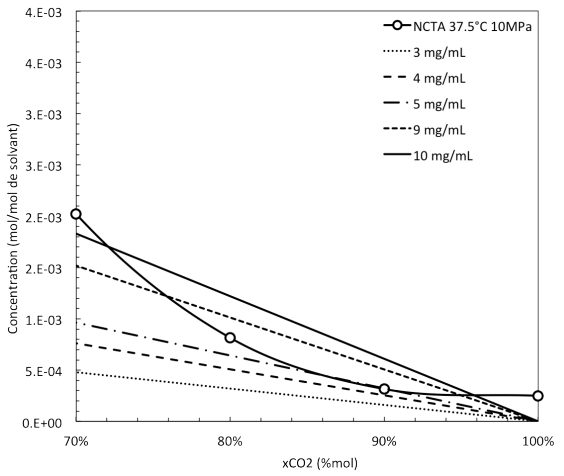
Figure III-45. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres produites par SAS à 98%mol de CO_2 à partir de solutions de différentes concentrations initiales. Barre d'échelle 100 µm.

La concentration initiale de la solution est censée impacter directement la cinétique de cristallisation via la sursaturation. Dans le cas de la cocristallisation, elle peut aussi influencer la phase cristalline formée. Afin de mieux comprendre pourquoi,

nous reportons sur les données de solubilité établies par Revelli et al.[142], les courbes de dilution des solutions utilisées pour ces différents essais (figure III-46).



Courbes de saturation et de dilution pour le S-NPX



Courbes de saturation et de dilution pour la NCTA

Figure III-46. Courbes de saturation du mélange {S-NPX+NCTA} au ratio molaire 2:1 dissout dans l'acétone, à 37.5°C et 10 MPa, en fonction de la proportion de CO_2. Les droites représentent les droites de dilution pour chaque concentration. Les courbes de saturation (droites continues avec symboles) sont tirées de Revelli et al.[142]

Les courbes montrent qu'à partir de 90% en CO_2, toutes les solutions (sauf peut-être la plus diluée) peuvent se sursaturer en S-NPX, alors que seules les plus concentrées le seront aussi en NCTA. Autrement dit, les solutions concentrées sont plus favorables à la précipitation sous forme de cocristaux que les solutions diluées. De plus, au delà d'une proportion voisine de 95%, il est possible que la solution ne soit pas sursaturée en NCTA, puisque la concentration en solution serait inférieure à celle de sa solubilité. Ce qui signifie qu'une partie du S-NPX n'a plus de NCTA disponible pour faire du cocristal alors qu'il est lui même en condition de sursaturation, ce qui va conduire à sa précipitation sous forme d'homocristaux. La composition seuil au-delà de laquelle la NCTA est soluble n'est pas définie avec précision, car on voit sur les mesures expérimentales l'absence de points expérimentaux entre 90 et 100% de CO_2. Cela peut expliquer la précipitation massive du S-NPX dans les cas des SAS 31, 10&13 et 27&30, mais ne peut justifier la production d'une poudre pure en cocristaux du SAS 11.

On peut néanmoins comprendre la difficulté d'obtenir des résultats de pureté en cocristaux répétables quand le SAS est conduit dans ces zones (94-98%mol en CO_2) :

les niveaux de solubilités des deux composés sont du même ordre (donc pas dans le ratio stoechiométrique 2:1 du cocristal), avec un coformeur susceptible d'être trop soluble pour induire la précipitation. De plus, on a vu précédemment que les compositions ne sont pas figées pendant la durée de l'essai mais qu'elles évoluent dans le temps et dans le volume du réacteur. Il existe probablement des influences mêlées des équilibres thermodynamiques et de l'hydrodynamique du mélange CO_2-solution.

Dans l'idée d'apporter un supplément de NCTA pour permettre la cocristallisation de tout le S-NPX capable de précipiter, et ainsi de vérifier cette hypothèse de limite de solubilité pour NCTA, on décide d'augmenter sa concentration en fixant celle du S-NPX, changeant ainsi le ratio molaire de la solution initiale qui avait été gardé constant jusqu'ici.

3.2.2. Influence du ratio molaire de la solution

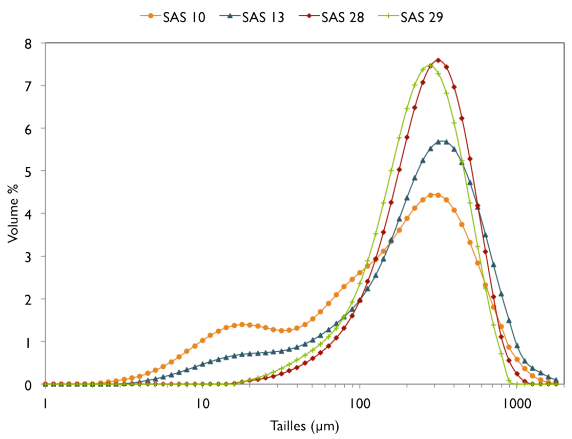
Deux essais sont réalisés dans des conditions défavorables, i.e. conduisant à une précipitation importante de S-NPX aux côtés des cocristaux (tableau III-24). Un premier essai, réalisé dans les conditions de 98%mol de CO_2 (SAS 28&29), est fait à partir d'une solution en ratio 2:2, c'est-à-dire 32 mg/mL pour S-NPX et 17mg/mL pour NCTA. Un second essai (SAS 32), réalisé dans des conditions globales de 94% mol de CO_2, a été réalisé à partir d'une solution à 20 mg/mL de S-NPX et 21 mg/mL de NCTA, soit un ratio 2:4 S-NPX:NCTA.

Tableau III-24. Étude sur l'influence du ratio molaire entre S-NPX et NCTA de la solution injectée dans le SAS. Volume de solution injecté = 27 ± 4 mL. Conditions à 94 ± 1%mol de CO_2. ICO_2 = 53 ± 3 g/min, vCO_2 = 0.9 mm/s. Isol = 6 mL/min, vsol = 3.8 ± 0.1 m/s. Température de 37 ± 1°C et pression de 10.1 ± 0.2 MPa pendant la précipitation. Conditions à 98%mol de CO_2. ICO_2 = 56 ± 3 g/min, vCO_2 = 0.9 mm/s. Isol = 2 mL/min, vsol = 1.3 ± 0.1 m/s. Température de 36 ± 1°C et pression de 10.3 ± 0.1 MPa pendant la précipitation.

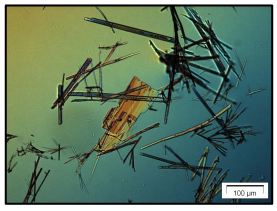
Expérience	Ratio molaire S-NPX/NCTA	C° S-NPX/NCTA (mg/mL)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
98%mol CO_2						
SAS 10&13	2:1	32/9	55% ± 2%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	8.0%-25.0%
SAS 28&29	2:2	32/17	63% ± 2%	S-NPX_2:NCTA	-	100%
94 ± 1%mol CO_2						
SAS 8&26	2:1	20/5	40% ± 9%	S-NPX_2:NCTA	S-NPX	50.9% ± 13.2%
SAS 32	2:4	20/21	49%	S-NPX_2:NCTA	NCTA	87.7%

L'augmentation de la concentration en NCTA a clairement induit une augmentation de la part de cocristaux dans la poudre, avec un essai répétable à 100% de pureté en cocristaux (SAS 28&29). Lorsque le ratio est encore augmenté de façon à introduire un fort excès de NCTA (SAS 32), des cristaux de NCTA apparaissent dans la poudre. Cela traduit bien que tout le S-NPX capable de précipiter a été consommé par sa cocristallisation avec NCTA, qui se retrouve en condition de sursaturation mais sans S-NPX disponible, et précipite en homocristaux.

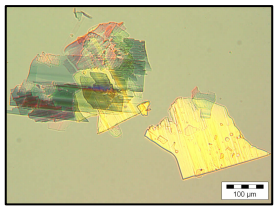
Les clichés de microscopie otique et les distributions des SAS 28&29 mettent toujours en évidence les grandes plaquettes typiques des cocristaux avec des populations monomodales centrées sur 300 µm (figures III-47). Dans le cas SAS 32, des homocristaux de NCTA sont présents dans la poudre, comme en témoignent la quantification par HPLC (excès de NCTA par rapport au ratio stoechiométrique 2:1). La microscopie optique permet de repérer quelques longues aiguilles qui ressemblent plus à de la NCTA qu'aux aiguilles de S-NPX (figure III-48), même si la spectroscopie ATR-FTIR n'en détecte aucun. La proportion de cocristaux formés lors du SAS 32 étant plus importante que pour les SAS 8&26, on retrouve une distribution granulométrique monomodale centrée sur 300 µm (figure III-48).



Distributions de tailles des SAS 10, 13, 28, 29.

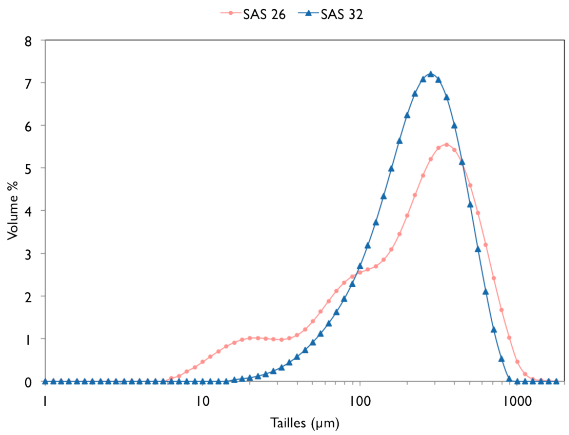


SAS 10. Ratio 2:1

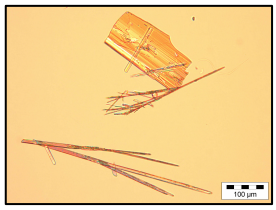


SAS 28. Ratio 2:2

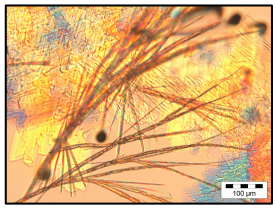
Figure III-47. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites à 98%mol de CO_2, à partir de solutions à différents ratios molaires S-NPX:NCTA. Barre d'échelle 100 µm.



Distributions de tailles des SAS 26 et 32



SAS 26. Ratio 2:1



SAS 32. Ratio 2:4

Figure III-48. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites à 94%mol de CO_2, à partir de solutions à différents ratios molaires S-NPX:NCTA. Barre d'échelle 100 µm.

3.2.3. Conclusion sur l'influence des paramètres liés à la solution

Les observations des expériences menées sur la solution injectée sont résumées dans le tableau III-25. Les essais sont conduits dans des conditions de compositions supérieures à 93%, et on observe peu de répétabilité dans la pureté en cocristaux pour les essais en ratio 2:1.

La pureté des poudres en cocristaux dépend des niveaux de concentrations des espèces dans la solution d'acétone, puisque des poudres contenant des cocristaux et des homocristaux de S-NPX sont générées. La modification des proportions des espèces de la solution initiale en augmentant simplement la concentration de NCTA favorise la cocristallisation du S-NPX avec celle-ci. Toutefois si la concentration en NCTA est trop élevée, tout le S-NPX disponible cocristallise et l'excédent de NCTA précipite en homocristaux.

La très bonne répétabilité des essais à 98%mol de CO_2 obtenus en augmentant la teneur en NCTA (alors que les teneurs en cocristaux des autres essais à 98%mol de CO_2 sont très variables) laisse à penser que la zone de composition 94-98% en CO_2 est une zone hautement sensible du point de vue de la cocristallisation. La limite de solubilité de la NCTA est en effet très proche et la moindre fluctuation de composition

ou de concentration peut générer une non saturation de la NCTA à l'origine d'un excès de S-NPX, qui est toujours en condition de sursaturation.

Tableau III-25. Résumé des effets observés des paramètres liés à la solution injectée dans le SAS.

Paramètres étudiés		**Influence sur la cocristallisation**	**Influence sur la taille des particules**
Concentration en espèces, ratio molaire constant à 2:1	**94 ± 1 %mol de CO_2**	Présence de S-NPX avec C°S-NPX = 20 mg/mL et C°NCTA = 5 mg/mL Poudres constituées de cocristaux à plus de 95% à partir de C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL	Pas d'influence notable sur les tailles des plaquettes de cocristaux
	98 %mol de CO_2	Précipitation massive de S-NPX seul, excepté dans le cas où C°S-NPX = 20 mg/mL et C°NCTA = 5 mg/mL, où la pureté de la poudre est de 97% Les résultats de cocristallisation ne semblent pas répétables	Légère réduction des plus grandes tailles des plaquettes de cocristaux à plus haute concentration
Ratio molaire S-NPX:NCTA à concentration de S-NPX fixe	**Ratio 2:2 à 98 %mol de CO_2**	Poudres pures en cocristaux et résultats répétables avec le ratio molaire 2:2	Pas d'influence notable sur les tailles des plaquettes de cocristaux
	Ratio 2:4 à 94 ± 1 %mol de CO_2	Précipitation d'homocristaux de NCTA et de cocristaux à ratio molaire 2:4, mais pas d'homocristaux de S-NPX	Pas d'influence notable sur les tailles des plaquettes de cocristaux

Ces raisonnements peuvent être conduits à l'aide de diagrammes ternaires qui sont les représentations classiques des zones de coexistence des espèces en cocristallisation. La prochaine partie présente donc une interprétation des mécanismes de cocristallisation de ce système par les procédés au CO_2 antisolvant.

4. Interprétations des mécanismes de cocristallisation du S-NPX et de la NCTA par CO_2 antisolvant

Les hypothèses émises dans cette partie visent à expliquer le comportement du système S-NPX:NCTA et de sa cocristallisation par les procédés SAS et GAS. Les différences observées dans les poudres issues de recristallisations à partir des mêmes solutions laissent imaginer que les équilibres entre les solutés sont modifiés lors du

mélange de la solution d'acétone avec le CO_2. Rappelons que dans la littérature (Chapitre I), il est fréquemment admis que la cocristallisation passe par la formation d'un (ou plusieurs) complexe en solution. Dans le cas d'une stoechiométrie 2:1 la formation de complexes pourrait par exemple suivre les équilibres de dissolution et de complexation suivants :

$$\boldsymbol{A_2B_{solide} \overset{K_s}{\Leftrightarrow} 2A_{solution} + B_{solution}}$$

$$\boldsymbol{A_{solution} + B_{solution} \overset{K_{11}}{\Leftrightarrow} AB_{solution}}$$

$$\boldsymbol{AB_{solution} + A_{solution} \overset{K_{21}}{\Leftrightarrow} A_2B_{solution}}$$

Le solvant, par les interactions qu'il a avec les espèces peut modifier ces équilibres. C'est ce qui explique qu'un système peut cristalliser sous forme d'un cocristal dans un solvant ou sous la forme d'homocristaux dans un autre, toutes conditions étant égales par ailleurs. Rappelons aussi que les cocristallisations plus conventionnelles sont rarement menées en ajoutant un antisolvant, c'est à dire en présence d'une quatrième espèce qui génère un nouveau milieu solvant et donc de nouvelles interactions avec les composés. Il n'existe donc pas de raisonnement déjà construit, et les explications avancées sont des hypothèses basées sur nos observations expérimentales.

4.1. Formation d'un complexe des espèces en solution ?

Les expériences de cocristallisation avec le procédé GAS à partir de solutions dans l'acétone à ratio molaire 2:1 ont donné des poudres composées à 99% ± 1% en masse de cocristaux. La nucléation et/ou la croissance se font donc d'une façon qui permettent à deux molécules de S-NPX et une molécule de NCTA de s'organiser et de précipiter sous une forme solide organisée. La modélisation de la cocristallisation par GAS pour une solution concentrée à 40 mg/mL de S-NPX et 10 mg/mL de NCTA avec un ajout rapide de l'antisolvant (20 g/min) a donné un ordre de grandeur de la durée de formation des cristaux[144]. Entre le moment où la sursaturation du cocristal est atteinte et le moment où elle est de nouveau en dessous de 1 (c'est-à-dire le moment où la cristallisation est favorisée thermodynamiquement), il se passe moins de 10 secondes. Cette échelle de temps est également confirmée visuellement par les expériences SAS menées en réacteurs transparents (tests Saphir). On émet l'hypothèse que la phase cocristalline peut se construire par précipitation d'un complexe composé de deux

molécules de S-NPX et d'une molécule de NCTA. Les poudres produites par SAS contenant des grandes quantités d'homocristaux de S-NPX seraient alors la conséquence d'une modification de cet équilibre de complexation qui varierait selon la teneur en CO_2 du milieu.

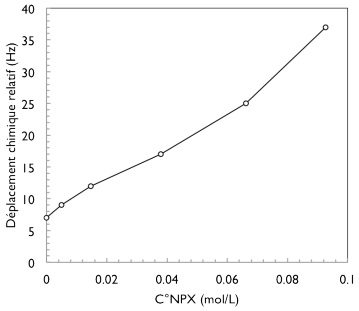
Des mesures de solubilité dans des suspensions d'acétone à différentes proportions de S-NPX et de NCTA ont été effectuées à température ambiante. Les résultats de ces mesures ont été soumis aux modèles de complexation proposés par Nehm et al.[76] et par Feng et al.[78]. Même si l'existence de complexes n'est pas exclue, les modèles ne semblent pas non plus confirmer la formation d'une entité formée par deux molécules de S-NPX et une molécule de NCTA en solution dans l'acétone (résultats en annexe).

La RMN est un moyen de mettre en évidence la formation d'un complexe puisque les déplacements chimiques sont sensibles à l'environnement de l'atome. En mesurant le déplacement chimique de protons susceptibles d'engager des interactions avec la NCTA, on peut savoir si les deux composés sont liés assez fortement pour former une pseudo-espèce. On a suivi ici le déplacement de protons de la NCTA dans des solutions à concentrations croissantes de S-NPX (figure III-49). Une première gamme de concentrations est testée dans l'acétone deutérée, afin d'avoir des mesures au plus proche des solutions utilisées pour les recristallisations par CO_2. Le même titrage est effectué dans un solvant non compétitif pour les liaisons hydrogènes, le chloroforme deutéré. Les espèces étant très peu solubles dans ce solvant, un pourcentage d'acétone deutérée doit être ajouté pour pouvoir solubiliser les deux espèces (mélange chloroforme deutéré-acétone deutérée 75-25%vol).

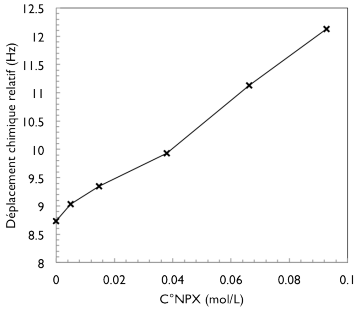
Les courbes de déplacement chimique relatif ne présentent pas de plateau à partir d'une certaine concentration (figure III-49), ce qui indique que la constante de complexation est bien inférieure à 1[158]. Autrement dit, les interactions entre composés dans les solvants utilisés sont trop faibles pour confirmer la présence d'un complexe S-NPX:NCTA en solution.

Il ne semble donc pas qu'un complexe 2:1 se forme et précipite tel quel comme une seule pseudo-espèce. Cependant on peut imaginer que l'ajout d'un antisolvant perturbe l'organisation moléculaire de la solution et induise par exemple des clusters de molécules avec formation de liaisons faibles entre elles[159]. Puisque les composés

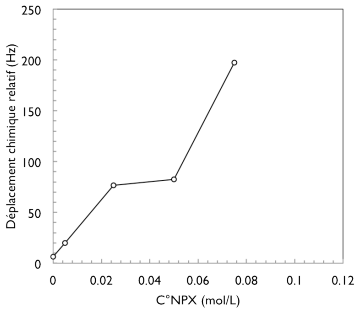
présentent une certaine solubilité dans le CO_2 pur, les interactions solutés-CO_2 ne sont pas nulles. On peut imaginer que les interactions soluté-soluté, soluté-CO_2 et soluté-acétone soient sensibles et puissent être modifiées par la quantité de CO_2 dans le milieu, c'est-à-dire par la composition du mélange CO_2-solution. La solubilité étant la conséquence de ces interactions, on se penche sur les explications possibles d'après les équilibres thermodynamiques.



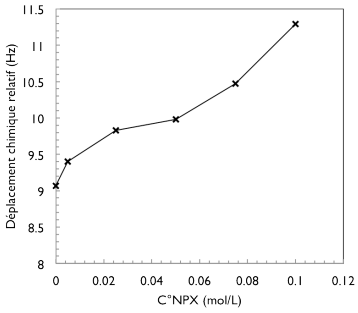
H amide à 7ppm, dans l'acétone deutérée



H aromatique à 8.63ppm, dans l'acétone deutérée



H amide à 6.23ppm, dans un mélange chloroforme deutéré-acétone deutérée (75:25 %vol)



H aromatique à 9.07ppm, dans un mélange chloroforme deutéré-acétone deutérée (75:25 %vol)

Figure III-49. Titrage RMN d'une solution de NCTA par une solution de S-NPX. Déplacements chimiques relatifs de protons de la NCTA en fonction de la concentration du S-NPX.

4.2. Influence de la proportion de CO_2 sur les équilibres S-NPX:NCTA

Les données de solubilité des composés dans le mélange quaternaire à 37.5°C et 10 MPa reportées par Revelli et al.[142] montrent qu'à partir d'une solution de ratio molaire 2:1, le ratio des solubilités passe de 1.95 ± 0.07 entre 0 et 80%mol de CO_2 à 0.99 à 90%mol de CO_2 dans le mélange CO_2-acétone (figure III-50). Au-delà de 90%mol de CO_2, la NCTA de vient plus soluble que le S-NPX dans le mélange CO_2-acétone. Il semble donc qu'à partir de 80%mol de CO_2, le S-NPX et la NCTA n'interagissent pas de la même façon au sein de la phase fluide. Cela pourrait

expliquer pourquoi le GAS, dans lequel la précipitation est observée vers 80%mol de CO_2, produit des poudres pures en cocristaux. Inversement, cela expliquerait que le SAS, dans lequel la solution est généralement injectée de façon à avoir plus de 90%mol de CO_2, peut donner des mélanges de cocristaux et d'homocristaux. Le ratio des solubilités pourrait encore favoriser la cocristallisation des espèces à 93%mol de CO_2, alors qu'à 98%mol, la NCTA est trop soluble dans le milieu pour cocristalliser avec le S-NPX, qui précipite seul.

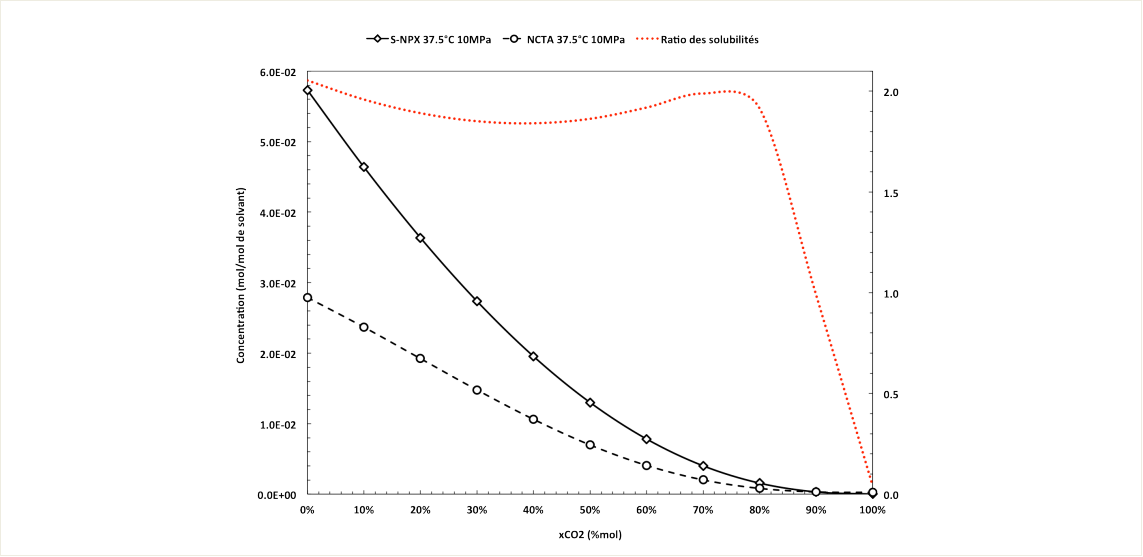


Figure III-50. Courbes de saturation du mélange S-NPX+NCTA au ratio molaire 2:1 dissout dans l'acétone, en fonction de la proportion de CO_2, à 37.5°C et 10 MPa. S-NPX (ligne continue), NCTA (ligne pointillée). Ratio des solubilités S-NPX/NCTA (pointillés rouges). Données tirées de Revelli et al.[142]

Ces données d'équilibres de phases et les observations faites sur les résultats du GAS et du SAS peuvent être utilisées pour imaginer les diagrammes ternaires comportant les zones d'existence des différentes phases cristallines lors de la précipitation.

En effet, si l'on fait l'hypothèse que la cocristallisation de S-NPX et de NCTA par le SAS est gouvernée par la thermodynamique, le système quaternaire S-NPX/NCTA/CO_2/acétone peut être représenté sur un diagramme quaternaire isobare et isotherme. Dans celui-ci, les arêtes de ce prisme représente les solutés ainsi que la phase fluide du mélange CO_2/acétone à proportion fixe. L'axe z décrit les variations de compositions de ce mélange (figure III-51). Une section de ce prisme à composition de CO_2 fixe correspond à un diagramme ternaire dans lequel se découpent les différentes zones d'existence du cocristal, du S-NPX et du NCTA en phases simples, et d'une phase fluide.

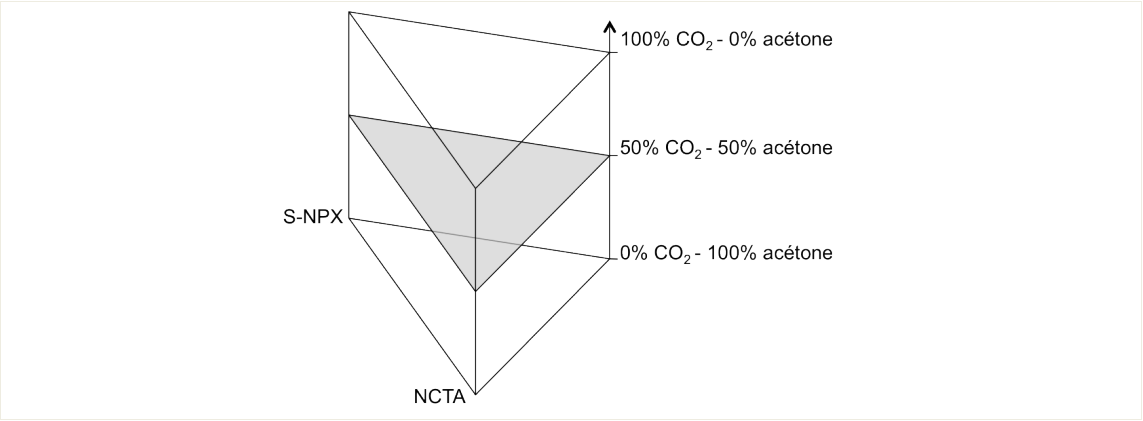


Figure III-51. Représentation schématique d'un diagramme quaternaire isobare et isotherme du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone. L'axe en z représente l'évolution de la proportion de CO_2 dans le mélange CO_2-acétone.

Un diagramme ternaire partiel peut être établi à partir des données à 25°C et 10 MPa de Revelli et al et l'équation de Wubbolts (figure III-52). Les points des solubilités des espèces S-NPX et NCTA dans les mélanges ternaires S-NPX/CO_2/acétone et NCTA/CO_2/acétone sont en effet connus, ainsi que le point des solubilités dans les mélanges quaternaires S-NPX/NCTA/CO_2/acétone.

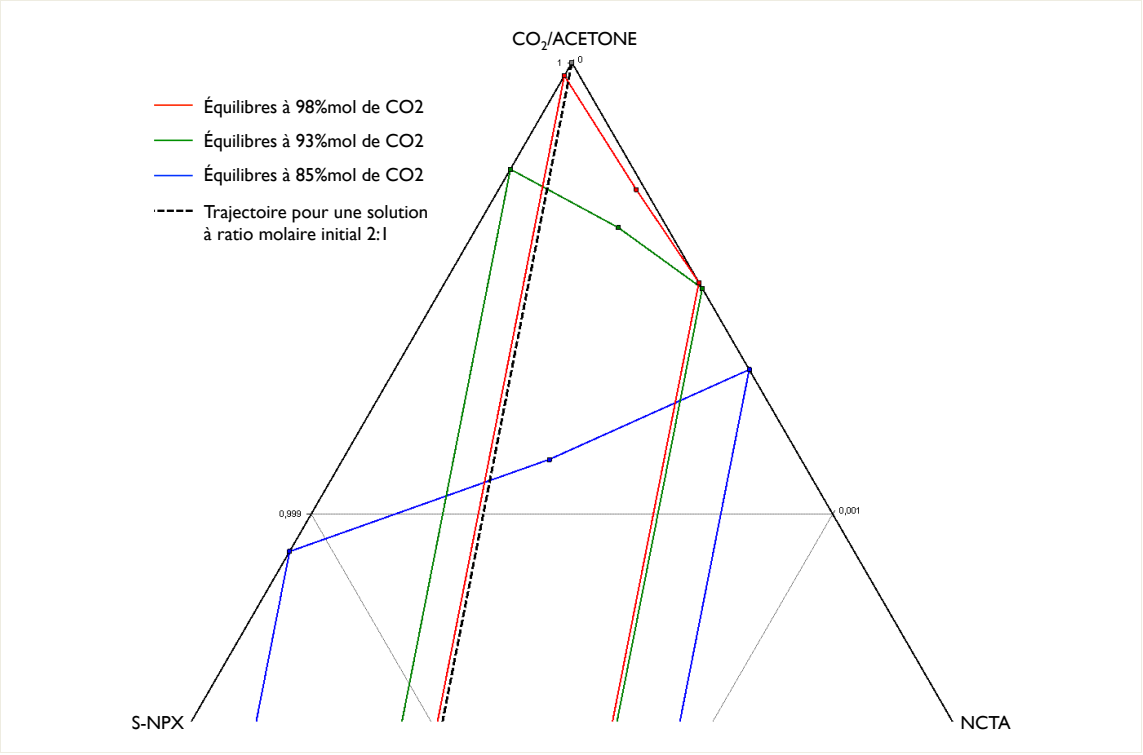
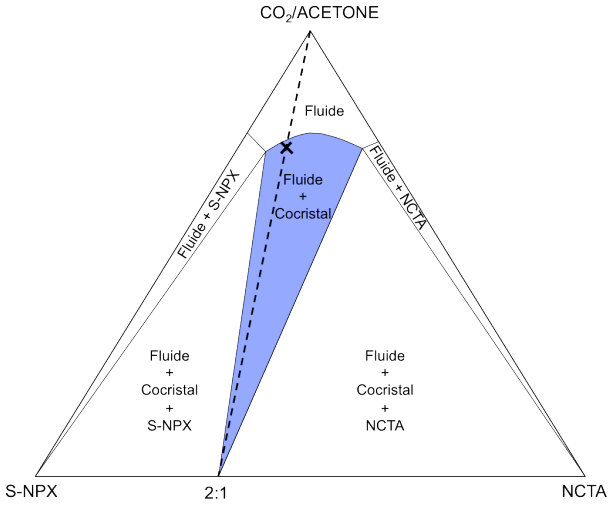


Figure III-52. Diagramme ternaire du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone à 10 MPa et 25°C pour différentes proportions de CO_2 d'après les données de Revelli et al.[142]

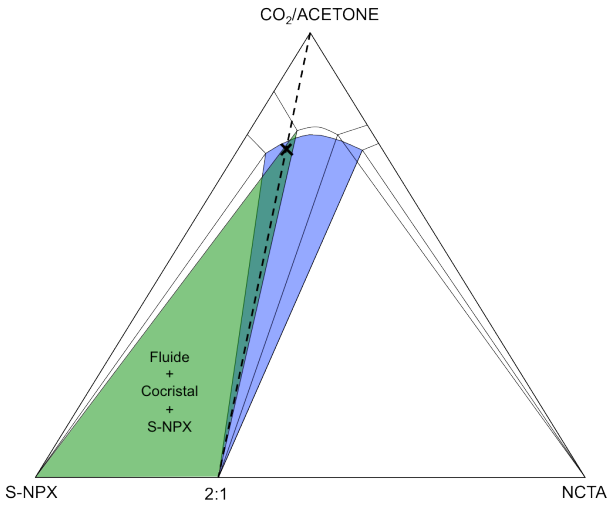
Pour les mélanges CO_2-acétone riches en CO_2, ces points se trouvent très « haut » dans le diagramme, puisque les solubilités sont relativement faibles dans le CO_2 pur (37 mg/L pour S-NPX et 494 mg/L pour NCTA). En superposant les points des équilibres dans les mélanges CO_2-solution à 85, 93 et 98%mol de CO_2, il apparaît que la zone définie par les points de solubilités et le point au ratio 2:1 sur la droite de composition entre le S-NPX et la NCTA, qui englobe l'aire d'existence du cocristal, est significativement modifiée selon la proportion de CO_2. Comme déjà évoqué avec les courbes et le ratio des solubilités des espèces, la NCTA devient plus soluble que le S-NPX dans les mélanges très riche en CO_2. En plus de rétrécir, la zone représentée sur la figure III-52 se décale donc vers la droite, vers les compositions plus riches en NCTA.

En se basant sur cette observation, des diagrammes ternaires schématiques du système à 37.5°C et 10 MPa sont imaginés (figure III-53) pour des mélanges solvant/antisolvant à 85 %mol, 93%mol et 98%mol de CO_2. Les fractions molaires des composés dans les mélanges ternaires et quaternaires sont hypothétiques et les lignes d'équilibre sont estimées à partir des analyses des SAS présentés dans les paragraphes précédents. Lorsque la solution d'acétone est préparée avec un ratio molaire 2:1, la trajectoire du système qui part de la zone fluide à 85%mol de CO_2 jusqu'à la phase solide pure en cocristal traverse uniquement la zone où seul le cocristal solide est en équilibre avec la phase fluide. Les conditions thermodynamiques sont alors remplies pour la précipitation d'une poudre pure en cocristaux.

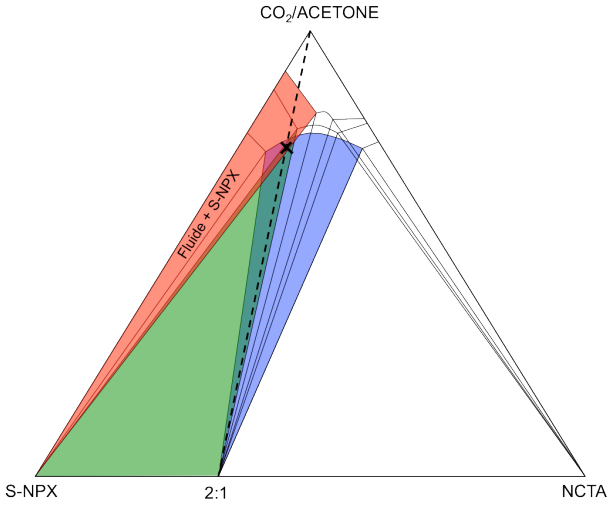
Sur le second diagramme (figure III-53), les équilibres pour un fluide contenant 93%mol de CO_2 sont superposés à ceux du diagramme précédent. La zone d'existence du cocristal est décalée et la trajectoire pour une solution à ratio 2:1 traverse la zone dans laquelle la phase solide est composée d'un mélange physique de cocristaux et d'homocristaux de S-NPX. Pour la composition de précipitation imaginée ici (symbolisée par la croix noire), la limite avec la partie voisine où seul le cocristal précipite est très proche, et des conditions opératoires plus ou moins bien contrôlées ou des inhomogénéités dans le réacteur pourraient donner soit un mélange soit une poudre pure en cocristal (comme observé pour le grand réacteur et pour les tests dans le réacteur saphir).



1. Équilibres pour une phase fluide composée à 85%mol de CO_2 (bleu)



2. Équilibres pour une phase fluide composée à 93%mol de CO_2 (vert)



3. Équilibres pour une phase fluide composée à 98%mol de CO_2 (rouge)

Figure III-53. Diagrammes ternaires schématiques du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone à 37.5°C et 10 MPa. La ligne pointillée représente la trajectoire pour une solution d'acétone à ratio molaire initial 2:1. La croix noire représente la composition globale du système à la cristallisation.

Les équilibres hypothétiques fondés sur les SAS menés à 98%mol de CO_2 sont superposés aux deux autres sur le dernier diagramme (figure III-53). Avec une solution à ratio 2:1, la trajectoire franchirait d'abord une zone dans laquelle seul le S-NPX cristallise, puis une zone dans laquelle le cocristal est en équilibre avec le S-NPX et la phase fluide. Quelle que soit la quantité de fluide au moment de la cristallisation, c'est-à-dire quel que soit l'endroit où la cristallisation a lieu sur la trajectoire, la précipitation d'homocristaux de S-NPX serait thermodynamiquement possible avec un mélange à 98%mol de CO_2.

Enfin, on ajoute à ces diagrammes les trajectoires correspondant aux solutions effectuées avec différents ratios molaires S-NPX:NCTA. L'expérience du SAS 32 à 94 ± 1%mol de CO_2 avec une solution à ratio molaire 2:4 est représentée (figure III-54). Si l'on considère une cristallisation à la même composition de fluide que lors des expériences correspondantes menées avec une solution à ratio 2:1 (SAS 8&26), les croix se trouvent sur une droite horizontale. La cristallisation de l'expérience SAS 32 se situe alors dans une zone où le solide qui précipite est composé de cocristal et d'homocristal de NCTA. De même pour la solution à ratio 2:2 des expérience SAS 28&29 effectuées à 98%mol de CO_2. La trajectoire traverse entre autres la zone d'existence du cocristal seul (figure III-55). Si l'on imagine que la cristallisation a toujours lieu pour une même proportion de fluide, la droite horizontale mène à une cristallisation dans la zone de précipitation du cocristal pur.

Ces hypothèses peuvent être valides dans le cas où les précipitations par GAS et SAS sont gouvernées par les équilibres thermodynamiques. Elles supposent que le milieu est instantanément à l'équilibre des compositions, c'est à dire que le mélange entre la solution et le CO_2 est réalisé instantanément et de façon homogène dans le réacteur. Les résultats expérimentaux des SAS et les quelques simulations réalisées à l'échelle du réacteur montrent que ce n'est pas le cas, et qu'il faut donc tenir compte des évolutions des compositions au cours de l'injection de la solution.

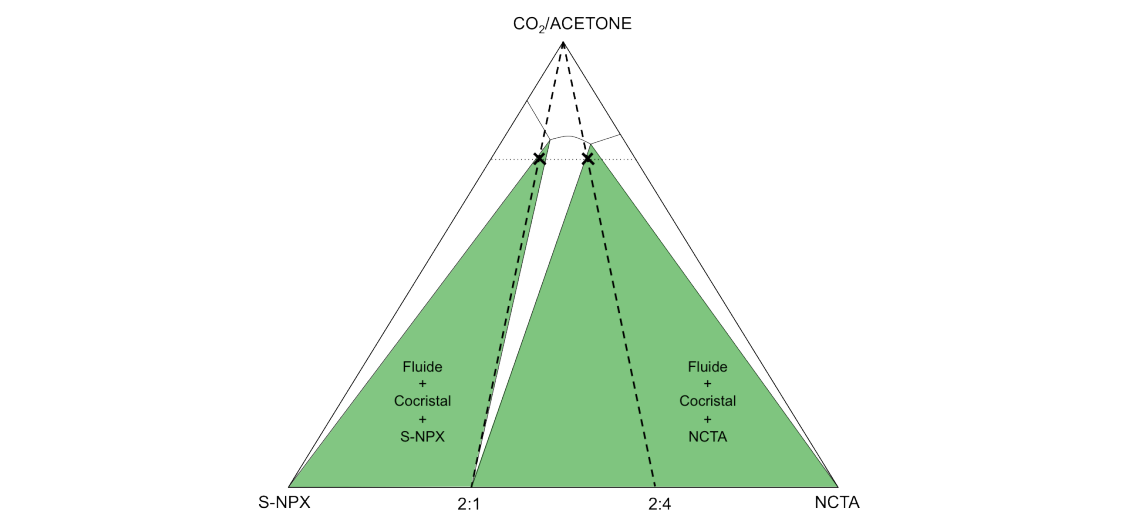


Figure III-54. Diagramme ternaire schématique du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone à 37.5°C et 10 MPa pour une phase fluide composée à 93%mol de CO_2. Les lignes pointillées représentent les trajectoires pour des solutions d'acétone à ratio molaire initial 2:1 et 2:4. Les croix noires représentent les compositions globales des systèmes lors de la cristallisation.

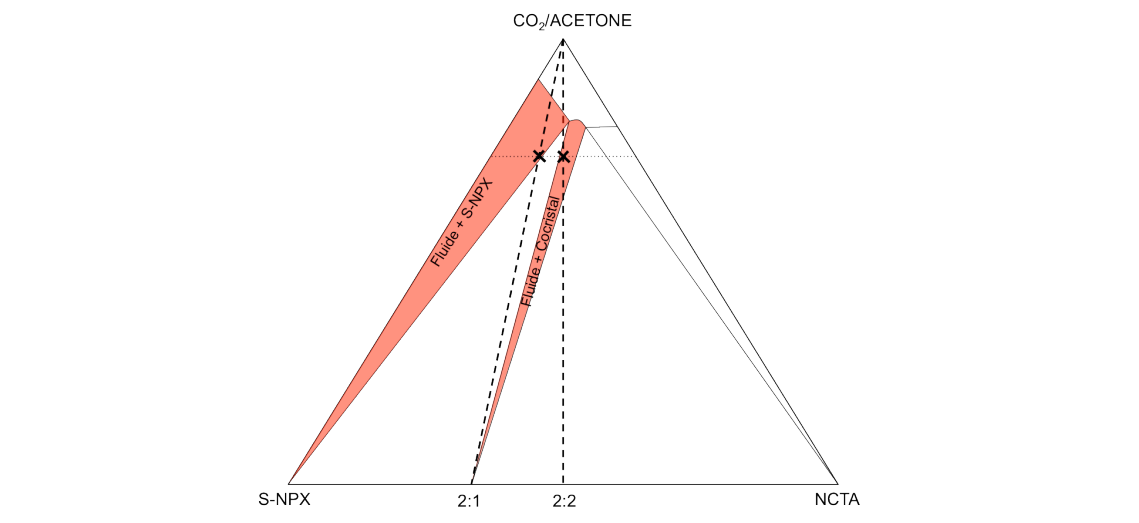


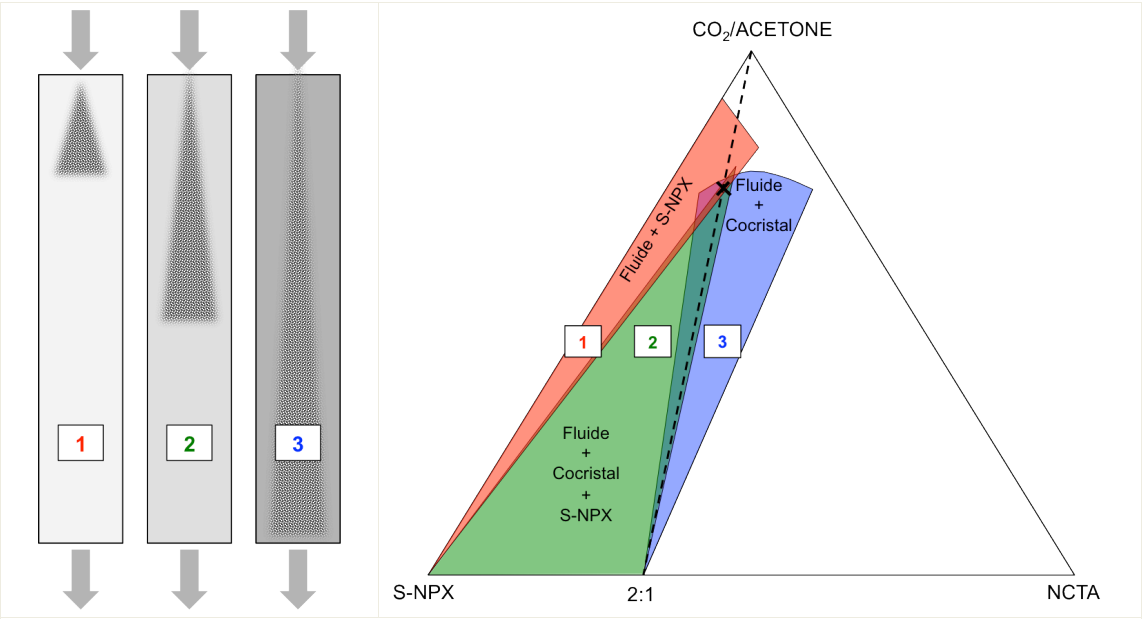
Figure III-55. Diagramme ternaire schématique du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone à 37.5°C et 10 MPa pour une phase fluide composée à 98%mol de CO_2. Les lignes pointillées représentent les trajectoires pour des solutions d'acétone à ratio molaire initial 2:1 et 2:2. Les croix noires représentent les compositions globales des systèmes lors de la cristallisation.

4.3. Influence de l'hydrodynamique du réacteur SAS

L'injection de la solution dans le réacteur SAS se fait dans le réacteur préalablement rempli en CO_2. La solution arrive donc dans un milieu pur en CO_2, et s'enrichit progressivement en acétone du fait de la différence entre les vitesses d'injection de la solution et du CO_2 dans le grand réacteur (cf figure III-30). Le temps de séjour de plusieurs minutes du milieu peut modifier la proportion d'antisolvant au moment de la nucléation et changer les équilibres des espèces S-NPX et NCTA dans le mélange CO_2-acétone. La proportion locale, dans la zone de mélange et même plus loin dans le réacteur, est influencée par les conditions hydrodynamiques (et a un impact sur la répétabilité des expériences) modifiables comme on l'a vu avec la géométrie du réacteur. Puisque l'on peut être proche de la limite de solubilité de la NCTA, la moindre fluctuation de composition ou de concentration de la solution peut générer une non-saturation de la NCTA et conduire à la précipitation de S-NPX seul (qui lui est en condition de sursaturation).

La différence de répétabilité sur la proportion de cocristaux formés dans les SAS 10&13 (8 ou 25% de cocristaux, aux côtés des homocristaux de S-NPX) serait une conséquence de la présence aléatoire et non contrôlable de quelques poches d'accumulation d'acétone propices à la précipitation de cocristaux. Les résultats du SAS 35 dans lequel seulement 7 mL de solution sont injectés dans le réacteur iraient dans le sens de cette hypothèse. Si on considère que les 7 mL d'acétone sont accumulés dans le réacteur à 100% de CO_2, la proportion globale obtenue est alors de 98%mol de CO_2.

La figure III-56 schématise l'évolution de la proportion en CO_2 du réacteur au cours de l'injection de la solution sur la partie gauche. La partie droite de la figure représente les équilibres de cocristallisation dans ces différents mélanges CO_2-acétone, et les zones où peuvent avoir lieu la cristallisation y sont colorées. Selon la proportion en CO_2 et selon les conditions de mélange entre le CO_2 et la solution, la précipitation de S-NPX est donc possible thermodynamiquement.



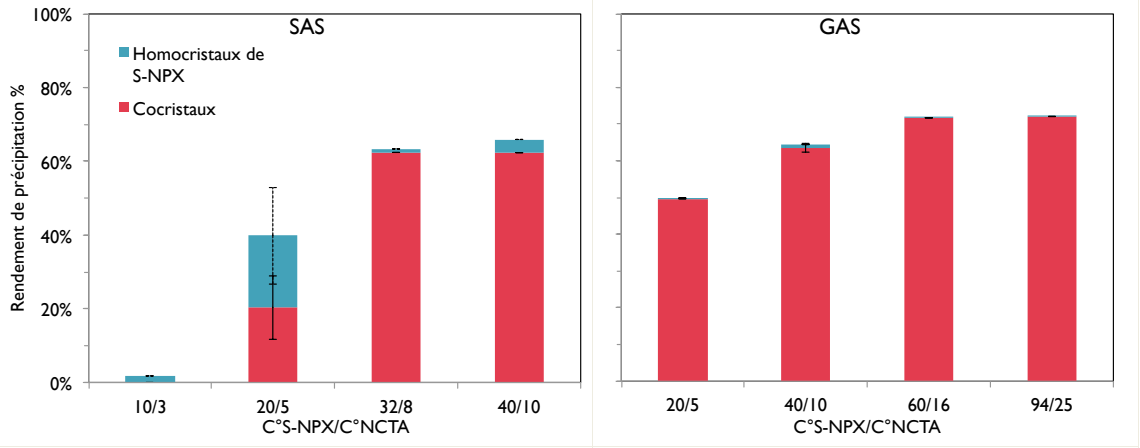
1. Réacteur composé à 98 %mol de CO_2
2. Réacteur composé à 93 %mol de CO_2
3. Réacteur composé à 85 %mol de CO_2

Figure III-56. Diagrammes ternaires schématiques du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone à 37.5°C et 10 MPa pour une phase fluide composée à 85, 93 et 98%mol de CO_2. La ligne pointillée représente la trajectoire pour une solution d'acétone à ratio molaire initial 2:1. La croix noire représente la composition globale du système à la cristallisation.

5. Conclusion : comparaison de la cocristallisation de S-NPX et NCTA par GAS et par SAS

Les résultats qui ont été exposés mettent en lumière les points communs et les différences qui existent entre les protocoles SAS et GAS pour la cocristallisation du S-NPX et de la NCTA. Dans les deux procédés, la concentration des espèces de la solution a une importance sur la phase cristalline (cocristaux purs ou mélange cocristaux et homocristaux) et les tailles des particules formées. En particulier la figure III-57 présente les rendements de précipitation avec la proportion de cocristaux formés, selon la concentration d'une solution à ratio molaire 2:1 entre le S-NPX et la NCTA, dans le SAS à 94%mol de CO_2 et dans le GAS. Dans les deux procédés, le rendement de précipitation suit la même tendance, c'est-à-dire des rendements plus importants à plus fortes concentrations. Une répétabilité très convenable est obtenue avec le GAS (0.1%), alors que le SAS est sujet à plus de variabilité des paramètres opératoires pendant l'injection de la solution, et le rendement est répétable à seulement 9%. De plus, les grandes plaquettes de cocristaux produites en SAS sont

plus difficiles à collecter que les poudres plus maniables produites avec le GAS, ce qui peut contribuer à ces différences sur le rendement.



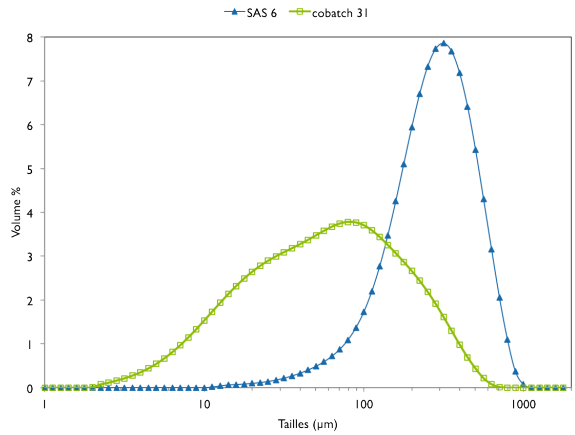
SAS 18, SAS 8&26, SAS 4, SAS 6

cobatch 51, cobatch 31&39, cobatch 50, cobatch 52

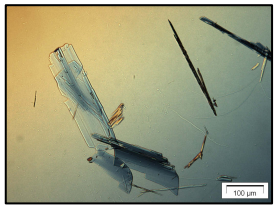
Figure III-57. Rendements de précipitation et cocristallisation du S-NPX et de la NCTA lors des recristallisations par SAS à 94%mol de CO_2 (gauche) et par GAS (droite), en fonction de la concentration de la solution initiale. Barre d'erreur continue : répétabilité du protocole sur la proportion de cocristaux dans la poudre. Barre d'erreur en pointillé : répétabilité sur le rendement global de précipitation.

En ce qui concerne les phases cristallines produites, le même cocristal S-NPX_2:NCTA est produit quel que soit le protocole de recristallisation. Les analyses sur les échantillons issus du GAS montrent que celui-ci a permis la formation de poudres pures en cocristaux, exemptes d'homocristaux, et ce, quelle que soit la concentration initiale de la solution d'acétone (comprise entre 20/5 et 94/25 mg/mL). Le SAS en revanche donne une poudre pure à plus de 95% seulement si la concentration de la solution est supérieure ou égale à 32/8 mg/mL. En dessous de ces concentrations, à 20/5 mg/mL par exemple, la moitié du S-NPX cristallise indépendamment de la NCTA, et l'autre moitié parvient à cocristalliser avec la NCTA. Ces essais de SAS sont aussi moins répétables en terme de cocristallisation, puisque la proportion de cocristaux formés peut varier entre 3.7% et 85.9% (SAS 27&30) pour les mêmes conditions appliquées !

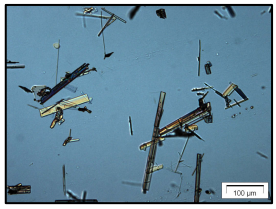
Des morphologies similaires en plaquettes très fines et rectangulaires sont obtenues quel que soit le procédé et quelles que soient les concentrations de la solution initiale. Les tailles des particules sont en revanche très différentes, comme en témoignent les distributions granulométriques et les clichés de microscopie optique (figure III-58). Il est clair que le procédé GAS permet de produire de plus petites particules qu'avec le SAS, mais la distribution de tailles est en revanche plus large.



Distributions de tailles du SAS 6 et du cobatch 31



SAS 6



cobatch 31

Figure III-58. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres produites avec le SAS à 94%mol de CO_2, et par le GAS. Barre d'échelle 100 µm.

Bien que le mélange CO_2-solution ne s'effectue pas dans les mêmes conditions dans le GAS et dans le SAS, les conditions de ce mélange et la vitesse à laquelle il a lieu permettent néanmoins la rencontre des espèces et leur organisation en phase solide sous forme du cocristal S-NPX_2:NCTA. La précipitation d'homocristaux de S-NPX est seulement observée avec le protocole SAS, pour certaines conditions de précipitation. Le tableau III-26 résume les effets des paramètres étudiés dans chaque procédé pour la cocristallisation et la croissance des particules formées.

Si l'on se base sur les expériences de cocristallisation du S-NPX et de la NCTA présentées dans ce travail, il semble que le meilleur compromis entre petites tailles de particules et pureté de la poudre en cocristaux soit accompli d'une façon plus robuste (i.e. moins sensible aux fluctuations opératoires) avec le procédé GAS. Cependant les essais avec le SAS ont permis de mettre en lumière la dépendance de la cocristallisation avec les conditions de mélange entre solution et antisolvant.

Tableau III-26. Comparaison des procédés SAS et GAS pour la cocristallisation de S-NPX et NCTA.

Paramètres	Procédé GAS		Procédé SAS	
	Cocristallisation	**Tailles et morphologies des particules**	**Cocristallisation**	**Tailles et morphologies des particules**
Concentration des espèces à ratio molaire 2:1	Poudres toujours pures en cocristaux S-NPX_2:NCTA	Longues plaquettes étroites PSD larges. Centrée sur 70 µm à la plus forte concentration testée (cobatch 52)	Poudres mixtes cocristaux et homocristaux de S-NPX selon la concentration et selon la proportion globale de CO_2	Grandes et larges plaquettes PSD généralement centrées sur 300 µm
Ratio molaire S-NPX:NCTA	Poudres pures en cocristaux S-NPX_2:NCTA pour les ratios 2:1 et 1:1 Poudres mixtes cocristaux et homocristaux pour les ratios 1:2 et 3:1	Morphologies des homocristaux de NCTA en longues aiguilles Pas d'influence du ratio sur les tailles des particules	Poudres mixtes cocristaux et homocristaux de NCTA pour le ratio 2:4 à 94%mol de CO_2 Poudres pures en cocristaux pour le ratio 2:2, à 98%mol de CO_2	Morphologies des homocristaux de S-NPX en aiguilles plates Morphologies des homocristaux de NCTA en longues aiguilles Pas d'influence du ratio sur les tailles des particules
Mélange CO_2-solution	Pas d'influence sur la cocristallisation, formation de poudres pures en cocristaux S-NPX_2:NCTA	À forte agitation, dimension de croissance des cocristaux privilégiée, et particules plus étroites	Poudres mixtes cocristaux S-NPX_2:NCTA et homocristaux de S-NPX selon la géométrie du réacteur, le dispositif d'injection, et selon la proportion globale de CO_2 du mélange	Peu d'influence excepté formation de particules de 25 µm par injection avec une buse de pulvérisation

6. Essais complémentaires sur le système S-NPX:NCTA

Les procédés SAS et GAS précédents, fonctionnant sur le principe du CO_2 antisolvant, n'ont pas permis de bousculer les équilibres ou les interactions entre les différentes composantes du système. Ces procédés s'apparentent donc ici à des procédés de cristallisation plus conventionnels, comme la cristallisation par antisolvant en phase liquide, ou encore la cristallisation par évaporation de solvant. De plus, les méthodes GAS et SAS n'ont pas permis de former une autre phase cocristalline que la structure S-NPX_2:NCTA déjà formée par cobroyage ou recristallisation à partir de solvants.

Deux procédés supplémentaires, utilisant toujours du CO_2, ont été testés avec ce même système principe actif-coformeur :

- un procédé dit SEA (Supercritical Enhanced Atomization) qui comporte une étape de mélange CO_2-solution et utilise la dépressurisation brutale comme principal moteur de précipitation ;
- un procédé en voie sèche dit CSS (Contact with Supercritical Solvent) qui met en contact les solides initiaux sous atmosphère de CO_2.

Enfin, une cristallisation par refroidissement a été menée dans un réacteur équipé d'un suivi RX in-situ, afin de vérifier qui, du cocristal ou du S-NPX, cristallise en premier en conditions « conventionnelles », c'est-à-dire sans pression de CO_2.

6.1. Cocristallisation par le procédé SEA

Dans ce procédé développé par Padrela et al., le CO_2 et la solution sont pré-mélangés dans une buse à pression et température fixe (en évitant les conditions de précipitation massive) puis atomisés dans une chambre à pression atmosphérique, et non sous pression de CO_2 comme dans le SAS. Le moteur majeur de la sursaturation (donc de la cristallisation) se trouve ici être la brutale dépressurisation du CO_2 sous forme de gaz, dans lequel les solutés ont des solubilités quasi nulles.

Les essais présentés ci-après ont été réalisés dans le cadre d'une visite au laboratoire du Pr. Edmundo Gomes de Azevedo à l'Instituto Superior Técnico de

Lisbonne, au moyen d'un dispositif développé par Dr. Luis Padrela au cours de sa thèse.

Deux expériences ont été menées avec des solutions à concentrations différentes, mais toujours avec un ratio initial 2:1 (tableau III-27). Le mélange CO_2-solution s'effectue dans une buse de volume interne 30 µL maintenue à 50°C et 10 MPa. L'atomisation du mélange est faite à travers un orifice de 100 µm de diamètre, dans une chambre de précipitation maintenue à 45°C et balayée par un flux d'azote chaud (70°C).

Tableau III-27. Cocristallisation à partir de solutions dans l'acétone avec le procédé SEA. Température et pression dans la buse de 50°C et 10 MPa. ICO_2 = débit imposé du CO_2 dans la buse. Isol = débit d'injection de la solution dans la buse. xCO_2 = composition globale du mélange solution-CO_2 dans la buse, défini par ICO_2 et Isol.

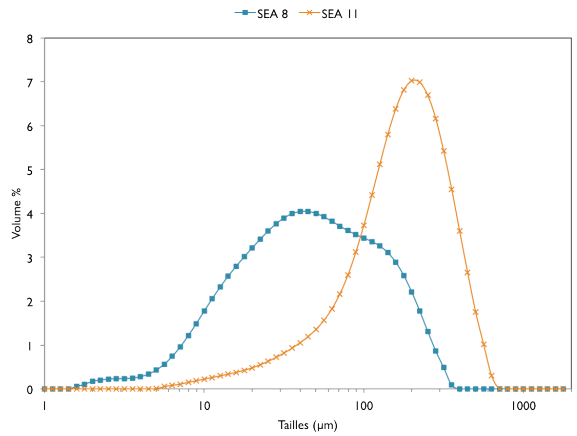
Expérience	C° S-NPX/NCTA (mg/mL)	ICO_2 (g/min)	Isol (mL/min)	xCO_2 (%mol)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
SEA 11	8/2	1	1	71%	41%	S-NPX_2:NCTA	-	98.3%
SEA 8	16/4	6	2	83%	18%	S-NPX_2:NCTA	-	95.5%

Le débit de solution est imposé mais celui du CO_2 est en partie subi car il dépend de la pression dans la buse. Si la précipitation débute à l'intérieur de celle-ci et obstrue l'orifice, le flux de CO_2 est mécaniquement diminué. Le mélange CO_2-solution résultant est donc plutôt riche en acétone, ce qui permet de favoriser la formation de cocristaux (d'après les interprétations précédentes).

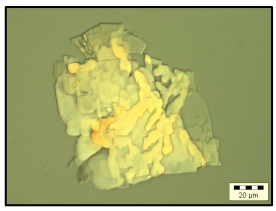
Les poudres obtenues par SEA sont composées à plus de 95% en masse de cocristaux S-NPX_2:NCTA, et aucun homocristal de S-NPX n'est détecté par analyse ATR-FTIR. Le pré-mélange dans la buse suivi de l'atomisation n'ont donc pas déstabilisé les équilibres de cocristallisation et la même phase est toujours obtenue.

Bien que la concentration de la solution du SEA 8 soit plus élevée que celle du SEA 11, son rendement de précipitation est significativement plus faible. Cela peut s'expliquer lorsqu'on se penche sur les distributions de tailles des particules (figure III-59). En effet, les cristaux du SEA 8 sont des particules rectangulaires et fines de moins de 20 µm, recouvertes de plus petites particules de moins de 5 µm. Le montage SEA ne possède pas de filtre et les particules formées sont retenues par électricité statique

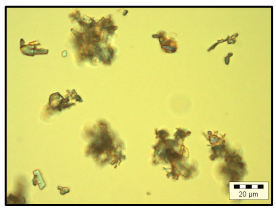
sur un cylindre à haut voltage. Une partie des particules formées lors de l'atomisation du SEA 8 n'ont donc probablement pas été retenues.



Distributions de tailles des SEA 8 et 11.



SEA 11



SEA 8

Figure III-59. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres produites par SEA, à partir de solutions de ratio 2:1 à différentes concentrations. Barre d'échelle 20 µm.

La poudre du SEA 11 est constituée quant à elle de cristaux en larges plaquettes de plus de 200 µm de long, à la surface irrégulière (figure III-59). Il est possible que les gouttelettes atomisées lors de cette expérience n'aient pas séché dès leur sortie de la buse mais une fois sur les parois de la chambre d'atomisation.

Le pré-mélange avec l'anti-solvant puis l'atomisation ont permis la formation des cocristaux S-NPX$_2$:NCTA, et l'obtention de poudres pures en cocristaux. Ces résultats sont identiques à ceux obtenus dans le SAS avec pré-mélange dans une buse de pulvérisation (SAS 22 et 23). Néanmoins, en terme de distribution de tailles, l'avantage est au SAS qui a donné une population monomodale centrée aux environs de 25 µm. Le moteur supplémentaire de cristallisation qu'est la dépressurisation du CO_2 n'a pas bousculé la structure cocristalline ni provoqué l'amorphisation des composés, ce qui confirme la stabilité et la force des liaisons formées entre le S-NPX et la NCTA au sein du cocristal.

6.2. Cocristallisation de S-NPX et NCTA par contact avec du CO_2

Dans tous les essais précédents, le CO_2 est utilisé comme antisolvant. Les données de solubilités montrent que les composés présentent encore une certaine solubilité dans le CO_2 pur à 37.5°C et 10 MPa, de 37 mg/L pour S-NPX et 494 mg/L pour NCTA[142]. De plus, les travaux de Padrela et al. ont montré que le mélange de poudres et leur contact prolongé avec un fluide dans des conditions supercritiques permet de générer des cocristaux[99,160].

Un mélange des poudres de S-NPX et de NCTA est donc effectué dans un rapport molaire 2:1, puis mis en présence de CO_2 à 50°C et 15 MPa sous agitation, pendant 1h30 (tableau III-28).

Tableau III-28. Essai de cocristallisation du S-NPX et de la NCTA par contact au CO_2 pur. Masses des poudres introduites dans le réacteur = 430 mg de S-NPX et 113 mg de NCTA. Ratio molaire du mélange = 2:1. T = température du réacteur. P = pression du réacteur. t = durée de contact avec agitation au barreau aimanté.

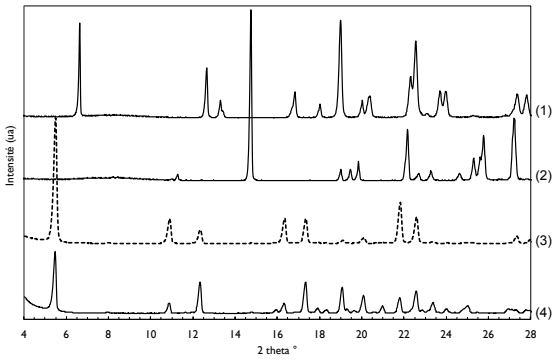
Expérience	T (°C)	P (MPa)	t (min)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Teneur en cocristaux (%mass)
Contact CO_2 pur	50	15.0	150	S-NPX_2:NCTA	-	98.0%

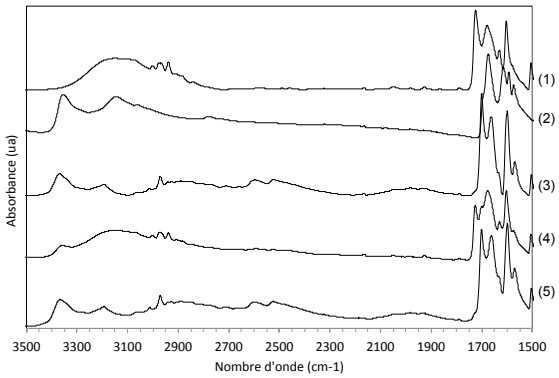
Les analyses infrarouges et de diffraction RX montrent des signaux correspondant à du cocristal S-NPX_2:NCTA pur (figure III-60). Aucun pic correspondant à des homocristaux de S-NPX ou de NCTA n'est détecté. Le calcul fait à partir des mesures d'HPLC donne 98% comme teneur en cocristaux de l'échantillon. Les particules formées présentent la morphologie typique en plaquettes fines et transparentes déjà observées pour le cobatch 29 par exemple (figure III-61), mais semblent plus petites, entre 20 et 50 µm de longueur (la poudre initiale de S-NPX est constituée de particules d'environ 15 µm).

Le CO_2 utilisé comme milieu a donc permis la rencontre des composés et leur cocristallisation. On peut supposer que le CO_2 dissout une partie des composés et induit la génération du cocristal, par analogie avec la transformation de phase opérée lors du cobroyage en présence d'infimes quantités de solvant[64].

Cette méthode de mise en contact est intéressante car elle supprime les inconvénients liés à la manipulation de solvants (pas d'étapes de filtration et de

séchage nécessaires) et supprime le problème de résidus de solvant dans les poudres finales. Enfin, toute la matière introduite dans le réacteur ayant réagi pour former une poudre pure en cocristal à 98%, cette méthode permet d'obtenir un rendement de cocristallisation inégalé de 98% ! La production s'élève donc à plus de 530 mg de cocristaux fabriqués en 1h30 avec un réacteur de 50 mL, sans post-traitement nécessaire.

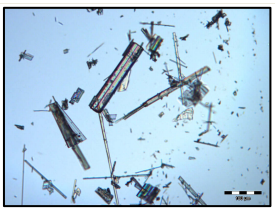




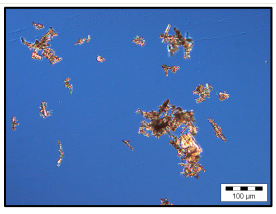
(1) cobatch 10 = S-NPX seul
(2) cobatch 5 = NCTA I seule
(3) cobatch 29 = cocristal S-NPX$_2$:NCTA
(4) contact avec du CO_2 pur à 15 MPa

(1) cobatch 10 = S-NPX seul
(2) cobatch 5 = NCTA I seule
(3) cobatch 29 = cocristal S-NPX$_2$:NCTA
(4) mélange physique S-NPX et NCTA I dans un ratio molaire de 2:1
(5) contact avec du CO_2 pur à 15 MPa.

Figure III-60. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des poudres obtenues par GAS et par contact avec du CO_2 pur.



cobatch 29



Contact CO_2 pur

Figure III-61. Clichés de microscopie optique des composés recristallisés par GAS et par contact avec du CO_2 pur. Barre d'échelle 100 µm.

6.3. Suivi in-situ par diffraction RX de la cocristallisation par refroidissement

Pour terminer les études sur ce système, une cristallisation par refroidissement a été conduite au laboratoire SMS (Rouen) par Yohann Cartigny et Morgane Sanselme de l'équipe de Gérard Coquerel. Ce test a été réalisé afin de vérifier quelle phase, du cocristal ou du S-NPX, cristallise en premier en conditions douces.

Cette équipe a mis au point un dispositif original permettant le suivi in-situ des phases cristallines par diffraction des rayons X[141]. Le protocole de refroidissement est choisi de façon à atteindre l'équilibre thermodynamique, en diminuant la température de la solution d'1°C toutes les 2h. Pendant chaque palier, six analyses de diffraction sont effectuées, soit une toute les 20 min, afin de suivre des changements de phases potentiels.

La superposition des diffractogrammes montre que la première phase détectée qui apparaît à 27°C est celle du cocristal S-NPX$_2$:NCTA (figure III-62). Le même signal est ensuite obtenu pendant toute la durée de l'expérience, et ce jusqu'à 20°C. Aucun nouveau pic ni aucun changement de phase n'est détecté pendant toute la durée de l'expérience. Le système S-NPX:NCTA est donc caractérisé comme ayant une solubilité congruente sur la plage de température étudiée.

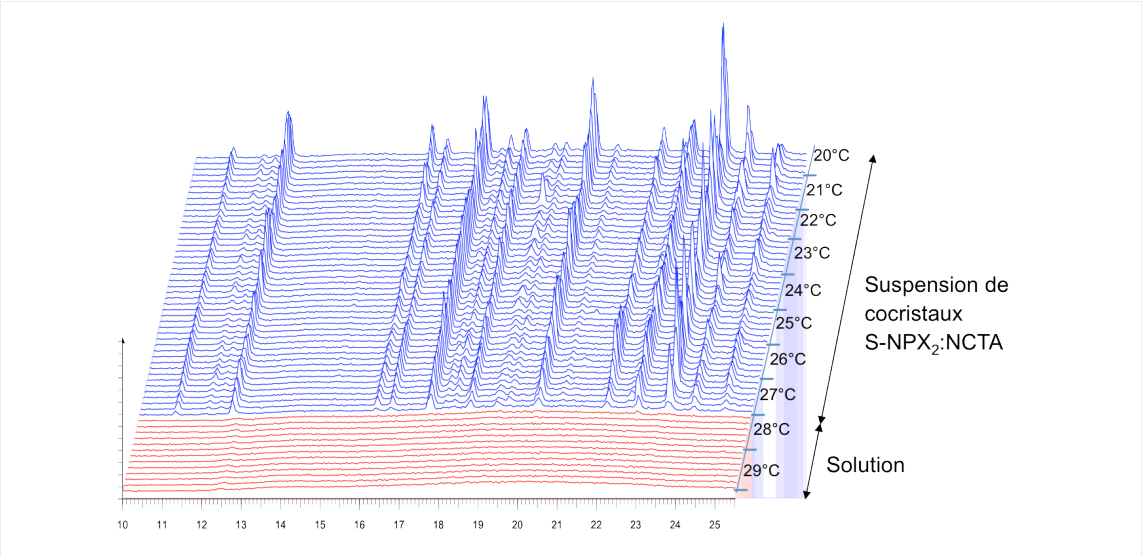


Figure III-62. Superposition des diffractogrammes acquis lors du refroidissement de la solution d'acétone à ratio molaire 2:1.

Ce résultat peut éclairer les résultats obtenus avec le procédé GAS, qui a permis de produire une poudre contenant uniquement les cocristaux S-NPX_2:NCTA lorsque des solutions à ratio 2:1 sont préparées. La précipitation ayant lieu en phase liquide, les équilibres de cocristallisation seraient encore proches de ceux de l'acétone pure, et favoriseraient donc la cristallisation dans la zone d'existence du cocristal seul.

7. Conclusion sur la cocristallisation du système S-NPX:NCTA par les procédés assistés au CO_2

La cocristallisation de composés pharmaceutiques fait face aux mêmes contraintes que la cristallisation d'un composé seul, avec en plus l'exigence de la pureté en cocristaux de la poudre produite. L'étude du système S-NPX:NCTA avec les procédés GAS, SAS et SEA a montré la possibilité de fabriquer une poudre pure en cocristaux S-NPX_2:NCTA à partir d'une solution contenant les deux composés. Cependant la proportion de cocristaux dans la poudre et le rendement de précipitation dépendent du procédé mais aussi de la solution initiale (en particulier pour le SAS). À partir du moment où des homocristaux sont présents dans la poudre, leur dimensions et morphologies impactent la distribution granulométrique avec la plupart du temps l'apparition de populations multimodales. Néanmoins, les tailles des cocristaux sont grandes et peu sensibles aux conditions opératoires, sauf lorsque la solution et le CO_2 sont pré-mélangés avant d'être injectés dans du CO_2 (SAS) ou de l'azote chaud (SEA). Les cocristaux obtenus ont une morphologie très différente de celle du S-NPX ou de la NCTA de départ, sous la forme de plaquettes extrêmement fines et brillantes. Si les tailles (comprises entre 25 et 1000 µm) et la polydispersité des poudres peuvent sembler inadaptées, ces plaquettes sont très facilement broyables en raison de leur finesse.

Les avantages et inconvénients du GAS et du SAS ont été discutés lors de la comparaison de ces deux versions (5. Conclusion : comparaison de la cocristallisation de S-NPX et NCTA par GAS et par SAS). Si dans les conditions investiguées et avec notre dispositif et protocole SAS, c'est le GAS qui offre les conditions les plus satisfaisantes (pureté > 95%, rendement de 70%, tailles 2-800 µm), l'utilisation d'une buse d'injection permet de diminuer très sensiblement la taille des particules (2-100 µm) tout en maintenant une pureté de la poudre avoisinant les 100% en cocristaux. La

difficulté réside néanmoins dans le maintien des flux car ce dispositif d'injection s'est bouché trop souvent pour avoir pu multiplier les essais. Le procédé SEA, qui procède lui aussi par un pré-mélange au sein d'une buse conforte le bénéfice que peut apporter un tel dispositif d'injection sur la taille et la pureté. Mais ce procédé n'est pas non plus exempt de problème d'obstruction de la buse, et son rendement de précipitation reste plutôt faible (18-41%).

La cocristallisation par contact en voix sèche avec du CO_2 pur semble être une technique très prometteuse et la plus simple à mettre en œuvre puisque sans solvant organique. Le rendement de cocristallisation atteint 98% en moins de 2h de contact, et la poudre présente une granulométrie de l'ordre de 50 µm. Malgré cela, la manipulation de poudres sèches n'est pas toujours préférée en milieu pharmaceutique. Le protocole GAS, bien qu'il soit discontinu, semble donc être la méthode la plus robuste pour la fabrication de cocristaux S-NPX_2:NCTA.

Enfin, tous les procédés au CO_2 utilisés ici n'ont pas permis de former une autre phase cocristalline que la structure S-NPX_2:NCTA, déjà formée par cobroyage ou recristallisation par évaporation de solvants[107,108]. Ces procédés sous pression n'ont donc pas permis de bousculer les équilibres même s'ils sont conduits sur des échelles de temps plus courtes que dans les techniques de cristallisation dites conventionnelles.

Chapitre IV - Système Naproxène racémique et Nicotinamide

1. Introduction

Comme de nombreuses molécules actives, seulement un des énantiomères, le S-NPX, possède une activité pharmacologique. La synthèse industrielle des composés pharmaceutiques chiraux contient généralement une étape dans laquelle un mélange racémique est formé. Ce mélange doit être traité afin d'obtenir le produit R ou S pur. Pour cela, la chromatographie chirale est la technologie la plus versatile et la plus robuste. Cependant la cristallisation préférentielle semble être une alternative moins coûteuse[161]. Seulement cette méthode est souvent restreinte aux composés chiraux capables de cristalliser sous forme de conglomérat, c'est-à-dire dont les énantiomères sont immiscibles en phase solide. Mais comme environ 90% des molécules chirales connues[162], le NPX forme en phase solide un composé racémique monophasé dans lequel les deux énantiomères R et S sont présents[163,164]. Bien que la cocristallisation ne soit pas commune en cristallisation préférentielle, celle-ci présente des ressemblances avec la formation de sels diastéréoisomériques. Dans le cas de ces sels, la reconnaissance moléculaire entre la molécule cible et un agent chiral dépend de leur capacité à former des interactions et de l'intensité de celles-ci. La formation d'un conglomérat de cocristaux, très rarement reportée dans la littérature[165,166] serait avantageuse à appliquer, en particulier pour la cristallisation préférentielle des composés qui ne forment pas de sels.

La cocristallisation du NPX racémique, noté RS-NPX, a déjà été explorée par plusieurs auteurs[109,121]. Tilborg et al. ont par exemple utilisé l'acide aminé chiral proline comme coformeur, sous ses formes D-proline, L-proline, et en mélange racémique DL-proline. Plusieurs nouvelles phases ont été obtenues, dont plusieurs cocristaux racémiques contenant les deux énantiomères R et S-NPX. Cependant, quelle que soit la forme du coformeur utilisée, aucune cristallisation préférentielle n'a été observée, i.e. la proline chirale ne forme pas d'interactions sélectives avec une seule forme du NPX lorsque les deux énantiomères de celui-ci sont disponibles[109]. Manoj et al. ont étudié la cocristallisation du RS-NPX avec les composés achiraux bi-pyridine et pipérazine. Des phases cocristallines racémiques composées des deux énantiomères du NPX et du coformeur ont été obtenues à chaque fois[121]. Ces résultats confirment la capacité du NPX à former des composés racémiques et la difficulté de former un conglomérat, dans lequel R-NPX et S-NPX seraient cristallisés dans des phases distinctes (figure IV-1).

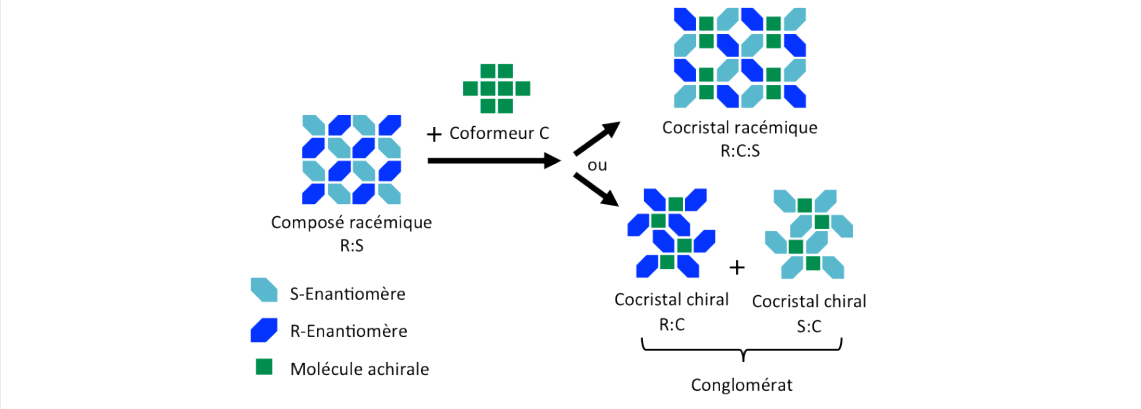


Figure IV-1. Description schématique des systèmes de cocristaux racémique et chiraux évoqués dans cette partie.

Il existe dans la littérature seulement quelques études de cocristallisation par des procédés assistés au CO_2 (tableau I-3). Les exemples de mélanges racémiques recristallisés par CO_2 sont encore plus rares : hormis Charoenchaitrakool et al. qui ont micronisé de l'ibuprofène racémique[167], seulement 4 articles parus entre 1999 et 2014 rapportent la formation de sels diastéréoisomériques par une technique au CO_2 supercritique[168–171]. La génération de cocristaux à partir d'un mélange initial racémique avec une méthode assistée au CO_2 n'a donc jamais été testée auparavant.

Le travail présenté dans ce chapitre est dans la continuité du chapitre précédent sur le système S-NPX:NCTA. Le procédé GAS est appliqué à des solutions contenant un mélange racémique RS-NPX à la place du S-NPX, et la NCTA comme coformeur. L'objectif est d'abord d'explorer la capacité du protocole GAS à produire un cocristal racémique de RS-NPX et de NCTA, puis de tester la possibilité de formation d'un conglomérat de cocristaux de NPX. Le CO_2 étant connu pour améliorer la diffusion de matière et pour avoir une influence sur les temps de cristallisation[87] ainsi que sur le polymorphisme[172], l'étude s'intéresse ici à l'effet du débit d'introduction du CO_2, qui gouverne la vitesse à laquelle la sursaturation est développée dans la solution. Par ailleurs le protocole suivi est le même que dans le chapitre précédent : réacteur chauffé à 37°C, agitation et introduction du CO_2 par la turbine ; soutirage dès que le réacteur a atteint 10 MPa et séchage des cristaux pendant environ 90 min à 25 g/min de CO_2. L'agitation à 500 tr/min permet de disperser le CO_2 très rapidement dans la solution, comme vu au chapitre précédent.

La figure IV-2 présente les composés utilisés dans cette étude, c'est-à-dire les deux énantiomères du NPX, le coformeur NCTA et le solvant acétone.

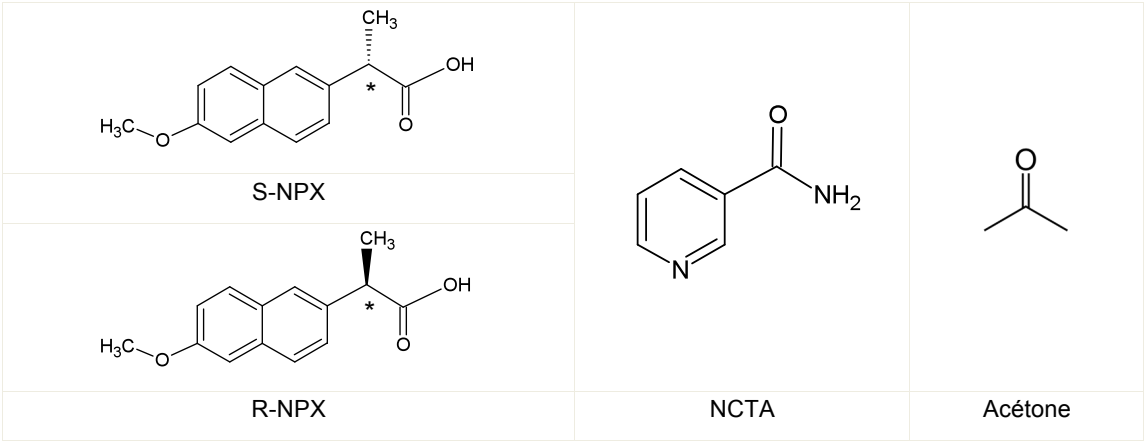


Figure IV-2. Représentation des molécules de solutés et de solvant utilisées dans ce chapitre.

2. Cocristallisation par le procédé GAS

2.1. Recristallisation du RS-NPX seul

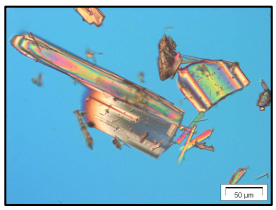
Le procédé GAS est d'abord testé sur le composé racémique RS-NPX seul à partir d'une solution dans l'acétone. L'ajout du CO_2 est effectué à 2 et à 20 g/min, afin de tester l'influence de la cinétique du procédé antisolvant sur la cristallisation du composé racémique (tableau IV-1). Le débit d'introduction du CO_2 modifie directement la durée des expériences. À 2 g/min, la pression de cristallisation de 6.02 MPa est atteinte après plus d'1h20 depuis le début de l'expérience, alors que la cristallisation survient à 6.50 MPa, après seulement 16 min d'introduction du CO_2 à 20 g/min.

Tableau IV-1. Expériences de recristallisation du RS-NPX à différents débits d'introduction du CO_2. C°RS-NPX = 39 mg/mL. R = 500 tr/min. tp= début de la cristallisation avec t = 0 le début de l'introduction du CO_2.

Expérience	ICO_2 (mL/min)	tp (min)	Pp (MPa)	r (%mass)	Phase ?
cobatch 62	2	16	6.5	62	RS-NPX
cobatch 64	20	84	6.02	71	RS-NPX

Comme observé dans le chapitre précédent, l'interaction entre la vitesse d'agitation à 500 tr/min et l'introduction du CO_2 à 20 g/min permet d'obtenir un meilleur rendement qu'avec une introduction lente à 2 g/min. Les particules obtenues avec une introduction rapide forment des aiguilles fines alors que celles obtenues avec une

introduction lente présentent des morphologies hétérogènes en plaquettes de dimensions variables (figure IV-3).



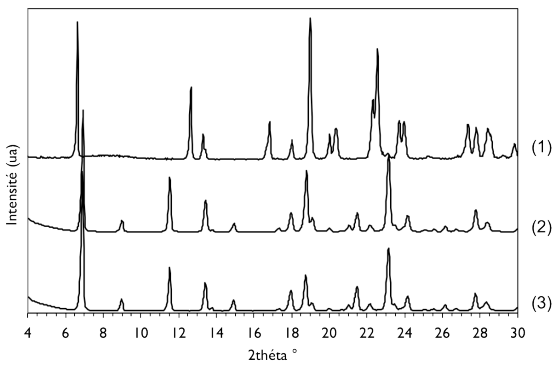
Cobatch 64. ICO_2 à 2 g/min

Cobatch 62. ICO_2 à 20 g/min

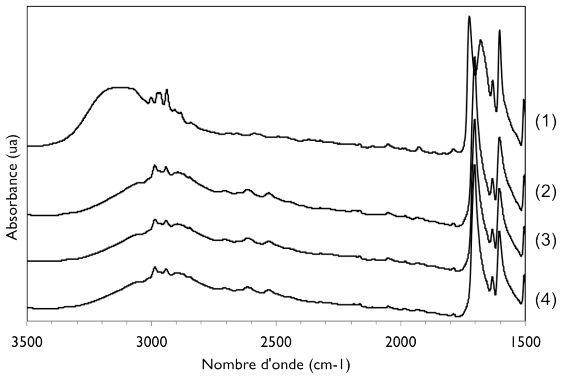
Figure IV-3. Clichés de microscopie optique du RS-NPX recristallisé par GAS à partir de solutions dans l'acétone. Barre d'échelle 50 µm.

La phase recristallisée est la même dans les deux cas, et est identique au RS-NPX initial utilisé pour la préparation de la solution dans l'acétone. Les mêmes signatures de diffraction RX et de spectroscopie ATR-FTIR (figure IV-4) sont en effet obtenues. Celles-ci sont différentes de celle du composé énantiopur S-NPX, et traduisent une organisation différente des molécules en phase solide. La structure de la phase racémique a été décrite par Braun et al.[163] Dans ce composé, une molécule de S-NPX forme un dimère avec une molécule de R-NPX par synthon acide-acide entre leurs fonctions acides carboxyliques. L'organisation des molécules de la phase énantiopure repose quant à elle sur la formation d'une chaîne infinie de S-NPX par interaction de leurs acides carboxyliques. Le composé racémique semble plus stable thermodynamiquement que le cristal énantiopur S-NPX, ce qui expliquerait sa formation à partir d'un mélange racémique plutôt que celle d'un mélange de deux phases énantiopures, appelé conglomérat.

Les tests par CO_2 antisolvant n'ont donc pas apporté de modification sur la cristallisation du RS-NPX en un composé racémique monophasé. Dans les conditions de pression, de température et de solvant appliquées, la seule variation du débit d'introduction du CO_2 et donc de la vitesse à laquelle la sursaturation est atteinte dans la solution de RS-NPX n'a pas eu d'influence sur la phase cristallisée. Aucune cristallisation préférentielle d'un seul énantiomère et l'évacuation de l'autre énantiomère lors du soutirage n'a eu lieu. Les conditions testées n'ont pas non plus permis la précipitation d'un conglomérat, c'est-à-dire la formation de deux phases distinctes de R-NPX et de S-NPX. Le coformeur NCTA est ajouté dans le but de modifier les interactions entre énantiomères lors de l'organisation et de la cristallisation des molécules.



(1) énantiomère S-NPX seul
(2) Cobatch 64 ICO_2 à 2 g/min
(3) Cobatch 62 ICO_2 à 20 g/min



(1) énantiomère S-NPX seul
(2) RS-NPX initial
(3) Cobatch 64 ICO_2 à 2 g/min
(4) Cobatch 62 ICO_2 à 20 g/min

Figure IV-4. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) de composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans l'acétone.

2.2. Recristallisation du mélange RS-NPX et NCTA

Les recristallisations par CO_2 antisolvant sont menées sur des solutions dans l'acétone contenant le RS-NPX et la NCTA dans un ratio molaire NPX:NCTA de 2:1, c'est-à-dire 1 R-NPX pour 1 S-NPX pour 1 NCTA. Chaque expérience est faite deux fois, afin d'évaluer la répétabilité des résultats (tableau IV-2).

Tableau IV-2. Expériences de recristallisation du RS-NPX à différents débits d'introduction du CO_2. C°RS-NPX = 39 mg/mL, C°NCTA = 10 mg/mL. R = 500 tr/min.

Expérience	I CO_2 (g/min)	tp (min)	Pp (MPa)	r (%mass)	Cocristaux ?
Cobatch 61 et 65	2	61 ± 4	5.5 ± 0.4	72 ± 2	Cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX
Cobatch 66 et 67	11	19 ± 1	6.3 ± 0.1	71 ± 1	Cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX
Cobatch 55 et 60	20	10 ± 2	6.0 ± 0.2	64 ± 3	Conglomérat S-NPX_2:NCTA + R-NPX_2:NCTA

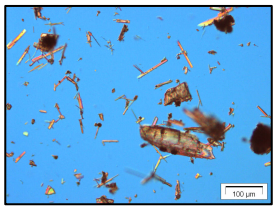
L'influence du débit d'introduction est d'abord testée dans des expériences à 2 g/min et à 20 g/min. À 2 g/min, l'ajout lent de l'antisolvant permet au système d'atteindre 10 MPa environ 2h30 après le début de l'introduction de CO_2. L'ajout rapide à 20 g/min amène quant à lui l'étape de soutirage seulement 20 min après le début de

l'introduction. Les poudres produites lors de ces deux conditions étant de natures très différentes, une expérience à la condition intermédiaire de 11 g/min est menée. Lors de ce test, le réacteur atteint 10 MPa après environ 30 min d'introduction du CO_2. Ces différences de durée de montée en pression se répercutent sur le début de la cristallisation (tableau IV-2).

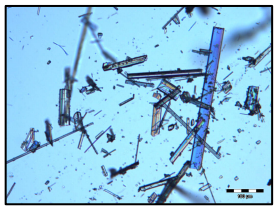
Toutes les poudres produites sont uniquement composées de cocristaux, puisqu'aucun homocristal de NPX ou de NCTA n'est détecté par diffraction RX ou par ATR-FTIR. Ces cristaux recristallisés par GAS à partir de RS-NPX ne modifie pas la lumière polarisée, contrairement au cocristal S-NPX_2:NCTA qui fait dévier significativement le plan de polarisation de la lumière du polarimètre. Il en est déduit que ces poudres contiennent autant de S-NPX que de R-NPX.

2.2.1. Introduction du CO_2 à 2 g/min

La poudre obtenue dans les cobatchs 61 et 65 présentent un aspect macroscopique légèrement plus dense et aggloméré que les poudres de S-NPX, NCTA et S-NPX_2:NCTA obtenues dans les mêmes conditions. La morphologie des cristaux sont pourtant comparables, c'est-à-dire que les cristaux sont sous forme de plaquettes fines et transparentes, comme les cocristaux de S-NPX_2:NCTA (figure IV-5).



Cobatch 65. Cocristal racémique produit avec une introduction du CO_2 à 2 g/min



Cobatch 30. Cocristal chiral S-NPX_2:NCTA produit avec une introduction du CO_2 à 2 g/min

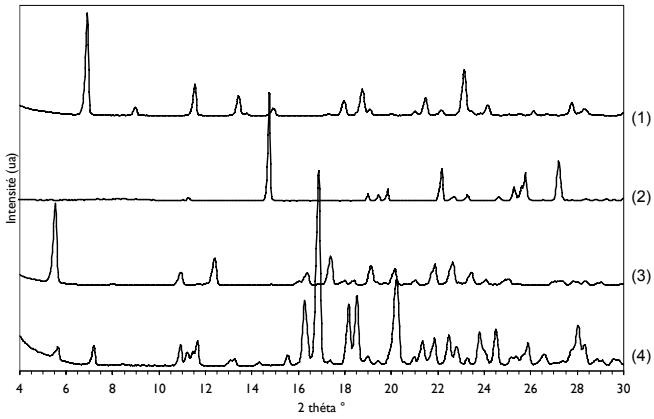
Figure IV-5. Clichés de microscopie optique des cocristaux de RS-NPX:NCTA recristallisé par GAS. Barre d'échelle 100 µm.

Étude à partir des données cristallographiques

La signature en diffraction RX de ce produit ne ressemble pas à celle du cocristal énantiopur S-NPX_2:NCTA, ni à celles des espèces recristallisées seules RS-NPX et NCTA (figure IV-6). Un pic intense aux 2thétas 16.9° et des pics plus petits à 7.2°, 13.1° and 13.2° et 14.3° ne se retrouvent pas dans les diffractogrammes des

poudres déjà connues. De plus, les pics spécifiques au RS-NPX et à la NCTA forme I ne sont pas détectables. Les nouveaux pics signent donc la formation d'une phase inconnue, différentes des espèces initiales et du cocristal S-NPX_2:NCTA. Les particules de cette phase n'ont cependant pas pu être exploitées par diffraction RX monocristal, à cause de leur taille et de leur finesse.

Des recristallisations par évaporation de solvant ont été menées afin d'élucider les caractéristiques de cette nouvelle phase. Toutes les recristallisations faites à partir de solvants (acétone, méthanol, dichlorométhane, acétonitrile et des mélanges méthanol/eau et éthanol/eau) présentent des cristaux caractérisés comme des mélanges du cocristal chiral connu S-NPX_2:NCTA et des phases initiales de RS-NPX et de NCTA[173]. Le cocristal S-NPX_2:NCTA pourrait aussi être de la nature R-NPX_2:NCTA, puisque l'analyse RX ne les distingue pas. Puisqu'il n'existe aucun pic d'homocristaux de composés énantiopurs S-NPX ou R-NPX, les molécules de NPX sont soit sous forme de RS-NPX soit cocristallisées avec la NCTA. Par déduction, il existe dans les poudres issues d'évaporation de solvant autant de cocristaux S-NPX_2:NCTA que de R-NPX_2:NCTA, c'est-à-dire qu'un conglomérat s'est formé.



(1) RS-NPX
(2) NCTA I
(3) cocristal chiral S-NPX_2:NCTA
(4) cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX produit à 2 g/min d'introduction du CO_2

Figure IV-6. Diffractogrammes des poudres obtenues par GAS.

Afin d'identifier la nouvelle phase cocristalline, une recherche par molécule dans la base de données cristallographiques de Cambridge (CSD) a été menée, mais aucune structure contenant du NPX et de la NCTA, autre que le cocristal S-NPX_2:NCTA, n'est connue. Une recristallisation par cofondu à 125°C d'un mélange RS-NPX+NCTA a permis d'obtenir un cristal viable pour une analyse de diffraction RX monocristal. Celui-ci a été identifié comme un cocristal comportant les deux énantiomères R et S du NPX, ainsi que la NCTA. Les paramètres de mailles

correspondent parfaitement à ceux de la phase non identifiée produite par le GAS (figure IV-7).

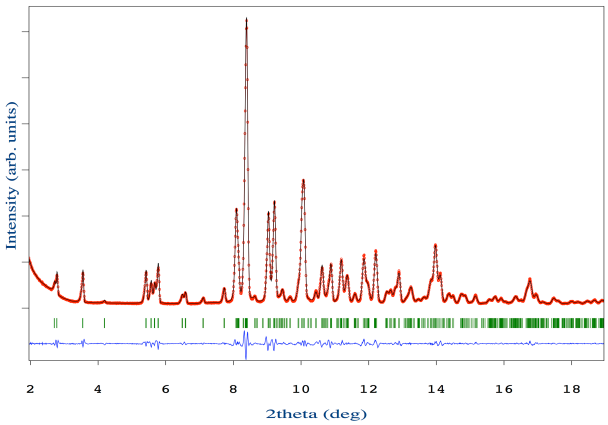
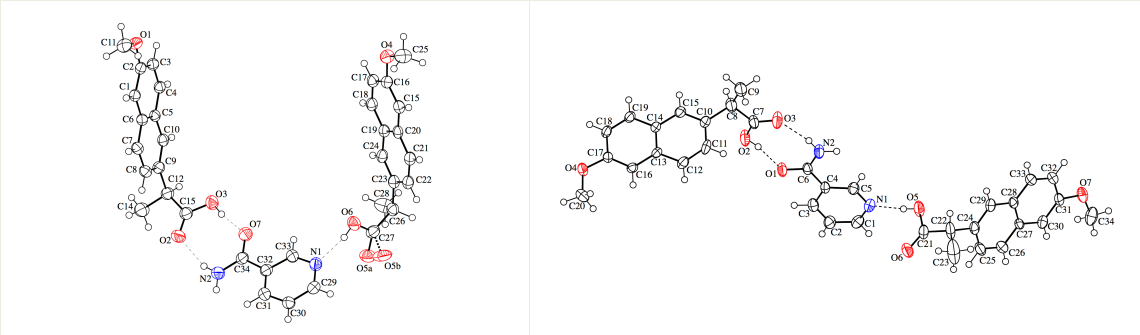


Figure IV-7. Profile matching du cocristal racémique produit par CO_2. Les cercles rouges correspondent à la signature RX expérimentale ; la ligne continue noire représente le diagramme calculé ; les lignes verticales vertes représentent les positions de Bragg calculées ; la ligne bleue continue est la différence entre le diagramme expérimental and calculé (correction background Rwp = 0.075).

L'unité asymétrique de ce nouveau cocristal est constituée de deux molécules indépendantes de NPX de configurations opposées reliées à une molécule de NCTA (figure IV-8). Cet arrangement à trois molécules entre les deux énantiomères du NPX et le coformeur rappelle ceux observés par Manoj entre RS-NPX:bipyridine et RS-NPX:pipérazine[121].



Cocristal chiral S-NPX$_2$:NCTA	Cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX

Figure IV-8. Unités asymétriques des cocristaux étudiés.

Les interactions hydrogènes formées dans le cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX sont représentées sur la figure IV-9[173]. Ces interactions sont du même type que celles du cocristal chiral S-NPX$_2$:NCTA[173]. En effet le même dimère constitué par l'hétérosynthon acide-amide est présent dans les structures racémique et

chirale (figure IV-8). Dans la phase racémique cependant, ce dimère est constitué d'une molécule de R-NPX et du coformeur NCTA (figure IV-9). L'énantiomère S-NPX établit quant à lui des liaisons hydrogènes entre sa fonction acide carboxylique et l'azote cyclique d'une molécule de NCTA, ainsi qu'avec le second hydrogène de l'amide d'une autre NCTA voisine. Il en résulte une « chaine d'interaction périodique » entre les dimères qui s'empilent dans la direction de l'axe b (figure IV-9). Ces chaines sont organisées similairement entre les dimères de S-NPX-NCTA dans le cocristal chiral (figure IV-10).

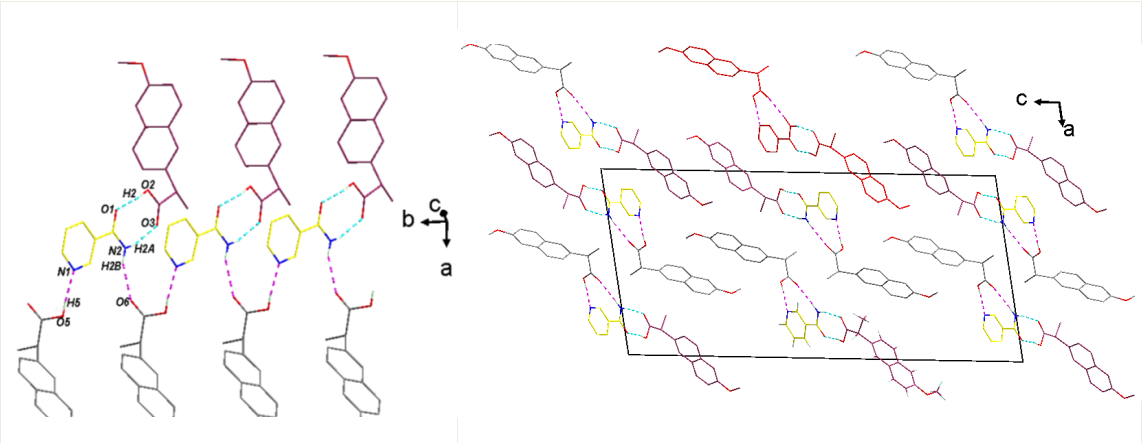


Figure IV-9. Cocristal racémique. Gauche : représentation d'une chaine d'interaction périodique constituée par les interactions hydrogène entre S-NPX, R-NPX and NCTA. (R-NPX est en violet, NCTA en jaune and S-NPX en gris). Les liaisons hydrogènes sont montrées en pointillés, en bleu celles qui génèrent le dimère (entre une NCTA et un R-NPX), et en rose celles qui assurent la connexion entre les dimères (par le S-NPX). Droite : organisation des molécules dans le cocristal racémique. Une chaine d'interaction périodique est représentée en rouge. Les chaines d'interaction se propagent dans la direction b.

Une différence majeure se situe au niveau de la conformation de la molécule NCTA dans les deux phases solides. L'angle de torsion du groupe carboxamide est égal à 3.1(8)° dans le cocristal racémique, proche de la conformation « cis-planaire » (figure IV-8), c'est-à-dire que l'amide se situe du même côté que l'azote aromatique par rapport au cycle de la molécule. Dans la phase chirale S-NPX_2:NCTA, le fragment carboxamide est pivoté à 170.1(4)° et s'approche de la conformation « trans-planaire ». La différence d'énergie entre ces deux conformations a été étudiée dans le cas de la molécule de NCTA isolée[174]. La conformation « trans-planaire » a ainsi été calculée comme le minimum global d'énergie potentielle. La conformation de la NCTA dans la structure racémique serait donc moins favorable énergétiquement que celle adoptée dans le cocristal chiral.

De plus l'organisation de la phase racémique est différente. Les molécules de NCTA se superposent parallèlement les unes aux autres mais décalées de telle façon que les cycles pyridines ne peuvent pas interagir par π-stacking. Les unités asymétriques se retrouvent donc empilées en colonne selon l'axe b (figure IV-9). Deux colonnes des ces unités empilées sont connectées par des liaisons faibles de type liaison H entre les méthoxyles des molécules de NPX. Ces colonnes forment des plans parallèles au plan (a-c), qui forment entre eux des interactions encore plus faibles de type Van der Waals. Celles-ci sont établies entre la partie CH_3 du méthoxyle d'un NPX avec soit le groupe -OH de l'acide carboxylique, soit le cycle aromatique d'un NPX appartenant à la couche voisine.

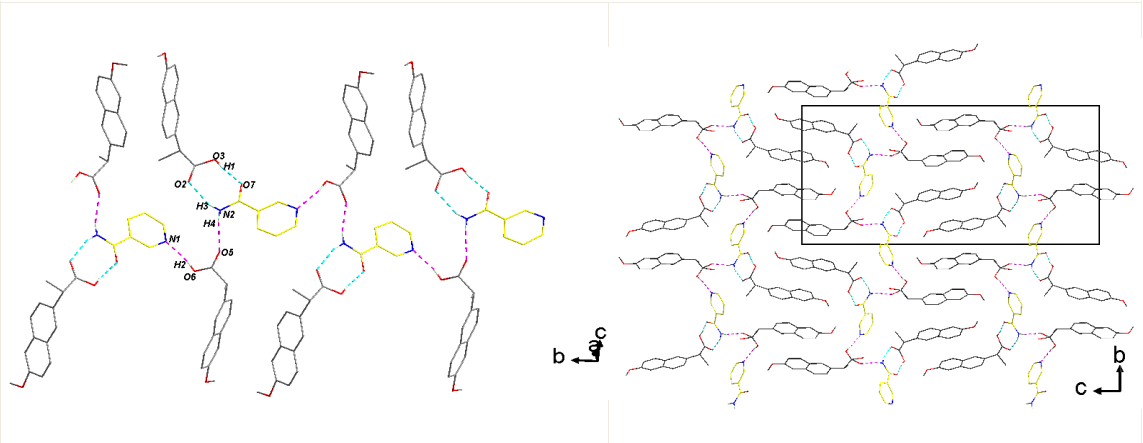


Figure IV-10. Gauche : cocristal chiral S-NPX_2:NCTA. Représentation d'une chaine d'interaction périodique constituée par les interactions hydrogènes entre S-NPX et NCTA. (NCTA est en jaune et S-NPX en gris). Les liaisons hydrogènes sont montrées en pointillés, en bleu celles qui génèrent le dimère (entre S-NPX et NCTA), et en rose celles qui assurent la connexion entre les dimères (par un second S-NPX). Droite : organisation des molécules dans le cocristal chiral S-NPX_2:NCTA. Les chaines d'interaction se propagent dans la direction b.

À titre de comparaison, les motifs à trois constituants du cocristal chiral S-NPX_2:NCTA forment des colonnes selon l'axe b, mais celles-ci sont organisées différemment (figure IV-10). En effet l'empilement des unités asymétriques forme des cavités dans lesquelles viennent s'insérer deux molécules de NPX d'une colonne voisine. Une pile de NPX superposés les uns aux autres qui interagissent entre eux par interaction C-H···π est ainsi formée. Ces colonnes forment un réseau en 3 dimensions, alors que la phase racémique est constituée de plans en 2 dimensions liés entre eux par des interactions faibles. Dans les deux structures cocristallines cependant, les molécules de NCTA ne peuvent pas former de dimères par synthon amide-amide, comme c'est le cas dans le cocristal ibuprofène-nicotinamide[69] par exemple.

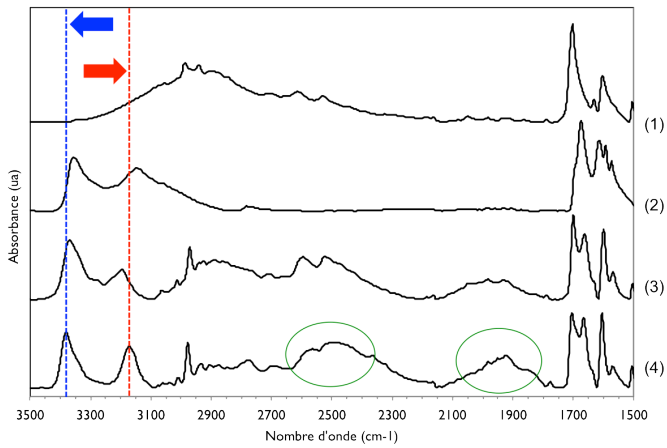
De plus, d'après l'étude cristallographique il est apparu que la densité calculée du cocristal racémique est significativement différente, puisque celui-ci est 3% moins dense que le cocristal chiral S-NPX$_2$:NCTA[173]. Cette observation serait un contre-exemple pour l'extension de la loi de Wallach aux cocristaux, proposée avec l'exemple du cocristal de théophylline-acide tartrique[175]. D'après cette loi empirique, les cristaux racémiques auraient tendance à être plus dense (d'au moins 1%) que les cristaux des énantiomères purs.

Étude à partir des données spectroscopiques

L'analyse par ATR-FTIR faite sur la poudre de cocristal racémique présente des analogies avec celle de la phase S-NPX$_2$:NCTA (figure IV-11). En effet, la double bande attribuée à l'étirement v de la double liaison C=O du NPX est visible à 1700 cm^{-1} et 1662 cm^{-1} dans le cocristal chiral, du fait de la formation d'une liaison hydrogène entre le C=O du S-NPX et le groupe NH_2 de la NCTA. Dans le cocristal racémique, cette double bande est aussi présente, à 1704 cm^{-1} et 1664 cm^{-1}. Dans les deux structures le carbonyle du NPX est donc impliqué dans le même type d'interaction. Deux larges bandes à 2500 cm^{-1} et 1981 cm^{-1} sur le spectre du cocristal racémique rappellent les bandes qui correspondent à la liaison hydrogène O-H$_{\text{acide carboxylique}}$···N$_{\text{aromatique}}$ dans la phase chirale. Les modes de vibration propres au groupement NH_2 autour de 3300 cm^{-1} sont aussi visibles dans le spectre infrarouge de la structure racémique.

D'un point de vue vibrationnel, la nouvelle phase racémique et le cocristal chiral S-NPX$_2$:NCTA possèdent les mêmes types d'interactions, impliquant les mêmes groupements des molécules de NPX et de NCTA. Cependant les bandes associées à la vibration de l'azote aromatique et à celle du groupement amide de la NCTA connaissent des shifts dans la phase racémique. Une des bandes de l'interaction O-H$_{\text{acide carboxylique}}$···N$_{\text{aromatique}}$ est déplacée vers les plus bas nombres d'ondes de 2525 cm^{-1} dans le cocristal S-NPX$_2$:NCTA à 2500 cm^{-1}. D'après les données structurales, la longueur des liaisons hydrogènes O-H$_{\text{acide carboxylique}}$···N$_{\text{aromatique}}$ sont similaires dans les deux types de cocristaux[173]. Les modifications des spectres sont donc attribuées à l'organisation des molécules de NCTA dans la phase racémique. En effet, leur conformation cis-planaire et leur empilement parallèle peuvent modifier leur réponse vibrationnelle. Enfin les signaux du spectre associés au groupe NH_2 sont sensiblement différents. Dans le cocristal S-NPX$_2$:NCTA, l'étirement antisymétrique v_{as} apparaît à 3367 cm^{-1}, alors que celui-ci est visible à 3380 cm^{-1} dans le cocristal racémique. En ce

qui concerne l'étirement symétrique v_s de ce même groupement, il est décalé vers les plus bas nombres d'ondes, de 3194 à 3171 cm^{-1}. Ces modifications sont aussi attribuées à la conformation et à l'organisation des molécules de NCTA de la structure racémique.



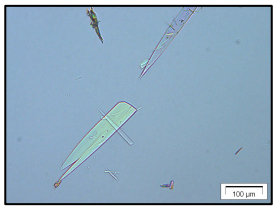
(1) RS-NPX
(2) NCTA I
(3) cocristal chiral S-NPX_2:NCTA
(4) cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX produit à 2 g/min d'introduction du CO_2

Figure IV-11. Spectres ATR-FTIR des composés recristallisés par GAS. Les déplacements de bandes du cocristal racémique (4) sont montrés par rapport aux bandes du cocristal chiral (3).

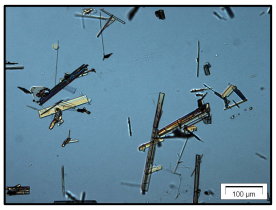
La poudre produite à partir d'une solution de RS-NPX et NCTA a donné naissance à un nouveau cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX. Après caractérisation, il apparaît que ce cocristal présente les deux énantiomères du NPX relié à la NCTA par des interactions semblables à celles observées dans le cocristal chiral S-NPX_2:NCTA. Il a été produit avec une introduction lente de l'antisolvant, laissant au système CO_2-solution assez de temps pour former des poudres pures, contenant uniquement cette nouvelle phase racémique. La même solution est ensuite recristallisée avec un débit d'introduction du CO_2 de 20 g/min.

2.2.2. Introduction du CO_2 à 20 g/min

La poudre obtenue par recristallisation à 20 g/min de CO_2 est légère et expansée. Les cristaux qui la constituent ressemblent eux aussi aux cocristaux de S-NPX_2:NCTA (figure IV-12). Les signatures RX et ATR-FTIR sont identiques à celles d'une poudre pure en cocristal chiral S-NPX_2:NCTA, et aucun signe de la présence du cocristal racémique précédemment caractérisé n'est visible (figure IV-13). De plus, aucun signal de RS-NPX ou de NCTA non cocristallisé n'est détecté.

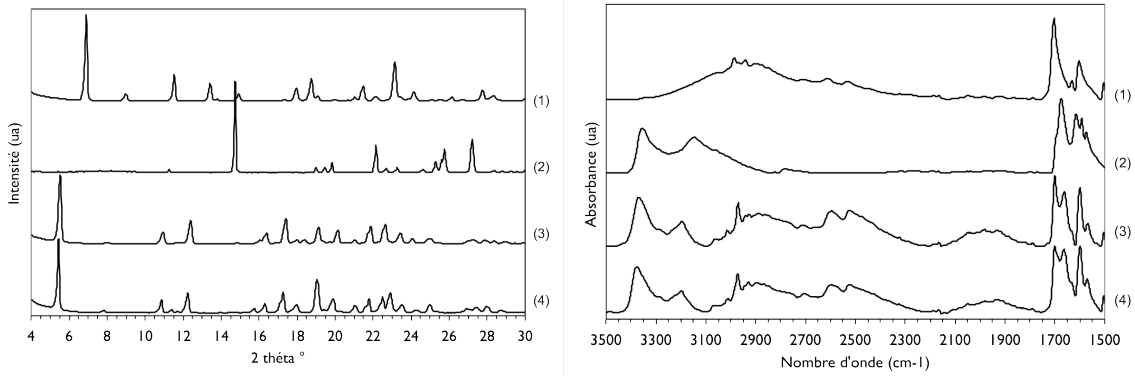


Cobatch 60. Conglomérat de cocristaux produit avec ICO_2 à 20 g/min



Cocristal énantiopur S-NPX_2:NCTA produit avec ICO_2 à 20 g/min (coBatch 31)

Figure IV-12. Clichés de microscopie optique des cocristaux de RS-NPX:NCTA recristallisé par GAS. Barre d'échelle 100 µm.



(1) RS-NPX

(2) NCTA I

(3) cocristal S-NPX_2:NCTA

(4) conglomérat de cocristaux produit avec une introduction du CO_2 à 20 g/min

Figure IV-13. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans l'acétone.

Par conséquent la poudre produite n'est composée que de cocristaux formés par des molécules de NPX et de NCTA. La mesure de polarimétrie sur une solution préparée à partir de cette poudre ne montre aucune déviation du plan de polarisation de la lumière. Cela signifie que la poudre contient autant de S-NPX que de R-NPX. La poudre est donc constituée d'un mélange de quantités égales de cocristaux chiraux S-NPX_2:NCTA et R-NPX_2:NCTA. La recristallisation par GAS à 20 g/min de CO_2 aurait donc permis la précipitation d'un conglomérat de cocristaux.

La modification du débit d'ajout du CO_2 a donc directement influé sur les phases cristallisées. À 2 g/min, l'expérience -répétée deux fois- a donné une poudre pure en cocristal racémique, cristal monophasé comprenant S-NPX, R-NPX et NCTA.

À 20 g/min, la recristallisation à partir de la même solution a produit deux phases distinctes comprenant chacune un énantiomère du NPX cocristallisé à la NCTA.

2.2.3. Introduction du CO_2 à 11 g/min

Puisque les expériences menées à 2 et à 20 g/min d'introduction du CO_2 ont donné des résultats très différents, un troisième débit d'introduction est utilisé, à 11 g/min. Ce paramètre opératoire est connu pour avoir une influence sur l'établissement de la sursaturation et sur le début de la cristallisation. On fait l'hypothèse que l'ajout lent à 2 g/min du CO_2 favorise la formation du cocristal racémique, qui serait la phase thermodynamiquement stable, et que l'ajout rapide à 20 g/min provoque une cristallisation catastrophique du conglomérat, qui serait un résultat cinétique. La condition modérée est appliquée afin de tester quelle phase serait formée préférentiellement, et si un mélange de toutes les phases possibles pourrait avoir lieu.

Les analyses de diffraction RX et de spectroscopie infrarouge révèlent que les poudres produites à 11 g/min contiennent uniquement du cocristal racémique[173], sans homocristaux de RS-NPX ou de NCTA. On se penche sur les paramètres opératoires au moment de la cristallisation, comparés entre chaque expérience (tableau IV-3).

Tableau IV-3. Paramètres opératoires lors de la recristallisation par GAS. tp= début de la cristallisation avec t = 0 le début de l'introduction du CO_2 ; Pp et Tp = pression et température de la phase liquide au début de la cristallisation ; xCO_2 = composition en CO_2 de la phase liquide au début de la cristallisation, calculée avec l'équation de Peng-Robinson et les règles de mélange quadratiques ; tm = durée de cristallisation entre le début (tp) et la fin lors du soutirage à 10 MPa.

Expérience	ICO_2 (g/min)	tp (min)	Pp (MPa)	Tp (°C)	xCO_2 (%mol)	tm (min)	Cocristaux ?
Cobatch 61 et 65	2	61 ± 4	5.5 ± 0.4	37 ± 1	72 ± 4	109 ± 12	Cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX
Cobatch 66 et 67	11	19 ± 1	6.3 ± 0.1	38 ± 1	82 ± 1	15 ± 1	Cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX
Cobatch 55 et 60	20	10 ± 2	6.0 ± 0.2	35 ± 1	82 ± 2	11 ± 1	Conglomerat S-NPX_2:NCTA + R-NPX_2:NCTA

Il semblerait que le facteur le plus influent soit le temps, puisque le conglomérat est formé lorsqu'une durée d'introduction du CO_2 (tp) très courte est combinée à une durée de maturation (tm) limitée, c'est-à-dire lorsque le temps laissé aux structures qui cristallisent d'évoluer est le plus court. La quantité de CO_2 dissoute dans la phase liquide au moment de la cristallisation ne semble pas avoir d'influence, bien que celle-

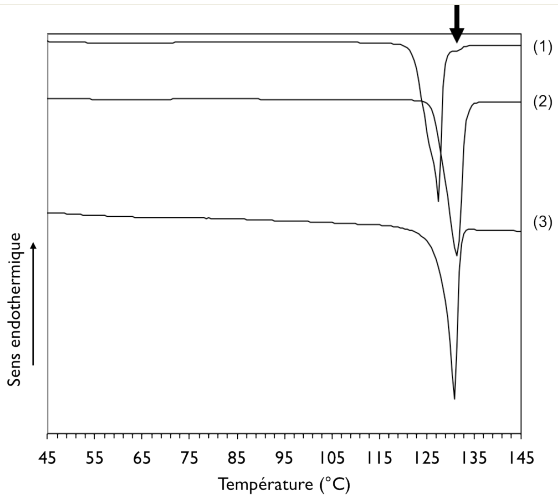
ci soit surestimée dans le cas de l'ajout à 20 g/min, puisqu'à cette vitesse le mélange entre CO_2 et solution est mauvais[176].

Cette hypothèse de l'importance du temps laissé à la cristallisation pose la question de la relation thermodynamique entre phase racémique et conglomérat. En effectuant des cross-seedings dans différents solvants et par analyses thermiques (DSC et diffraction RX en température), il est possible de sonder cette relation.

2.2.4. Relation thermodynamique conglomérat et cocristal racémique

Les cross-seedings, qui consistent à mettre en suspension le cocristal racémique et le conglomérat dans les mêmes proportions, ont été faits dans 4 solvants différents. En mettant en contact toutes les phases possibles dans le même solvant à température constante, le système est amené à évoluer vers la ou les phases thermodynamiquement stables[177]. La suspension dans le méthanol n'a permis de récupérer que du RS-NPX seul. Les suspensions dans l'acétonitrile, dans le dichlorométhane et dans l'acétate d'éthyle ont produit des poudres composées uniquement par le cocristal racémique R-NPX:NCTA:S-NPX, dans lesquelles aucune phase chirale n'a été détectée. Par conséquent, le conglomérat est un composé métastable, et le cocristal racémique est la phase thermodynamiquement stable.

Les analyses complémentaires de DSC vont dans le sens de ces résultats (figure IV-14, tableau IV-4). Le cocristal racémique montre un pic endothermique à 126.6°C, qui correspond à une fusion dont la température est plus basse que celles des composants RS-NPX, NCTA et S-NPX_2:NCTA. Pour les énantiomères capables de former un conglomérat, il existe généralement une seule composition eutectique au ratio molaire 1:1, dont la température de fusion est plus basse que celle de l'énantiomère pur[178,179]. L'analyse DSC indique que le conglomérat de cocristaux de NPX suit aussi cette tendance générale (figure IV-14). Cependant un large pic endothermique à 122.3°C pourrait correspondre à la fusion du mélange eutectique et/ou à des transitions de phase successives. Afin de clarifier ce résultat, une mesure de diffraction RX en température est faite sur le cocristal racémique puis sur le conglomérat.



(1) Conglomérat de cocristaux produit avec une introduction du CO_2 à 20 g/min
(2) Cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX produit avec une introduction du CO_2 à 2 g/min
(3) Cocristal chiral S-NPX_2:NCTA

Figure IV-14. Courbes de DSC des cocristaux. Vitesse de chauffe = 5 °C/min.

Tableau IV-4. Données DSC des cocristaux et de leurs composés.

Échantillon	T_{onset} (°C)	ΔH_{fus} (kJ/mol)	Vitesse de chauffe (°C/min)
Cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX	126.6	75.7	5[173]
Conglomérat de cocristaux	122.3	71.7*	5[173]
Cocristal chiral S-NPX_2:NCTA	128.7	66.9	5[173]
RS-NPX	155.8	33.2	10[107]
NCTA I	128.2	23.2	10[108]

*Cette enthalpie inclut d'autres événements que la seule fusion du conglomérat.

Le diagramme de diffraction du conglomérat ne montre aucune modification cristalline de l'échantillon jusqu'à une température de 100°C (figure IV-15). À 120°C, un pic attribué au cocristal racémique apparaît sur le diagramme. Ce pic est présent jusqu'à la fin de l'analyse, à 128°C. Le pic marqué comme spécifique au cocristal chiral reste présent pendant toute l'analyse. À la lumière de ces observations, on peut interpréter les résultats de l'analyse DSC de la manière suivante : en chauffant une partie de la poudre, le conglomérat évolue -avec une cinétique lente- vers la phase cocristal racémique, plus stable, avant de fondre à la température de fusion du cocristal racémique. La flèche sur la figure IV-14 souligne l'épaulement qui correspond à cette fusion sur le diagramme du conglomérat. À titre de comparaison, l'analyse de diffraction en température du cocristal racémique ne montre aucun changement structural sur toute la plage de température étudiée, avant sa fusion complète et sa dégradation[173].

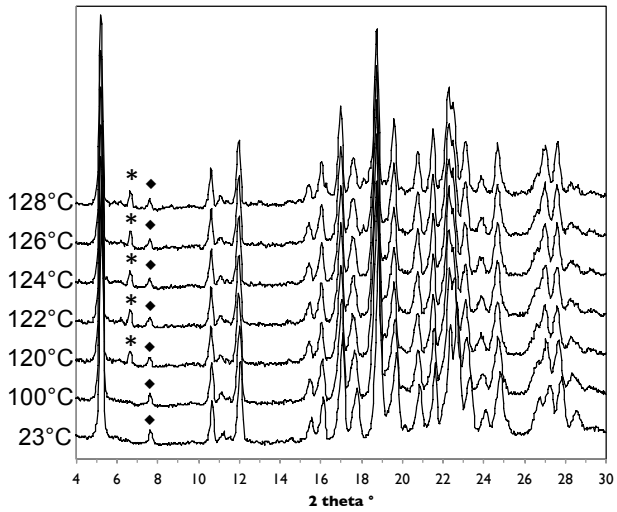
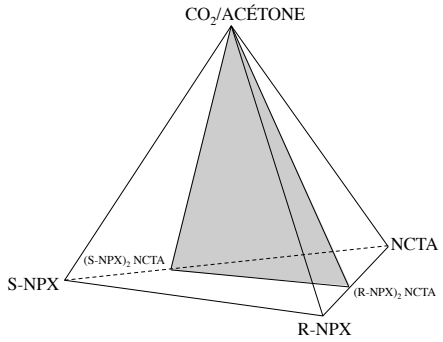


Figure IV-15. Diffractogrammes RX en température du conglomérat. Le losange désigne un pic spécifique du cocristal chiral S-NPX_2:NCTA, et l'astérisque un pic spécifique au cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX.

En ce qui concerne les enthalpies de fusion, il semble que la fusion du cocristal R-NPX:NCTA:S-NPX requiert plus d'énergie que le conglomérat et que le cocristal racémique S-NPX_2:NCTA seul (tableau IV-4). Cependant, les températures de fusion du cocristal racémique, du conglomérat et du cocristal chiral sont proches. La stabilisation énergétique apportée par la conversion du conglomérat en cocristal racémique monophasé semble donc assez faible. La cristallisation de la phase racémique n'est donc pas significativement favorisée énergétiquement par rapport au conglomérat.

La technologie CO_2 a donc permis de produire soit un cocristal racémique, soit un conglomérat de cocristaux en changeant seulement le débit d'introduction de l'anti-solvant. La figure IV-16 présente un diagramme quaternaire isotherme et isobare schématique du système R-NPX/S-NPX/NCTA/Solvant. Dans le cas présent, le solvant est un mélange d'acétone et de CO_2 dont la composition évolue au fur et à mesure du déroulement du protocole de recristallisation. La pression évolue de même, et ces deux paramètres influent sur les équilibres thermodynamiques. Strictement parlant, à chaque composition du mélange CO_2-acétone correspondrait un diagramme quaternaire spécifique. Le comportement du système à la cristallisation peut toutefois être reporté sur le diagramme ternaire correspondant à la section isoplèthe du diagramme quaternaire pour un mélange RS-NPX+NCTA à ratio molaire 2:1 (figure IV-16).



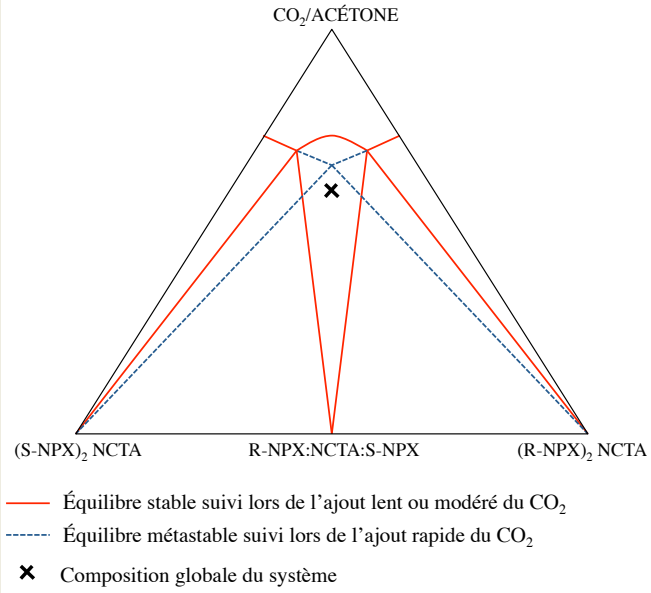


Diagramme quaternaire du système R-NPX/S-NPX/NCTA/{CO_2/Acétone} pour une composition fixée en CO_2	Diagramme ternaire correspondant à la section isoplèthe du diagramme quaternaire pour le système (R-NPX)$_2$NCTA/(S-NPX)$_2$NCTA/{CO_2/Acétone}, c'est-à-dire avec un ratio molaire 2:1 entre le NPX et la NCTA.

Figure IV-16. Proposition de diagrammes isothermes et isobares du système R-NPX/S-NPX/NCTA/{CO_2/Acétone}.

Pour les expériences avec introduction lente ou modérée du CO_2, le système cristallise en suivant l'équilibre thermodynamiquement stable, c'est-à-dire que c'est la phase cocristalline racémique, la plus stable, qui précipite. En revanche avec une introduction plus rapide du CO_2, le système est amené très rapidement dans le domaine métastable du diagramme, et c'est le conglomérat qui est formé.

La relation thermodynamique entre la phase racémique et le conglomérat étant maintenant établie, on s'intéresse à la variation du débit d'introduction de l'antisolvant au cours du protocole GAS. On cherche en effet à connaître les influences respectives du temps d'introduction du CO_2 et du temps de maturation des cristaux jusqu'à l'étape de soutirage.

2.2.5. Variation du débit d'introduction pendant le protocole

D'après les expériences présentées précédemment, la combinaison entre le temps qui s'écoule entre le début de l'introduction du CO_2 et le début de la précipitation et celui entre le début de la cristallisation et le soutirage du mélange CO_2-solution

formé dans le réacteur détermine le résultat de la cristallisation. On décide donc de faire varier le débit d'introduction du CO_2 avant et après le début de la cristallisation (repéré par la fenêtre saphir du réacteur). De cette façon, on cherche à savoir si l'un et/ou l'autre des temps avant et après le début de la cristallisation sont déterminants pour la formation des différentes phases. Le tableau IV-5 présente les deux expériences réalisées dans ce but, au regard des cobatchs effectués avec un débit d'introduction du CO_2 constant.

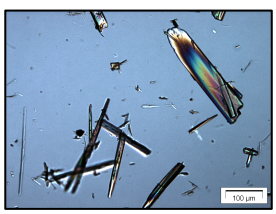
Tableau IV-5. Paramètres opératoires lors des recristallisations par GAS avec modification du débit d'introduction en cours de protocole. Volume de solution initiale = 40 mL. C°RS-NPX = 39 mg/mL, C°NCTA = 10 mg/mL. R = 500 tr/min. xCO_2 = composition en CO_2 de la phase liquide au début de la cristallisation, calculée avec l'équation de Peng-Robinson et les règles de mélange quadratiques.

Expérience	ICO_2 avant tp (g/min)	tp (min)	Pp (MPa)	Tp (°C)	xCO_2 (%mol)	ICO_2 après tp (g/min)	tm (min)	r (%mass)	Phase ?
Cobatch 66 et 67	11	19 ± 1	6.3 ± 0.1	38 ± 1	82 ± 1	11	15 ± 1	71 ± 1	Cocristal racémique
Cobatch 81	11	18	6.42	39	82	20	7	72	Cocristal racémique
Cobatch 55 et 60	20	10 ± 2	6.0 ± 0.2	35 ± 1	82 ± 2	20	11 ± 1	64 ± 3	Conglomérat
Cobatch 82	20	12	6.8	41	84	11	15	72	Cocristal racémique

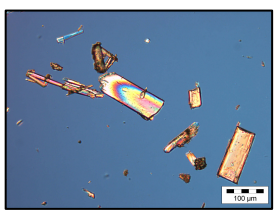
Le cobatch 81 a été effectué au débit d'introduction modéré de 11 g/min puis à 20 g/min à partir de l'apparition des premiers cristaux dans le réacteur. Cette expérience permet de savoir si le conglomérat cristallise en premier puis se réarrange en cocristal racémique avant le soutirage du milieu de cristallisation. La pression de précipitation est similaire à celle des cobatchs 66 et 67 effectués à 11 g/min, et les rendements sont de 72% dans chaque cas. Tout comme ces précédentes expériences, la poudre, sous forme de fines plaquettes (figure IV-17), est constituée de cocristaux de la phase racémique S-NPX :NCTA :R-NPX. En effet le diffractogramme et le spectre ATR-FTIR correspondent au cocristal racémique décrit précédemment (figure IV-18). En augmentant le débit d'ajout du CO_2 à 20 g/min dès le début de la cristallisation, la durée de maturation est diminuée de moitié, c'est-à-dire qu'elle passe de 15 à 7 min. Il semblerait que ce changement n'influe pas sur la phase cocristalline formée. Soit le cocristal racémique se forme dès le début de la cristallisation, soit ces temps sont encore suffisants pour que le conglomérat évolue vers le cocristal racémique.

Le protocole du cobatch 82 est effectué à l'inverse de celui du cobatch 81 : le CO_2 est d'abord ajouté à 20 g/min, puis dès que les premiers cristaux sont visibles, le débit est diminué à 11 g/min. La température étant moins bien contrôlée dans cette expérience, la précipitation a lieu à 40°C, et un peu plus tard que dans les cobatchs 55 et 60, c'est-à-dire à 6.8 MPa contre 6.0 ± 0.2 MPa dans les précédents tests. Il existe un différentiel de température de cristallisation de 6°C entre le cobatch 82 et les cobatchs 55 et 60, et ce paramètre peut influer directement sur la formation d'une phase stable ou d'une phase métastable. Le rendement de précipitation du cobatch 82 est de 72%, ce qui correspond à la précipitation du cocristal racémique pour une solution à 39 mg/mL de concentration en RS-NPX et 10 mg/mL en NCTA. Les analyses RX et ATR-FTIR confirment effectivement la formation d'une poudre composée du cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX (figure IV-18).

Les cobatchs 55 et 60, réalisés avec 20 g/min pendant toute la durée de pressurisation du protocole GAS, ont généré le conglomérat de cocristaux. Lorsque le débit d'ajout de l'antisolvant est diminué de moitié dès l'apparition des cristaux, la durée de maturation est augmentée de 11 à 15 min. La poudre résultante n'est alors constituée que de la phase cocristalline racémique et non du conglomérat. Le temps laissé aux cristaux entre le moment de leur formation et le moment où la cristallisation est stoppée par soutirage du mélange CO_2-solution pourrait donc être décisif pour le type de phase récupérée. En analysant maintenant les 4 essais comme un tout, le temps de maturation court ne peut être le seul responsable de l'apparition du conglomérat, sinon le cobatch 81 aurait aussi donné le conglomérat. C'est la combinaison de 2 étapes rapides d'introduction du CO_2 qui conduit à la récupération du conglomérat métastable. Comme le cocristal racémique stable ne peut évoluer vers le conglomérat métastable, on peut alors supposer que le conglomérat est formé en premier puis évolue ensuite vers la phase racémique stable, et ce, quel que soit le débit d'introduction du CO_2.

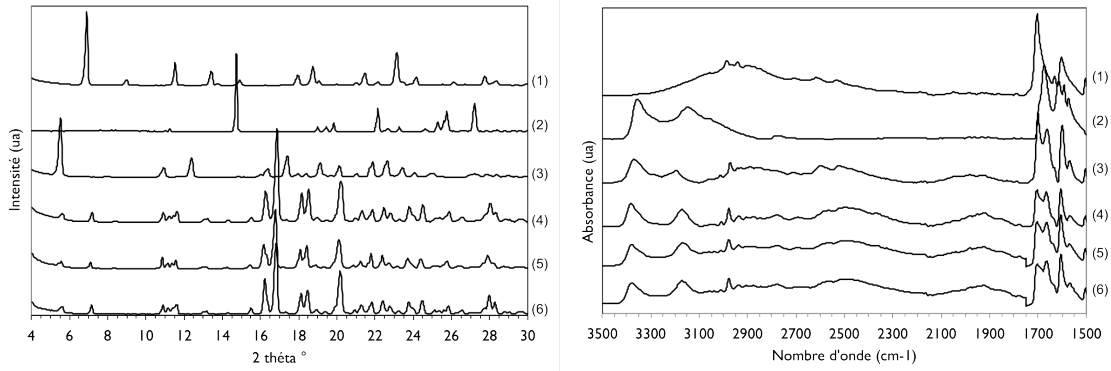


Cobatch 81. Cocristal racémique produit avec ICO_2 à 11 puis à 20 g/min



Cobatch 82. Cocristal racémique produit avec ICO_2 à 20 puis à 11 g/min

Figure IV-17. Clichés de microscopie optique des poudres recristallisées par GAS. Barre d'échelle 100µm.



(1) RS-NPX

(2) NCTA

(3) cocristal chiral S-NPX_2:NCTA

(4) cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX

(5) coBatch 81

(6) coBatch 82

Figure IV-18. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans l'acétone.

2.3. Conclusion sur la cocristallisation du système RS-NPX:NCTA par GAS

La cristallisation par CO_2 antisolvant a permis de produire un nouveau cocristal racémique composé par les deux énantiomères du NPX et le coformeur NCTA. En augmentant le débit d'ajout de l'antisolvant pour induire la cristallisation avec une cinétique plus rapide, le même procédé a généré un conglomérat de cocristaux, c'est-à-dire un mélange physique des phases S-NPX_2:NCTA et R-NPX_2:NCTA. L'étude structurale a montré que les mêmes motifs d'interactions existent dans les phases racémique et chirale, c'est-à-dire l'hétérosynthon acide-amide et l'interaction pyridine-acide carboxylique, qui induisent une chaîne d'interaction périodique. Cependant la conformation de la NCTA est différente dans les deux structures et induit une différence dans l'empilement des unités asymétriques.

En plus de l'analyse de structure, la relation thermodynamique entre les deux résultats a été établie. Par cross-seeding dans différents solvants, le cocristal racémique a été déterminé comme la phase stable. Les analyses de DSC et de diffraction RX en température ont permis de suivre la transformation du conglomérat métastable en cocristal racémique stable.

Enfin, la variation du débit d'introduction du CO_2 au cours du protocole GAS a mis en lumière l'importance de la durée de maturation des cristaux, qui a lieu depuis leur apparition jusqu'à l'étape de soutirage. Même si l'introduction est faite à 20 g/min jusqu'à la précipitation du conglomérat métastable, celui-ci peut se réarranger en la phase stable cocristal racémique si le temps lui est laissé, c'est-à-dire si le débit d'ajout de l'antisolvant est diminué. En modulant ce débit, il est donc possible de contrôler les phases récupérées.

La formation d'un conglomérat de cocristaux, obtenu pour la première fois ici avec le coformeur NCTA, pourrait être un premier pas vers la résolution du NPX en phase solide. Bien que le cocristal racémique n'ait pas encore d'application, la versatilité de la technologie CO_2 est intéressante ici pour passer de la production d'un cocristal racémique à celle d'un conglomérat en modifiant uniquement le débit d'introduction du CO_2.

3. Cocristallisation par contact avec du CO_2 pur

Le système précédent S-NPX:NCTA ayant été cocristallisé avec succès grâce à la méthode de contact avec du CO_2 pur à 15 MPa, l'expérience a été réalisée sur le mélange RS-NPX:NCTA (tableau IV-6).

Tableau IV-6. Essai de cocristallisation du RS-NPX et de la NCTA par contact au CO_2 pur. Masses des poudres introduites dans le réacteur = 415 mg de RS-NPX et 99 mg de NCTA. Ratio molaire RS-NPX:NCTA du mélange physique de poudres de 2:1.

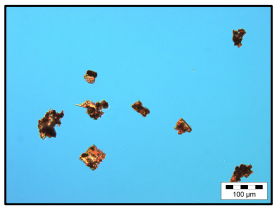
Expérience	T (°C)	P (MPa)	t (min)	Cocristaux ?	Homocristaux ?
Contact air	50	0.1	150	Cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX (peu)	RS-NPX, NCTA
Contact CO_2 pur		15.0		Cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX	RS-NPX, NCTA

Une expérience contrôle est effectuée en parallèle dans les mêmes conditions de température, d'agitation et de durée de contact, mais en absence de CO_2 (dans l'air). Les morphologies des cristaux sont très différentes entre le test à l'air et le test au CO_2 (figure IV-19). Des fragments de plaquettes recouverts de plus petites particules composent la poudre du test de contact à l'air, alors que des aiguilles plates et irisées d'une centaine de µm de long constituent la poudre issue du contact avec le

CO_2. Les morphologies et les tailles de ces particules semblent beaucoup plus homogènes que dans le cas du contact à l'air.

Le diffractogramme de l'expérience témoin dans l'air montre une superposition des pics spécifiques aux composés initiaux RS-NPX et NCTA (figure IV-20). Aucun des pics du cocristal chiral n'est détecté. De très faibles pics aux 2thétas 5.6° et 10.9° pourraient correspondre à la phase du cocristal racémique. L'analyse du spectre ATR-FTIR de l'échantillon confirme la présence de ce cocristal, puisque les bandes correspondantes à l'étirement des liaisons NH_2 se trouvent à 3379 cm^{-1} et 3168 cm^{-1}. Le contact des poudres sèches avec agitation par barreau aimanté et température à 50°C a donc déjà permis la rencontre des espèces et la formation d'une petite proportion de cocristal racémique.

Le contact avec du CO_2 semble avoir permis la formation d'une plus grande proportion de cocristal racémique. En effet, l'analyse de diffraction révèle la présence d'intenses pics spécifiques au cocristal racémique (aux 2thétas 5.6°, 13.3°, 16.9°, 18.2° et 18.5°), ainsi qu'un pic aux 2thétas 6.9° attribué à la phase RS-NPX. Même si aucun pic spécifique à la NCTA n'est détecté, la présence de RS-NPX non cocristallisé signifie qu'il reste de la NCTA, en faible quantité, qui n'a pas réagit non plus. L'analyse ATR-FTIR de l'échantillon ne permet pas de détecter les phases résiduelles de RS-NPX et de NCTA, puisque le spectre du contact en CO_2 est entièrement superposable à celui du cocristal racémique pur (figure IV-20).



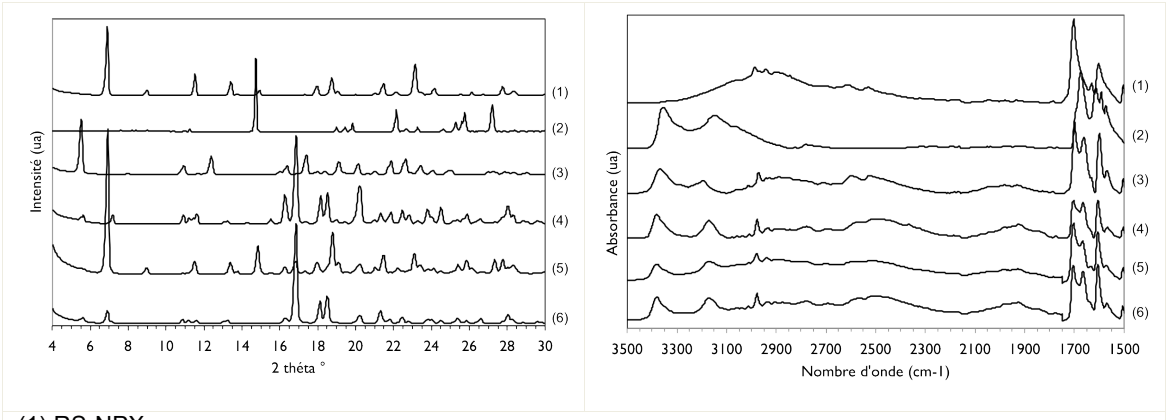
Contact dans l'air à 50°C

Contact dans le CO_2 pur à 15 MPa, 50°C

Figure IV-19. Clichés de microscopie optique des cristaux obtenus par contact en voie sèche. Barre d'échelle 100 µm.

Le simple mélange des poudres sèches avec un barreau aimanté permet d'induire la formation d'une quantité détectable de cocristal racémique. En ajoutant du CO_2 à 15 MPa, la cocristallisation est facilitée puisqu'une plus grande proportion de cocristaux serait formée, pour la même durée de contact d'1h30. Contrairement au système chiral S-NPX:NCTA pour lequel la quasi-totalité des composants initiaux sont

cocristallisés après 1h30 à 15 MPa de CO_2 et 50°C, le système RS-NPX:NCTA pourrait nécessiter une durée de contact plus longue afin que la cocristallisation soit complète.



(1) RS-NPX

(2) NCTA

(3) cocristal chiral S-NPX_2:NCTA

(4) cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX

(5) contact dans l'air

(6) contact avec du CO_2 à 15 MPa

Figure IV-20. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des poudres obtenues par contact en voie sèche.

4. Conclusion et perspectives

L'étude de la cocristallisation du système RS-NPX:NCTA par le procédé GAS a permis la formation d'une nouvelle phase cocristalline racémique. Le débit d'introduction du CO_2 s'est avéré déterminant pour la formation de ce cocristal racémique. À partir de 20g/min, la vitesse avec laquelle la solution de NPX et de NCTA est sursaturée ne permet pas aux molécules de s'organiser pour former la phase cocristalline racémique. Les composés précipitent alors brutalement en un mélange physique de deux cocristaux chiraux, le conglomérat. Les énantiomères du NPX ne sont alors plus intimement liés à l'échelle moléculaire comme dans la matière première de RS-NPX, mais se retrouvent séparés dans deux phases cristallines différentes. Cette séparation peut constituer une première étape de résolution par cocristallisation avec un coformeur non chiral. Bien évidemment ce résultat dépend du système principe actif-coformeur étudié, mais il montre une fois de plus la capacité du CO_2 utilisé comme antisolvant à induire la formation de phase cristalline difficile à obtenir

avec des méthodes de cristallisation plus conventionnelles. La variation du débit d'ajout du CO_2 permet de choisir la précipitation d'une phase thermodynamiquement stable ou la formation d'un mélange métastable.

Le test réalisé par contact avec du CO_2 pur est prometteur, puisqu'il montre que le CO_2 peut favoriser la rencontre des espèces et leur cocristallisation, sans utilisation de solvant organique. Bien que les conditions de pression, température et durée du contact doivent être optimisées, cette voie sèche pourrait permettre un rendement de cocristallisation de 100%, puisqu'aucune étape de soutirage n'est nécessaire.

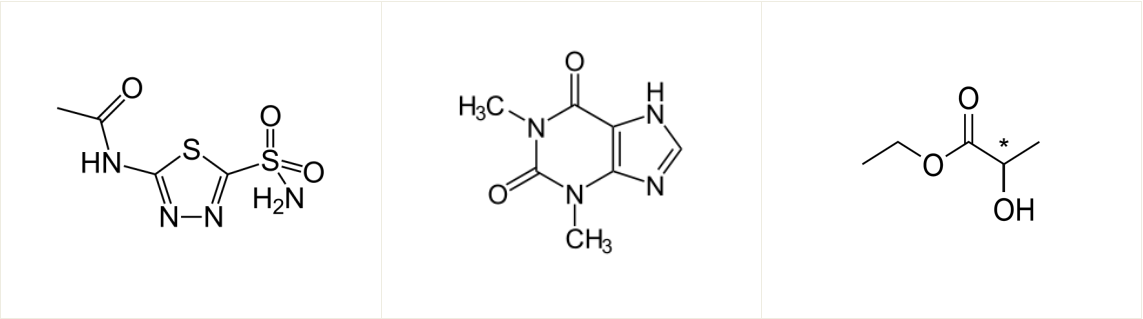
D'un point de vue de la cristallisation uniquement, l'intérêt du conglomérat de cocristaux réside dans la possibilité de séparer les énantiomères. Il faudrait donc se pencher sur le traitement ultérieur de ce conglomérat, par broyage humide à l'aide d'une base forte par exemple (« maturation de Viedma »). Il est important de considérer que l'acide carboxylique du NPX pourrait réagir directement avec la base et empêcher la réaction de déracémisation. Néanmoins, on peut supposer que la formation des interactions entre le NPX et le coformeur NCTA dans le cocristal évite cette interférence, en particulier grâce au synthon établi entre l'acide carboxylique du NPX et la fonction amide de la NCTA.

En ce qui concerne les potentialités des procédés assistés au CO_2 pour la cocristallisation de systèmes racémiques, l'étude de l'influence des paramètres opératoires de ces procédés pourrait être élargie à la pression (de soutirage du GAS et de contact avec le CO_2 pur), la température, ou encore le solvant utilisé pour la préparation de la solution du GAS. En effet, les équilibres de cocristallisation étant fortement dépendant du solvant et de la température, on peut imaginer que le rendement de précipitation du conglomérat ou du cocristal racémique du système RS-NPX:NCTA pourraient être améliorés. On peut aller jusqu'à supposer que ces deux paramètres pourraient aussi induire la formation de nouvelles phases, des solvates de cocristaux par exemple. Dans le but de favoriser la séparation des énantiomères, on peut aussi penser à l'utilisation d'un solvant chiral pour la préparation de la solution, comme le lactate d'éthyle par exemple. Celui-ci pourrait potentiellement former des interactions préférentielles avec l'un ou l'autre des énantiomères et modifier sa précipitation en présence de CO_2.

Chapitre V - Système Acétazolamide et Théophylline

1. Introduction

Les molécules étudiées dans ce chapitre sont toutes deux des principes actifs pharmaceutiques. L'acétazolamide, notée ACTZ (figure V-1), est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé entre autres contre le glaucome, et pour traiter les crises d'épilepsie. La théophylline, abrégée en THEO, est un alcaloïde du type méthylxanthine, utilisé majoritairement comme bronchodilatateur dans le traitement de l'asthme.



ACTZ	THEO	Lactate d'éthyle

Figure V-1. Représentation des molécules de solutés et de solvant utilisés dans ce chapitre.

La cocristallisation de l'ACTZ avec différents coformeurs est reportée depuis 2010[124,125], mais la caractérisation des propriétés physico-chimiques des cocristaux formés n'a pas encore été abordée. Les méthodes utilisées pour la fabrication de ces formes cocristallines sont le cobroyage (sec ou humide avec quelques gouttes d'acétonitrile, d'acétone ou d'eau), et la cocristallisation dans différents solvants (acétonitrile, acétone, méthanol, ainsi que leurs mélanges avec de l'eau, tétrahydrofurane). Ce composé a été étudié pour l'imprégnation de lentilles de contact avec un procédé assisté au CO_2 supercritique, en présence d'éthanol comme cosolvant[126,127]. La précipitation de microparticules composites polymère+ACTZ par les procédés SAS et GAS à partir de solutions d'acétone a été étudiée par Duarte et al[128] pour la fabrication d'une forme à libération contrôlée de l'ACTZ. La cocristallisation par des méthodes assistées par CO_2 n'a cependant pas été abordée.

Les études de cocristallisation de la THEO sont plus nombreuses, et comptent également des préparations de cocristaux par des procédés assistés aux fluides supercritiques, essentiellement par SEA (tableau I-3). Lors des recristallisations, le tétrahydrofurane et l'éthanol ont été utilisés comme solvants.

Pour ce travail, on décide d'utiliser un solvant plus « vert » que le tétrahydrofurane, et qui puisse permettre d'atteindre des niveaux de concentrations d'espèce dans la solution initiale plus élevées qu'avec l'éthanol, qui joue souvent le rôle de cosolvant avec le CO_2[83]. Le lactate d'éthyle (figure V-1) est utilisé pour dissoudre les deux composés jusqu'à leur solubilité avant de les recristalliser par le procédé discontinu GAS. Ce solvant est plutôt utilisé en agroalimentaire, de par sa faible toxicité[148], et est assez peu étudié en combinaison avec le CO_2[150,180]. Les données expérimentales d'équilibres de phases du mélange CO_2-lactate d'éthyle, établies par Cho et al. à 50°C, montrent que la pression de miscibilité totale du mélange se situe à 9.5 MPa. Le protocole GAS dans la version qui est utilisée ici permet donc d'avoir un mélange CO_2-lactate d'éthyle complètement monophasique à 10 MPa.

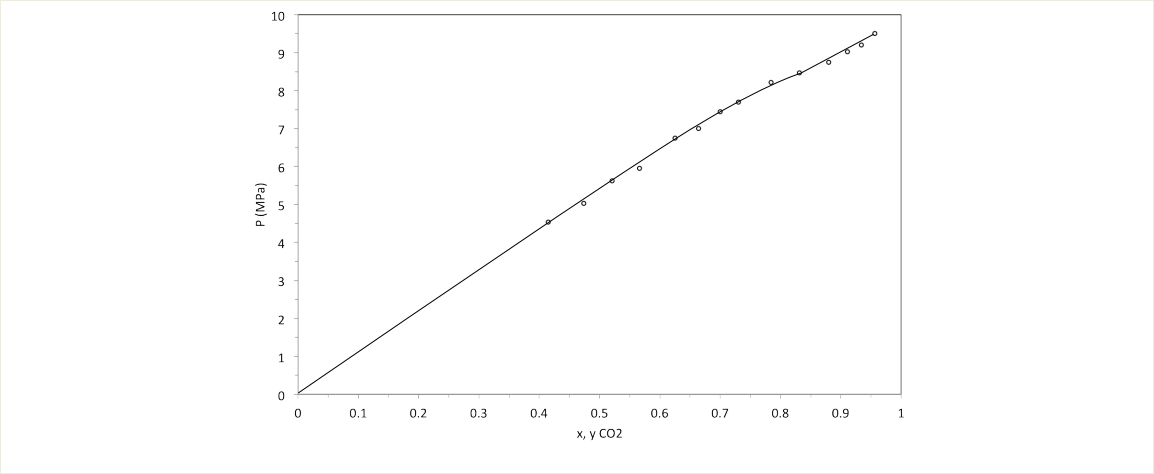


Figure V-2. Représentation du diagramme binaire pression-composition molaire pour le mélange CO_2+lactate d'éthyle à 50°C. Les cercles sont les points expérimentaux mesurés par Cho et al[180]. La ligne continue sert de guide pour la représentation de la limite entre la zone biphasique liquide-vapeur et la zone monophasique liquide du mélange binaire.

Diverses solutions d'éthyle lactate préparées avec différents ratios molaires entre ACTZ et THEO sont recristallisées par GAS. Celui-ci est légèrement modifié pour permettre l'ajout du CO_2 par le pied du réacteur, où il est dispersé dans la solution en passant à travers un fritté métallique de 0.2 µm. La sortie du CO_2 et du milieu de cristallisation est effectuée par le haut du réacteur. Cette version du montage permet une dispersion plus douce du CO_2 qu'avec la turbine, source possible de brisure des particules.

L'objectif de ce chapitre est de montrer que la cocristallisation de la ACTZ et de la THEO est possible par voie supercritique à partir d'une solution de lactate d'éthyle. On s'attarde de plus à comprendre l'influence des proportions de chaque composé

dissout dans la solution initiale sur les phases cristallines formées. Un travail préliminaire a permis de produire un cocristal ACTZ:THEO de stoechiométrie 1:1 par recristallisation dans le méthanol. Un cobroyage d'un mélange de poudres équimolaire avec quelques gouttes de méthanol a reproduit le même résultat et donné le même cocristal. L'influence des paramètres opératoires que sont le ratio molaire, la concentration des espèces et la dispersion du CO_2 sur les cristaux produits est ici explorée.

2. Cocristallisation de ACTZ et THEO par GAS

Pour ces essais, le CO_2 est introduit à l'aide de la pompe à membrane Lewa, et non avec la pompe à piston Isco. Le débit d'introduction est dans ce cas modifié pour conserver une vitesse de pressurisation constante tout au long de l'introduction du CO_2.

2.1. Influence de la solution sur la cocristallisation par GAS

On procède tout d'abord à un screening de solutions contenant différents ratios molaires des espèces, afin de déterminer si la formation de cocristaux est possible avec le GAS. Le tableau V-1 présente les expériences effectuées, d'abord avec des solutions de chaque espèce seule traitées par GAS avec introduction et dispersion du CO_2 par la turbine, puis avec des mélanges à différentes proportions avec entrée du CO_2 par le fritté en pied de réacteur.

2.1.1. Recristallisation de l'ACTZ

On se place en limite de solubilité de l'ACTZ à température ambiante pour préparer la solution dans le lactate d'éthyle (4 mg/mL). Le cobatch 48 permet de recristalliser 63.2% d'ACTZ sous forme de petites aiguilles translucides et irisées d'une vingtaine de µm de long (figure V-3). L'analyse RX permet de montrer que l'ACTZ du cobatch 48 présente des pics aux mêmes 2thétas que l'ACTZ initiale (utilisée pour la préparation de la solution) dont un pic très intense à 10.1° et un pic moins intense à 20.1° (figure V-4). De même, le spectre ATR-FTIR de la poudre du

cobatch 48 permet de montrer que l'ACTZ précipitée est identique à la matière initiale, c'est-à-dire à la forme A. La recristallisation par CO_2 dans les conditions testées n'a donc pas induit la formation de polymorphes.

Tableau V-1. Expériences de recristallisation de l'ACTZ et de la THEO par GAS à partir de 30 ou 40 mL de solution, à 37°C. ICO_2 = 1.68 ± 0.15 bar/min.

Expérience	Ratio molaire ACTZ:THEO	C° ACTZ/THEO (mg/mL)	Pp (MPa)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?
Cobatch 48*	1:0	4/0	6.22	63.2%	-	ACTZ A
Cobatch 47*	0:1	0/12	7.37	31.3%	-	THEO II, V
Cobatch 74	1:3	4/10	5.97**	73.4%	ACTZ:THEO	THEO II, V
Cobatch 73&75	1:2	4/7	5.76 ± 0.06**	67.6% ± 2.1%	ACTZ:THEO	ACTZ A, THEO II, V
Cobatch 71	1:1	4/3	5.89**	52.0%	ACTZ:THEO (peu)	ACTZ A, THEO II, V
Cobatch 72	1:0.5	4/2	5.85**	52.2%	-	ACTZ A

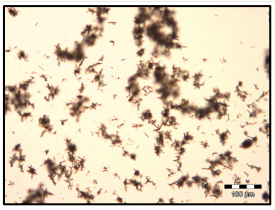
*Introduction et dispersion du CO_2 par turbine.

**Apparition des cristaux repérée par une chute brutale de la température de la solution.

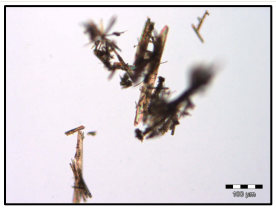
2.1.2. Recristallisation de la THEO

De la même façon que pour la solution d'ACTZ, on se place à la solubilité de la THEO dans le lactate d'éthyle. Un tiers seulement de la quantité de THEO introduite en solution est précipitée puisque le rendement atteint 31.3%. Les cristaux produits sont de grandes aiguilles plates de plus de 100 µm de long et de moins de 20 µm de large, translucides et irisées (figure V-3). Le diffractogramme du cobatch 47 présente de nouveaux pics en plus de ceux correspondant à la THEO initiale, c'est-à-dire à la forme II anhydre (figure V-4). En effet, en plus des pics aux 2thétas 7.3°, 12.7° et 14.5° de la THEO initiale, d'intenses pics à 6.9°, 13.1° et 13.8° sont présents. Ces pics correspondraient au polymorphe V de la THEO, déjà observé sur des poudres recristallisées par GAS à partir de solutions préparées dans un mélange éthanol-dichlorométhane (50:50%vol)[134]. Les spectres infrarouges de la THEO initiale et de la poudre issue du GAS sont superposables et correspondent à la forme anhydre II du composé[181] (figure V-4). La présence du polymorphe V n'est pas détectée par la méthode ATR-FTIR. La recristallisation par GAS dans les conditions appliquées a

entrainé la précipitation d'un mélange physique des polymorphes II et V de la THEO anhydre.

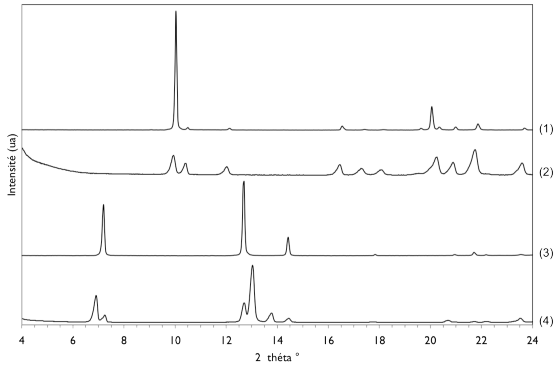


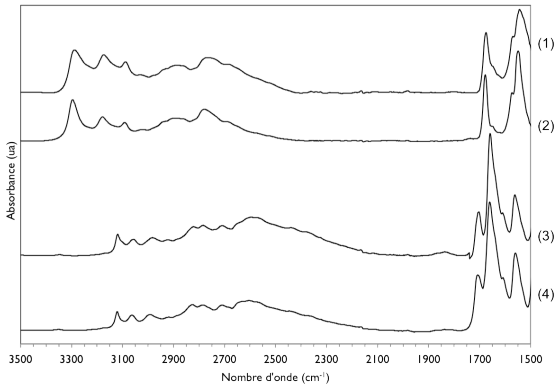
cobatch 48 ACTZ



cobatch 47 THEO

Figure V-3. Clichés de microscopie optique des composés recristallisés seuls par GAS. Barre d'échelle 100 µm.





(1) ACTZ initiale

(2) cobatch 48 ACTZ

(3) THEO initiale

(4) cobatch 47 THEO

Figure V-4. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés seuls par GAS à partir de solutions dans le lactate d'éthyle.

Les conditions de recristallisation du GAS à partir de solutions dans le lactate d'éthyle n'ont pas provoqué la formation de nouvelles phases ou de phases différentes de l'ACTZ. En revanche, la THEO est recristallisée en un mélange de deux polymorphes, comme cela a déjà été reporté à partir d'un mélange de solvant éthanol-dichlorométhane. On s'intéresse maintenant à la recristallisation de solutions contenant les 2 composés.

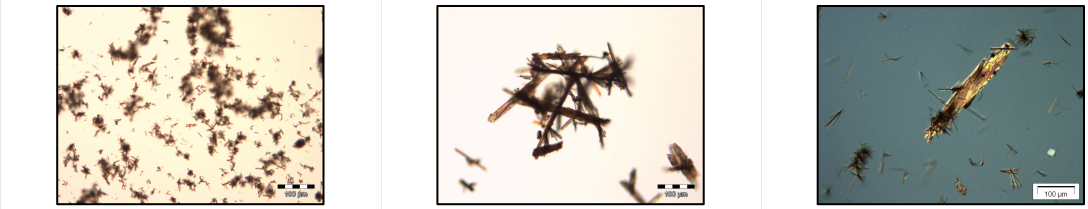
2.1.3. Recristallisation du mélange ACTZ et THEO

2.1.3.1. Influence du ratio molaire ACTZ:THEO

Des solutions contenant les deux espèces sont ensuite faites avec différents ratios molaires entre ACTZ et THEO. L'apparition des cristaux n'est pas visible par le hublot puisque la solution n'est pas assez expansée pour apparaître au niveau des fenêtres en saphir. Cependant une chute brutale de la température dans la solution signe le début de la nucléation, qui débute à 5.87 ± 0.09 MPa pour les cobatchs effectués à partir de solutions contentant ACTZ et THEO. Les rendements dépendent des proportions des espèces et de leurs concentrations, et sont d'au moins 52.0% (tableau V-1).

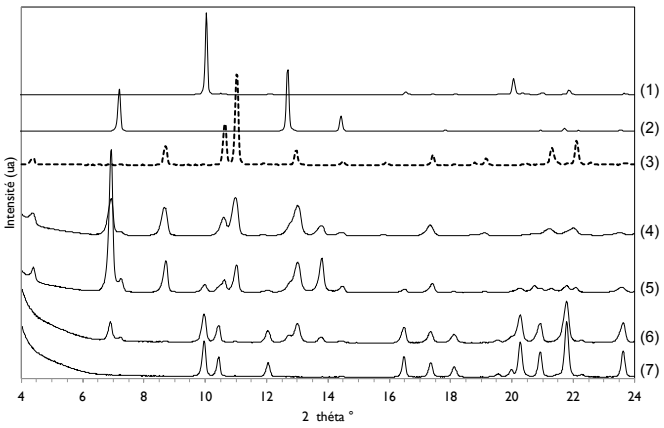
On commence par une solution avec les deux espèces placées à leur solubilité dans le lactate d'éthyle à température ambiante, ce qui correspond à un ratio molaire ACTZ:THEO de 1:3, où l'on obtient un rendement de précipitation de 73.4%. Les cristaux de ce cobatch 74 sont un mélange de petites aiguilles et de grandes plaquettes irisées (figure V-5). Le diffractogramme RX présente de nouveaux pics intenses aux 2thétas 4.4°, 8.7°, 10.6°, 11.1° et 13.0° (figure V-6). Le cocristal ACTZ:THEO de stoechiométrie 1:1 obtenu par cobroyage avec du méthanol possède un diffractogramme correspondant à ces nouveaux pics. D'autres pics correspondant aux formes II et V de la THEO sont aussi visibles aux 2thétas 6.9°, 7.3°, 13.8°, 14.5°.

Les pics correspondant au cocristal ACTZ:THEO se retrouvent aussi sur les cobatchs 73&75 préparées à partir d'une solution à ratio molaire 1:2 (figure V-6). Pour changer le ratio molaire de la solution, la concentration d'ACTZ dans le lactate d'éthyle est maintenue à 4 mg/mL alors que celle de la THEO est diminuée de 10 à 7 mg/mL. Les cristaux formés sont composés de pelotes de longues aiguilles d'une centaine de µm ainsi que de grandes paquettes irisées (figure V-5), similaires à celles observées dans la poudre du cobatch 74. On repère cependant un pic aux 2thétas 10.1°, spécifique à la forme A de l'ACTZ seule. Les poudres des cobatchs 73&75 seraient donc un mélange physique de cocristal ACTZ:THEO, d'ACTZ forme A et de THEO forme V. La répétabilité de ces résultats de cocristallisation est satisfaisante puisque le rendement global de précipitation est répété avec un écart de 2.1% à la moyenne dans le cobatch 75. De plus le début de la nucléation est repéré quasiment au même moment, soit aux pression de 5.72 et de 5.80 MPa.



cobatch 48 ACTZ	cobatch 47 THEO	cobatch 74
cobatch 73	cobatch 71	cobatch 72

Figure V-5. Clichés de microscopie optique des poudres obtenues par GAS. Barre d'échelle 100 µm.

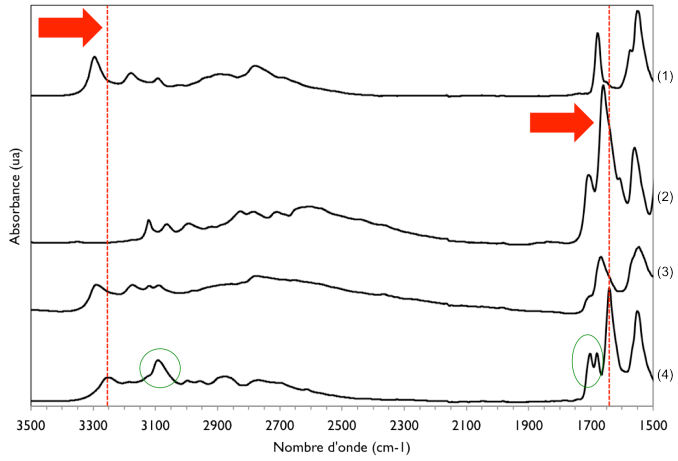


(1) ACTZ initiale = forme A
(2) THEO initiale = THEO anhydre forme II
(3) cocristal ACTZ:THEO obtenu pur par cobroyage humide avec du méthanol
(4) cobatch 74
(5) cobatch 75
(6) cobatch 71
(7) cobatch 72

Figure V-6. Diffractogrammes des composés purs et des poudres obtenues par GAS.

En diminuant encore la concentration de THEO et en gardant la concentration d'ACTZ toujours fixe, on obtient une solution à proportions équimolaires des deux composés. Le cobatch 71 possède les pics spécifiques de l'ACTZ forme A (aux 2thétas 10.0° et 10.4°) et de la THEO formes II et V (aux 2thétas 6.9°, 7.3°, 12 .7° et 13.8°) ainsi que de très faibles pic aux 2thétas 11.1° et 13.0° du cocristal 1:1. On trouve encore quelques plaquettes irisées parmi les toutes petites aiguilles d'ACTZ en microscopie optique (figure V-5). En diminuant encore la concentration de THEO jusqu'au ratio 1:0.5 pour le cobatch 72, il semble que seule l'ACTZ précipite puisqu'aucun pic de THEO ou du cocristal ne sont détectés en diffraction RX. En regardant au microscope, on ne trouve que les cristaux en aiguilles spécifiques à la forme A de l'ACTZ (figure V-5). Les rendements et les pressions de précipitation de ces 2 dernières expériences sont similaires (tableau V-1).

Les conditions de précipitation appliquées avec le GAS ont permis de produire le nouveau cocristal ACTZ:THEO fabriqué par cobroyage ou par recristallisation dans le méthanol. Cependant les proportions appliquées dans la préparation des solutions de lactate d'éthyle donnent lieu à la précipitation de multiples phases cristallines, et aucun cobatch ne contient le cocristal pur. Seul le cobatch 74 a permis la cocristallisation de toute l'ACTZ capable de précipiter, puisqu'aucun homocristal de ce composé n'est détecté par RX. On procède à l'analyse par spectroscopie ATR-FTIR afin de comprendre les interactions formées dans le cocristal (figure V-7).



(1) coBatch 48 ACTZ forme A
(2) coBatch 47 THEO anhydre formes II et V
(3) mélange physique ACTZ et THEO dans un ratio molaire 1:1
(4) cocristal ACTZ:THEO obtenu pur par cobroyage humide avec du méthanol

Figure V-7. Spectres ATR-FTIR des poudres obtenues par GAS

Pour l'ACTZ forme A seule (figure V-7 (1)), on peut repérer la présence des deux bandes caractéristiques des étirements symétriques et antisymétriques de la fonction NH_2 du groupement sulfamoyle (SO_2-NH_2, figure V-1), à respectivement 3179 cm^{-1} et 3295 cm^{-1} [182]. De plus, la bande d'étirement de la cétone ν(C=O) de l'ACTZ est visible à 1678 cm^{-1} [182]. En ce qui concerne la THEO anhydre forme II, on choisit simplement de repérer les bandes correspondant à l'étirement des groupements C=O, à 1659 et 1707 cm^{-1} (figure V-7 (2))[183]. Le spectre du mélange physique dans des proportions équimolaires ne montre pas de modifications de ces pics, puisqu'il correspond à la superposition des spectres des espèces seules (figure V-7 (3)).

Le spectre du cocristal ACTZ:THEO obtenu pur par cobroyage (figure V-7 (4)) présente des différences lorsqu'il est comparé avec la trace du mélange physique des espèces seules. La bande correspondant à l'étirement asymétrique $\nu_{as}(NH_2)$ de l'ACTZ est déplacée vers les plus bas nombres d'onde à 3251 cm^{-1} dans le cocristal. Du côté des liaisons C=O, on observe aussi un déplacement vers les plus bas nombres d'onde

du pic correspondant à l'étirement v(C=O) de la THEO qui descend de 18 cm^{-1} et se trouve à 1641 cm^{-1}. Un pic double à 1681 et 1703 cm^{-1} apparaît clairement dans le spectre du cocristal là où le mélange physique des poudres laisse voir un pic large et un épaulement. Ce double pic semble spécifique à la formation du cocristal. Enfin, dans le cocristal, le pic à 3092 cm^{-1}, qui provient de l'étirement de la liaison NH de la partie amide de la molécule, est clairement plus intense que sur le spectre de l'ACTZ forme A seule et que sur celui du mélange physique des composés.

Le travail sur les données de diffraction permet d'obtenir une image de l'organisation des molécules au sein du cocristal en accord avec les observations faites sur les spectres infrarouges (figure V-8). Deux molécules d'ACTZ forment un dimère par des interactions entre le groupe NH de l'amide et un azote aromatique du cycle thiadiazole. Les dimères ainsi formés sont reliés entre eux par des interactions hydrogènes entre les groupes C=O et NH_2. Le groupe NH_2 est de plus impliqué dans la formation d'une liaison H avec un carbonyle d'une théophylline voisine, qui peut expliquer les déplacements des bandes $\nu_{as}(NH_2)$ et v(C=O) observés en ATR-FTIR. Les molécules forment aussi des dimères par interaction entre NH du cycle imidazole et C=O du cycle pyrimidine. La présence du double pic à 1681 et 1703 cm^{-1} pourrait signer la formation de ce dimère d'ACTZ et de THEO. L'organisation de la nouvelle phase est donc complexe, puisqu'il semble que ce sont des dimères de chaque composé qui s'associent pour former le cocristal.

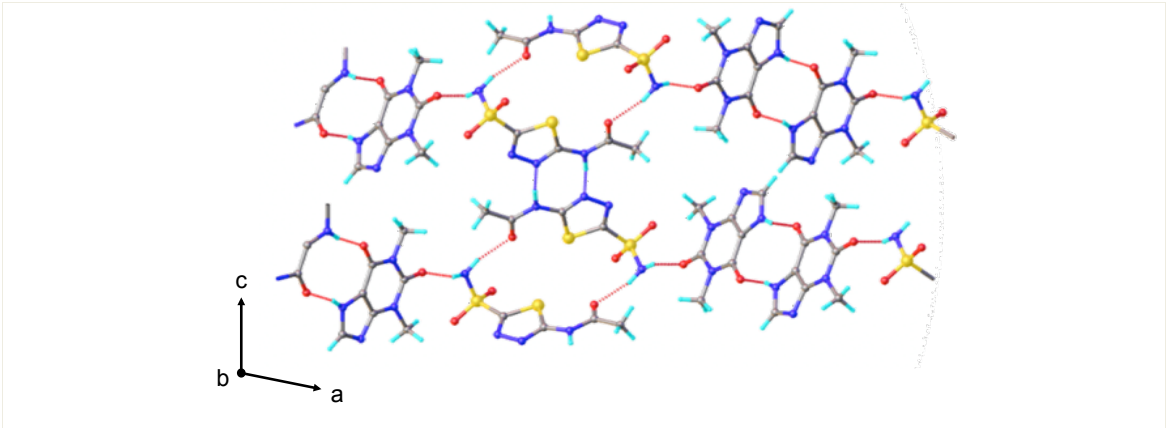
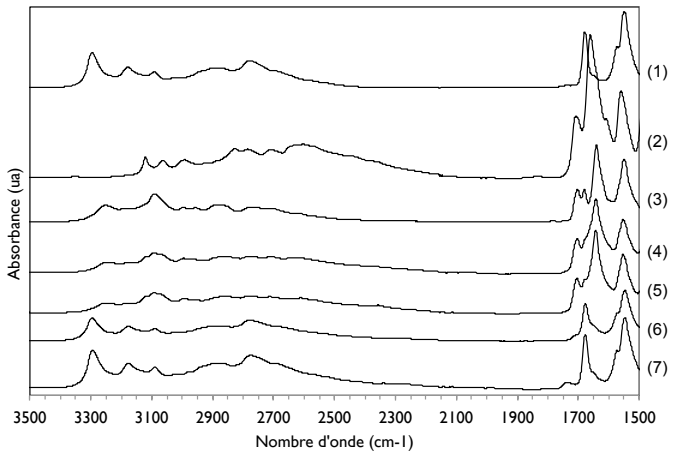


Figure V-8. Représentation des molécules de ACTZ et de THEO dans la phase cocristalline ACTZ:THEO.

Au regard de ces données, on peut confirmer les observations faites sur les analyses RX des cobatchs 74, 73&75, 71 et 72 avec les données ATR-FTIR (figure V-9). Ainsi les cobatchs 74 et 73&75 contiennent bien la phase cocristalline ACTZ:THEO,

puisqu'y apparaissent la bande (peu intense) à 3251 cm^{-1} et le double pic à 1681 et 1703 cm^{-1}, spécifiques au cocristal. Les cobatchs 71 et 72 contiennent eux beaucoup d'ACTZ forme A et de THEO forme II, mais aucune bande du cocristal n'est détectée.



(1) ACTZ initiale = forme A
(2) THEO initiale = THEO anhydre forme II
(3) cocristal ACTZ:THEO obtenu pur par cobroyage humide avec du méthanol
(4) coBatch 74
(5) coBatch 73
(6) coBatch 71
(7) coBatch 72

Figure V-9. Spectres ATR-FTIR des composés purs et des poudres obtenues par GAS.

Les poudres produites par GAS étant des mélanges complexes de cocristaux et de différents polymorphes, le simple calcul de la proportion des cocristaux dans la poudre à partir des mesures HPLC n'est pas possible. La quantification des espèces ACTZ et THEO permet toutefois de confirmer les résultats des analyses RX et infrarouge, puisque les cobatchs 71 et 72 contiennent majoritairement de l'ACTZ et très peu de THEO (tableau V-2). On note de plus qu'en diminuant la quantité de THEO dans la solution initiale pour passer du ratio 1:3 au ratio 1:2, les équilibres de cocristallisation sont modifiés. L'ACTZ re-précipite seule dans les cobatchs 73&75, alors qu'elle n'était présente que sous forme de cocristaux dans le cobatch 74, contenant plus de THEO dans la solution initiale.

Tableau V-2. Phases et proportions d'ACTZ et de THEO mesurées par HPLC dans les poudres recristallisées par GAS.

Expérience	Ratio molaire ACTZ:THEO	C° ACTZ/THEO (mg/mL)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	Proportion ACTZ/THEO %mass
Cobatch 74	1:3	4/10	73.4%	ACTZ:THEO	THEO II, V	30/70
Cobatch 73&75	1:2	4/7	67.6% ± 2.1%	ACTZ:THEO	ACTZ A, THEO II, V	60±2/41±2
Cobatch 71	1:1	4/3	52.0%	ACTZ:THEO (peu)	ACTZ A, THEO II, V	84/16
Cobatch 72	1:0.5	4/2	52.2%	-	ACTZ A	99/1

2.1.3.2. Influence de la concentration en espèces

Les rendements de l'ordre de 50-70% montrent que les composés sont encore solubles dans le mélange CO_2-solvant, sans pour autant savoir lequel est le plus soluble. On part maintenant d'une suspension, dans l'idée qu'une partie sera solubilisée par le mélange CO_2-solvant, et pourra « capter » les espèces qui donnaient des homocristaux. Le tableau V-3 présente le résultat du cobatch 76, en comparaison avec ceux du cobatch 71 présenté plus tôt. Le rendement est artificiellement plus élevé dans le cobatch 76, du fait de la masse initiale en suspension.

Tableau V-3. Expériences de recristallisation à partir de solutions à ratio 1:1 en ACTZ et THEO par GAS, à partir de 30mL de solution, à 37°C. ICO_2 = 1.54 ± 0.03 bar/min.

Expérience	C° ACTZ/THEO (mg/mL)	Pp (Mpa)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	ACTZ/THEO poudre (%mass)
Cobatch 71	4/3	5.89**	52.0%	ACTZ:THEO (peu)	ACTZ A, THEO II, V	84/16
Cobatch 76	15/12*	5.86**	77.5%	ACTZ:THEO	ACTZ A, THEO II, V	67/33

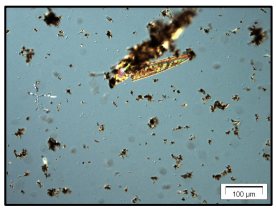
*Suspension initiale.

**Apparition des cristaux repérée par la chute brutale de la température de la solution.

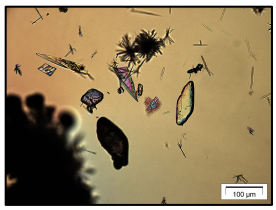
Les morphologies des cristaux présents dans la poudre du cobatch 76 sont plus nombreuses que dans celle du cobatch 71 (figure V-10). On y voit des plaquettes triangulaires (probablement la forme II de la THEO), des aiguilles et des cristaux translucides aux bords arrondis, qui pourraient correspondre à un polymorphe de la THEO[181]. Les analyses RX et ATR-FTIR indiquent que le cobatch 76 contient une plus grande proportion de cocristaux ACTZ:THEO que dans la poudre du cobatch 71 (figure V-11). En effet, les pics de diffraction spécifiques à celui-ci sont plus intenses aux 2thétas 4.4°, 8.7°, 10.7°, 11.1° et 13.1° que sur le diffractogramme du cobatch 71, où ils sont à peine détectables. De même sur le spectre infrarouge du cobatch 76, la bande à 1703 cm^{-1} du double pic spécifique au cocristal est plus distincte que dans celui du cobatch 71, l'autre pic étant écranté par la bande à 1707 cm^{-1} de la THEO anhydre forme II.

Bien que la quantité de matière introduite modifie les proportions de chaque phase dans la poudre, les mêmes formes cristallines sont générées dans les 2 conditions. Les excès de solide dans la solution initiale, qui auraient pu servir de

germes et ensemencer la solution en ACTZ seule et en THEO seule n'empêchent cependant pas la formation du cocristal ACTZ:THEO.

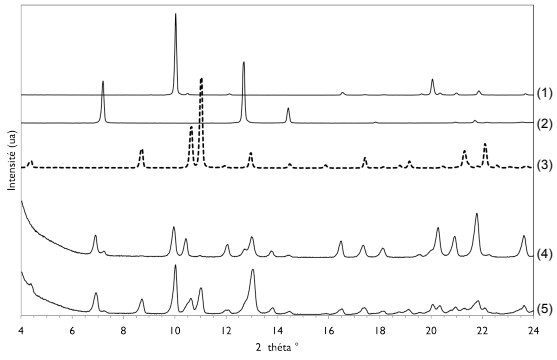


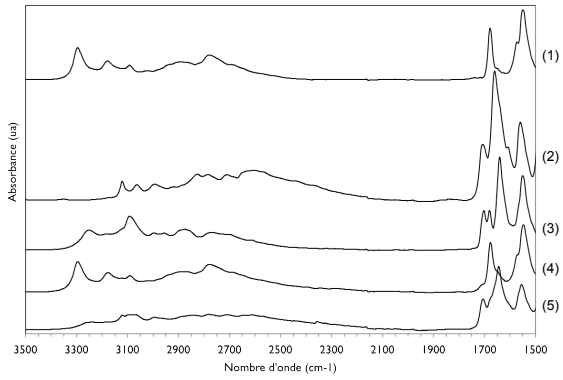
Cobatch 71. Solution initiale saturée à température ambiante.



Cobatch 76. Suspension initiale à température ambiante.

Figure V-10. Clichés de microscopie optique des cristaux obtenus par GAS. Barre d'échelle 100 µm.





(1) ACTZ initiale = forme A

(2) THEO initiale = THEO anhydre forme II

(3) cocristal ACTZ:THEO obtenu pur par cobroyage humide avec du méthanol

(4) coBatch 71

(5) coBatch 76

Figure V-11. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans le lactate d'éthyle.

Contrairement aux observations faites sur le système S-NPX:NCTA dans l'acétone, les tests faits sur le couple ACTZ:THEO à partir de solutions dans le lactate d'éthyle produisent des poudres complexes, composés de plus de 2 phases cristallines différentes. Si l'on se reporte au diagramme triangulaire utilisé pour décrire un système binaire formant un seul cocristal (sans polymorphes pour l'un ou l'autre des composés), on voit que seulement 2 phases cristallines peuvent précipiter et coexister pour des conditions de solvant, température et pression fixes (figure I-13). Seulement, dans le cas du GAS, la pression et la proportion de CO_2 dans la solution évoluent au cours du temps. Il est donc possible que les équilibres changent au cours du protocole, et que plusieurs événements de nucléation successifs aient lieu, conduisant ainsi à la

formation d'une poudre composée de plus de 2 phases différentes. De plus, l'ACTZ et la THEO étant capables de former différents polymorphes, les équilibres de cocristallisation peuvent être influencés par la précipitation de l'une ou de l'autre des formes cristallines.

En suivant cette hypothèse, on suppose qu'il est possible d'agir sur le protocole afin de limiter les événements de nucléation successifs des différentes phases. Pour cela, on se pose d'abord la question de l'introduction du CO_2, modifiée de façon à permettre son entrée et sa distribution à travers le fritté situé en pied de réacteur. On tentera ensuite de stopper l'introduction de l'antisolvant et de soutirer le milieu de cristallisation avant le passage dans le domaine monophasique CO_2-lactate d'éthyle, supposé être à l'origine d'une bouffée de nucléation supplémentaire.

2.2. Influence de paramètres liés au protocole GAS

2.2.1. Effet de l'introduction et la dispersion du CO_2

Les chapitres précédents ont montré l'importance du mélange CO_2-solution sur la cocristallisation du NPX et de la NCTA. L'introduction étant ici faite par le pied du réacteur, on cherche à connaître si la dispersion par la turbine influe sur les phases qui nucléent et croissent dans le réacteur. Le cobatch 80 est donc mené avec une solution similaire à celle utilisée dans le cobatch 74, mais l'introduction de l'antisolvant se fait par la turbine, et le soutirage par le pied du réacteur (tableau V-4).

Le rendement de précipitation est significativement plus faible avec la turbine, à 52.8%, qu'avec l'introduction du CO_2 par le fritté, à 73.4%. Comme la sursaturation des espèces dans le mélange CO_2-lactate d'éthyle est fortement dépendante de la bonne homogénéisation du milieu, il semble que l'introduction et la dispersion du CO_2 du cobatch 74 ait favorisé un meilleur mélange entre la solution et l'antisolvant. La pression de précipitation plus élevée avec la turbine du cobatch 80 semble aussi aller dans ce sens.

Les morphologies des cristaux sont les mêmes dans les deux poudres, à l'exception des grandes plaquettes irisées qui n'apparaissent pas dans le cobatch 80 (figure V-12). La brisure due à l'agitation avec la turbine Rushton pourrait être à

l'origine de cette absence de grandes particules, cependant les poudres sont toutes les 2 constituées d'aiguilles plates de moins de 100 µm de longueur.

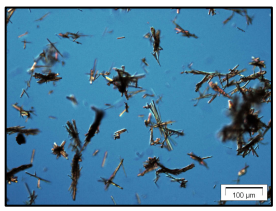
Tableau V-4. Expériences de recristallisation avec introduction et dispersion du CO_2 soit par turbine, soit par fritté, à 37°C. Solutions de 30 mL à ratio 1:3 en ACTZ et THEO, C°ACTZ/THEO = 4/10 mg/mL. ICO_2 = 1.62 ± 0.01 bar/min. R = 500 tr/min.

Expérience	Dispersion du CO_2	Pp (MPa)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	ACTZ/THEO poudre (%mass)
Cobatch 74	Fritté	5.97*	73.4%	ACTZ:THEO	THEO II, V	30/70
Cobatch 80	Turbine	6.47	52.8%	ACTZ:THEO	THEO II, V	NQ

*Apparition des cristaux repérée par la chute brutale de la température de la solution.

D'après l'analyse RX, le cobatch 80 présente les pics caractéristiques du cocristal ACTZ:THEO, les pics de la THEO forme V, ainsi que des pics très faibles de la forme II (figure V-13). Les spectres ATR-FTIR des deux poudres sont très similaires, puisqu'on y retrouve les signaux spécifiques au cocristal ACTZ:THEO: $\nu_{as}(NH_2)$ à 3251 cm^{-1}, ν(NH) à 3092 cm^{-1}, pic double à 1681 et 1703 cm^{-1} du ν(C=O), ainsi que le pic ν(C=O) de la THEO forme II à 1659 cm^{-1} (figure V-13). Les mêmes phases sont donc précipitées quelle que soit l'homogénéité du mélange CO_2-solution.

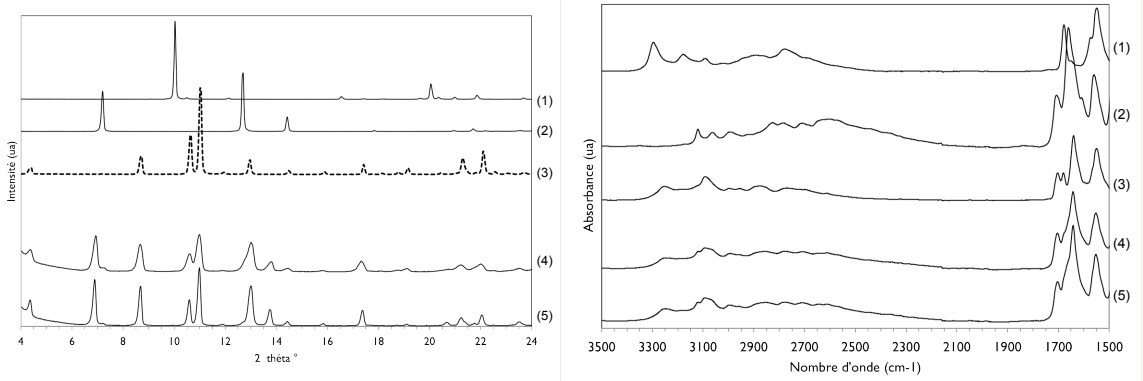
Cobatch 74. Dispersion du CO_2 par le fritté.



Cobatch 80. Dispersion du CO_2 par la turbine.

Figure V-12. Clichés de microscopie optique des cristaux obtenus par GAS. Barre d'échelle 100 µm.

La version du protocole GAS avec introduction du CO_2 par le fritté facilite la distribution homogène de celui-ci dans la solution. L'équilibre thermodynamique du mélange semble donc être plus rapidement atteint, ce qui conduit à des niveaux de sursaturation plus importants et donc un rendement de précipitation supérieur. La turbine s'avère moins efficace pour disperser le CO_2 dans un milieu aussi visqueux que le lactate d'éthyle. Cependant, le changement du mélange n'a pas eu d'influence sur les équilibres de cocristallisation, et les mêmes phases sont générées.



(1) ACTZ initiale = forme A

(2) THEO initiale = THEO anhydre forme II

(3) cocristal ACTZ:THEO obtenu pur par cobroyage humide avec du méthanol

(4) coBatch 74

(5) coBatch 80

Figure V-13. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans le lactate d'éthyle.

Le montage avec introduction du CO_2 par le fritté est gardé tel quel et le protocole du GAS est modifié pour limiter le moteur de nucléation potentiel que constitue le passage du mélange solvant-CO_2 binaire liquide-vapeur à monophasique supercritique.

2.2.2. Effet de la pression de soutirage pour des solutions initiales à ratios molaires 1:3 et 1:1

Lorsque le mélange CO_2-lactate d'éthyle devient monophasique, le système ACTZ/THEO/CO_2/Lactate d'éthyle acquiert un degré de liberté supplémentaire (passage de 2 phases liquide et vapeur, à une seule phase supercritique). Si la précipitation de 2 phases solides différentes, le cocristal et la THEO par exemple, a déjà eu lieu pendant la coexistence des phases liquide et vapeur, une nouvelle phase solide différente peut alors thermodynamiquement se former lors du passage en monophasique. On décide donc d'éviter cet événement et de stopper l'introduction du CO_2 à 7 MPa, avant le passage en monophasique pour une température de 35°C.

On teste cette hypothèse pour des solutions à 2 ratios molaires ACTZ:THEO différents. Le cobatch 78 est effectué à partir d'une solution contenant des quantités équimolaires des deux solutés, similaire à celle utilisée pour le cobatch 71. Le cobatch

79 est ensuite mené avec une solution à ratio 1:3, identique à celle utilisée pour le coBatch 74 (tableau V-5).

Tableau V-5. Expériences de recristallisation soutirage du milieu de cristallisation à 6 MPa ou à 10 MPa, pour 30 mL de solution à ratio 1:1 ou 1:3 en ACTZ et THEO, à 37°C. ICO_2 = 1.65 ± 0.12 bar/min. Ps = pression de soutirage.

Expérience	Ratio molaire ACTZ: THEO	Ps (MPa)	C° ACTZ/ THEO (mg/mL)	Pp (MPa)	r (%mass)	Cocristaux ?	Homocristaux ?	ACTZ/THEO poudre (%mass)
cobatch 71	1:1	10	4/3	5.89*	52.0%	ACTZ:THEO (peu)	ACTZ A, THEO II, V	84/16
cobatch 78	1:1	7	4/3	6.47**	30.6%	-	ACTZ A, THEO II (peu), V (peu)	NQ
cobatch 74	1:3	10	4/10	5.97*	73.4%	ACTZ:THEO	THEO II, V	30/70
cobatch 79	1:3	7	4/9	6.10*	56.1%	ACTZ:THEO	THEO II (peu), V	NQ

*Apparition des cristaux repérée par la chute brutale de la température de la solution.

** Apparition d'une fine poudre blanche repérée par la fenêtre saphir du réacteur.

L'apparition des cristaux est repérée à 6.11 ± 0.26 MPa pour l'ensemble des expériences. Les rendements des expériences stoppées à 7 MPa sont significativement moins importants que les expériences correspondantes menées jusqu'à 10 MPa avant soutirage. Cela signifie bien que des cristaux se forment entre 7 et 10 MPa, quelle que soit la solution traitée à ratio 1:1 ou 1:3.

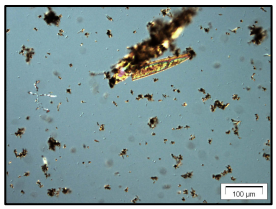
La microscopie optique ne révèle pas de nouvelles morphologies ou d'absence de type de cristaux (figure V-14). Les tailles semblent plus petites dans le cas des expériences stoppées à 7 MPa, puisque la croissance a duré moins longtemps que dans celles continuées jusqu'à 10 MPa. Les poudres des cobatchs 71 et 78 sont constituées d'amas de particules en aiguilles de moins de 50 µm de longueur et de plaquettes irisées d'une centaine de µm dans le cas du cobatch 78, et de plus de 200 µm pour le cobatch 71. Les cobatchs 74 et 79 sont tous deux constitués d'aiguilles et de plaquettes irisées, plus étroites que dans le cas des cobatchs 71 et 78. Celles-ci mesurent plus de 300 µm dans le cobatch 74, alors qu'elles n'atteignent pas les 100 µm dans le cobatch 79. Ces plaquettes étroites semblent correspondre aux cocristaux ACTZ:THEO, puisqu'elles sont absentes des cobatchs 71 et 78.

Les analyses RX montrent en effet que ni le cobatch 71, ni le cobatch 78 ne présentent de pics correspondant à la phase cocristalline (figure V-15). On remarque aussi la très faible intensité des pics de la THEO (aux 2thétas 6.9°, 7.2°, et 12.7°) sur le diffractogramme du cobatch 78 comparée au signal du cobatch 71. Il semblerait donc que la précipitation de la THEO ait été stoppée avec le soutirage du milieu, à 7 MPa. La présence d'ACTZ seule sous forme A est visible avec le pic intense aux 2thétas 10.0° et 10.4°.

En ce qui concerne la solution à ratio molaire 1:3, les cobatchs 74 et 79 présentent les mêmes pics attribués au cocristal (aux 2thétas 4.4°, 8.7°, 10.6°, 11.0° et 13.0°), ainsi qu'à la THEO forme V (aux 2thétas 6.9° et 13.8°). Des pics de faible intensité aux 2thétas 7.3° 14.5° signent la présence d'une petite quantité de THEO forme II. Aucun pic correspondant à l'ACTZ n'est détecté. Il n'y a pas de différences significatives entre les diffractogrammes des cobatchs 74 et 79, les mêmes espèces ont donc précipité dans les deux expériences.

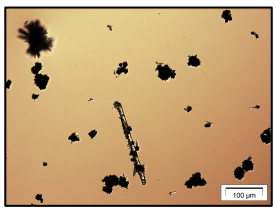
Les analyses par ATR-FTIR ne révèlent pas non plus de différences entre les expériences effectuées jusqu'à 7 MPa et jusqu'à 10 MPa (figure V-15). Les spectres des cobatchs 71 et 78 sont superposables et montrent les bandes à 3179 cm^{-1}, 3295 cm^{-1} et 3092 cm^{-1} qui correspondent à la forme A de l'ACTZ. Un épaulement à 1702 cm^{-1} signale la présence de THEO dans le cobatch 78. Les spectres des cobatchs 74 et 79 sont aussi très semblables, et permettent surtout de détecter la présence de bandes spécifiques au cocristal (à 3253 cm^{-1}, 1697 cm^{-1} et 1639 cm^{-1}).

Il semblerait en conclusion que le fait de stopper l'introduction de l'antisolvant avant le passage dans le domaine monophasique du mélange CO_2-lactate d'éthyle n'influence que très peu la cocristallisation. Le même cocristal ACTZ:THEO est formé pour la solution à ratio 1:3, et les mêmes homocristaux sont aussi précipités. La solution à quantités équimolaires de solutés ne subit pas non plus de modification puisqu'aucun cocristal n'est détecté et seuls des homocristaux d'ACTZ et de THEO sont formés. Hormis la taille des cristaux, sensiblement plus petits lorsque la cristallisation est stoppée à 7 MPa, seule la formation du polymorphe II de la THEO semblerait être impactée par ce changement de protocole.

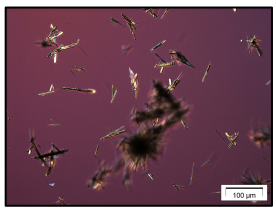


coBatch 71. Ratio 1:1 et soutirage à 10 MPa.

coBatch 74. Ratio 1:3 et soutirage à 10 MPa.

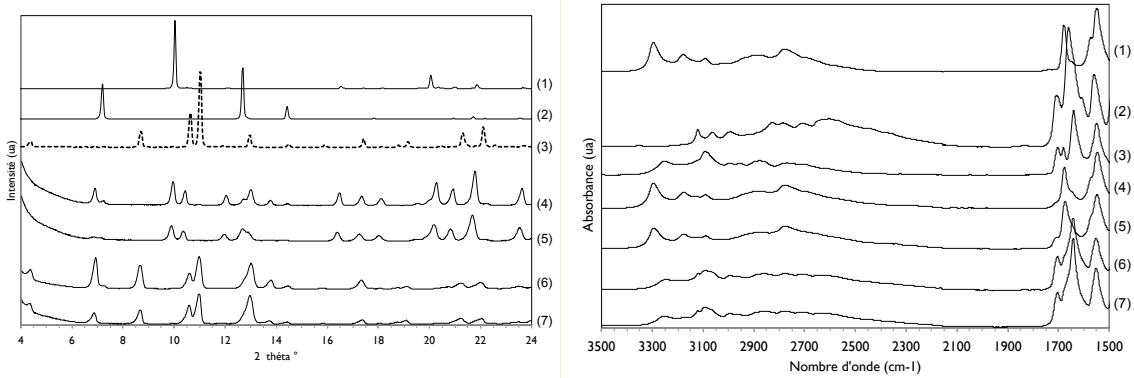


coBatch 78. Ratio 1:1 et soutirage à 7 MPa.



coBatch 79. Ratio 1:3 et soutirage à 7 MPa.

Figure V-14. Clichés de microscopie optique des poudres obtenues par GAS. Barre d'échelle 100 µm.



(1) ACTZ initiale = forme A

(2) THEO initiale = THEO anhydre forme II

(3) cocristal ACTZ:THEO obtenu pur par cobroyage humide avec du méthanol

(4) coBatch 71

(5) coBatch 78

(6) coBatch 74

(7) coBatch 79

Figure V-15. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans le lactate d'éthyle.

3. Cocristallisation de ACTZ et THEO par CO_2 pur

La recristallisation par GAS à partir de solution dans le lactate d'éthyle a permis la fabrication du cocristal ACTZ:THEO. Cependant, les conditions testées n'ont pas permis la production d'une poudre pure en cocristal, et différents homocristaux d'ACTZ

et de THEO précipitent aussi. Comme avec le système NPX:NCTA, on souhaite voir si la voie sans solvant permet de cocristalliser ACTZ et THEO, si possible avec une meilleure pureté qu'en GAS. Le tableau V-6 présente les deux expériences de contact menées en parallèle, avec et sans CO_2.

Tableau V-6. Essai de cocristallisation de l'ACTZ et de la THEO par contact prolongé. Masses des poudres introduites dans le réacteur = 280 mg de ACTZ et 230 mg de THEO. Ratio molaire ACTZ:THEO du mélange = 1:1.

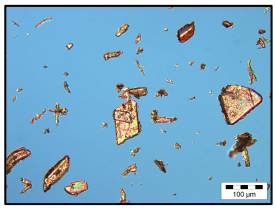
Expérience	T (°C)	P (MPa)	t (min)	Cocristaux ?	Homocristaux ?
Contact air	50	0.1	150	-	ACTZ A, THEO II
Contact CO_2 pur		15.0		-	ACTZ A, THEO II

Les poudres récupérées sont constituées de fragments de cristaux irisés (figure V-16), qu'il est difficile de comparer avec les cristaux obtenus par GAS.

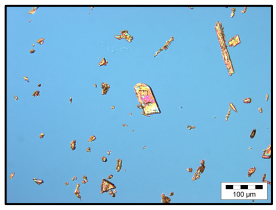
Les diffractogrammes RX des poudres (figure V-17) présentent des pics aux 2thétas 10.0° (spécifique à l'ACTZ forme A), 7.3° et 12.7° (spécifiques à la THEO anhydre forme II). Aucun pic, même de très faible intensité, n'est visible aux 2thétas 4.3°, 8.7°, 10.8° ou 11.1° (cocristal ACTZ:THEO) ni pour le contact dans l'air, ni pour le contact dans le CO_2 à 15 MPa.

Les spectres infrarouges des échantillons confirment ces observations (figure V-17) puisqu'ils présentent une superposition des bandes propres aux composés initiaux, c'est-à-dire de l'ACTZ à 3292 cm^{-1}, 3171 cm^{-1} et 3086 cm^{-1} (respectivement $\nu_{as}(NH_2)$, $\nu_s(NH_2)$ et ν(NH) de la forme A) ; ainsi que de la THEO à 1660 cm^{-1} (identique au ν(C=O) de la forme anhydre II). Si des cocristaux ACTZ:THEO se sont formés, ils sont en trop petite quantité pour être détectés par ces analyses.

Le contact prolongé des poudres en présence de CO_2 ne semble pas avoir permis la cocristallisation de ces deux composés. Contrairement aux composés S-NPX:NCTA, le système ACTZ:THEO serait moins soluble dans le CO_2, et ce dernier ne pourrait agir comme catalyseur de la cocristallisation à ces conditions de température, pression, et durée de contact. On peut imaginer que des conditions de température et de pression plus élevées pourrait permettre d'augmenter la solubilité des composés dans le CO_2 et favoriser leur rencontre et peut-être leur cocristallisation.

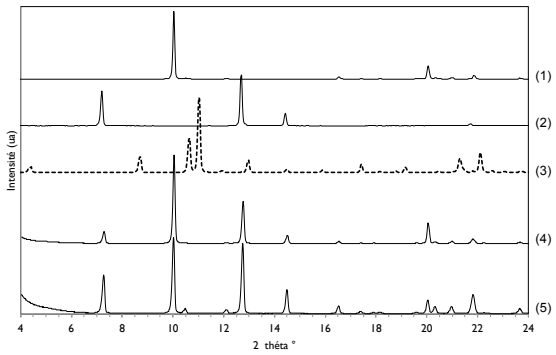


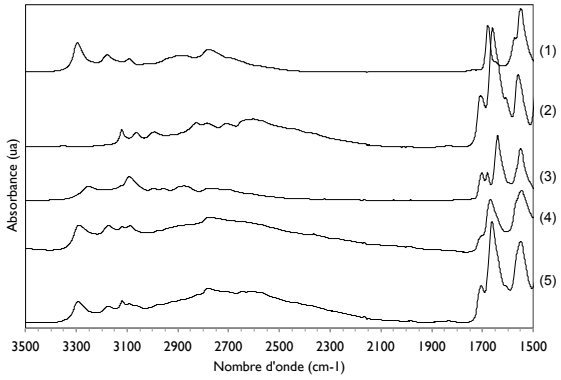
Contact dans l'air à 50°C.



Contact dans le CO_2 pur à 15 MPa, 50°C

Figure V-16. Clichés de microscopie optique des cristaux obtenus par contact en voie sèche. Barre d'échelle 100 µm.





(1) ACTZ initiale = forme A

(2) THEO initiale = THEO anhydre forme II

(3) cocristal ACTZ:THEO obtenu pur par cobroyage humide avec du méthanol

(4) Contact dans air

(5) Contact dans CO_2 pur à 15 MPa

Figure V-17. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des poudres obtenues par contact en voie sèche.

4. Conclusion et perspectives

La théophylline est un principe actif largement utilisé pour la recherche de nouvelles phases cocristallines, y compris à l'aide de procédés utilisant des fluides supercritiques[45,90,105]. Elle est utilisée ici comme coformeur du principe actif acétazolamide. Le nouveau cocristal de stoechiométrie 1:1 que forment ces deux composés pourrait être une piste pour une application originale des cocristaux à la polythérapie (Chapitre I-1.4.2.3 Combinaison de propriétés pharmaceutiques).

La recristallisation par le procédé GAS à partir de solutions préparées dans le solvant lactate d'éthyle permet la formation du cocristal 1:1. Cependant la

caractérisation des poudres obtenues montre que d'autres phases de types homocristaux d'ACTZ et de THEO sont aussi recristallisées par GAS. L'exploration de l'influence de quelques paramètres du procédé en vue d'améliorer la pureté en cocristaux a alors été menée. Contrairement aux autres systèmes étudiés dans ce travail, l'unique changement du ratio molaire de la solution ne permet pas de favoriser la précipitation dans la zone thermodynamique d'existence du cocristal seul. Différents événements de nucléation successifs étant suspectés de se dérouler au cours de la phase de pressurisation du réacteur, l'influence de la pression de soutirage a été étudiée. Cependant les équilibres de cocristallisation dans le mélange CO_2-lactate d'éthyle semblent complexes et le fait de stopper l'introduction du CO_2 avant le passage dans le domaine monophasique ne suffit pas à précipiter le cocristal seul. Le déroulement du procédé ainsi que la solution initiale pourraient être plus finement étudiés, en se basant sur les mesures d'équilibres complètes du système quaternaire ACTZ/THEO/CO_2/Lactate d'éthyle. Le développement d'une méthode de quantification des cocristaux dans une poudre composée de plus de 2 phases (par RX et utilisation de mélanges calibrés par exemple) pourrait compléter l'étude.

Enfin le test en voie sèche par simple contact avec du CO_2 supercritique n'a pas permis la cocristallisation des deux composés. On peut imaginer que les solubilités des espèces dans le CO_2 pur ne sont pas suffisantes pour leur permettre de former des interactions entre elles. L'ajout d'une quantité catalytique d'un cosolvant pourrait sans aucun doute augmenter ces solubilités. L'optimisation des conditions de température, pression de CO_2 et durée de contact pourrait aussi favoriser la cocristallisation de ces deux composés.

Conclusion générale

Au démarrage de ce travail de thèse, il existait peu d'articles concernant la cocristallisation assistée par CO_2. Les exemples existants, principalement étudiés par l'équipe portugaise de Padrela, étaient majoritairement issus du procédé SEA, dans lequel une solution est pré-mélangée avec du CO_2 avant d'être pulvérisée dans une enceinte chauffée. Les combinaisons principe actif-coformeur étudiées avaient pour la plupart déjà prouvé leur capacité à cocristalliser, et les tests de recristallisation étaient menés sans données thermodynamiques sur lesquelles s'appuyer pour comprendre les mécanismes de cocristallisation mis en jeu.

Le premier système de notre étude, naproxène-nicotinamide, connu pour former une phase cocristalline de stoechiométrie 2:1, avait été obtenu par cobroyage humide et par évaporation d'une solution d'acétonitrile. Il s'est avéré relativement facile d'obtenir une poudre pure de ce cocristal à partir de solutions d'acétone et en utilisant le CO_2 comme agent de précipitation, en particulier lorsque celles-ci contiennent initialement les composés dans les proportions stoechiométriques de leur cocristal. Les rendements de précipitation permettent d'atteindre 70% de cocristallisation, c'est-à-dire la formation d'une poudre pure en cocristaux avec 70% de la masse initiale de produits introduite en solution. La phase cocristalline formée est indépendante de la version du procédé utilisée, puisque le même cocristal S-NPX_2:NCTA est obtenu dans les poudres issues du GAS et du SAS. Une visite d'un mois à l'Instituto Superior Técnico de Lisbonne, en collaboration avec le Dr Miguel A. Rodrigues, a permis d'établir que ce cocristal de stoechiométrie 2:1 est aussi formé lors de la précipitation par le procédé SEA. En d'autres termes, le CO_2 n'a pas permis de bousculer les interactions entre principe actif et coformeur en créant de nouveaux arrangements moléculaires ou de nouvelles phases par exemple.

La différence entre les versions GAS et SAS réside dans la pureté en cocristaux obtenue, pureté qui semble gouvernée non seulement par la proportion de CO_2 dans le mélange solution-CO_2 au moment de la cristallisation, mais aussi par l'homogénéité du réacteur. Le procédé SAS est un procédé semi-continu complexe dans lequel la solution est injectée dans un flux constant de CO_2. L'hydrodynamique et la thermodynamique des équilibres interagissent pour provoquer la précipitation, mais la cinétique de cristallisation (nucléation et croissance) est fortement influencée par le mélange CO_2-solvant créé, via la sursaturation et la tension interfaciale. Le milieu de cristallisation évolue donc au cours de l'opération. Dans un cas de précipitation d'une seule espèce, cette dynamique impacte la taille des particules formées. Dans le cas de

la coprécipitation de deux espèces, l'influence se porte sur la phase formée, puisque nous avons obtenu fréquemment des poudres contenant des homocristaux de S-NPX aux côtés des cocristaux. Les conditions opératoires qui permettent de maintenir une composition moyenne dans le réacteur inférieure à 85%mol en CO_2 sont favorables à la formation de 100% de cocristaux. Celles qui conduisent le système dans une zone de 94-98%mol en CO_2 provoquent généralement l'apparition d'homocristaux de S-NPX dans la poudre. Le rôle de l'hydrodynamique dans cette apparition n'a pas été élucidé, malgré la réduction des dimensions du réacteur de précipitation jusqu'à l'échelle millimétrique (essais réalisés à l'ICMCB en collaboration avec le Dr Samuel Marre). Certains essais sont contradictoires et les grandeurs macroscopiques dont nous nous sommes servis pour modifier les paramètres (temps de séjour, temps d'injection, vitesses d'alimentation) sont probablement réductrices, et ne représentent pas nécessairement ce qui se passe localement. Il est possible que des poches inhomogènes en composition de CO_2 dans le réacteur puissent directement influencer la pureté de la poudre produite.

Pour autant, la forte contribution de la thermodynamique, et en particulier de la solubilité du coformeur, a été clairement mise en évidence par les essais réalisés en excès de NCTA par rapport à la stoechiométrie 2:1 dans la solution initiale. Les poudres résultantes ne contiennent pas d'homocristaux de S-NPX, voire peuvent présenter des homocristaux de NCTA. Les mesures de complexation des composés dans les solutions initiales par l'étude thermodynamique et par RMN ne permettent pas de conclure fermement quant à l'existence d'un complexe de ratio 2:1 qui précipiterait tel quel. Cependant on peut supposer que la modification des propriétés du solvant suite à son mélange avec du CO_2 pourrait conduire à la formation de cette pseudo-entité. La solubilité congruente du cocristal dans l'acétone à température et pression ambiantes a été montrée grâce à la mesure de diffraction RX in-situ lors d'une cristallisation par refroidissement (collaboration avec les Dr Yohann Cartigny et Dr Morgane Sanselme du laboratoire SMS de l'université de Rouen).

Enfin pour conclure sur ce système, les tailles et morphologies obtenues par les procédés au CO_2 antisolvant (plaquettes de plus de 70 µm) sont peu sensibles aux conditions opératoires, sauf si un pré-mélange solution-CO_2 est effectué dans une buse avant injection soit dans un réacteur sous pression de CO_2 supercritique (SAS), soit dans un réacteur à pression atmosphérique balayé par de l'azote chaud (SEA) (particules de moins de 30 µm).

L'étude du système naproxène racémique-nicotinamide recristallisé par le procédé GAS a donné lieu à la formation d'une nouvelle phase cocristalline racémique, difficilement obtenue par les méthodes de cristallisation conventionnelles. Cette phase s'est avérée être construite par un motif formé de deux énantiomères du naproxène reliés à une molécule de nicotinamide. En contrôlant le débit d'ajout de l'antisolvant, le cocristal racémique a laissé la place à un conglomérat métastable de cocristaux chiraux. Dans ce conglomérat, les énantiomères du NPX ne sont plus liés dans une même phase comme c'est le cas pour le composé naproxène racémique initial, mais sont séparés dans deux phases distinctes. Les analyses faites sur ce mélange de phases chirales montrent qu'il évolue vers le cocristal racémique dans le cas de cross-seedings à température fixe.

Au regard de ces données, les résultats de recristallisations par GAS à débit d'introduction variable laissent penser que le conglomérat est d'abord formé puis qu'il évolue vers la phase racémique stable si le temps lui est laissé. Le paramètre du débit d'introduction du CO_2 sert donc ici à choisir le type de phase produite, stable ou métastable. Dans les conditions étudiées (ratio molaire des composés de 2:1 dans les solutions initiales d'acétone), les poudres formées sont de plus uniquement composées de cocristaux. Si l'on choisit de former la phase stable, la poudre récupérée est donc constituée à 100% de cocristaux racémiques. Si l'on souhaite produire le conglomérat, le protocole permet de générer une poudre à 100% de cocristaux chiraux, c'est-à-dire à 50% de cocristaux contenant le R-naproxène et 50% contenant le S-naproxène.

Le dernier couple de molécules investigué, acetazolamide et theophylline, n'avait jamais été envisagé pour la formation de cocristaux, et n'avait jamais été recristallisé par des procédés au CO_2. L'obtention d'un nouveau cocristal de stoechiométrie 1:1 a été possible avec le procédé GAS à partir d'une solution préparée dans un solvant « vert » très peu utilisé pour la cristallisation, le lactate d'éthyle. Le système s'est avéré plus ardu que le précédent, puisque la précipitation des polymorphes de chacun des composés intervient en plus de leur cocristallisation. La recherche de conditions pour obtenir une pureté maximale en cocristaux nous a conduit à modifier la solution initiale et à raccourcir le protocole GAS. Cependant, même si les proportions de cocristaux et d'homocristaux ont été impactées, la production d'une poudre de cocristaux exempte d'autres phases n'a pas été observée.

Enfin, pour la plupart des cas où nous avons obtenu de nouvelles phases, la cocristallisation par des méthodes dites conventionnelles était aussi possible. Les avantages liés à l'utilisation d'un fluide supercritique semblent donc être les mêmes que ceux déjà connus pour la cristallisation de composés simples ou la coprécipitation, c'est-à-dire une étape unique incluant la cristallisation, la filtration et le séchage des cristaux. La cocristallisation par ces méthodes de composés pharmaceutiques cytotoxiques par exemple, pourrait ainsi éviter de multiples opérations qui requièrent des manipulations de produits dangereux pour les opérateurs. Dans le cas du système S-naproxène-nicotinamide, l'utilisation du procédé GAS permettrait la formulation d'un cocristal qui peut être utilisé comme produit fini en une seule et même étape. L'intérêt du protocole GAS avec le système naproxène racémique-nicotinamide réside dans la possibilité de favoriser une phase métastable ou une phase stable, difficilement obtenue avec les autres techniques de cristallisation. Enfin le cocristal acétazolamide-théophylline est fabriqué à partir du solvant de qualité alimentaire lactate d'éthyle, qui, de par sa viscosité et sa pression de vapeur très basse, serait beaucoup plus difficile à éliminer de la poudre sans l'utilisation de CO_2 comprimé.

De nombreuses questions ont été soulevées lors de ce travail sur l'application de la technologie CO_2 à la cocristallisation. Il serait souhaitable d'investiguer plus en profondeur les raisons des problèmes de répétabilité des expériences et d'homogénéité du réacteur SAS, soulevés grâce aux essais menés avec le système S-naproxène-nicotinamide dans l'acétone. En particulier l'hydrodynamique du mélange solution-CO_2 dans l'ensemble du réacteur pourrait être plus finement analysée. La simulation numérique des phénomènes pourrait donner des réponses, mais elle n'est à l'heure actuelle que trop partielle, puisqu'elle ne traite qu'une zone très limitée (autour de la zone d'injection) et sur un temps très court. Les calculs pourraient être allégés en réduisant la simulation à 2D plutôt qu'en 3D et en réduisant la précision du maillage, ce qui permettrait d'avoir une idée du mélange sur une plus grande longueur de réacteur. L'hypothèse de complexation des espèces est de plus indispensable pour les calculs réalisés aujourd'hui, car il paraît difficile de pouvoir introduire l'équation complémentaire d'un équilibre de complexation, dont par ailleurs, nous n'avons pas la constante. Ainsi, il n'est pas possible de simuler les expériences dans lesquelles des cocristaux et des homocristaux de S-NPX précipitent de façon concomitante. Une autre solution à la question de l'hydrodynamique du réacteur serait de connaître parfaitement la distribution des temps de séjours dans le réacteur, par le

développement de méthodes de mesure in-situ des concentrations d'acétone, de S-naproxène ou de nicotinamide. Le développement de ces méthodes de mesures sous pression pourrait aussi servir à l'établissement des diagrammes ternaires dans le mélange quaternaire S-naproxène/nicotinamide/acétone/CO_2, et confirmer ainsi les hypothèses de dépendance des zones d'existence du cocristal avec la proportion de CO_2-acétone.

Le système naproxène racémique-nicotinamide ayant donné des résultats prometteurs de séparation chirale, on pourrait s'attarder sur les conditions d'un traitement du conglomérat de cocristaux en vue de sa déracémisation. Les paramètres de recristallisation du GAS pourraient aussi être modifiés pour favoriser une cocristallisation énantiospécifique de l'un ou l'autre des énantiomères du naproxène, avec l'utilisation d'un solvant chiral par exemple.

En ce qui concerne la cocristallisation de l'acétazolamide avec la théophylline, les données d'équilibre dans le mélange quaternaire acétazolamide/théophylline/lactate d'éthyle/CO_2 pourraient donner les clés de la production par GAS d'une poudre pure en cocristaux. En attendant, le dosage des cocristaux dans une poudre mixte pourrait permettre de connaître quantitativement les effets de chaque paramètre opératoire sur le rendement de cocristallisation. La quantification à l'aide d'une calibration interne, par diffraction RX sur poudres par exemple, serait réalisable relativement simplement.

D'un point de vue formulation, la problématique des tailles des particules pourrait être approfondie avec l'affinement des conditions de précipitation en milieu subcritique, afin de limiter la croissance des cristaux dans les gouttes de solution atomisées. D'autres méthodes pourraient être employées dans ce but, comme l'extraction du solvant dans une cristallisation en émulsion, déjà utilisée avec succès pour le phénanthrène[184]. La cocristallisation dans une matrice polymère pourrait aussi être un moyen de confiner la croissance. Des premiers essais ont été réalisés avec cet objectif (collaboration avec le Dr Aurelio Salerno du laboratoire ICMAB à l'université autonome de Barcelone).

Le développement de la voie sèche en contact avec du CO_2 pur pourrait permettre de s'affranchir complètement des inconvénients liés à l'utilisation de solvants organiques. Même si les conditions opératoires testées n'ont pas permis la rencontre

des espèces acétazolamide et théophylline et la formation de leur cocristal, les résultats obtenus en moins de 2h de contact à des pression et température relativement douces sur le système naproxène-nicotinamide sont prometteurs.

Enfin, les couples de molécules modèles utilisés dans ce travail ne sont que quelques exemples d'application de la cocristallisation assistée par CO_2. D'autres molécules pharmaceutiques pourraient être traitées, aussi bien que des composés d'applications différentes. La stabilisation de matériaux énergétiques est déjà explorée depuis plusieurs années,[185,186] même si le traitement sous haute pression de tels composés pourrait être délicat en terme de sécurité pour l'expérimentateur. Enfin d'autres exemples comme celui de la modulation de fluorescence des matériaux optiques par cocristallisation[34] laissent imaginer que toutes les méthodes de contrôle de l'arrangement cristallin ont de beaux jours devant elles, y compris les méthodes basées sur l'utilisation de fluides supercritiques.

Annexes

Règles générales sur la formation de liaisons hydrogènes dans les composés organiques.

Règles générales sur la formation de liaisons hydrogènes d'après Etter[22]
(1) Tous les bons donneurs et accepteurs de protons sont engagés dans des liaisons hydrogènes
(2) Lorsqu'une liaison hydrogène intramoléculaire peut se former dans un cercle à six atomes, elle se formera préférentiellement à la formation de liaisons hydrogènes intermoléculaires.
(3) Les bons donneurs et accepteurs de protons qui restent disponibles après la formation de liaisons intramoléculaires pourront former des liaisons intermoléculaires entre eux.

Résultats des plans d'expérience sur les expériences de variation de R et ICO_2 en GAS

Facteurs

Nom	Facteur	Nombre de niveaux	Niveaux
R	Vitesse d'agitation	2	60 tr/min 500 tr/min
I	Débit d'introduction du CO_2	2	2 mL/min 20 mL/min

Réponses étudiées

Nom	Réponse	Unité
Pp	Pression de précipitation	MPa
r	Rendement de précipitation	%mass

L'interaction R*I est prise en compte dans le modèle.

Tableau des expériences

	Valeurs réelles		Valeurs normalisées		Interaction	Réponses	
Expérience n°	Vitesse d'agitation (tr/min) R	Débit d'introduction du CO_2 (g/min) I	R	I	R*I	Pp	r
coBatch 28	60	2	-1	-1	1	4.7	61
coBatch 30	500	2	1	-1	-1	4.4	61
coBatch 29	60	3	-1	-0.89	1	5	49
coBatch 27	500	3	1	-0.89	-1	4.5	60
coBatch 26	60	20	-1	1	-1	6.7	18
coBatch 31	500	20	1	1	1	6.7	65
coBatch 33	60	3	-1	-0.89	1	6.9	42
coBatch 32	60	20	-1	1	-1	6.7	21
coBatch 39	500	20	1	1	1	6.4	64

Régressions linéaires sur la pression de précipitation Pp

Première régression linéaire sur la pression Pp

Régression statistique

R	0.84084
R carré	0.70701
R carré ajusté	0.53122
S	0.74594
Nombre total de cas	9.00

Pp = 5.7839 - 0.3136 * R + 0.8522 * I + 0.2272 * R*I

ANOVA

	Degré de liberté	*Somme des carrés*	*Moyenne des carrés*	*F*	*seuil de significativité*
Régression	3.	6.71346	2.23782	4.02182	0.08411
Reste	5.	2.7821	0.55642		
Total	8.	9.49556			

	Coefficients	*Erreur standard*	*LCL*	*UCL*	*Stat t*	*seuil de significativité*
Interception	5.78391	0.25176	5.13673	6.43108	22.97381	0.
R	-0.31359	0.25176	-0.96076	0.33358	-1.24559	0.2681
I	0.8522	0.26055	0.18245	1.52195	3.27084	0.02218
R*I	0.22722	0.26055	-0.44254	0.89697	0.87209	0.42305
T (5%)	2.57058					

LCL - Plus petite valeur de l'intervalle de confiance (LCL)

UCL - Plus grande valeur de l'intervalle de confiance (LCL)

Deuxième régression linéaire sur la pression Pp

Régression statistique

R	0.7507
R carré	0.56356
R carré ajusté	0.50121
S	0.76944
Nombre total de cas	9.00

Pp = 5.8375 + 0.8017 * I

ANOVA

	Degré de liberté	*Somme des carrés*	*Moyenne des carrés*	*F*	*seuil de significativité*
Régression	1.	5.35129	5.35129	9.03877	0.01976
Reste	7.	4.14426	0.59204		
Total	8.	9.49556			

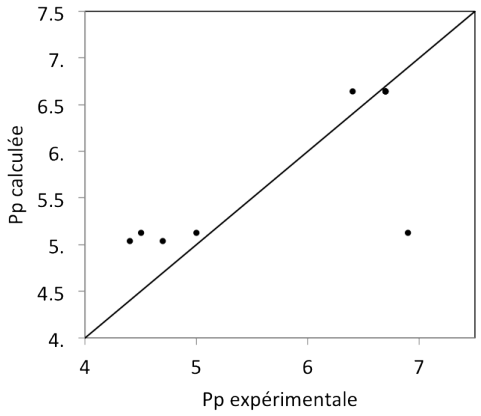
	Coefficients	*Erreur standard*	*LCL*	*UCL*	*Stat t*	*seuil de significativité*
Interception	5.83746	0.25725	5.22917	6.44575	22.69203	0.
I	0.80168	0.26665	0.17115	1.43221	3.00645	0.01976
T (5%)	2.36462					

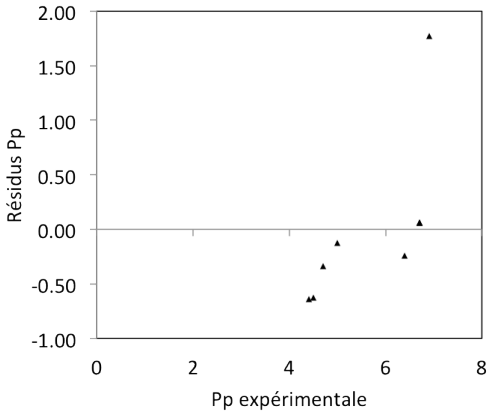
LCL - Plus petite valeur de l'intervalle de confiance (LCL)

UCL - Plus grande valeur de l'intervalle de confiance (LCL)

Résidus

Observation	*Pp calculée*	*Pp expérimentale*	*Résidu*
1.00	5.04	4.7	-0.34
2.00	5.04	4.4	-0.64
3.00	5.12	5	-0.12
4.00	5.12	4.5	-0.62
5.00	6.64	6.7	0.06
6.00	6.64	6.7	0.06
7.00	5.12	6.9	1.78
8.00	6.64	6.7	0.06
9.00	6.64	6.4	-0.24





Régression linéaire sur le rendement de précipitation r

Régression linéaire sur le rendement

Régression statistique

R	0.97059
R carré	0.94205
R carré ajusté	0.90729
S	5.57722
Nombre total de cas	9.00

Rdt = 49.0426 + 13.4013 * R - 7.1816 * I + 9.2203 * R*I

ANOVA

	Degré de liberté	*Somme des carrés*	*Moyenne des carrés*	*F*	*seuil de significativité*
Régression	3.	2 528.47323	842.82441	27.0958	0.00161
Reste	5.	155.52677	31.10535		
Total	8.	2 684.			

	Coefficients	*Erreur standard*	*LCL*	*UCL*	*Stat t*	*seuil de significativité*
Interception	49.04262	1.88237	44.20383	53.8814	26.05367	0.
R	13.40132	1.88237	8.56254	18.2401	7.11939	0.00085
I	-7.18159	1.94805	-12.18921	-2.17397	-3.68656	0.0142
R*I	9.22035	1.94805	4.21273	14.22797	4.73312	0.00518

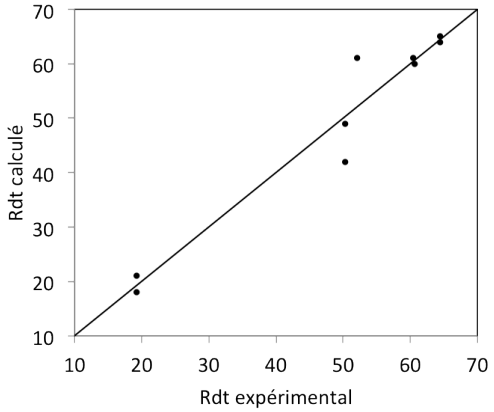
T (5%) 2.57058

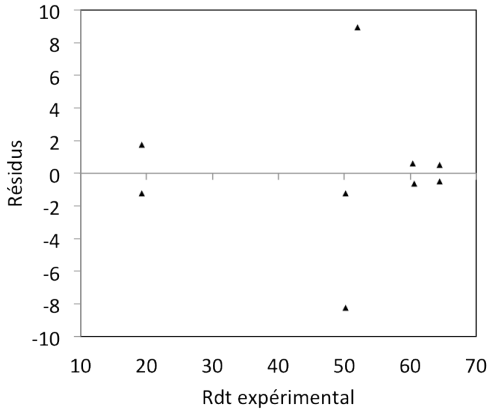
LCL - Plus petite valeur de l'intervalle de confiance (LCL)

UCL - Plus grande valeur de l'intervalle de confiance (LCL)

Résidus

Observation	*Rdt calculé*	*Rdt expérimental*	*Résidu*
1.00	52.04	61	8.96
2.00	60.41	61	0.59
3.00	50.24	49	-1.24
4.00	60.63	60	-0.63
5.00	19.24	18	-1.24
6.00	64.48	65	0.52
7.00	50.24	42	-8.24
8.00	19.24	21	1.76
9.00	64.48	64	-0.48





Calcul des temps de mélange en GAS

Temps de circulation t_C et temps de macromélange t_M

Patwardhan et al[187]

$$t_C = \frac{2T}{0.85\pi ND(\frac{D_a}{T})^{7/6}}$$

$$t_M = 5t_C$$

Da = diamètre de la turbine (m)

N = vitesse d'agitation (s^{-1})

T = diamètre interne du réacteur (m)

Reynolds d'agitation Re_a

$$Re_a = \frac{\rho N {D_a}^2}{\mu}$$

Da = diamètre de la turbine (m)

N = vitesse d'agitation (s^{-1})

ρ = masse volumique du mélange acétone-CO_2 (kg/m^3)

μ = viscosité dynamique (Pa.s)

Puissance dissipée par la turbine P[195]

$$P = N_p \rho N^3 {D_a}^5$$

N_p = nombre de puissance, égal à 5 pour une turbine, en régime turbulent

ρ = masse volumique du mélange acétone-CO_2 (kg/m^3)

N = vitesse d'agitation (s^{-1})

Da = diamètre de la turbine (m)

Micromélange[146]

Temps de Kolmogorov τ_K

$$\tau_K = \left[\frac{\nu}{P}\right]^{1/2}$$

v = viscosité cinématique (m^2/s)

P = puissance dissipée par la turbine (W/kg)

Échelle de Kolmogorov λ_K

$$\lambda_K = \left[\frac{\nu^3}{P}\right]^{1/4}$$

v = viscosité cinématique (m^2/s)

P = puissance dissipée par la turbine (W/kg)

Échelle de Batchelor λ_B

$$\lambda_B = \left[\frac{\nu D^2}{P}\right]^{1/4}$$

v = viscosité cinématique (m^2/s)

P = puissance dissipée par la turbine (W/kg)

D = diffusivité du CO_2 dans l'acétone (m^2/s)

Mélange acétone-CO_2 à 73%mol de CO_2, à 309 K et 5.49 MPa

ρ mélange (kg/m^3)	853.82
μ mélange (Pa.s)	2.99E-04
v mélange (m^2/s)	3.50E-07
Da (m)	2.50E-02
T (m)	4.20E-02
Np (turbines+chicanes)	5
D diffusion acétone dans CO_2 (m^2/s)	*1.00E-07*

Étude thermodynamique de la complexation de S-NPX et NCTA en acétone, à température ambiante

Modèle avec existence d'un complexe de stoechiométrie 2:1[76]

$$A_2B_{(solid)} \overset{K_{sp}}{\rightleftharpoons} 2\,A_{(soln)} + B_{(soln)} \qquad 2\,A_{(soln)} + B_{(soln)} \overset{K_{21}}{\rightleftharpoons} A_2B_{(soln)}$$

$$K_{sp} = [A]^2[B] \qquad K_{21} = \frac{[A_2B]}{[A]^2[B]} = \frac{[A_2B]}{K_{sp}}$$

$$[A_2B] = K_{21} \,.\, K_{sp}$$

Bilan de matière :

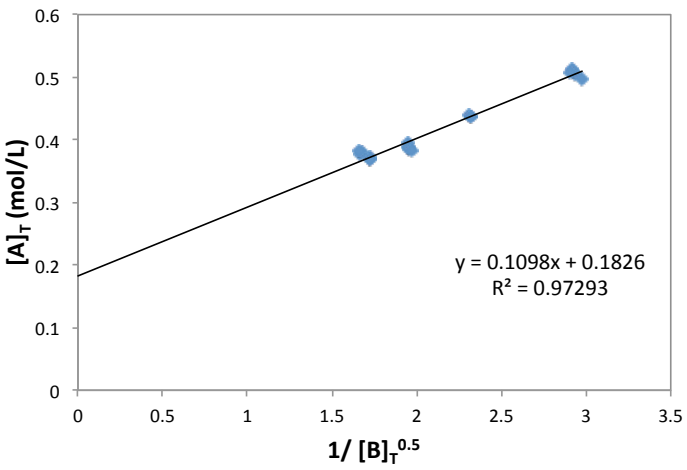
$$[A]_T = [A] + 2\,[A_2B] = [A] + 2\,K_{21} \,.\, K_{sp}$$

$$[B]_T = [B] + [A_2B] = [B] + K_{21} \,.\, K_{sp}$$

$$[A]_T = \sqrt{\frac{K_{sp}}{[B]}} + 2\,K_{21} \,.\, K_{sp} = \sqrt{\frac{K_{sp}}{[B]_T - K_{21} \,.\, K_{sp}}} + 2\,K_{21} \,.\, K_{sp}$$

Si $K_{21} \,.\, K_{sp} \ll [B]_T$ $\qquad [A]_T = \sqrt{\frac{K_{sp}}{[B]_T}} + 2\,K_{21} \,.\, K_{sp}$

$$\longrightarrow \quad [\boldsymbol{A}]_{\boldsymbol{T}} = \boldsymbol{f}\left(\frac{\mathbf{1}}{\sqrt{[\boldsymbol{B}]_{\boldsymbol{T}}}}\right)$$



$$[A]_T = \sqrt{\frac{K_{sp}}{[B]_T}} + 2\,K_{21} \,.\, K_{sp}$$

$$K_{sp} = 0.1098^2 = \mathbf{0.012}$$

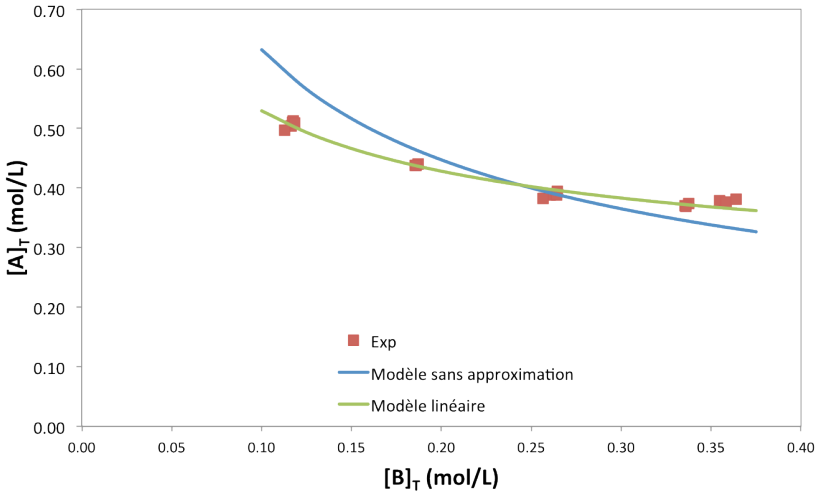
$$K_{21} = \frac{0.1826}{2 \times 0.012} = \mathbf{7.57}$$

$$\boldsymbol{K_{21} \,.\, K_{sp} = 0.09 \sim [B]_T}$$

$$0.1 < [B]_T < 0.35$$

L'hypothèse de départ $K_{21} \,.\, K_{sp} \ll [B]_T$ n'est pas vérifiée.

Sans approximation :



$$[A]_T = \sqrt{\frac{K_{sp}}{[B]_T - K_{21} \cdot K_{sp}}} + 2\,K_{21} \cdot K_{sp}$$

$$K_{sp} = 0.036$$
$$K_{21} = 0$$

Le modèle ne permet pas d'affirmer l'existence d'un complexe 2:1 en solution.

Modèle avec existence de complexes de stoechiométrie 1:1 et 2:1[78]

$$\mathbf{A_2B_{(solid)} \overset{K_{sp}}{\rightleftarrows} 2\,A_{(soln)} + B_{(soln)}} \qquad K_{sp} = [A]^2[B]$$

$$\mathbf{A_{(soln)} + B_{(soln)} \overset{K_{11}}{\rightleftarrows} AB_{(soln)}} \qquad K_{11} = \frac{[AB]}{[A][B]}$$

$$\mathbf{AB_{(soln)} + A_{(soln)} \overset{K_{21}}{\rightleftarrows} A_2B_{(soln)}} \qquad K_{21} = \frac{[A_2B]}{[AB][A]}$$

$$[AB] = K_{11} \cdot \sqrt{K_{sp}[B]} \qquad [A_2B] = K_{11} \cdot K_{21} \cdot K_{sp}$$

Complexation 1 : 1	Complexation 1:1 et 2:1
$[A]_T = [A] + [AB]$ $[B]_T = [B] + [AB]$	$[A]_T = [A] + [AB] + 2[A_2B]$ $[B]_T = [B] + [AB] + [A_2B]$

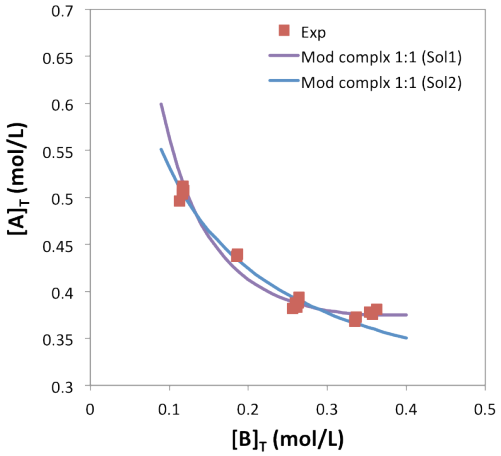
$$[\boldsymbol{A}]_{\boldsymbol{T}} = \boldsymbol{f}([\boldsymbol{B}]_{\boldsymbol{T}})$$

Résolution d'une équation du second degré.

- Complexation 1:1

$$A_2B_{(solid)} \overset{K_{sp}}{\rightleftarrows} 2\,A_{(soln)} + B_{(soln)}$$

$$A_{(soln)} + B_{(soln)} \overset{K_{11}}{\rightleftarrows} AB_{(soln)}$$



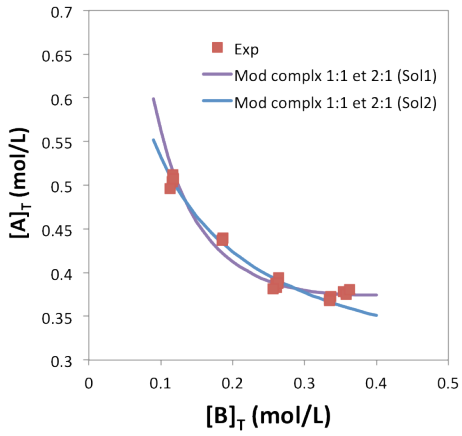
	K_{sp}	K_{11}	AARD
Sol 1	6.89×10^{-3}	5.09	2.2 %
Sol 2	3.44×10^{-2}	0.65	0.9 %

- Complexation 1:1 et 2:1

$$A_2B_{(solid)} \overset{K_{sp}}{\rightleftarrows} 2\,A_{(soln)} + B_{(soln)}$$

$$A_{(soln)} + B_{(soln)} \overset{K_{11}}{\rightleftarrows} AB_{(soln)}$$

$$AB_{(soln)} + A_{(soln)} \overset{K_{21}}{\rightleftarrows} A_2B_{(soln)}$$



	K_{sp}	K_{11}	K_{21}	AARD
Sol 1	6.89×10^{-3}	5.09	0	2.2 %
Sol 2	3.26×10^{-2}	0.67	0.16	0.9 %

Pas d'influence du K_{21} sur la modélisation.

Liste des abréviations

AAS : Atomization and Anti-Solvent

ACTZ : acétazolamide

ATR-FTIR : Attenuated Total Reflectance Fourier Transformed Infrared

BCS : Biopharmaceutics Classification System

C° : concentration (mg/mL)

CBZ : carbamazépine

CSS : Cocrystallization with Supercritical Solvent

d : diamètre interne du réacteur (mm)

DSC : Differential Scanning Calorimetry, calorimétrie différentielle à balayage

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

GAS : Gaseous Anti-Solvent

H : hauteur du réacteur (mm)

I, ICO_2 : débit d'introduction du CO_2 (g/min)

IND : indométacine

Isol : débit d'introduction de la solution (mL/min)

NCTA : nicotinamide

NPX : naproxène

NQ : non quantifié

Pp : pression du réacteur au début de la cristallisation (MPa)

Ps : pression de soutirage (MPa)

r = rendement global de précipitation, i.e. matière récoltée rapportée à la matière introduite dans la solution placée dans le réacteur ou injectée (%massique)

R = vitesse de rotation de la turbine (tr/min)

Re = nombre de Reynolds

RESS : Rapid Expansion of Supercritical Solution

RMN : résonance magnétique du proton

RS-NPX : naproxène racémique

RX : rayons X

SAC : saccharine

SAS : Supercritical Anti-Solvent

SEA : Supercritical Enhanced Atomization

SEDS : Solution Enhanced Dispersion using Supercritical fluids

t : durée de contact avec agitation au barreau aimanté lors du contact avec le CO_2 pur (min)

T, P : température (°C) et pression (MPa) du réacteur lors du contact avec le CO_2 pur

T_c , P_c : température (°C) et pression (MPa) critiques

THEO : théophylline

ti : temps d'injection de la solution (min)

tm = durée de cristallisation entre le début (tp) et la fin, lors du soutirage (min)

tp : début de la cristallisation avec t = 0 le début de l'introduction du CO_2 (min)

ts : temps de séjour (min)

V : volume du réacteur (mL)

vCO_2 : vitesse du CO_2 dans le réacteur (mm/s)

vsol : vitesse d'injection de la solution (m/s)

xCO_2 : composition molaire globale en CO_2 du mélange solution-CO_2, défini par les débits du CO_2 et de la solution dans le cas du SAS (%mol)

Liste des figures

Figure I-1. Évolution annuelle de la proportion de publications comprenant les mots clés « co-cristal », « cocristal » ou « cocristallisation », parmi celles comportant le mot clé « cristallisation ». Données recueillies avec le moteur de recherche Scopus en anglais sur la période 2000-2014, soit un total de 2649 publications. 207 brevets paraissent sur la même période comprenant les mêmes mots clés. 17
Figure I-2. Schéma traduit de Aitipamula et al.[8] 19
Figure I-3. Liaison hydrogène entre deux molécules d'eau. Schéma traduit de Steiner[12]. 21
Figure I-4. Différentes géométries d'interaction entre orbitales π dans le cas du dimère de benzène, tiré de Salonen et al.[20] 22
Figure I-5. Unité asymétrique (haut) et leur empilement (bas) dans le cocristal formé par l'acide phénylboronique et la 1,10-phénanthroline, comportant liaisons hydrogènes et π-stacking. Tiré de Varughese et al.[19] 22
Figure I-6. Synthons dans un cocristal de 4-hydroxybenzamide:acides dicarboxyliques d'après Desiraju[13]. 24
Figure I-7. Classification BCS des molécules actives selon la solubilité et la perméabilité. 28
Figure I-8. Polymorphisme de synthons dans les cocristaux de Carbamazépine-Saccharine. Images tirées de Porter III et al.[56] 31
Figure I-9. Polymorphisme de conformation dans le cocristal nicotinamide:acide pimélique. La nicotinamide peut effectuer une rotation à 180° du groupement carboxamide, autour du carbone C1. Image provenant de Aitipamula et al.[57] 31
Figure I-10. Tautomérie dans le cocristal entre piroxicam et acide 4-hydroxybenzoique[58]..... 32
Figure I-11. Concentration totale de IND (nommée $[IND]_{total}$) à l'équilibre avec le cocristal IND:SAC en fonction de l'inverse de la concentration totale de SAC (nommée $[SAC]_{total}$). Dans le méthanol (symbole triangle et droite pointillée rouge), dans l'éthanol (symbole carré et droite pointillée bleue), dans l'acétate d'éthyle (symbole losange et droite pointillée noire). Adapté de Alhalaweh et al.[77] 43
Figure I-12. Exemple de diagramme de solubilité adapté de Nehm et al.[76] 46
Figure I-13. Diagramme ternaire pour un cocristal binaire de stoechiométrie 1:1. 48
Figure I-14. Diagramme triangulaire pour le système acide trans-cinnamique et nicotinamide. 1 : phase fluide sous-saturée, 2 : phase fluide et cristaux d'acide trans-cinnamique, 3 : phase fluide et cocristaux 1:1, 4 : phase fluide et cristaux de nicotinamide, 5 : phase fluide, cocristaux 1:1 et cristaux d'acide trans-cinnamique, 6 : phase fluide, cocristaux 1:1 et cristaux de nicotinamide. Adapté de Chiarella et al.[70] 50
Figure I-15. Caractéristiques des fluides supercritiques. 52
Figure I-16. Diagramme pression-densité du CO_2, pour des températures comprises entre 15 et 35°C. .. 53
Figure I-17. Représentation du diagramme binaire pression-composition molaire pour le mélange CO_2+acétone à 35°C. Cercles et triangles sont les points expérimentaux mesurés par Day et al[82]. Les lignes continues sont les limites de la boucle biphasique liquide-vapeur modélisées par l'équation de Peng-Robinson avec règles de mélange quadratiques. 55
Figure I-18. Points expérimentaux de solubilité de la griséofulvine dans un mélange CO_2-acétone à 10 MPa et 39°C, tirés de De Gioannis et al.[83] La courbe de solubilité (ligne noire) est modélisée avec la corrélation de Wubbolts[84]. La courbe continue représente la trajectoire d'une solution diluée A. La

flèche noire repère la composition de CO_2 au-delà de laquelle le mélange CO_2-A est saturé c'est-à-dire que la cristallisation est thermodynamiquement possible. 56
Figure I-19. Caractéristiques du procédé discontinu GAS. 57
Figure I-20. Caractéristiques du procédé semi-continu SAS. 59
Figure I-21. Représentation des interactions au sein du cocristal RS-ibuprofène:nicotinamide, d'après Berry et al[69]. 63
Figure I-22. Représentation des interactions au sein du cocristal indométacine-saccharine, tirée de Basavoju et al.[106] 65
Figure II-1. Schéma du procédé GAS avec turbine. Les flèches bleues représentent le sens des flux de matière. Les flèches noires indiquent les fenêtres transparentes en saphir. 81
Figure II-2. Schéma du procédé GAS sans turbine. Les flèches bleues représentent le sens des flux de matière. Les flèches noires indiquent les fenêtres transparentes en saphir. 81
Figure II-3. Évolution de la pression (relative à la pression atmosphérique) dans le réacteur en fonction du temps et phases du protocole GAS. 82
Figure II-4. Schéma du procédé SAS. 84
Figure II-5. Photo du réacteur milliSAS. 86
Figure II-6. Schéma du procédé SEA. 87
Figure II-7.Schéma du procédé de contact avec du CO_2 pur. 89
Figure III-1. Représentation des molécules de solutés et de solvant utilisées dans ce chapitre. 101
Figure III-2. Diminution des concentrations à saturation de S-NPX (ligne continue) et NCTA (ligne pointillée) avec une proportion de CO_2 croissante pour un mélange S-NPX+NCTA au ratio molaire 2:1 dissout dans l'acétone. Données tirées de Revelli et al.[142] 102
Figure III-3. Clichés microscopiques des poudres obtenues par GAS. Barre d'échelle 100 µm. 106
Figure III-4. Diffractogrammes RX des poudres obtenues par GAS. 106
Figure III-5. Spectres ATR-FTIR des poudres obtenues par GAS. 107
Figure III-6. Représentations des molécules de S-NPX et de NCTA dans la phase cocristalline S-NPX_2:NCTA. 108
Figure III-7. Courbes de saturation du mélange {S-NPX+NCTA} au ratio molaire 2:1 dissout dans l'acétone, en fonction de la proportion de CO_2. Les droites représentent les droites de dilution de chaque espèce dans la solution des cobatchs 29 et 33 : S-NPX (ligne continue) et NCTA (ligne pointillée). Données tirées de Revelli et al.[142] 110
Figure III-8. Clichés de microscopie optique des poudres GAS. Barre d'échelle 100 µm. 113
Figure III-9. Distributions de tailles des poudres GAS. 113
Figure III-10. Distributions de tailles des poudres GAS. 115
Figure III-11. Clichés de microscopie optique des poudres obtenues par GAS en faisant varier le débit d'introduction du CO_2 et la vitesse d'agitation. Barre d'échelle 100 µm. 115
Figure III-12. Graphe des coefficients obtenus pour la régression effectuée sur les données de rendement de précipitation. 117
Figure III-13. Clichés de microscopie optique des poudres de cocristaux S-NPX_2:NCTA produites par GAS. Barre d'échelle 1 mm. 121
Figure III-14. Distributions de tailles des poudres GAS pour l'étude de l'influence de la vitesse d'agitation sur les particules. 121
Figure III-15. Représentations de l'organisation des molécules dans le cocristal S-NPX_2:NCTA. 122

Figure III-16. Représentations des molécules de solvant utilisés pour la recristallisation du cocristal S-NPX$_2$:NCTA par GAS. La viscosité à température et pression ambiantes est précisée entre parenthèses. 123
Figure III-17. Clichés en microscopie optique des poudres de cocristaux S-NPX$_2$:NCTA produites par GAS. Barre d'échelle à 100 µm. 125
Figure III-18. Synthèse des essais réalisés en SAS, dans le plan débit de solution (Isol) en ordonnées et débit de CO_2 (ICO_2) en abscisse. Les droites pointillées rouges représentent les compositions globales en CO_2 du mélange solution-CO_2 (fraction molaire xCO_2). 127
Figure III-19. Courbes de saturation du mélange {S-NPX+NCTA} au ratio molaire 2:1 dissout dans l'acétone, en fonction de la proportion de CO_2. Les droites représentent les droites de dilution de chaque espèce pour des solutions à 32 mg/mL de S-NPX (ligne continue) et à 8 mg/mL de NCTA (ligne pointillée). Données tirées de Revelli et al.[142] 129
Figure III-20. Diagramme pression-composition pour le mélange CO_2-acétone, à 35°C. Figure adaptée de Martín et Cocero[154]. Les données expérimentales sont tirées de Day et al.[82] 130
Figure III-21. Photo du jet de solution injectée dans le réacteur SAS lors du SAS 4, à 37 ± 1°C, 10.1 MPa. Débit imposé du CO_2, ICO_2 = 56 g/min, débit d'injection de la solution, Isol = 6 mL/min, composition globale du mélange solution-CO_2 xCO_2 = 93%mol CO_2. Vitesse d'injection de la solution vsol = 4.5 m/s. 130
Figure III-22. Spectres ATR-FTIR des expériences menées avec différentes pressions de précipitation, et comparaison avec les espèces seules. 132
Figure III-23. Clichés de microscopie optique des poudres produites par SAS. Barre d'échelle à 100 µm. 133
Figure III-24. Distributions de tailles des poudres SAS pour l'étude de l'influence de la pression de précipitation Pp. 133
Figure III-25. Clichés de microscopie optique des poudres produites par SAS. Barre d'échelle à 100 µm. 136
Figure III-26. Distributions de tailles des poudres SAS produites avec xCO_2 compris entre 75% et 93%mol. 136
Figure III-27. Spectres ATR-FTIR des SAS effectués avec xCO_2 compris entre 75 et 93%mol, et comparaison avec les espèces seules. 136
Figure III-28. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec xCO_2 à 98%mol de CO_2. 138
Figure III-29. Schéma représentatif du déplacement de la solution injectée dans le réacteur en fonction de ICO_2 et Isol. 140
Figure III-30. Simulation de l'injection d'acétone en 2D dans un flux de CO_2 à ti = 1, 2 et 3.4 s après le début de l'injection de la solution. Conditions : diamètre interne du réacteur = 40 mm, longueur du réacteur = 200 mm, diamètre du capillaire = 1 mm. vCO_2 = 1 mm/s. L'échelle des couleurs correspond à la fraction molaire en acétone. Simulations réalisées par A. Erriguible. 140
Figure III-31. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec différents volumes de solution injectés. Barre d'échelle 100 µm. 141
Figure III-32. Représentation schématique des chambres de précipitation utilisées pour les SAS 4 et 36. Échelle 1/5. 143
Figure III-33. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec différentes hauteurs de réacteur. Barre d'échelle 100 µm. 144

Figure III-34. Représentation schématique des chambres de précipitation utilisées. Échelle 1/5. 145
Figure III-35. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec différents diamètres internes de réacteur à 85 ± 4%mol de CO_2. Barre d'échelle 100 µm. 147
Figure III-36. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec différents diamètres internes de réacteur à 98%mol de CO_2. Barre d'échelle 100µm. 148
Figure III-37. Clichés de microscopie optique des SAS à 92 ± 1%mol de CO_2. Barre d'échelle 100 µm. 149
Figure III-38. Séquence de plans de l'injection de la solution, test Saphir 1. Les images sont prélevées au début de l'injection de la solution sur une durée totale de 1 min, l'injection complète de la solution s'étalant sur 2 min. L'extrémité du capillaire visible en haut de l'image mesure environ 3 mm de long. 150
Figure III-39. Séquence de plans de l'injection de la solution, test Saphir 2. Les images sont prélevées au début de l'injection de la solution sur une durée totale de 1min, l'injection complète de la solution s'étalant sur 12 min. L'extrémité du capillaire visible en haut de l'image mesure environ 10 mm de long. 150
Figure III-40. Clichés de microscopie optique des poudres produites par milliSAS et comparaison avec les poudres produites avec le SAS à 10 mm de diamètre. Barre d'échelle 100 µm. 152
Figure III-41. Représentation schématique des dispositifs d'injection utilisés. 153
Figure III-42. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec différentes longueurs de capillaire d'injection à 97 ± 1%mol de CO_2. Barre d'échelle 100 µm. 155
Figure III-43. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites avec une buse de pulvérisation. Barre d'échelle 50 µm. 155
Figure III-44. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres produites par SAS à 94 ± 1%mol de CO_2 à partir de solutions de différentes concentrations initiales. Barre d'échelle à 100 µm. 160
Figure III-45. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres produites par SAS à 98%mol de CO_2 à partir de solutions de différentes concentrations initiales. Barre d'échelle 100 µm. 161
Figure III-46. Courbes de saturation du mélange {S-NPX+NCTA} au ratio molaire 2:1 dissout dans l'acétone, à 37.5°C et 10 MPa, en fonction de la proportion de CO_2. Les droites représentent les droites de dilution pour chaque concentration. Les courbes de saturation (droites continues avec symboles) sont tirées de Revelli et al.[142] 162
Figure III-47. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites à 98%mol de CO_2, à partir de solutions à différents ratios molaires S-NPX:NCTA. Barre d'échelle 100 µm. 164
Figure III-48. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres SAS produites à 94%mol de CO_2, à partir de solutions à différents ratios molaires S-NPX:NCTA. Barre d'échelle 100 µm. 165
Figure III-49. Titrage RMN d'une solution de NCTA par une solution de S-NPX. Déplacements chimiques relatifs de protons de la NCTA en fonction de la concentration du S-NPX. 169
Figure III-50. Courbes de saturation du mélange S-NPX+NCTA au ratio molaire 2:1 dissout dans l'acétone, en fonction de la proportion de CO_2, à 37.5°C et 10 MPa. S-NPX (ligne continue), NCTA (ligne pointillée). Ratio des solubilités S-NPX/NCTA (pointillés rouges). Données tirées de Revelli et al.[142] 170
Figure III-51. Représentation schématique d'un diagramme quaternaire isobare et isotherme du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone. L'axe en z représente l'évolution de la proportion de CO_2 dans le mélange CO_2-acétone. 171

Figure III-52. Diagramme ternaire du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone à 10 MPa et 25°C pour différentes proportions de CO_2 d'après les données de Revelli et al.[142] 171
Figure III-53. Diagrammes ternaires schématiques du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone à 37.5°C et 10 MPa. La ligne pointillée représente la trajectoire pour une solution d'acétone à ratio molaire initial 2:1. La croix noire représente la composition globale du système à la cristallisation. 173
Figure III-54. Diagramme ternaire schématique du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone à 37.5°C et 10 MPa pour une phase fluide composée à 93%mol de CO_2. Les lignes pointillées représentent les trajectoires pour des solutions d'acétone à ratio molaire initial 2:1 et 2:4. Les croix noires représentent les compositions globales des systèmes lors de la cristallisation. 175
Figure III-55. Diagramme ternaire schématique du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone à 37.5°C et 10 MPa pour une phase fluide composée à 98%mol de CO_2. Les lignes pointillées représentent les trajectoires pour des solutions d'acétone à ratio molaire initial 2:1 et 2:2. Les croix noires représentent les compositions globales des systèmes lors de la cristallisation. 175
Figure III-56. Diagrammes ternaires schématiques du système S-NPX/NCTA/CO_2/acétone à 37.5°C et 10 MPa pour une phase fluide composée à 85, 93 et 98%mol de CO_2. La ligne pointillée représente la trajectoire pour une solution d'acétone à ratio molaire initial 2:1. La croix noire représente la composition globale du système à la cristallisation. 177
Figure III-57. Rendements de précipitation et cocristallisation du S-NPX et de la NCTA lors des recristallisations par SAS à 94%mol de CO_2 (gauche) et par GAS (droite), en fonction de la concentration de la solution initiale. Barre d'erreur continue : répétabilité du protocole sur la proportion de cocristaux dans la poudre. Barre d'erreur en pointillé : répétabilité sur le rendement global de précipitation. 178
Figure III-58. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres produites avec le SAS à 94%mol de CO_2, et par le GAS. Barre d'échelle 100 µm. 179
Figure III-59. Caractérisation des tailles et des morphologies des poudres produites par SEA, à partir de solutions de ratio 2:1 à différentes concentrations. Barre d'échelle 20 µm. 183
Figure III-60. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des poudres obtenues par GAS et par contact avec du CO_2 pur. 185
Figure III-61. Clichés de microscopie optique des composés recristallisés par GAS et par contact avec du CO_2 pur. Barre d'échelle 100 µm. 185
Figure III-62. Superposition des diffractogrammes acquis lors du refroidissement de la solution d'acétone à ratio molaire 2:1. 186
Figure IV-1. Description schématique des systèmes de cocristaux racémique et chiraux évoqués dans cette partie. 192
Figure IV-2. Représentation des molécules de solutés et de solvant utilisées dans ce chapitre. 193
Figure IV-3. Clichés de microscopie optique du RS-NPX recristallisé par GAS à partir de solutions dans l'acétone. Barre d'échelle 50 µm. 194
Figure IV-4. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) de composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans l'acétone. 195
Figure IV-5. Clichés de microscopie optique des cocristaux de RS-NPX:NCTA recristallisé par GAS. Barre d'échelle 100 µm. 196
Figure IV-6. Diffractogrammes des poudres obtenues par GAS. 197
Figure IV-7. Profile matching du cocristal racémique produit par CO_2. Les cercles rouges correspondent à la signature RX expérimentale ; la ligne continue noire représente le diagramme calculé ; les lignes

verticales vertes représentent les positions de Bragg calculées ; la ligne bleue continue est la différence entre le diagramme expérimental and calculé (correction background Rwp = 0.075)..... 198
Figure IV-8. Unités asymétriques des cocristaux étudiés. 198
Figure IV-9. Cocristal racémique. Gauche : représentation d'une chaine d'interaction périodique constituée par les interactions hydrogène entre S-NPX, R-NPX and NCTA. (R-NPX est en violet, NCTA en jaune and S-NPX en gris). Les liaisons hydrogènes sont montrées en pointillés, en bleu celles qui génèrent le dimère (entre une NCTA et un R-NPX), et en rose celles qui assurent la connexion entre les dimères (par le S-NPX). Droite : organisation des molécules dans le cocristal racémique. Une chaine d'interaction périodique est représentée en rouge. Les chaines d'interaction se propagent dans la direction b. 199
Figure IV-10. Gauche : cocristal chiral S-NPX$_2$:NCTA. Représentation d'une chaine d'interaction périodique constituée par les interactions hydrogènes entre S-NPX et NCTA. (NCTA est en jaune et S-NPX en gris). Les liaisons hydrogènes sont montrées en pointillés, en bleu celles qui génèrent le dimère (entre S-NPX et NCTA), et en rose celles qui assurent la connexion entre les dimères (par un second S-NPX). Droite : organisation des molécules dans le cocristal chiral S-NPX$_2$:NCTA. Les chaines d'interaction se propagent dans la direction b. 200
Figure IV-11. Spectres ATR-FTIR des composés recristallisés par GAS. Les déplacements de bandes du cocristal racémique (4) sont montrés par rapport aux bandes du cocristal chiral (3). 202
Figure IV-12. Clichés de microscopie optique des cocristaux de RS-NPX:NCTA recristallisé par GAS. Barre d'échelle 100 µm. 203
Figure IV-13. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans l'acétone. 203
Figure IV-14. Courbes de DSC des cocristaux. Vitesse de chauffe = 5 °C/min. 206
Figure IV-15. Diffractogrammes RX en température du conglomérat. Le losange désigne un pic spécifique du cocristal chiral S-NPX$_2$:NCTA, et l'astérisque un pic spécifique au cocristal racémique S-NPX:NCTA:R-NPX. 207
Figure IV-16. Proposition de diagrammes isothermes et isobares du système R-NPX/S-NPX/NCTA/{CO$_2$/Acétone}. 208
Figure IV-17. Clichés de microscopie optique des poudres recristallisées par GAS. Barre d'échelle 100µm. 210
Figure IV-18. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans l'acétone. 211
Figure IV-19. Clichés de microscopie optique des cristaux obtenus par contact en voie sèche. Barre d'échelle 100 µm. 213
Figure IV-20. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des poudres obtenues par contact en voie sèche. 214
Figure V-1. Représentation des molécules de solutés et de solvant utilisés dans ce chapitre. 219
Figure V-2. Représentation du diagramme binaire pression-composition molaire pour le mélange CO$_2$+lactate d'éthyle à 50°C. Les cercles sont les points expérimentaux mesurés par Cho et al[180]. La ligne continue sert de guide pour la représentation de la limite entre la zone biphasique liquide-vapeur et la zone monophasique liquide du mélange binaire. 220
Figure V-3. Clichés de microscopie optique des composés recristallisés seuls par GAS. Barre d'échelle 100 µm. 223

Figure V-4. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés seuls par GAS à partir de solutions dans le lactate d'éthyle. 223
Figure V-5. Clichés de microscopie optique des poudres obtenues par GAS. Barre d'échelle 100 µm. .. 225
Figure V-6. Diffractogrammes des composés purs et des poudres obtenues par GAS. 225
Figure V-7. Spectres ATR-FTIR des poudres obtenues par GAS 226
Figure V-8. Représentation des molécules de ACTZ et de THEO dans la phase cocristalline ACTZ:THEO. 227
Figure V-9. Spectres ATR-FTIR des composés purs et des poudres obtenues par GAS. 228
Figure V-10. Clichés de microscopie optique des cristaux obtenus par GAS. Barre d'échelle 100 µm. ... 230
Figure V-11. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans le lactate d'éthyle. 230
Figure V-12. Clichés de microscopie optique des cristaux obtenus par GAS. Barre d'échelle 100 µm. ... 232
Figure V-13. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans le lactate d'éthyle. 233
Figure V-14. Clichés de microscopie optique des poudres obtenues par GAS. Barre d'échelle 100 µm. 236
Figure V-15. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des composés recristallisés par GAS à partir de solutions dans le lactate d'éthyle. 236
Figure V-16. Clichés de microscopie optique des cristaux obtenus par contact en voie sèche. Barre d'échelle 100 µm. 238
Figure V-17. Diffractogrammes (gauche) et spectres ATR-FTIR (droite) des poudres obtenues par contact en voie sèche. 238

Liste des tableaux

Tableau I-1. Classification des types de liaisons hydrogènes selon Jeffrey. Valeurs numériques indicatives. Traduit de Steiner[12]. 21
Tableau I-2. Exemples de synthons observés dans les cocristaux organiques. 24
Tableau I-3. Récapitulatif des expériences de cocristallisation par procédés assistés au CO_2. 62
Tableau I-4. Récapitulatif des systèmes étudiés. 71
Tableau II-1. Récapitulatif des solvants utilisés. 75
Tableau II-2. Récapitulatif des composés utilisés pour les recristallisations. 76
Tableau II-3. Solubilités des composés à température et pression ambiantes. 79
Tableau II-4. Protocole GAS 83
Tableau II-5. Protocole SAS 86
Tableau II-6. Protocole SEA 88
Tableau III-1. Expériences de recristallisation du S-NPX et de la NCTA par GAS à partir de 40 mL de solution, à 37°C. R = vitesse d'agitation de la turbine. ICO_2 = vitesse d'introduction du CO_2. Pp = pression du réacteur au début de la cristallisation. r = rendement global de précipitation, i.e. matière récoltée rapportée à la matière introduite dans la solution. 104
Tableau III-2. Teneur en cocristaux des poudres produites par GAS. r = rendement précipitation propre à chaque espèce, i.e. quantité totale du composé dans la poudre récoltée rapportée sur la quantité introduite dans la solution. 109
Tableau III-3. Variation des concentrations en solution du S-NPX et de la NCTA, à ratio molaire 2:1. Recristallisations à partir de 40 mL de solution, à 37°C. ICO_2 = 20 g/min, R = 500 tr/min. 112
Tableau III-4. Variation de l'introduction de l'antisolvant et de l'agitation. Recristallisations à partir de 40 mL de solution à C°S-NPX/NCTA = 40/10 mg/mL. Température = 37°C. 114
Tableau III-5. Facteurs, interaction et réponses utilisés pour les régressions linéaires 116
Tableau III-6. Coefficients résultant des régressions linéaires effectuées à partir des données de pression de précipitation. 116
Tableau III-7. Valeurs numériques obtenues pour la régression effectuée sur les données de rendement de précipitation. 117
Tableau III-8. Variation de l'agitation à ICO_2 = 2 g/min. Recristallisations à partir de 40 mL de solution à C°S-NPX/NCTA = 40/10 mg/mL. Température = 36 ± 1°C. 118
Tableau III-9. Temps de mélange caractéristiques en fonction de la vitesse d'agitation de la turbine. 120
Tableau III-10. Variation du solvant et du ratio molaire initial de la solution pour des recristallisations par GAS faites à partir de 40mL de solution, à 37°C. R = 60 tr/min, ICO_2 = 2 g/min pour les cobatchs 38, 40, 28, 63 et 35 et ICO_2 = 3 g/min, pour les cobatchs 11 et 35 (isopropanol). 124
Tableau III-11. Paramètres de la cocristallisation par SAS étudiés dans cette partie. 126
Tableau III-12. Étude sur l'influence de la pression de précipitation dans le SAS. C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL, volume de solution injecté = 34 ± 1 mL. Température de 40 ± 2°C pendant la précipitation. Pp = pression du réacteur pendant l'injection de la solution. ICO_2, Isol = débits de CO_2 et de la solution injectée, respectivement. xCO_2 = composition globale du mélange solution-CO_2, défini par ICO_2 et Isol. r = rendement global de précipitation, i.e. matière récoltée rapportée à la matière introduite dans le volume de solution injecté. 131

Tableau III-13. Étude sur l'influence de la proportion globale en CO_2 dans le SAS. C°S-NPX= 32mg/mL et C°NCTA=8mg/mL. Température de 37 ± 1°C et pression de 10.2 ± 0.2 MPa pendant la précipitation. Volume de solution injecté = 29 ± 4 mL. 135

Tableau III-14. Grandeurs caractéristiques des expériences SAS présentées dans le tableau III-13. ts = temps de séjour, ti = temps ou durée d'injection de la solution. Volume de solution injecté = 29 ± 4 mL..... 135

Tableau III-15. Étude sur l'influence du volume de solution injecté dans le SAS. C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL. ICO_2 = 54 ± 3 g/min, vCO_2 = 0.9 mm/s, Isol = 7 mL/min, vsol = 4.6 ± 0.2 m/s, xCO_2 = 93 ± 1%mol. Température de 37 ± 1°C et pression de 10.2 ± 0.1 MPa pendant la précipitation. 141

Tableau III-16. Étude sur l'influence de la hauteur du réacteur SAS sur la cocristallisation. C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL. ICO_2 = 55 ± 2 g/min et Isol = 7 mL/min, vCO_2 = 0.9 mm/s, vsol = 4.3 ± 0.2 m/s, xCO_2 = 93%mol. Température de 36 ± 1°C et pression de 10.2 ± 0.1 MPa pendant la précipitation. H = hauteur du réacteur. 143

Tableau III-17. Étude sur l'influence de la géométrie du réacteur SAS. C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL. Température de 35 ± 2°C et pression de 10.0 ± 0.4 MPa pendant la précipitation. d = diamètre interne du réacteur. NQ = non quantifié. 146

Tableau III-18. Grandeurs caractéristiques des expériences présentées dans le tableau III-17. 146

Tableau III-19. Étude sur l'influence du dispositif d'injection de la solution dans le SAS. C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL. Température de 35 ± 2°C et pression de 10.0 ± 0.4 MPa pendant la précipitation. Injection = dispositif d'injection ; Long = capillaire de 70 mm de long ; Court =capillaire de 15 mm de long (voir figure III-41). 154

Tableau III-20. Grandeurs caractéristiques des expériences présentées dans le tableau III-19. 154

Tableau III-21. Résumé des effets observés des paramètres liés au procédé SAS, pour l'injection d'une solution avec C°S-NPX = 32 mg/mL et C°NCTA = 8 mg/mL. 158

Tableau III-22. Étude sur l'influence de la concentration dans le SAS à 94 ± 1%mol de CO_2. Volume de solution injecté = 31 ± 2 mL. ICO_2 = 53 ± 3 g/min, vCO_2 = 0.9 mm/s. Isol = 6 mL/min, vsol = 4.0 ± 0.3 m/s. Température de 37 ± 1°C et pression de 10.1 ± 0.2 MPa pendant la précipitation. 159

Tableau III-23. Étude sur l'influence de la concentration dans le SAS à 98%mol de CO_2. Volume de solution injecté = 27 ± 4 mL. ICO_2 = 52 ± 3 g/min, vCO_2 = 0.9 mm/s. Isol = 2 mL/min, vsol = 1.3 ± 0.1 m/s. Température de 35 ± 1°C et pression de 10.2 ± 0.2 MPa pendant la précipitation. 161

Tableau III-24. Étude sur l'influence du ratio molaire entre S-NPX et NCTA de la solution injectée dans le SAS. Volume de solution injecté = 27 ± 4 mL. Conditions à 94 ± 1%mol de CO_2. ICO_2 = 53 ± 3 g/min, vCO_2 = 0.9 mm/s. Isol = 6 mL/min, vsol = 3.8 ± 0.1 m/s. Température de 37 ± 1°C et pression de 10.1 ± 0.2 MPa pendant la précipitation. Conditions à 98%mol de CO_2. ICO_2 = 56 ± 3 g/min, vCO_2 = 0.9 mm/s. Isol = 2 mL/min, vsol = 1.3 ± 0.1 m/s. Température de 36 ± 1°C et pression de 10.3 ± 0.1 MPa pendant la précipitation. 163

Tableau III-25. Résumé des effets observés des paramètres liés à la solution injectée dans le SAS..... 166

Tableau III-26. Comparaison des procédés SAS et GAS pour la cocristallisation de S-NPX et NCTA. ... 180

Tableau III-27. Cocristallisation à partir de solutions dans l'acétone avec le procédé SEA. Température et pression dans la buse de 50°C et 10 MPa. ICO_2 = débit imposé du CO_2 dans la buse. Isol = débit d'injection de la solution dans la buse. xCO_2 = composition globale du mélange solution-CO_2 dans la buse, défini par ICO_2 et Isol..... 182

Tableau III-28. Essai de cocristallisation du S-NPX et de la NCTA par contact au CO_2 pur. Masses des poudres introduites dans le réacteur = 430 mg de S-NPX et 113 mg de NCTA. Ratio molaire du mélange = 2:1. T = température du réacteur. P = pression du réacteur. t = durée de contact avec agitation au barreau aimanté. 184

Tableau IV-1. Expériences de recristallisation du RS-NPX à différents débits d'introduction du CO_2. C°RS-NPX = 39 mg/mL. R = 500 tr/min. tp= début de la cristallisation avec t = 0 le début de l'introduction du CO_2. 193

Tableau IV-2. Expériences de recristallisation du RS-NPX à différents débits d'introduction du CO_2. C°RS-NPX = 39 mg/mL, C°NCTA = 10 mg/mL. R = 500 tr/min. 195

Tableau IV-3. Paramètres opératoires lors de la recristallisation par GAS. tp= début de la cristallisation avec t = 0 le début de l'introduction du CO_2 ; Pp et Tp = pression et température de la phase liquide au début de la cristallisation ; xCO_2 = composition en CO_2 de la phase liquide au début de la cristallisation, calculée avec l'équation de Peng-Robinson et les règles de mélange quadratiques ; tm = durée de cristallisation entre le début (tp) et la fin lors du soutirage à 10 MPa. 204

Tableau IV-4. Données DSC des cocristaux et de leurs composés. 206

Tableau IV-5. Paramètres opératoires lors des recristallisations par GAS avec modification du débit d'introduction en cours de protocole. Volume de solution initiale = 40 mL. C°RS-NPX = 39 mg/mL, C°NCTA = 10 mg/mL. R = 500 tr/min. xCO_2 = composition en CO_2 de la phase liquide au début de la cristallisation, calculée avec l'équation de Peng-Robinson et les règles de mélange quadratiques. 209

Tableau IV-6. Essai de cocristallisation du RS-NPX et de la NCTA par contact au CO_2 pur. Masses des poudres introduites dans le réacteur = 415 mg de RS-NPX et 99 mg de NCTA. Ratio molaire RS-NPX:NCTA du mélange physique de poudres de 2:1. 212

Tableau V-1. Expériences de recristallisation de l'ACTZ et de la THEO par GAS à partir de 30 ou 40 mL de solution, à 37°C. ICO_2 = 1.68 ± 0.15 bar/min. 222

Tableau V-2. Phases et proportions d'ACTZ et de THEO mesurées par HPLC dans les poudres recristallisées par GAS. 228

Tableau V-3. Expériences de recristallisation à partir de solutions à ratio 1:1 en ACTZ et THEO par GAS, à partir de 30mL de solution, à 37°C. ICO_2 = 1.54 ± 0.03 bar/min. 229

Tableau V-4. Expériences de recristallisation avec introduction et dispersion du CO_2 soit par turbine, soit par fritté, à 37°C. Solutions de 30 mL à ratio 1:3 en ACTZ et THEO, C°ACTZ/THEO = 4/10 mg/mL. ICO_2 = 1.62 ± 0.01 bar/min. R = 500 tr/min. 232

Tableau V-5. Expériences de recristallisation soutirage du milieu de cristallisation à 6 MPa ou à 10 MPa, pour 30 mL de solution à ratio 1:1 ou 1:3 en ACTZ et THEO, à 37°C. ICO_2 = 1.65 ± 0.12 bar/min. Ps = pression de soutirage. 234

Tableau V-6. Essai de cocristallisation de l'ACTZ et de la THEO par contact prolongé. Masses des poudres introduites dans le réacteur = 280 mg de ACTZ et 230 mg de THEO. Ratio molaire ACTZ:THEO du mélange = 1:1. 237

Références bibliographiques

(1) Patil, S. P.; Modi, S. R.; Bansal, A. K. Generation of 1:1 Carbamazepine:Nicotinamide cocrystals by spray drying. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, *62*, 251–257.

(2) Alhalaweh, A.; Velaga, S. P. Formation of Cocrystals from Stoichiometric Solutions of Incongruently Saturating Systems by Spray Drying. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10* (8), 3302–3305.

(3) Kudo, S.; Takiyama, H. Production method of carbamazepine/saccharin cocrystal particles by using two solution mixing based on the ternary phase diagram. *J. Cryst. Growth* **2014**, *392*, 87–91.

(4) Croker, D. M.; Rasmuson, Å. C. Isothermal Suspension Conversion as a Route to Cocrystal Production: One-Pot Scalable Synthesis. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (8), 941–946.

(5) Daurio, D.; Nagapudi, K.; Li, L.; Quan, P.; Nunez, F.-A. Application of twin screw extrusion to the manufacture of cocrystals: scale-up of AMG 517–sorbic acid cocrystal production. *Faraday Discuss* **2014**, *170*, 235–249.

(6) Boksa, K.; Otte, A.; Pinal, R. Matrix-Assisted Cocrystallization (MAC) Simultaneous Production and Formulation of Pharmaceutical Cocrystals by Hot-Melt Extrusion. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103* (9), 2904–2910.

(7) Aakeröy, C. B.; Fasulo, M. E.; Desper, J. Cocrystal or salt: does it really matter? *Mol. Pharm.* **2007**, *4* (3), 317–322.

(8) Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A. K.; Biradha, K.; Cheney, M. L.; Choudhury, A. R.; Desiraju, G. R.; Dikundwar, A. G.; Dubey, R.; Duggirala, N.; et al. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name? *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (5), 2147–2152.

(9) Childs, S. L.; Stahly, G. P.; Park, A. The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state. *Mol. Pharm.* **2007**, *4* (3), 323–338.

(10) Cherukuvada, S.; Nangia, A. Eutectics as improved pharmaceutical materials: design, properties and characterization. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (8), 906.

(11) Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; et al. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83* (8).

(12) Steiner, T. The hydrogen bond in the solid state. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (1), 48–76.

(13) Desiraju, G. R. Crystal Engineering: From Molecule to Crystal. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (27), 9952–9967.

(14) Jones, R. G.; Ober, C. K.; Hodge, P.; Kratochvíl, P.; Moad, G.; others. TERMINOLOGY FOR SELF-ASSEMBLY AND AGGREGATION OF POLYMERS (IUPAC Provisional Recommendations).

(15) Sherrill, C. D. Energy Component Analysis of π Interactions. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (4), 1020–1028.

(16) Ranjbar, Z. R.; Morsali, A.; Zhu, L.-G. Spectroscopic, thermal and structural studies of cocrystal of 2,2′-diamino-4,4′-bis(1,3-thiazole) with 4,4′-bipyridine, 1,2-bis(4-pyridyl)ethylene and 1,3-bis(4-pyridyl)propane. *J. Mol. Struct.* **2007**, *826* (1), 29–35.

(17) Issa, N.; Barnett, S. A.; Mohamed, S.; Braun, D. E.; Copley, R. C. B.; Tocher, D. A.; Price, S. L. Screening for cocrystals of succinic acid and 4-aminobenzoic acid. *CrystEngComm* **2012**, *14* (7),

2454.

(18) Lemmerer, A.; Adsmond, D. A.; Esterhuysen, C.; Bernstein, J. Polymorphic Co-crystals from Polymorphic Co-crystal Formers: Competition between Carboxylic Acid···Pyridine and Phenol···Pyridine Hydrogen Bonds. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13* (9), 3935–3952.

(19) Varughese, S.; Sinha, S. B.; Desiraju, G. R. Phenylboronic acids in crystal engineering: Utility of the energetically unfavorable syn,syn-conformation in co-crystal design. *Sci. China Chem.* **2011**, *54* (12), 1909–1919.

(20) Salonen, L. M.; Ellermann, M.; Diederich, F. Aromatic Rings in Chemical and Biological Recognition: Energetics and Structures. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (21), 4808–4842.

(21) Issa, N.; Karamertzanis, P. G.; Welch, G. W. A.; Price, S. L. Can the Formation of Pharmaceutical Cocrystals Be Computationally Predicted? I. Comparison of Lattice Energies. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9* (1), 442–453.

(22) Etter, M. C. Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95* (12), 4601–4610.

(23) Etter, M. C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23* (4), 120–126.

(24) Stahly, G. P. A Survey of Cocrystals Reported Prior to 2000. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9* (10), 4212–4229.

(25) Pfeiffer, C. R.; Fowler, D. A.; Teat, S.; Atwood, J. L. Cocrystallization of pyrogallol[4]arenes with 1-(2-pyridylazo)-2-naphthol. *CrystEngComm* **2014**, *16* (47), 10760–10773.

(26) Billot, P.; Hosek, P.; Perrin, M.-A. Efficient Purification of an Active Pharmaceutical Ingredient via Cocrystallization: From Thermodynamics to Scale-Up. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (3), 505–511.

(27) Chow, S. F.; Chen, M.; Shi, L.; Chow, A. H. L.; Sun, C. C. Simultaneously Improving the Mechanical Properties, Dissolution Performance, and Hygroscopicity of Ibuprofen and Flurbiprofen by Cocrystallization with Nicotinamide. *Pharm. Res.* **2012**, *29* (7), 1854–1865.

(28) McNamara, D. P.; Childs, S. L.; Giordano, J.; Iarriccio, A.; Cassidy, J.; Shet, M. S.; Mannion, R.; O'Donnell, E.; Park, A. Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API. *Pharm. Res.* **2006**, *23* (8), 1888–1897.

(29) Trask, A.; Motherwell, W.; Jones, W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. *Int. J. Pharm.* **2006**, *320* (1-2), 114–123.

(30) Hsu, P.-C.; Lin, H.-L.; Wang, S.-L.; Lin, S.-Y. Solid-state thermal behavior and stability studies of theophylline–citric acid cocrystals prepared by neat cogrinding or thermal treatment. *J. Solid State Chem.* **2012**, *192*, 238–245.

(31) Good, D.; Miranda, C.; Rodríguez-Hornedo, N. Dependence of cocrystal formation and thermodynamic stability on moisture sorption by amorphous polymer. *CrystEngComm* **2011**, *13* (4), 1181.

(32) Huang, N.; Rodríguez-Hornedo, N. Engineering cocrystal solubility, stability, and pHmax by micellar solubilization. *J. Pharm. Sci.* **2011**, *100* (12), 5219–5234.

(33) Wong, M. S.; Pan, F.; Bösch, M.; Spreiter, R.; Bosshard, C.; Günter, P.; Gramlich, V. Novel electro-optic molecular cocrystals with ideal chromophoric orientation and large second-order optical nonlinearities. *JOSA B* **1998**, *15* (1), 426–431.

(34) Feng, Q.; Wang, M.; Dong, B.; Xu, C.; Zhao, J.; Zhang, H. Tuning solid-state fluorescence of pyrene derivatives via a cocrystal strategy. *CrystEngComm* **2013**, *15* (18), 3623.

(35) Feng, Q.; Wang, M.; Dong, B.; He, J.; Xu, C. Regulation of Arrangements of Pyrene Fluorophores via Solvates and Cocrystals for Fluorescence Modulation. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13* (10), 4418–4427.

(36) Urbanus, J.; Roelands, C. P. M.; Verdoes, D.; Jansens, P. J.; ter Horst, J. H. Co-Crystallization as a Separation Technology: Controlling Product Concentrations by Co-Crystals. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10* (3), 1171–1179.

(37) Springuel, G.; Leyssens, T. Innovative Chiral Resolution Using Enantiospecific Co-Crystallization in Solution. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (7), 3374–3378.

(38) Springuel, G.; Collard, L.; Leyssens, T. Ternary and quaternary phase diagrams: key tools for chiral resolution through solution cocrystallization. *CrystEngComm* **2013**, *15* (39), 7951.

(39) Springuel, G.; Robeyns, K.; Norberg, B.; Wouters, J.; Leyssens, T. Cocrystal Formation between Chiral Compounds: How Cocrystals Differ from Salts. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14* (8), 3996–4004.

(40) Puigjaner, C.; Barbas, R.; Portell, A.; Valverde, I.; Vila, X.; Alcobé, X.; Font-Bardia, M.; Prohens, R. A cocrystal is the key intermediates for the production of a new polymorph of Vorinostat. *CrystEngComm* **2012**, *14* (2), 362–365.

(41) Sarkar, A.; Rohani, S. Cocrystals of Acyclovir with Promising Physicochemical Properties. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104* (1), 98–105.

(42) Good, D. J.; Rodríguez-Hornedo, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9* (5), 2252–2264.

(43) Schultheiss, N.; Newman, A. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9* (6), 2950–2967.

(44) Bardwell, D. A.; Adjiman, C. S.; Arnautova, Y. A.; Bartashevich, E.; Boerrigter, S. X. M.; Braun, D. E.; Cruz-Cabeza, A. J.; Day, G. M.; Della Valle, R. G.; Desiraju, G. R.; et al. Towards crystal structure prediction of complex organic compounds - a report on the fifth blind test. *Acta Crystallogr. Sect. B* **2011**, *67* (6), 535–551.

(45) Padrela, L.; Rodrigues, M. A.; Tiago, J.; Velaga, S. P.; Matos, H. A.; Azevedo, E. G. de. Tuning physicochemical properties of theophylline by cocrystallization using the supercritical fluid enhanced atomization technique. *J. Supercrit. Fluids* **2014**, *86*, 129–136.

(46) Rajesh Goud, N.; Khan, R. A.; Nangia, A. Modulating the solubility of sulfacetamide by means of cocrystals. *CrystEngComm* **2014**, *16* (26), 5859.

(47) Surov, A. O.; Voronin, A. P.; Manin, A. N.; Manin, N. G.; Kuzmina, L. G.; Churakov, A. V.; Perlovich, G. L. Pharmaceutical Cocrystals of Diflunisal and Diclofenac with Theophylline. *Mol. Pharm.* **2014**, *11* (10), 3707–3715.

(48) Gradman, A. H.; Basile, J. N.; Carter, B. L.; Bakris, G. L.; on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Combination Therapy in Hypertension. *J. Clin. Hypertens.* **2011**, *13* (3), 146–154.

(49) Jarcho, J. A.; Gandhi, M.; Gandhi, R. T. Single-Pill Combination Regimens for Treatment of HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371* (3), 248–259.

(50) Évora, A. O. L.; Castro, R. A. E.; Maria, T. M. R.; Rosado, M. T. S.; Ramos Silva, M.; Matos Beja, A.; Canotilho, J.; Eusébio, M. E. S. Pyrazinamide-Diflunisal: A New Dual-Drug Co-Crystal. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11* (11), 4780–4788.

(51) Cheney, M. L.; Weyna, D. R.; Shan, N.; Hanna, M.; Wojtas, L.; Zaworotko, M. J. Coformer selection in pharmaceutical cocrystal development: A case study of a meloxicam aspirin cocrystal

that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.* **2011**, *100* (6), 2172–2181.

(52) Veverka, M.; Šimon, P.; Gallovič, J.; Jorík, V.; Veverková, E.; Dubaj, T. Imatinib mesylate cocrystals: synthesis, screening, and preliminary characterization. *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **2012**, *143* (10), 1405–1415.

(53) Pathak, C. D.; Savjani, K. T.; Gajjar, A. K.; Savjani, J. K. Cocrystal formation of paracetamol with indomethacin and mefenamic acid: an efficient approach to enhance solubility. *Int J Pharm Pharm Sci* **2013**, *5* (4).

(54) Grossjohann, C.; Serrano, D. R.; Paluch, K. J.; O'Connell, P.; Vella-Zarb, L.; Manesiotis, P.; Mccabe, T.; Tajber, L.; Corrigan, O. I.; Healy, A. M. Polymorphism in Sulfadimidine/4-Aminosalicylic Acid Cocrystals: Solid-State Characterization and Physicochemical Properties. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104* (4), 1385–1398.

(55) Aitipamula, S.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. Polymorphism in cocrystals: a review and assessment of its significance. *CrystEngComm* **2014**, *16* (17), 3451.

(56) Porter III, W. W.; Elie, S. C.; Matzger, A. J. Polymorphism in Carbamazepine Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8* (1), 14–16.

(57) Aitipamula, S.; Wong, A. B. H.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. Polymorphism and phase transformations of a cocrystal of nicotinamide and pimelic acid. *CrystEngComm* **2012**, *14* (23), 8193.

(58) Childs, S. L.; Hardcastle, K. I. Cocrystals of Piroxicam with Carboxylic Acids. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7* (7), 1291–1304.

(59) Trask, A. V. An Overview of Pharmaceutical Cocrystals as Intellectual Property †. *Mol. Pharm.* **2007**, *4* (3), 301–309.

(60) Musumeci, D.; Hunter, C. A.; Prohens, R.; Scuderi, S.; McCabe, J. F. Virtual cocrystal screening. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (5), 883.

(61) Grecu, T.; Adams, H.; Hunter, C. A.; McCabe, J. F.; Portell, A.; Prohens, R. Virtual Screening Identifies New Cocrystals of Nalidixic Acid. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14* (4), 1749–1755.

(62) Malmstrom, R. D.; Watowich, S. J. Using Free Energy of Binding Calculations To Improve the Accuracy of Virtual Screening Predictions. *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51* (7), 1648–1655.

(63) Habgood, M.; Deij, M. A.; Mazurek, J.; Price, S. L.; ter Horst, J. H. Carbamazepine Co-crystallization with Pyridine Carboxamides: Rationalization by Complementary Phase Diagrams and Crystal Energy Landscapes. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10* (2), 903–912.

(64) Friščić, T.; Jones, W. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9* (3), 1621–1637.

(65) Thiry, J.; Krier, F.; Evrard, B. A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up. *Int. J. Pharm.* **2015**, *479* (1), 227–240.

(66) Yamashita, H.; Hirakura, Y.; Yuda, M.; Teramura, T.; Terada, K. Detection of Cocrystal Formation Based on Binary Phase Diagrams Using Thermal Analysis. *Pharm. Res.* **2013**, *30* (1), 70–80.

(67) Yamashita, H.; Hirakura, Y.; Yuda, M.; Terada, K. Coformer Screening Using Thermal Analysis Based on Binary Phase Diagrams. *Pharm. Res.* **2014**, *31* (8), 1946–1957.

(68) Manin, A. N.; Voronin, A. P.; Drozd, K. V.; Manin, N. G.; Bauer-Brandl, A.; Perlovich, G. L. Cocrystal screening of hydroxybenzamides with benzoic acid derivatives: A comparative study of thermal and solution-based methods. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, *65*, 56–64.

(69) Berry, D. J.; Seaton, C. C.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Coles, S. J.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Storey, R.; Jones, W.; Friščić, T.; et al. Applying Hot-Stage Microscopy to Co-Crystal

Screening: A Study of Nicotinamide with Seven Active Pharmaceutical Ingredients. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8* (5), 1697–1712.

(70) Chiarella, R. A.; Davey, R. J.; Peterson, M. L. Making Co-CrystalsThe Utility of Ternary Phase Diagrams. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7* (7), 1223–1226.

(71) ter Horst, J. H.; Deij, M. A.; Cains, P. W. Discovering New Co-Crystals. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9* (3), 1531–1537.

(72) Leyssens, T.; Springuel, G.; Montis, R.; Candoni, N.; Veesler, S. Importance of Solvent Selection for Stoichiometrically Diverse Cocrystal Systems: Caffeine/Maleic Acid 1:1 and 2:1 Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (3), 1520–1530.

(73) Ainouz, A.; Authelin, J.-R.; Billot, P.; Lieberman, H. Modeling and prediction of cocrystal phase diagrams. *Int. J. Pharm.* **2009**, *374* (1-2), 82–89.

(74) Fernández-Ronco, M. P.; Kluge, J.; Mazzotti, M. High Pressure Homogenization as a Novel Approach for the Preparation of Co-Crystals. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13* (5), 2013–2024.

(75) Kordikowski, A.; Shekunov, T.; York, P. Polymorph Control of Sulfathiazole in Supercritical CO2. *Pharm. Res.* **2001**, *18* (5), 682–688.

(76) Nehm, S. J.; Rodríguez-Spong, B.; Rodríguez-Hornedo, N. Phase Solubility Diagrams of Cocrystals Are Explained by Solubility Product and Solution Complexation. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6* (2), 592–600.

(77) Alhalaweh, A.; Sokolowski, A.; Rodríguez-Hornedo, N.; Velaga, S. P. Solubility Behavior and Solution Chemistry of Indomethacin Cocrystals in Organic Solvents. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11* (9), 3923–3929.

(78) Feng, Y.; Dang, L.; Wei, H. Analyzing Solution Complexation of Cocrystals by Mathematic Models and In-Situ ATR-FTIR Spectroscopy. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (4), 2068–2078.

(79) Reverchon, E.; Donsi, G.; Gorgoglione, D. Salicylic acid solubilization in supercritical CO2 and its micronization by RESS. *J. Supercrit. Fluids* **1993**, *6* (4), 241–248.

(80) Montes, A.; Bendel, A.; Kürti, R.; Gordillo, M. D.; Pereyra, C.; Martínez de la Ossa, E. J. Processing naproxen with supercritical CO2. *J. Supercrit. Fluids* **2013**, *75*, 21–29.

(81) Tabernero, A.; Martín del Valle, E. M.; Galán, M. A. Supercritical fluids for pharmaceutical particle engineering: Methods, basic fundamentals and modelling. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* **2012**, *60*, 9–25.

(82) Day, C.-Y.; Chang, C. J.; Chen, C.-Y. Phase Equilibrium of Ethanol + CO2 and Acetone + CO2 at Elevated Pressures. *J. Chem. Eng. Data* **1996**, *41* (4), 839–843.

(83) De Gioannis, B.; Gonzalez, A. V.; Subra, P. Anti-solvent and co-solvent effect of CO2 on the solubility of griseofulvin in acetone and ethanol solutions. *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *29* (1-2), 49–57.

(84) Wubbolts, F. E.; Bruinsma, O. S. L.; van Rosmalen, G. M. Measurement and modelling of the solubility of solids in mixtures of common solvents and compressed gases. *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *32* (1-3), 79–87.

(85) De Gioannis, B.; Jestin, P.; Subra, P. Morphology and growth control of griseofulvin recrystallized by compressed carbon dioxide as antisolvent. *J. Cryst. Growth* **2004**, *262* (1-4), 519–526.

(86) Fusaro, F.; Mazzotti, M.; Muhrer, G. Gas Antisolvent Recrystallization of Paracetamol from Acetone Using Compressed Carbon Dioxide as Antisolvent. *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4* (5), 881–889.

(87) Muhrer, G.; Lin, C.; Mazzotti, M. Modeling the gas antisolvent recrystallization process. *Ind. Eng.*

Chem. Res. **2002**, *41* (15), 3566–3579.

(88) Erriguible, A.; Fadli, T.; Subra-Paternault, P. A complete 3D simulation of a crystallization process induced by supercritical CO2 to predict particle size. *Comput. Chem. Eng.* **2013**, *52*, 1–9.

(89) Reverchon, E.; Della Porta, G.; Spada, A.; Antonacci, A. Griseofulvin micronization and dissolution rate improvement by supercritical assisted atomization. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, *56* (11), 1379–1387.

(90) Padrela, L.; Rodrigues, M. A.; Velaga, S. P.; Fernandes, A. C.; Matos, H. A.; de Azevedo, E. G. Screening for pharmaceutical cocrystals using the supercritical fluid enhanced atomization process. *J. Supercrit. Fluids* **2010**, *53* (1-3), 156–164.

(91) Rodrigues, M. A.; Li, J.; Padrela, L.; Almeida, A.; Matos, H. A.; de Azevedo, E. G. Anti-solvent effect in the production of lysozyme nanoparticles by supercritical fluid-assisted atomization processes. *J. Supercrit. Fluids* **2009**, *48* (3), 253–260.

(92) Muhrer, G.; Mazzotti, M.; Müller, M. Gas antisolvent recrystallization of an organic compound. Tailoring product PSD and scaling-up. *J. Supercrit. Fluids* **2003**, *27* (2), 195–203.

(93) Martín, Á.; Scholle, K.; Mattea, F.; Meterc, D.; Cocero, M. J. Production of polymorphs of ibuprofen sodium by supercritical antisolvent (SAS) precipitation. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9* (5), 2504–2511.

(94) Rossmann, M.; Braeuer, A.; Leipertz, A.; Schluecker, E. Manipulating the size, the morphology and the polymorphism of acetaminophen using supercritical antisolvent (SAS) precipitation. *J. Supercrit. Fluids* **2013**, *82*, 230–237.

(95) De Zordi, N.; Kikic, I.; Moneghini, M.; Solinas, D. Piroxicam solid state studies after processing with SAS technique. *J. Supercrit. Fluids* **2010**, *55* (1), 340–347.

(96) Cocero, M. J.; Martín, Á.; Mattea, F.; Varona, S. Encapsulation and co-precipitation processes with supercritical fluids: Fundamentals and applications. *J. Supercrit. Fluids* **2009**, *47* (3), 546–555.

(97) Caputo, G.; Adami, R.; Reverchon, E. Supercritical Fluid Crystallization of Adipic Acid Using Urea as Habit Modifier. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8* (8), 2707–2715.

(98) Vemavarapu, C.; Mollan, M. J.; Needham, T. E. Crystal doping aided by rapid expansion of supercritical solutions. *AAPS PharmSciTech* **2002**, *3* (4), 17–31.

(99) Padrela, L.; Rodrigues, M. A.; Velaga, S. P.; Matos, H. A.; de Azevedo, E. G. Formation of indomethacin–saccharin cocrystals using supercritical fluid technology. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2009**, *38* (1), 9–17.

(100) FORD, J. L.; RUBINSTEIN, M. H. Phase equilibria and stability characteristics of chlorpropamide-urea solid dispersions. *J. Pharm. Pharmacol.* **1977**, *29* (1), 209–211.

(101) Müllers, K. C.; Paisana, M.; Wahl, M. A. Simultaneous Formation and Micronization of Pharmaceutical Cocrystals by Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS). *Pharm. Res.* **2015**, *32* (2), 702–713.

(102) Shikhar, A.; Bommana, M. M.; Gupta, S. S.; Squillante, E. Formulation development of Carbamazepine–Nicotinamide co-crystals complexed with γ-cyclodextrin using supercritical fluid process. *J. Supercrit. Fluids* **2011**, *55* (3), 1070–1078.

(103) Ober, C. A.; Gupta, R. B. Formation of Itraconazole–Succinic Acid Cocrystals by Gas Antisolvent Cocrystallization. *AAPS PharmSciTech* **2012**, *13* (4), 1396–1406.

(104) Ober, C. A.; Montgomery, S. E.; Gupta, R. B. Formation of itraconazole/L-malic acid cocrystals by gas antisolvent cocrystallization. *Powder Technol.* **2013**, *236*, 122–131.

(105) Tiago, J. M.; Padrela, L.; Rodrigues, M. A.; Matos, H. A.; Almeida, A. J.; Azevedo, E. G. de. Single-Step Co-Crystallization and Lipid Dispersion by Supercritical Enhanced Atomization. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13* (11), 4940–4947.

(106) Basavoju, S.; Boström, D.; Velaga, S. P. Indomethacin–Saccharin Cocrystal: Design, Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Characterization. *Pharm. Res.* **2008**, *25* (3), 530–541.

(107) Ando, S.; Kikuchi, J.; Fujimura, Y.; Ida, Y.; Higashi, K.; Moribe, K.; Yamamoto, K. Physicochemical characterization and structural evaluation of a specific 2:1 cocrystal of naproxen-nicotinamide. *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101* (9), 3214–3221.

(108) E. Castro, R. A.; Ribeiro, J. D. B.; Maria, T. M. R.; Ramos Silva, M.; Yuste-Vivas, C.; Canotilho, J.; Eusébio, M. E. S. Naproxen Cocrystals with Pyridinecarboxamide Isomers. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11* (12), 5396–5404.

(109) Tilborg, A.; Springuel, G.; Norberg, B.; Wouters, J.; Leyssens, T. On the influence of using a zwitterionic coformer for cocrystallization: structural focus on naproxen–proline cocrystals. *CrystEngComm* **2013**, *15* (17), 3341.

(110) Türk, M.; Bolten, D. Formation of submicron poorly water-soluble drugs by rapid expansion of supercritical solution (RESS): Results for Naproxen. *J. Supercrit. Fluids* **2010**, *55* (2), 778–785.

(111) Coimbra, P.; Duarte, C. M. M.; de Sousa, H. C. Cubic equation-of-state correlation of the solubility of some anti-inflammatory drugs in supercritical carbon dioxide. *Fluid Phase Equilibria* **2006**, *239* (2), 188–199.

(112) Tsivintzelis, I.; Economou, I. G.; Kontogeorgis, G. M. Modeling the Phase Behavior in Mixtures of Pharmaceuticals with Liquid or Supercritical Solvents. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113* (18), 6446–6458.

(113) Ting, S. S.; Tomasko, D. L.; Foster, N. R.; Macnaughton, S. J. Solubility of naproxen in supercritical carbon dioxide with and without cosolvents. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1993**, *32* (7), 1471–1481.

(114) Türk, M.; Kraska, T. Experimental and Theoretical Investigation of the Phase Behavior of Naproxen in Supercritical CO_2 †. *J. Chem. Eng. Data* **2009**, *54* (5), 1592–1597.

(115) Junco, S.; Casimiro, T.; Ribeiro, N.; Da Ponte, M. N.; Marques, H. C. A comparative study of naproxen–beta cyclodextrin complexes prepared by conventional methods and using supercritical carbon dioxide. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2002**, *44* (1-4), 117–121.

(116) Kim, J.-H.; Paxton, T. E.; Tomasko, D. L. Microencapsulation of naproxen using rapid expansion of supercritical solutions. *Biotechnol. Prog.* **1996**, *12* (5), 650–661.

(117) Montes, A.; Kin, N.; Gordillo, M. D.; Pereyra, C.; de la Ossa, E. J. M. Polymer–naproxen precipitation by supercritical antisolvent (SAS) process. *J. Supercrit. Fluids* **2014**, *89*, 58–67.

(118) Duarte, A. R. C.; Costa, M. S.; Simplício, A. L.; Cardoso, M. M.; Duarte, C. M. M. Preparation of controlled release microspheres using supercritical fluid technology for delivery of anti-inflammatory drugs. *Int. J. Pharm.* **2006**, *308* (1-2), 168–174.

(119) Subra-Paternault, P.; Gueroult, P.; Larrouture, D.; Massip, S.; Marchivie, M. Preparation of naproxen–excipient formulations by CO2 precipitation on a slurry. *Powder Technol.* **2014**, *255*, 80–88.

(120) Wu, H.; Dang, L.; Wei, H. Solid–Liquid Phase Equilibrium of Nicotinamide in Different Pure Solvents: Measurements and Thermodynamic Modeling. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53* (4), 1707–1711.

(121) Manoj, K.; Tamura, R.; Takahashi, H.; Tsue, H. Crystal engineering of homochiral molecular

organization of naproxen in cocrystals and their thermal phase transformation studies. *CrystEngComm* **2014**, *16* (26), 5811.

(122) Salgın, U.; Salgın, S.; Takaç, S. The enantioselective hydrolysis of racemic naproxen methyl ester in supercritical CO2 using Candida rugosa lipase. *J. Supercrit. Fluids* **2007**, *43* (2), 310–316.

(123) Vajda, P.; Kamarei, F.; Felinger, A.; Guiochon, G. Comparison of volume and concentration overloadings in preparative enantio-separations by supercritical fluid chromatography. *J. Chromatogr. A* **2014**, *1341*, 57–64.

(124) Arenas-García, J. I.; Herrera-Ruiz, D.; Mondragón-Vásquez, K.; Morales-Rojas, H.; Höpfl, H. Modification of the Supramolecular Hydrogen-Bonding Patterns of Acetazolamide in the Presence of Different Cocrystal Formers: 3:1, 2:1, 1:1, and 1:2 Cocrystals from Screening with the Structural Isomers of Hydroxybenzoic Acids, Aminobenzoic Acids, Hydroxybenzamides, Aminobenzamides, Nicotinic Acids, Nicotinamides, and 2,3-Dihydroxybenzoic Acids. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (2), 811–824.

(125) Arenas-García, J. I.; Herrera-Ruiz, D.; Mondragón-Vásquez, K.; Morales-Rojas, H.; Höpfl, H. Co-Crystals of Active Pharmaceutical Ingredients - Acetazolamide. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10* (8), 3732–3742.

(126) Costa, V. P.; Braga, M. E. M.; Duarte, C. M. M.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A.; Gil, M. H.; de Sousa, H. C. Anti-glaucoma drug-loaded contact lenses prepared using supercritical solvent impregnation. *J. Supercrit. Fluids* **2010**, *53* (1-3), 165–173.

(127) Braga, M. E. M.; Costa, V. P.; Pereira, M. J. T.; Fiadeiro, P. T.; Gomes, A. P. A. R.; Duarte, C. M. M.; de Sousa, H. C. Effects of operational conditions on the supercritical solvent impregnation of acetazolamide in Balafilcon A commercial contact lenses. *Int. J. Pharm.* **2011**, *420* (2), 231–243.

(128) Duarte, A. R. C.; Roy, C.; Vega-González, A.; Duarte, C. M. M.; Subra-Paternault, P. Preparation of acetazolamide composite microparticles by supercritical anti-solvent techniques. *Int. J. Pharm.* **2007**, *332* (1-2), 132–139.

(129) Duarte, A. R. C.; Santiago, S.; de Sousa, H. C.; Duarte, C. M. M. Solubility of Acetazolamide in Supercritical Carbon Dioxide in the Presence of Ethanol as a Cosolvent. *J. Chem. Eng. Data* **2005**, *50* (1), 216–220.

(130) Eddleston, M. D.; Hejczyk, K. E.; Bithell, E. G.; Day, G. M.; Jones, W. Determination of the Crystal Structure of a New Polymorph of Theophylline. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19* (24), 7883–7888.

(131) Das, B.; Baruah, J. B. Water Bridged Assembly and Dimer Formation in Co-Crystals of Caffeine or Theophylline with Polycarboxylic Acids. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11* (1), 278–286.

(132) Sarma, B.; Saikia, B. Hydrogen bond synthon competition in the stabilization of theophylline cocrystals. *CrystEngComm* **2014**, *16* (22), 4753.

(133) Johannsen, M.; Brunner, G. Solubilities of the xanthines caffeine, theophylline and theobromine in supercritical carbon dioxide. *Fluid Phase Equilibria* **1994**, *95* (0), 215–226.

(134) Roy, C.; Vrel, D.; Vega-González, A.; Jestin, P.; Laugier, S.; Subra-Paternault, P. Effect of CO2-antisolvent techniques on size distribution and crystal lattice of theophylline. *J. Supercrit. Fluids* **2011**, *57* (3), 267–277.

(135) Rodrigues, M.; Peiriço, N.; Matos, H.; Gomes de Azevedo, E.; Lobato, M. .; Almeida, A. . Microcomposites theophylline/hydrogenated palm oil from a PGSS process for controlled drug delivery systems. *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *29* (1-2), 175–184.

(136) Franceschi, E.; Kunita, M. H.; Tres, M. V.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C.; Corazza, M. L.; Dariva, C.; Ferreira, S. R. S.; Oliveira, J. V. Phase behavior and process parameters effects on the

characteristics of precipitated theophylline using carbon dioxide as antisolvent. *J. Supercrit. Fluids* **2008**, *44* (1), 8–20.

(137) Subra, P.; Laudani, C.-G.; Vega-González, A.; Reverchon, E. Precipitation and phase behavior of theophylline in solvent–supercritical CO2 mixtures. *J. Supercrit. Fluids* **2005**, *35* (2), 95–105.

(138) Roy, C.; Vegagonzalez, A.; Subrapaternault, P. Theophylline formulation by supercritical antisolvents. *Int. J. Pharm.* **2007**, *343* (1-2), 79–89.

(139) Rodrigues, M. A.; Padrela, L.; Geraldes, V.; Santos, J.; Matos, H. A.; Azevedo, E. G. Theophylline polymorphs by atomization of supercritical antisolvent induced suspensions. *J. Supercrit. Fluids* **2011**, *58* (2), 303–312.

(140) Neurohr, C.; Revelli, A.-L.; Billot, P.; Marchivie, M.; Lecomte, S.; Laugier, S.; Massip, S.; Subra-Paternault, P. Naproxen–nicotinamide cocrystals produced by CO2 antisolvent. *J. Supercrit. Fluids* **2013**, *83*, 78–85.

(141) Lafontaine, A.; Sanselme, M.; Cartigny, Y.; Cardinael, P.; Coquerel, G. Characterization of the transition between the monohydrate and the anhydrous citric acid. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2013**, *112* (1), 307–315.

(142) Revelli, A.-L.; Laugier, S.; Erriguible, A.; Subra-Paternault, P. High-pressure solubility of naproxen, nicotinamide and their mixture in acetone with supercritical CO2 as an anti-solvent. *Fluid Phase Equilibria* **2014**, *373*, 29–33.

(143) Hino, T.; Ford, J. L.; Powell, M. W. Assessment of nicotinamide polymorphs by differential scanning calorimetry. *Thermochim. Acta* **2001**, *374* (1), 85–92.

(144) Erriguible, A.; Neurohr, C.; Revelli, A.-L.; Laugier, S.; Fevotte, G.; Subra-Paternault, P. Cocrystallization induced by compressed CO2 as antisolvent: Simulation of a batch process for the estimation of nucleation and growth parameters. *J. Supercrit. Fluids* **2014**.

(145) Nere, N. K.; Patwardhan, A. W.; Joshi, J. B. Liquid-Phase Mixing in Stirred Vessels: Turbulent Flow Regime. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42* (12), 2661–2698.

(146) Carretier, E.; Wyart, Y.; Guichardon, P.; Badens, E.; Boutin, O.; Vallejos, J.-C.; Charbit, G. New insight into micromixing in supercritical CO2 using a chemical method. *J. Supercrit. Fluids* **2006**, *38* (3), 332–338.

(147) Kikic, I.; Alessi, P.; Eva, F.; Moneghini, M.; Perissutti, B. Supercritical antisolvent precipitation of atenolol: The influence of the organic solvent and of the processing approach. *J. Supercrit. Fluids* **2006**, *38* (3), 434–441.

(148) Aparicio, S.; Alcalde, R. The green solvent ethyl lactate: an experimental and theoretical characterization. *Green Chem.* **2009**, *11* (1), 65.

(149) Bowen, M.; Armstrong, N.; Maa, Y. Investigating high-concentration monoclonal antibody powder suspension in nonaqueous suspension vehicles for subcutaneous injection. *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101* (12), 4433–4443.

(150) Villanueva Bermejo, D.; Ibáñez, E.; Reglero, G.; Turner, C.; Fornari, T.; Rodriguez-Meizoso, I. High catechins/low caffeine powder from green tea leaves by pressurized liquid extraction and supercritical antisolvent precipitation. *Sep. Purif. Technol.* **2015**, *148*, 49–56.

(151) Reverchon, E.; De Marco, I.; Della Porta, G. Rifampicin microparticles production by supercritical antisolvent precipitation. *Int. J. Pharm.* **2002**, *243* (1), 83–91.

(152) Tien, Y.-C.; Su, C.-S.; Lien, L.-H.; Chen, Y.-P. Recrystallization of erlotinib hydrochloride and fulvestrant using supercritical antisolvent process. *J. Supercrit. Fluids* **2010**, *55* (1), 292–299.

(153) Boutin, O. Modeling of Griseofulvin Recrystallization Conducted in a Supercritical Antisolvent

Process. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9* (10), 4438–4444.

(154) Martín, A.; Cocero, M. J. Micronization processes with supercritical fluids: Fundamentals and mechanisms. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60* (3), 339–350.

(155) Reverchon, E.; De Marco, I. Mechanisms controlling supercritical antisolvent precipitate morphology. *Chem. Eng. J.* **2011**, *169* (1-3), 358–370.

(156) Martín, A.; Mattea, F.; Gutiérrez, L.; Miguel, F.; Cocero, M. J. Co-precipitation of carotenoids and bio-polymers with the supercritical anti-solvent process. *J. Supercrit. Fluids* **2007**, *41* (1), 138–147.

(157) Martín, A.; Cocero, M. J. Numerical modeling of jet hydrodynamics, mass transfer, and crystallization kinetics in the supercritical antisolvent (SAS) process. *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *32* (1-3), 203–219.

(158) Ośmiałowski, B.; Kolehmainen, E.; Ejsmont, K.; Ikonen, S.; Valkonen, A.; Rissanen, K.; Nonappa. Association of 2-acylaminopyridines and benzoic acids. Steric and electronic substituent effect studied by XRD, solution and solid-state NMR and calculations. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1054-1055*, 157–163.

(159) Sala, S.; Danten, Y.; Ventosa, N.; Tassaing, T.; Besnard, M.; Veciana, J. Solute–solvent interactions governing preferential solvation phenomena of acetaminophen in CO2-expanded organic solutions. *J. Supercrit. Fluids* **2006**, *38* (3), 295–305.

(160) Padrela, L.; Rodrigues, M. A.; Tiago, J.; Velaga, S. P.; Matos, H. A.; de Azevedo, E. G. Insight into the Mechanisms of Cocrystallization of Pharmaceuticals in Supercritical Solvents. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15* (7), 3175–3181.

(161) Lorenz, H.; Perlberg, A.; Sapoundjiev, D.; Elsner, M. P.; Seidel-Morgenstern, A. Crystallization of enantiomers. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* **2006**, *45* (10), 863–873.

(162) Ricci, F.; Stillinger, F. H.; Debenedetti, P. G. A computational investigation of attrition-enhanced chiral symmetry breaking in conglomerate crystals. *J. Chem. Phys.* **2013**, *139* (17), 174503.

(163) Braun, D. E.; Ardid-Candel, M.; D'Oria, E.; Karamertzanis, P. G.; Arlin, J.-B.; Florence, A. J.; Jones, A. G.; Price, S. L. Racemic Naproxen: A Multidisciplinary Structural and Thermodynamic Comparison with the Enantiopure Form. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11* (12), 5659–5669.

(164) Noorduin, W. L.; Kaptein, B.; Meekes, H.; van Enckevort, W. J. P.; Kellogg, R. M.; Vlieg, E. Fast Attrition-Enhanced Deracemization of Naproxen by a Gradual In Situ Feed. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (25), 4581–4583.

(165) Elacqua, E. Supramolecular chemistry of molecular concepts: tautomers, chirality, protecting groups, trisubstituted olefins, cyclophanes, and their impact on the organic solid state. **2012**.

(166) Mahieux, J.; Gonella, S.; Sanselme, M.; Coquerel, G. Crystal structure of a hybrid salt–cocrystal and its resolution by preferential crystallization: ((±)trans-N,N′-dibenzyldiaminocyclohexane)(2,3-dichlorophenylacetic acid)$_4$. *CrystEngComm* **2012**, *14* (1), 103–111.

(167) Charoenchaitrakool, M.; Dehghani, F.; Foster, N. R.; Chan, H. K. Micronization by Rapid Expansion of Supercritical Solutions to Enhance the Dissolution Rates of Poorly Water-Soluble Pharmaceuticals. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39* (12), 4794–4802.

(168) Kordikowski, A.; York, P.; Latham, D. Resolution of ephedrine in supercritical CO2: A novel technique for the separation of chiral drugs. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88* (8), 786–791.

(169) Bánsághi, G.; Lőrincz, L.; Szilágyi, I. M.; Madarász, J.; Székely, E. Crystallization and Resolution of *cis* -Permethric Acid with Carbon Dioxide Antisolvent. *Chem. Eng. Technol.* **2014**, *37* (8), 1417–1421.

(170) Varga, D.; Bánsághi, G.; Pérez, J. A. M.; Miskolczi, S.; Hegedűs, L.; Simándi, B.; Székely, E. Chiral Resolution of Racemic Cyclopropanecarboxylic Acids in Supercritical Carbon Dioxide. *Chem. Eng. Technol.* **2014**, *37* (11), 1885–1890.

(171) Martín, A.; Cocero, M. J. Separation of enantiomers by diastereomeric salt formation and precipitation in supercritical carbon dioxide. *J. Supercrit. Fluids* **2007**, *40* (1), 67–73.

(172) Bettini, R.; Bonassi, L.; Castoro, V.; Rossi, A.; Zema, L.; Gazzaniga, A.; Giordano, F. Solubility and conversion of carbamazepine polymorphs in supercritical carbon dioxide. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *13* (3), 281–286.

(173) Neurohr, C.; Marchivie, M.; Lecomte, S.; Cartigny, Y.; Couvrat, N.; Sanselme, M.; Subra-Paternault, P. Naproxen–Nicotinamide Cocrystals: Racemic and Conglomerate Structures Generated by CO_2 Antisolvent Crystallization. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15* (9), 4616–4626.

(174) Li, H.; Goldstein, B. M. Carboxamide group conformation in the nicotinamide and thiazole-4-carboxamide rings: Implications for enzyme binding. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (19), 3560–3567.

(175) Frišč̆ić, T.; Fábián, L.; Burley, J. C.; Reid, D. G.; Duer, M. J.; Jones, W. Exploring the relationship between cocrystal stability and symmetry: is Wallach's rule applicable to multi-component solids? *Chem. Commun.* **2008**, No. 14, 1644.

(176) Vega-González, A.; Marteau, P.; Subra-Paternault, P. Monitoring a crystallization induced by compressed CO2 with Raman spectroscopy. *AIChE J.* **2006**, *52* (4), 1308–1317.

(177) Coquerel, G. Thermodynamic Predictions of Physical Properties – Prediction of Solid Solutions in Molecular Solutes Exhibiting Polymorphism. *Chem. Eng. Technol.* **2006**, *29* (2), 182–186.

(178) Estime, N.; Pena, R.; Teychené, S.; Autret, J. M.; Biscans, B. Characterization of the conglomerate form of acetyl-dl-leucine by thermal analysis and solubility measurements. *J. Cryst. Growth* **2012**, *342* (1), 28–33.

(179) Leitão, M. L. P.; Eusébio, M. E.; Maria, T. M. R.; Redinha, J. S. (Solid + liquid) phase diagram for trans -1,2-cyclohexanediol enantiomer mixtures. *J. Chem. Thermodyn.* **2002**, *34* (4), 557–568.

(180) Cho, D. W.; Shin, M. S.; Shin, J.; Bae, W.; Kim, H. High-Pressure Phase Behavior of Methyl Lactate and Ethyl Lactate in Supercritical Carbon Dioxide. *J. Chem. Eng. Data* **2011**, *56* (9), 3561–3566.

(181) Seton, L.; Khamar, D.; Bradshaw, I. J.; Hutcheon, G. A. Solid State Forms of Theophylline: Presenting a New Anhydrous Polymorph. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10* (9), 3879–3886.

(182) Brandán, S. A.; Eroğlu, E.; Ledesma, A. E.; Oltulu, O.; Yalçınkaya, O. B. A new vibrational study of Acetazolamide compound based on normal coordinate analysis and DFT calculations. *J. Mol. Struct.* **2011**, *993* (1-3), 225–231.

(183) Nolasco, M. M.; Amado, A. M.; Ribeiro-Claro, P. J. A. Computationally-Assisted Approach to the Vibrational Spectra of Molecular Crystals: Study of Hydrogen-Bonding and Pseudo-Polymorphism. *ChemPhysChem* **2006**, *7* (10), 2150–2161.

(184) Kluge, J.; Joss, L.; Viereck, S.; Mazzotti, M. Emulsion crystallization of phenanthrene by supercritical fluid extraction of emulsions. *Chem. Eng. Sci.* **2012**, *77*, 249–258.

(185) Bolton, O.; Matzger, A. J. Improved Stability and Smart-Material Functionality Realized in an Energetic Cocrystal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (38), 8960–8963.

(186) Bolton, O.; Simke, L. R.; Pagoria, P. F.; Matzger, A. J. High Power Explosive with Good Sensitivity: A 2:1 Cocrystal of CL-20:HMX. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (9), 4311–4314.

(187) Patwardhan, A. W.; Joshi, J. B. Relation between Flow Pattern and Blending in Stirred Tanks. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38* (8), 3131–3143.

(188) Hsi K. H. Y., Impurity-Coformeur Cocrystals and/or Complexes and their Use in Separations, **2013**

(189) Guidance for Industry, Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) April **2013**

(190) European Medicines Agency Draft, Reflection paper on the use of cocrystals and other solid state forms of active substances in medicinal products, 25 February **2014**. EMA/CHMP/CVMP/QWP/136250/2014

(191) Rantakylä, M., Particle Production by Supercritical Antisolvent Processing Techniques, **2004**

(192) Padrela, L., M ., B., Formation of Pharmaceutical Cocrystals using Supercritical Fluid Technology, **2012**

(193) Millar A., Martini G., Crowley P., Carlin, B., The co-crystal classification conundrum, World Pharmaceuticals Frontiers, **2012** Vol. 2, 93-98

(194) Lemmon, E.W., Huber, M.L., McLinden, M.O., Refprop, NIST Standard Reference Database 23, version 9.1, **2013**

(195) M. Roustan, J-C Pharamond, A. Line, Agitation. Mélange – Concepts théoriques de base, Techniques de l'ingénieur, J 3 800

Production scientifique liée à la thèse

Publications dans des journaux internationaux avec comité de lecture

Neurohr, C.; Revelli, A.-L.; Billot, P.; Marchivie, M.; Lecomte, S.; Laugier, S.; Massip, S.; Subra-Paternault, P. Naproxen–nicotinamide cocrystals produced by CO2 antisolvent. *J. Supercrit. Fluids* **2013**, *83*, 78–85.

Erriguible, A.; Neurohr, C.; Revelli, A.-L.; Laugier, S.; Fevotte, G.; Subra-Paternault, P. Cocrystallization induced by compressed CO2 as antisolvent: Simulation of a batch process for the estimation of nucleation and growth parameters. *J. Supercrit. Fluids* **2014**.

C. Harscoat-Schiavo, C. Neurohr, S. Lecomte, M. Marchivie and P. Subra-Paternault. Influence of isomerism on recrystallization and cocrystallization induced by CO2 as an antisolvent. *CrystEngComm*, **2015**, 17, 5410-5421.

Neurohr, C.; Marchivie, M.; Lecomte, S.; Cartigny, Y.; Couvrat, N.; Sanselme, M.; Subra-Paternault, P. Naproxen–Nicotinamide Cocrystals: Racemic and Conglomerate Structures Generated by CO2 Antisolvent Crystallization. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15* (9), 4616–4626.

Communications à des congrès avec actes

C. Neurohr, et al, Formation de cocristaux de Naproxène et de Nicotinamide par recristallisation assistée par CO2, Congrès **Cristal 7** : Cristallisation et Précipitation industrielles, Toulouse-Albi, 16-17 mai **2013** (conférence, actes avec comité de lecture)

C. Neurohr, A-L. Revelli, P. Billot, M. Marchivie, S. Lecomte, S. Laugier, S. Massip, P. Subra-Paternault, Formation de cocristaux de Naproxene et de Nicotinamide par recristallisation assistée par CO2, Récents Progrès en génie des Procédés, n° 103, **2013**, ISSN 1775-335X – ISBN 2-910239-77-2, Ed. SFGP, Paris

Présentations par voie d'affiches

C. Neurohr, P. Subra-Paternault, A-L. Revelli, S. Laugier, A. Erriguible, M. Marchivie, S. Lecomte, Production of naproxen-nicotinamide cocrystals by SAS and GAS antisolvent processes, **EMSF 2014**, Marseille, France, 18-21 mai **2014**

C. Neurohr, M. Marchivie, A. Erriguible, P. Subra-Paternault, Chiral Resolution by Cocrystallization using the Supercritical CO2 Antisolvent Batch Process ?, **ISIC 19**, Toulouse, France, 16-19 septembre **2014**

C. Neurohr, Y. Cartigny, M. Sanselme, M. A. Rodrigues, M. Marchivie, S. Lecomte, P. Billot, P. Subra-Paternault, Cocrystallization assisted by supercritical CO2, **BIWIC 2015**, 9-11 septembre **2015**

Élaboration de cocristaux pharmaceutiques par procédés assistés au CO_2

Pour l'industrie pharmaceutique, la conception de cocristaux permet de moduler les propriétés physico-chimiques de composés d'intérêt sans en altérer l'activité thérapeutique. Ces solides monophasés sont définis comme étant des structures comportant plusieurs espèces reliées entre elles par des liaisons faibles et neutres. Alors que la majorité des études de cocristallisation sont centrées sur la génération et la caractérisation de nouvelles phases, ce travail a eu pour objectif d'explorer une nouvelle méthode de fabrication de cocristaux, en utilisant des procédés assistés au CO_2 supercritique. La possibilité de former des interactions entre composés de différentes natures par recristallisation au CO_2 antisolvant a été étudiée avec les versions discontinue GAS (Gaseous Anti-Solvent) et semi-continue SAS (Supercritical Anti-Solvent) sur deux systèmes: naproxène-nicotinamide et acétazolamide-théophylline. Le naproxène étant chiral, la cocristallisation à partir du mélange naproxène racémique-nicotinamide a également été abordée. Un cocristal connu et deux phases cocristallines jamais observées, dont une racémique, ont pu être synthétisés. L'étude de l'influence de divers paramètres opératoires des procédés GAS et SAS, tels que la concentration de la solution initiale, le ratio des espèces ou le débit d'ajout de l'antisolvant, a permis une meilleure compréhension de la cocristallisation induite par CO_2 supercritique. Les résultats ont montré que la pureté en cocristaux des poudres obtenues était influencée à la fois par la proportion de CO_2 dans le mélange solution/CO_2 et les concentrations des espèces en solution (contribution des équilibres thermodynamiques) mais également par l'homogénéité du réacteur de précipitation.

Mots clés : Cocristal, CO_2 supercritique, chiral

Elaboration of pharmaceutical cocrystals by CO_2-assisted processes

For the pharmaceutical industry, cocrystal design allows tuning physicochemical properties of an active compound without altering its therapeutic activity. These monophasic solids contain two or more different species interacting by weak and neutral bonds. Whereas the majority of cocrystallization studies pertain to generation and characterization of new cocrystalline phases, this work was aiming at exploring a new way of cocrystal fabrication, using supercritical CO_2-assisted processes. The possibility of interaction formation between different types of compounds when these are precipitated by antisolvent CO_2 has been studied by the batch GAS (Gaseous Anti-Solvent) and the semi-continuous SAS (Supercritical Anti-Solvent) versions of the antisolvent method on two different molecular systems: naproxen-nicotinamide and acetazolamide-theophylline. Naproxen being a chiral compound, its cocrystallization with nicotinamide from a racemic mixture has also been addressed. A known naproxen-based cocrystal and a new racemic cocrystalline phase have been obtained thanks to the antisolvent precipitation. A new acetazolamide-theophylline cocrystal has also been produced for the first time with the GAS process. The influence of GAS and SAS operational parameters such as CO_2 feed rate, species molar ratio and concentrations in the initial solution, has been investigated to allow a better understanding of the mechanisms involved in supercritical CO_2-induced cocrystallization. Results have shown that purity in cocrystal of the produced powders is influenced by the CO_2 composition of the solution/antisolvent mixture and by the ratio and concentrations of the solutes (thermodynamic equilibria), but also by the homogeneity of the mixture in the precipitation chamber of the process.

Keywords : Cocrystal, supercritical CO_2, chiral

CBMN - Laboratoire de Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjets
CNRS - UMR 5248
Allée Geoffroy Saint Hilaire - 33600 Pessac