



HAL
open science

Contribution à l'étude du désordre structurel dans les matériaux moléculaires : impact de la stéréoisomérie

Nicolas Couvrat

► **To cite this version:**

Nicolas Couvrat. Contribution à l'étude du désordre structurel dans les matériaux moléculaires : impact de la stéréoisomérie. Chimie. Université de Rouen - Normandie, 2019. tel-04190541

HAL Id: tel-04190541

<https://normandie-univ.hal.science/tel-04190541>

Submitted on 29 Aug 2023

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.

Copyright

MEMOIRE POUR L'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Contribution à l'étude du désordre structurel dans les matériaux moléculaires : impact de la stéréoisomérie

Mémoire présenté par

Nicolas COUVRAT

Docteur de l'Université de Rouen
Ingénieur de Recherche en BAP B section E : Ingénieur en
Sciences des Matériaux et Caractérisation

Le 05 juillet 2019, devant le jury composé de :

Dr. Jean-François Willart, Université de Lille
Pr. Tom Leyssens, Université de Louvain
Pr. Marie-Christine Record, Université d'Aix-Marseille
Dr. Vincent Levacher, Université de Rouen-Normandie
Pr. Gérard Coquerel, Université de Rouen-Normandie

Rapporteur
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

Laboratoire SMS
EA3233
Université de Rouen- Normandie
IRCOF, 76821 Mont Saint Aignan Cedex

MEMOIRE POUR L'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Contribution à l'étude du désordre structurel dans les matériaux moléculaires : impact de la stéréoisomérie

Mémoire présenté par

Nicolas COUV RAT

Docteur de l'Université de Rouen
Ingénieur de Recherche en BAP B section E : Ingénieur en
Sciences des Matériaux et Caractérisation

Le 05 juillet 2019, devant le jury composé de :

Pr. Jean-François Willart, Université de Lille
Pr. Tom Leyssens, Université de Louvain
Pr. Marie-Christine Record, Université d'Aix-Marseille
Dr. Vincent Levacher, Université de Rouen-Normandie
Pr. Gérard Coquerel, Université de Rouen-Normandie

Rapporteur
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

Laboratoire SMS
EA3233
Université de Rouen- Normandie
IRCOF, 76821 Mont Saint Aignan Cedex

En mémoire d'Olivier Lambert (1985-2018)

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les Professeurs Marie-Christine Record, Tom Leysens, et les Docteurs Jean-François Willart et Vincent Levacher de l'honneur qu'ils me font en acceptant de participer à l'évaluation de mes travaux.

Depuis mes années de Master, puis de doctorat et enfin ces dernières années en tant qu'Ingénieur de Recherche, le Pr. Gérard Coquerel a été mon directeur et l'initiateur principal de ma passion pour la chimie des matériaux. J'ai eu plaisir à développer mes activités de chercheur tout d'abord sous sa direction au cours de ma thèse, puis désormais en tant que membre permanent du laboratoire SMS. Il m'a appris les différentes ficelles du métier, la relation partenariale industrielle, la thermodynamique des équilibre hétérogènes, et la chimie des solides moléculaires en général, et je ne saurais le remercier assez pour la transmission de ces savoirs, la richesse et le caractère stimulant de nos échanges et pour m'avoir aidé à m'insérer dans la communauté des chimistes du solide. Je le remercie tout particulièrement de m'avoir fait confiance et permis : i) de développer une recherche originale et ii) d'encadrer des doctorants sur ces thématiques, alors même que mon statut d'Ingénieur de Recherche pouvait parfois apparaître comme un frein auprès de collègues enseignants-chercheurs.

Un énorme merci également aux doctorants et stagiaires que j'ai pu co-encadrer, accompagner ou que j'encadre encore aujourd'hui : Bienvenu Atawa, Benjamin Schammé, Antoine Burel, Maxime Charpentier et Mélody Briard. Ce travail est aussi le leur.

Je remercie mes collègues permanents qui me supportent au quotidien^^ : Dr. Yohann Cartigny, qui fut d'abord mon co-encadant de thèse et à qui je dois aussi cette passion des diagrammes de phase ; Dr. Morgane Sanselme, arrivée en même temps que moi au labo et qui a même supporté mon mauvais caractère en partageant son bureau avec moi, Dr. Valérie Dupray, qui se bat au quotidien pour réhabiliter le département de l'Eure, Dr. Clément Brandel, qui s'échine à améliorer ma culture musicale, Dr. Gabin Gbabode, Pr. Samuel Petit et Mme Lucie Dautréaux. Qu'ils soient remerciés pour la bonne humeur régnant dans l'équipe et le plaisir de travailler dans ce laboratoire, devenu pour moi une seconde famille.

Je remercie également mes collègues de l'analyse : Pr. Pascal Cardinaël, Dr. Valérie Peulon-Agasse, Dr. Severine Tisse, Dr. Najla Gharbi et Mme Marie Vaccaro. Vu mes piètres qualités en chromatographie, que ferais-je sans eux ?!^^ Merci aussi à Mme Françoise Ringot, qui a passé de nombreuses années à nos côtés et qui a toujours été là pour nous.

Merci à tous les doctorants que j'ai côtoyés et que je continue à côtoyer, trop nombreux pour être nommés ici, mais qui sont le cœur battant de notre laboratoire.

Bien évidemment, merci à Damien, Silvia, Céline et Audrey, anciens du laboratoire et qui restent des amis fidèles, et j'ai une pensée toute particulière pour Olivier, parti bien trop tôt, et qui se serait bien marré de me voir passer une deuxième soutenance.

Je remercie enfin mes collègues de l'équipe Carnot I2C (Alexandra, Carine, Géraldine, Clémence, Marie, Maud, Loïc, Vincent, Jean-François... et tant d'autres !) pour cette nouvelle aventure initiée depuis 2016.

Enfin, je ne saurais oublier mon petit clan : Delphine, Alice et Pauline (ma femme et mes filles). Les mots ne seront jamais assez forts pour leur dire combien je les aime et combien leur soutien m'est précieux et indispensable. Elles sont ma raison de vivre.

Merci enfin à mes parents Bernard et Claudine, mon frère Eric, mes neveux et nièces Sydney, Mélina et Lucas, ma belle-famille notamment Aimée, Heidi et Charles, bref tous ceux qui rythment ma vie ces dernières années.

Table des matières

Remerciements	2
<i>Table des matières</i>	4

Chapitre 1- Curriculum Vitae

1. Etat Civil	8
2. Formation et Parcours professionnel	8
2.1. Cursus Universitaire	8
2.2. Expériences à l'étranger	8
2.3. Situation professionnelle	9
3. Activités d'enseignement	9
3.1. Monitorat	9
3.2. ½ ATER	10
3.3. Vacations	11
4. Activités administratives et implication dans le tremplin Carnot I2C	11
4.1. Activités administratives et implications dans la vie du laboratoire	11
4.2. Tremplin Carnot Innovation Chimie Carnot (I2C)	12
5. Activités IGR	12
6. Activités scientifiques	13
6.1. Bilan de la production scientifique	13
6.2. Activités d'encadrement	13
6.3. Comités scientifiques, comités de lecture et organisation de congrès	14
7. Partenariats et financements	15
7.1. Partenariats académiques	15
7.2. Partenariats industriels	16
7.3. Recherche de financements	18
8. Liste de travaux	20
8.1. Publications dans des revues internationales de rang A	20
8.2. Brevets (internationaux)	22
8.3. Publications soumises à comité de lecture mais non indexées dans Web of Science	23
8.4. Communications orales	23
8.5. Communications par affiche	25

Chapitre 2- Activités de Recherche

Avant-propos	30
1. Thème 1 : Les diagrammes de Phases comme outils à la détermination de chemins de cristallisation	31
1.1. Contexte des travaux	31
1.2. Exemple 1, équilibres solides/liquides : Sur l'isomorphisme du composé défini : brivaracetam /molécules invitées	33
1.3. Exemple 2, équilibres solides/vapeur : Cristallisation du dihydrate du sel de sodium de terutroban depuis la déliquescence	35
Références bibliographiques thème de recherche 1	41
2. Thème 2 : Les défauts macroscopiques au sein des matériaux moléculaires	44
2.1. Contexte des travaux	44
2.2. Exemple 1 : Le ciclopirox, une molécule modèle ?	46
2.3. Exemple 2 : Sur l'évolution des inclusions fluides dans les matériaux organiques	50
Références bibliographiques thème de recherche 2	55
3. Thème 3 : Mécanismes de transition solide-solide au sein des matériaux moléculaires	58
3.1. Contexte des travaux	58
3.2. Exemple 1 : Les transitions de phase réversibles du ciclopirox	59
3.3. Exemple 3 : Le grippage de transition ordre-désordre du succinate de strontium	67
Références bibliographiques thème de recherche 3	72
4. Thème 4 : Désordre structurel dans les matériaux moléculaires et impact du paramètre chiralité	74
4.1. Contexte des travaux	74
4.2. Exemple 1 : Transformation d'un principe actif pharmaceutique sous broyage haute énergie : progression du désordre au sein du biclotymol	76
4.3. Exemple 2 : Evolution des propriétés physico-chimiques de la quinidine sous broyage haute énergie	79
4.4. Etat de l'art sur l'impact de la chiralité dans les matériaux amorphes	83
4.5. Exemple 3 : Impact de la chiralité sur la 5-éthyl-5-méthylhydantoïne amorphe	86
4.6. Exemple 4 : Impact de la chiralité sur le N-acétyl- α -méthylbenzylamine	88
Références bibliographiques thème de recherche 4	96

Chapitre 3- Conclusion et Projets de recherche

Avant-propos	100
1. Thème 1 : Impact de la stéréoisométrie sur les matériaux moléculaires amorphes	102
2. Thème 2 : Détermination du taux de cristallinité des matériaux défectifs	105
Conclusion	107
Références bibliographiques Chapitre 3	108
Sélection de travaux	110

Chapitre 1

Curriculum Vitae

1. Etat civil

COUVRAT Nicolas

Né le 09/04/1983 à Evreux (27) - 36 ans

Situation de famille : Marié, 2 enfants

Adresse Professionnelle : Laboratoire des Sciences et Méthodes Séparatives- SMS EA 3233
Bâtiment Technicum, Hall E
Université de Rouen-Normandie
Rue tesnière, 76821 Mont Saint Aignan Cedex

Coordonnées : Tel : 0235147029/ mob : 0627321850
Email : nicolas.couvrat@univ-rouen.fr

2. Formation et Parcours professionnel

2.1. *Cursus Universitaire*

- 2004 **DEUG de Sciences de la Matière**, (mention assez bien), Université de Rouen
- 2005 **Licence SVET** mention **IUP Ingénierie de la Santé** (mention assez bien), Université de Rouen
- 2006-2007 **Master 2 Recherche en Sciences des Matériaux** (mention assez bien), Université de Rouen
- 2007-2011 **Doctorat de l'Université de Rouen**, Mention Européenne, dans le domaine de la cristallisation des matériaux organiques - Laboratoire SMS EA3233
Thèse européenne soutenue le 31 mai 2011, en anglais, sous la direction du Pr. Gérard Coquerel (Laboratoire SMS EA3233), « *Four case studies on the impact of the heterogeneous equilibria on physicochemical behaviours of organic solids* »

2.2. *Expériences à l'étranger*

- 2007-2010 **Stage de recherche** (2 mois) au sein du laboratoire TVT (Thermische für Verfahren Technik), Halle, Allemagne, sous la direction du Pr. Joachim Ulrich, « *Etude de la croissance de whiskers creux d'acétate de dexaméthasone* »

2010 **Stage de Recherche** (1 mois) au sein du laboratoire *Institute of Separation Science and Technology*, Erlangen, Allemagne, sous la direction du Pr. Axel König « *Mise au point d'un dispositif de fusion de zone de laboratoire applicable aux matériaux à bas point de fusion* »

2.3. Situation professionnelle

Depuis 2011 **Ingénieur de Recherche** au sein du **laboratoire SMS EA3233** (Université de Rouen-Normandie), en spécialisation sur l'obtention de matériaux moléculaires aux propriétés innovantes par cristallisation.
Emploi type BAP B, section E : Ingénieur en Sciences des Matériaux, Caractérisation

3. Activités d'enseignement

3.1. Monitorat

Durant ma thèse, j'ai eu l'opportunité d'assurer un service de moniteur de l'université de Rouen sous la tutelle du Dr. Yohann Cartigny. La répartition des enseignements dispensés au cours de cette période est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Volume des enseignements dispensés au cours du monitorat

2008-2010 **Moniteur** à l'Université de Rouen (128 heures équivalent TD cumulées)

<u>Niveau</u>	<u>Type</u>	<u>Enseignement</u>	<u>Volume Horaire</u> <u>(h)</u>
DUT 1 GCE	TP	Chimie des Matériaux d'emballage	42
Licence 2 Chimie	TP	Chimie Inorganique	36
Licence 1 Chimie et Licence 2 STE	TD et TP	Chimie des Matériaux	92

Enseignement de la chimie inorganique

Pour les étudiants de **2^{ème} année de Licence de chimie**, les enseignements de chimie inorganique (24h) se sont déclinés sous forme de travaux pratiques visant à apporter aux étudiants une démarche méthodologique leur permettant d'identifier les constituants de sels inorganiques (composés oxygénés, azotés, soufrés, métaux de transition) dont la formule leur est inconnue. Les méthodes expérimentales abordées lors de ces séances de travaux pratiques ont donc essentiellement fait appel à des notions de chimie des solutions (réactions acido-basiques, d'oxydo-réduction, de complexation et de précipitation).

Mon rôle, en tant qu'enseignant de travaux pratiques (en monitorat comme en ATER), a été d'accompagner les étudiants dans leur apprentissage des méthodes expérimentales associées (mise en solution des constituants, stratégie de dosage des ions en solutions), tout en leur présentant la démarche théorique associée d'une manière didactique. L'utilisation de techniques présentant des risques a aussi nécessité de sensibiliser les étudiants lors de ces travaux pratiques aux dangers inhérents aux laboratoires de chimie. J'ai également été en charge de la correction des comptes-rendus de TP ainsi que de la surveillance et de la correction des examens associés.

Enseignement de chimie des matériaux

Les travaux dirigés et travaux pratiques de chimie des matériaux dispensés aux étudiants de **2^{ème} année de Licence STE (Sciences de la Terre et de l'Environnement)** et **1^{ère} année de Licence de Chimie** ont porté sur l'apprentissage des notions fondamentales de diagrammes de phase (unaires et binaires) principalement sur des systèmes métallurgiques et inorganiques.

Cet enseignement a été une véritable opportunité personnelle pour améliorer mes qualités didactiques car l'étude des diagrammes de phases est généralement une matière difficile à aborder pour les étudiants, cela est encore plus vrai quand leur formation initiale n'est pas physico-chimique au sens propre.

Enseignement de chimie des matériaux d'emballage

Les travaux pratiques de chimie des matériaux d'emballage dispensés aux étudiants de **1^{ère} année de DUT GCE (Génie du Conditionnement et de l'Emballage)** consistaient à apprendre les bases de chimie générale nécessaires à leur formation, et portaient donc principalement sur des notions de chimie des solutions (réactions acido-basiques et d'oxydo-réduction). Une partie d'expérimentation assistée par ordinateur (EXAO) a notamment été proposée aux étudiants au cours de ces enseignements.

3.2. ½ ATER

Dans le cadre de ma dernière année de thèse, j'ai obtenu un demi-poste d'ATER à l'Université de Rouen qui m'a permis d'étoffer et de diversifier les enseignements réalisés pendant mes deux années de monitorat.

Tableau 2 : Volume des enseignements dispensés au cours du ½ ATER

2010-2011 ½ ATER à l'Université de Rouen (96 heures équivalent TD)

<u>Niveau</u>	<u>Type</u>	<u>Enseignement</u>	<u>Volume Horaire (h)</u>
Master 1 Chimie	TP	<i>Heterogeneous Equilibria</i>	18
Licence 3 IUP Ingénierie de la Santé	Cours et TD	Cristallographie	16
Licence 2 Chimie	TD	Chimie des Matériaux	11
Licence 2 Chimie	TP	Chimie Inorganique	31
Licence 1 Chimie et Licence 2 STE	TD	Chimie des matériaux	32

Enseignement de la cristallographie

Pour les étudiants de **3^{ème} année de Licence IUP Ingénierie de la Santé**, j'ai eu l'opportunité d'avoir en charge la matière de chimie inorganique dans sa totalité, c'est-à-dire la préparation et la réalisation des cours et travaux dirigés. J'ai enseigné les bases de chimie inorganique (tableau périodique, degré d'oxydation, géométrie moléculaire) puis j'ai abordé les notions fondamentales de cristallographie (structure cristalline, systèmes cristallins et réseaux de Bravais) à des étudiants de formation initiale globalement issue de la biologie.

Enseignement de la chimie inorganique

Pour les étudiants de **2^{ème} année de Licence de chimie**, j'ai eu l'occasion de renouveler les enseignements de travaux pratiques initiés au cours de mes années de monitorat (voir section précédente).

Enseignement de chimie des matériaux et équilibres hétérogènes

Les travaux pratiques d'*Heterogeneous equilibria* dispensés aux étudiants (en anglais, oral comme écrit) de **Master 1 Chimie** ont consisté à mettre en pratique les notions apprises par les étudiants durant leurs cours principalement sur les systèmes binaires. En charge de ces travaux pratiques de A à Z, je me suis basé sur les enseignements des années précédentes pour revisiter les systèmes étudiés (nitrate d'ammonium, nitrate de potassium, nitrate de magnésium et eau) et éditer un nouveau fascicule de TP en ajoutant notamment une deuxième partie portant sur un matériau organique : le biclotymol. Les étudiants devaient notamment accéder à des formes polymorphiques métastables des matériaux en modifiant les conditions de cristallisation depuis l'état liquide.

Ces enseignements m'ont été très enrichissants car ils ont permis de faire un bilan des connaissances en équilibres hétérogènes acquises par les étudiants tout au long de leur cursus. Ils ont de plus représenté un *challenge* de par leur dispense complète en anglais lors des séances.

Pour les étudiants de **2^{ème} année de Licence de chimie option matériaux**, les enseignements de chimie des matériaux (11h de TD) faisaient la jonction avec les enseignements de 1^{ère} année de licence, en appliquant la cristallographie et l'étude des diagrammes de phase aux matériaux suivants : métaux et alliages, aciers (y compris le fonctionnement des hauts-fourneaux), verres et ciments. J'ai pu au cours de ces travaux dirigés préparer les étudiants à l'enseignement plus complet de la cristallographie (et chimie des matériaux) dispensé en 3^e année de Licence.

Les travaux dirigés et travaux pratiques de chimie des matériaux dispensés aux étudiants de **2^{ème} année de Licence STE et 1^{ère} année de Licence de Chimie** étaient identiques à ceux enseignés au cours des deux années de monitorat (voir section précédente).

3.3. Vacations

Enfin, depuis 2017, j'ai l'opportunité de participer au nouveau Master 2 Chimie parcours Cristallisation (en tant que Vacataire) en dispensant des travaux pratiques en lien avec mes activités quotidiennes au laboratoire : utilisation de la DSC, du MEB ou de la diffraction des rayons X afin de caractériser des cristaux moléculaires.

Tableau 3 : Volume des enseignements dispensés depuis la nomination en tant qu'IGR

2017-2019 Vacataire à l'Université de Rouen

<u>Niveau</u>	<u>Type</u>	<u>Enseignement</u>	<u>Volume Horaire (h)</u>
Master 2 chimie Cristallisation et Analyse	TP	Caractérisation des cristaux moléculaires	6

Il est à noter que je suis depuis 2016 qualifié aux fonctions de Maître de conférences dans les sections CNU 31 (chimie analytique) et section 33 (chimie des matériaux). Il s'agit d'un prérequis exigé par l'école doctorale 591 PSIME afin de valider officiellement des conventions de co-encadrement de thèse.

4. Activités administratives et implication dans le tremplin Carnot I2C

4.1. Activités administratives et implications dans la vie du laboratoire

Au cours de ma thèse, j'ai été responsable des commandes de consommables auprès de différents fournisseurs. En tant qu'étudiant puis en tant que permanent du laboratoire, j'ai plusieurs fois présenté mes travaux, en anglais, devant les membres du laboratoire SMS au cours de séminaires bimensuels.

Dans le cadre de ma formation personnelle, je suis Sauveteur Secouriste du Travail (SST) depuis 2010. Dans le cadre des tâches collaboratives au sein de l'Université, une « Plateforme d'Analyse Thermique de matériaux moléculaires et macromoléculaires » a été mis en place avec le laboratoire LECAP de Rouen (désormais équipe EIRCAP du laboratoire GPM).

Je suis responsable de l'inventaire du laboratoire SMS auprès de l'Université de Rouen et j'ai été le référent du laboratoire pour deux déménagements de locaux (Technicum en 2013 et Blondel Nord en 2016).

Mes activités administratives concernent notamment l'aide à la rédaction de projets (demandes de financement) et de leurs annexes financières, le détail étant présenté en section 7.3.

Je suis membre permanent et de plein droit du conseil de laboratoire du laboratoire SMS EA3233.

Enfin, j'ai participé en tant que membre expert à différents jurys de recrutement personnels ITRF (ATRF, Technicien et IGE CNRS) en 2015 et 2016.

4.2. Tremplin Carnot « Innovation Chimie Carnot » (I2C)

Le laboratoire SMS EA 3233 a intégré en 2016 le réseau Carnot de l'ANR via le tremplin Carnot I2C (Innovation Chimie Carnot) regroupant huit laboratoires normands sur la thématique de chimie appliquée pour répondre aux besoins industriels. Très impliqué dans la recherche partenariale au sein du laboratoire, je suis devenu le référent pour I2C au niveau du laboratoire.

Afin d'assurer notre représentativité et de s'impliquer plus largement dans la contractualisation des études qui nous sont confiées, j'ai de plus accepté les fonctions de Responsable Opérationnel de l'axe « Formulation » du tremplin Carnot I2C. Au quotidien, ce poste consiste à accompagner les chercheurs de SMS mais aussi des collègues polyméristes (UMR 6270 PBS) dans la contractualisation avec l'industrie (gestion des contrats, chiffrage, etc.).

Ce poste présente l'avantage de me mettre en relation avec de nombreux industriels pour de futures études. Je réalise ainsi les différentes étapes de la contractualisation industrielle (devis, fiche de coûts, mise en place du contrat, conduite des études et *reporting*).

5. Activités IGR

Depuis 2011, je suis Ingénieur de Recherche au sein du laboratoire SMS EA 3233. Tout d'abord contractuel en 2011-2012, puis Stagiaire-Titulaire à partir d'octobre 2012. Ce poste émerge en BAP B, section E : Ingénieur en Sciences des matériaux, spécialité : caractérisation des matériaux organiques.

En plus d'une activité scientifique soutenue (*cf* partie 6), ce poste implique la responsabilité du parc d'analyse thermique (DSC Netzsch 204 F1 et 214 Polyma, DSC-miscoscopie Mettler-Toledo, TGA-DSC couplée MS modèle Netzsch STA 449C, Calorimètre Setaram C80), du diffractomètre de Rayons X sur poudre Bruker type D5005 (avec platine chauffante TTK450 Anton Paar), du Microscope Electronique à Balayage JEOL JCM 5000 Neoscope, du spectromètre FT-IR Bruker Alpha, du parc de broyeurs du laboratoire (Fritsch P0, P4 et P7 ; Retsch MM400), du mini Spray-Dryer Büchi modèle B290 et enfin des prototypes de Fusion de Zone du laboratoire.

Les fonctions de ce poste comprennent :

- La caractérisation physico-chimique (thermique et structurale) des matériaux organiques utilisés au laboratoire et la caractérisation des équilibres hétérogènes entre phases liquides et solides.
- L'entretien de l'appareillage, la maintenance, l'établissement de diagnostic en cas de dysfonctionnement et la mise en œuvre des moyens de réparation.
- La formation et la prévention des risques pour les utilisateurs des appareils en libre fonction (DSC 214 Polyma, FT-IR, broyeurs).
- La réalisation d'une collaboration industrielle soutenue, notamment par la réalisation d'études pour divers partenaires privés.
- La prospection auprès des fournisseurs en vue d'acquisition de nouveaux équipements, et le développement de techniques de caractérisation et purification innovantes, comme la Fusion de Zone appliquée aux matériaux organiques.
- La diffusion et la valorisation des résultats sous forme de rapports techniques, publications, ou communications internationales.

6. Activités Scientifiques

Mon activité scientifique s'effectue au sein de l'EA 3233 SMS (Sciences et Méthodes Séparatives) de l'Université de Rouen-Normandie dont le Pr. Gérard Coquerel est directeur, et plus précisément dans l'équipe cristallogénèse du laboratoire.

6.1. Bilan de la production scientifique

Le détail de mes activités de recherche fait l'objet du chapitre 2. Ci-dessous sont présentés quelques indicateurs de la production scientifique de 2007 à 2019 (soit du début de la thèse à aujourd'hui).

Tableau 4 : Bilan chiffré de la production scientifique depuis 2008

Période	Publications/ Brevets	Communications Orales*	Communication par voie d'affiche
Depuis 2018	12	4	3
2015-2017	13	5	11
2011-2014	7	7	11
2008-2011 (thèse)	2	3	5

*dont 7 en tant qu'orateur.

6.2. Activités d'encadrement

Depuis ma nomination, j'ai pu encadrer de nombreux stagiaires, accompagner au quotidien plusieurs étudiants en thèse et ainsi co-encadrer une thèse à 50%.

Co-encadrement de thèse (50%)

Dr Bienvenu ATAWA (thèse initiée en octobre 2015, soutenue le 6 décembre 2018)

Sujet : *Impact of chirality on aging and molecular mobility of amorphous organic compounds*

Financement : thèse régionale (Haute-Normandie puis Normandie)

Direction de thèse : Pr. Allisson SAITER (50%), laboratoire GPM équipe EIRCAP.

Sans être officiellement co-encadrant auprès de l'école doctorale, j'ai pu être impliqué (et donc accompagner et aider au quotidien) dans les thèses suivantes :

Dr Benjamin SCHAMME (thèse initiée en octobre 2013, soutenue le 2 décembre 2016)

Sujet : *Molecular Mobility, Crystallization Mechanisms and Physical Stability of Amorphous Pharmaceutical Compounds: Impact of Preparation Pathways*

Financement : thèse régionale (Haute-Normandie puis Normandie)

Direction de thèse : Dr. Valérie Dupray et Dr. Laurent Delbreilh.

Dr Antoine BUREL (thèse initiée en octobre 2014, soutenue le 20 octobre 2017)

Sujet : *Discrimination in the solid state during crystallization: application to Phenanthrene ultrapurification*

Financement : thèse régionale (Haute-Normandie puis Normandie)

Direction de thèse : Pr. Gérard Coquerel, co-encadrement : Dr. Severine Tisse et Dr. Yohann Cartigny.

Ce qui justifie pleinement mon nom dans les publications avec ces étudiants

Encadrements de stages

Ces encadrements concernent principalement des étudiants ayant suivi le cursus depuis la L3 chimie vers le Master 2 Recherche Physique des Matériaux (aujourd'hui disparu) ou Master 2 Chimie parcours Cristallisation.

Niveau Master 2

- 2019** Mélody Briard, M2 Chimie parcours Cristallisation (6 mois) « *Optimisation des procédés de cristallisation de l'hématoxyline* »
- 2018** Maxime Charpentier, M2 Chimie parcours Cristallisation (6 mois) « *Polymorphism of a pharmaceutical compound: Radiprodil* »
- 2013** Antoine Burel, cycle ingénieur INSA, (4 mois) : « *Ultrapurification du phenanthrene par Fusion de Zone* »
- 2012** Michael Byad, M2 Sciences des Matériaux (6 mois) : « *Ultrapurification de cristaux moléculaires organiques par Fusion de Zone* »

Niveau Master 1

- 2018** Alice Labarre, M1 Chimie (1 mois) : « *Recherches sur le sucrose octasulfate de potassium* ».
- 2017** Manon Poupard, M1 Chimie (2 mois) : « *Etude de la déshydratation du sel de sodium dihydraté de l'ibuprofène.* »
- 2015** James Cooper, M1 Chimie (2 mois) : « *Development of a co-sublimation apparatus to access to pure Organic LED molecules* »

Niveau Licence 3

- 2018** Sigrid Lacaille, L3 Chimie (2 mois) : « *Etablissement du paysage polymorphique du sucrose octasulfate de potassium* »
- 2018** Dania Mellah, L3 Matériaux (2 mois) : « *Etude des formes solides d'un principe actif pharmaceutique (le stiripentol) et recherche de formes non-centrosymétriques* »
- 2017** Fanny Flechelle, L3 Chimie (2 mois) : « *Etude de la cristallisation d'un composé à vocation pharmaceutique* »
- 2014** Audrey Donne, L3 Chimie (2 mois) : « *Optimisation d'un processus de salification de la molécule ABSD par la L-lysine* »
- 2013** Augustin Nourrichard, L3 Chimie (2 mois) : « *Broyage haute énergie et étude de composés à vocation pharmaceutique* »
- 2010** Nathan Lenglet, L3 Chimie (3 mois) : « *Etude des paramètres de formation de phases cristallines du S12911* »

6.3 Comités scientifiques, comités de lecture et organisation de congrès

Comités scientifiques

Depuis 2015, je fais partie du comité scientifique du congrès BIWIC (*International Workshop on Industrial Crystallization*).

Organisation de congrès scientifiques

- 2012 : Membre du comité d'organisation du congrès JEEP 2012 (*38th conference of Phase Equilibria*) (Mars 2012, Rouen, France)
- 2014 : Membre du comité d'organisation du congrès BIWIC 21 (Septembre 2014, Rouen, France)

2016 : Membre du comité d'organisation du congrès CRISTAL 8 (Mai 2016, Rouen, France)
2018 : Membre du comité d'organisation (*Chair* du congrès) du congrès BIWIC 25 (Septembre 2018, Rouen, France)

Editeur invité

2015 : Co-éditeur invité (avec le Pr. Coquerel et le Dr. Yohann Cartigny) dans la revue *Chemical Engineering and Technology* : Juin 2015, volume 38, issue 6, Wiley.
2019 : Co-éditeur invité (avec le Dr. Yohann Cartigny) dans la revue *Chemical Engineering and Technology* pour la *special issue* du congrès BIWIC 2018 : 2019 , Wiley (à paraître).

Reviewing

Depuis 2013, j'ai été *referee* pour les revues suivantes : *Crystal Growth and Design*, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, *Chemical Engineering and Technology*, *Journal of Chemical Engineering data*, *Organic Process Research and Development*, *New Journal of Chemistry*, *European Physical Journal Special Topics*, *Journal of Crystal Growth* et *Journal of CO₂ utilization* (au total 12 articles *reviewés* jusqu'à ce jour).

7. Partenariats et financements

7.1. Partenariats académiques

Depuis le début de ma thèse, j'ai eu l'opportunité de travailler avec de nombreux collègues à travers le monde et ainsi d'élargir le champ des thématiques du laboratoire en y apportant leurs expertises. Ci-dessous sont recensées les différents partenariats académiques effectués au cours de ces années :

- Université Martin Luther Halle-Wittenberg, Thermal Process Engineering, Halle, Allemagne (équipe du Pr. Joachim Ulrich). Nous avons développé une collaboration de longue durée avec ce laboratoire sur la thématique de croissance de *whiskers* creux (*cf* publication P29, liste des travaux). J'ai eu notamment l'occasion de travailler deux mois dans ce laboratoire au cours de ma thèse européenne, en bénéficiant de financements PROCOPE (Partenariats Hubert Curien, 2007-2008, 2009-2010 et 2012).
- Université Friedrich-Alexander Erlangen-Nürnberg, TVT, Erlangen-Nuremberg, Allemagne (équipe du Pr. Axel König). Son équipe a notamment développé un prototype de fusion de zone appliquée aux matériaux à bas points de fusion et liquides ioniques. Nous avons collaboré sur cette thématique afin de dupliquer cette technique au sein du laboratoire SMS pour l'appliquer aux matériaux organiques (*cf* publication P27, liste des travaux).
- Université de Paris Descartes (V), Faculté de Pharmacie, Paris, France (équipe du Pr. René Céolin). Cette équipe qui était très impliquée dans la communauté des équilibres hétérogènes a notamment collaboré avec nous sur la thématique des inclusions fluides dans les cristaux organiques (*cf* publication P31, liste des travaux).
- Université de Namur, Département de Chimie, Namur, Belgique (équipe du Pr. Johan Wouters). Cette équipe, spécialisée dans la cristallographie, a collaboré avec nous sur les produits antiépileptiques de la société UCB (dérivés piracetam), travaux ayant mené à publication (*cf* publication P6, liste des travaux).

- Laboratoire GPM, UMR CNRS 6634, équipe EIRCAP (anciennement laboratoire AMME-LECAP, équipe du Pr. Eric Dargent), Université de Rouen, Saint-Etienne-du-Rouvray (76), France. J'entretiens toujours une collaboration active avec ces collègues spécialisés dans la physique des matériaux amorphes et qui ont travaillé conjointement avec nous sur plusieurs projets région/FEDER et notamment les thèses de Benjamin Schammé et Bienvenu Atawa (cf publications P4, 8, 10, 12, 13, 16, 18, liste des travaux).
- Unité des Matériaux Et Transformations (UMET), UMR CNRS 8207, Matériaux Moléculaires et Thérapeutiques (équipe du Pr. Hedoux), Lille, France. J'ai initié ma collaboration avec ces collègues lillois au cours du montage puis de la réalisation de l'ANR Mi-Pha-Sol (*Microstructures of Pharmaceutical Solids*) de 2012 à 2016. Nous avons poursuivi cette collaboration sur les travaux amorphe-cristal via les thèses communes avec l'EIRCAP (cf publication P4, liste des travaux) et avons co-déposé un *preproposal* pour l'appel à projets générique ANR 2019 sur cette thématique (projet CARMAS).
- Institut NEEL CNRS/UGA UPR2940 (Dr. Pierre Bordet et Dr. Pauline Martinetto) et Institut Laue-Langevin (Dr. Juan Rodríguez-Carvajal), Grenoble, France. Nous avons pu collaborer avec ces équipes sur l'ANR Mi-Pha-Sol, en explorant la microstructure des matériaux pharmaceutiques par diffraction des rayons X sur poudre et analyse des fonctions de distribution de paires (PDF).

7.2. Partenariats industriels

Depuis sa création, le laboratoire SMS est fortement impliqué dans la recherche appliquée, et j'ai depuis 2007 réalisé de nombreux contrats pour des industriels (+ de 40 en dix ans). Aujourd'hui, étant référent du laboratoire auprès du Tremplin Carnot I2C, je suis devenu le responsable des études industrielles au sein du laboratoire. Ci-dessous est présentée une liste (non exhaustive) de travaux réalisés en collaboration avec des partenaires industriels.

-**MERCK KGaA**, Darmstad, Allemagne. (2014)

Étude de faisabilité de fusion de zone et co-sublimation de molécules OLED (*Conduite de l'étude et rédaction du rapport*)

-**ORIL INDUSTRIE**, Bolbec (76), France. (2007-2017)

Étude de l'état solide de nombreuses molécules produites par cette société, citons notamment le terutroban sel de sodium ou l'agomélatine (*Conduite de l'étude et rédaction du rapport*)

-**PHARMASYNTHÈSE-INABATA**, Lisses (92). France. (2015)

Étude du polymorphisme et de la cristallisation du nitrate de sertaconazole (*Conduite de l'étude et rédaction du rapport*)

-**PCAS/SEQENS**, Limay (78), PCAS-Expansia, Aramon (30), PCAS-VLG Chem, Villeneuve la Garenne (92), France. (2010-2018)

Étude de l'état solide de nombreuses molécules, citons notamment le baclofène (racémique et énantiopur) ou l'estétrol (*Conduite de l'étude et rédaction du rapport*)

- UCB PHARMA**, Braine-l'Alleud, Belgique. (2007-2018)
Étude de l'état solide d'antiépileptiques de nouvelle génération (brivaracetam) et pédiatriques (radiprodil) *(Conduite de l'étude et rédaction du rapport. Une publication devrait être conjointement rédigée sur l'étude du radiprodil)*
- GALDERMA**, Alby-sur-Chéran (74), France. (2007-2017)
Prestations de mesure (DRX, MEB, DSC) sur des actifs dermatologiques (calcitriol, benzoyl peroxide, etc.) *(Réalisation des mesures et rédaction du rapport)*
- ZACH SYSTEM** (groupe Zambon), Avrillé (49), France. (2013-2018)
Étude de l'état solide de molécules en développement (ABI701, AM275). *(Conduite de l'étude et rédaction du rapport)*
- PPRS**, Rouffach (68), France. (2016)
Étude de l'état solide des molécules MIN-117 et MIN-101. *(Conduite de l'étude et rédaction du rapport)*
- QUANTUM GENOMICS**, Paris (75), France. Laboratoire Pharmaceutique
Étude de l'état solide et des procédés de cristallisation de l' amino butane sulfonate disulfure. *(Conduite de l'étude et rédaction du rapport; deux demandes de brevets ont été déposées)*
- BIO-PROJET**, Saint Grégoire (35), France.
Étude de l'état solide et des procédés de cristallisation de principes actifs dédiés. *(Conduite de l'étude et rédaction du rapport)*
- DRT**, Dax (40), France. (2013)
Cristallisation à basse température du menthane nitrile. *(Conduite de l'étude et rédaction du rapport)*
- SCRD**, Le Havre (76), France. (2018)
Etude de l'état solide et de la cristallisation de l'hématoxyline. *(Conduite de l'étude et rédaction du rapport). Extension de l'étude en 2019*
- URGO R&D**, Chenôve (21), France. (2018)
Etablissement du paysage polymorphique du sucrose octasulfate de potassium *(Co-conduite de l'étude et participation à la rédaction du rapport)*
- FAMAR**, Orléans (45) France. (2018)
Comparaison de deux lots de paracétamol provenant de fournisseurs différents. *(Conduite de l'étude et rédaction du rapport)*

7.3. Recherche de financements

En plus de cette activité industrielle soutenue, j'ai participé personnellement à de nombreuses recherches de financement et appels à projets pour le laboratoire SMS. La liste de ces recherches de financement est compilée ci-dessous :

2007-2012 : Co-rédaction de la demande de financement partenarial Franco-Allemand **PROCOPE** (Partenariat Hubert Curien) sur le projet de formation de *Whiskers* (cristaux creux) pour en faire des containers : *Phase Transition: from Solvates to Hollow needle crystals*

- ⇒ Obtention du financement 2007-2008 (équivalent au déplacement de 10 chercheurs d'une même équipe sur une semaine complète)
- ⇒ Obtention du financement 2009-2010 (équivalent au déplacement de 10 chercheurs d'une même équipe sur une semaine complète)
- ⇒ Validation de la demande d'extension sur une année (2012) (équivalent au déplacement de 5 chercheurs d'une même équipe sur une semaine complète)

2012 : Co-rédaction et montage financier du dossier de financement ANR Blanc Simi 8 (Chimie) du projet : **Mi-Pha-Sol** (*Microstructures of Pharmaceutical Solids*) en collaboration avec l'UMET Lille, L'ILL Grenoble et l'Institut Néel (Grenoble)

- ⇒ Obtention du financement du projet sur la période 2012-2016 (coût total 607 k€)
- ⇒ Pour la partie Rouennaise, obtention du financement d'un post-doctorant sur un an + 15 k€ de fonctionnement et 35 k€ d'investissement (partie de financement d'un DVS vacuum).

2012 : Co-rédaction de la demande de financement d'un projet MRCT réseau CNRS **Cristech** : Prototype n°3 d'appareil de Fusion de Zone appliqué aux matériaux organiques.

- ⇒ Obtention du financement du projet (20 k€) et montage du prototype à fusion de zone

2012 : Co-rédaction du dossier de financement régional (auprès de la région Haute-Normandie) **OANOA** : Optimisation de l'Accès aux Nanomatériaux Organiques par Atomisation.

- ⇒ Obtention d'une bourse de thèse (Grace Baaklini)

2013 : Co-rédaction du dossier de financement régional (auprès de la région Haute-Normandie) dans le cadre d'un projet de recherche commun déposé par les laboratoires SMS et AMME-LECAP : **AC/DC** : *From Amorphous to Crystals / Defective Crystals*.

- ⇒ Obtention de deux bourses de thèse (Quentin Viel et Benjamin Schammé)
- ⇒ Obtention de financement (100 k€ pour l'achat d'une DSC ultra-rapide : FSC)

2014 : Co-rédaction du dossier de financement régional (auprès de la région Haute-Normandie) **CADI** : acquisition d'un calorimètre de réaction type C80 Setaram.

- ⇒ Obtention de financement (60 k€ pour l'achat du calorimètre)

Co-rédaction du dossier de financement régional (auprès de la région Haute-Normandie) **ZORO** : *ZOne Refining of Organics*

- ⇒ Obtention d'une bourse de thèse (Antoine Burel)

2014-2016 : Co-rédaction de la demande de financement partenarial Franco-Corée **STAR** (Partenariat Hubert Curien) sur le projet de déracémisation en continu : *Deracemization of chiral isomers using non-isothermal Taylor vortex*.

Ces différents projets n'ont pas été retenus pour financement.

- 2015 : Co-rédaction du dossier de financement régional (auprès de la région Haute-Normandie) et FEDER dans le cadre d'un projet de recherche commun déposé par les laboratoires SMS, AMME-LECAP, PBS équipe MPBM et ESITPA : **MaChi** : Matériaux et Chiralité.
- ⇒ Obtention de deux bourses de thèse (Bienvenu Atawa et Nagihan Varol)
 - ⇒ Obtention du financement d'un post-doctorant pour une année (Dr. Simon Clevers)
 - ⇒ Obtention de financement (achat de spectromètre BDS haute fréquence pour le laboratoire AMME-LECAP : 350 k€)
- 2018 : : Co-rédaction du dossier de financement ANR (soutien à la recherche AAP CARNOT) via le tremplin **Carnot I2C** : Cristallisation en Continu par technologie Taylor-Couette.
- ⇒ Obtention du financement d'un post-doctorant pour une année (Dr. François-Xavier Gendron)
- 2018 : Co-rédaction et montage financier du *preposal* ANR (AAP Générique CE30 : Physique de la matière condensée et de la matière diluée): **CARMAS** (*Chirality, AmoRphization Mechanisms and Amorphous Solid States: application to pharmaceuticals*) en collaboration avec l'UMET Lille, L'ILL Grenoble et le GPM Rouen (équipe EIRCAP).
- ⇒ Pour la partie SMS, demande du financement d'un post-doctorant sur un an + 10 k€ d'investissement et 40 k€ de fonctionnement
- Ce projet s'inscrit dans mes thèmes de recherche actuel et dans le projet de recherche présenté dans ce manuscrit (voir chapitre 3), à la suite de la thèse de Bienvenu Atawa.

8. Liste des travaux

8.1. Publications dans des revues internationales de rang A

- P1 M. Schindler, **N. Couvrat**, Y. Cartigny, C. Brandel, G. Coquerel, "Synthesis and Characterization of sodium dithionate and its dihydrate", *Chemical Engineering and Technology*, **2019**, accepted, DOI: <https://doi.org/10.1002/ceat.201800705>.
- P2 F. Sellami, O. Kebiche-Senhadji, S. Marais, **N. Couvrat**, K. Fatyeyeva, "Polymer inclusion membranes based on CTA/PBAT blend containing Aliquat 336 as extractant for removal of Cr(VI): Efficiency, stability and selectivity", *React. Function. Polym.*, **2019**, 139, 120-132.
- P3 L. Yuan, E. Horosanskaia, F. Engelhardt, F. T. Edelmann, **N. Couvrat**, Y. Cartigny, G. Coquerel, A. Seidel-Morgenstern, H. Lorenz, "Solvate formation of bisdemethoxycurcumin: Crystal structure analyses and stability investigations", *Crystal Growth and Design*, **2019**, 19(2), 854–867.
- P4 B. Atawa, **N. Couvrat**, F. Affouard, N.T. Correia, G. Coquerel, E. Dargent, A. Saiter, "Molecular Mobility of Amorphous N-Acetyl- α -Methylbenzylamine and Debye Relaxation evidenced by Dielectric Relaxation Spectroscopy and Molecular Dynamic Simulations", *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2019**, 21, 702-707.
- P5 N. Bouazizi, J. Vieillard, R. Bargougui, **N. Couvrat**, O. Thoumire, S. Morin, G. Ladam, N. Mofaddel, N. Brun, A. Azzouz, F. Le Derf, "Entrapment and Stability of Iron Nanoparticles within APTES Modified Graphene Oxide Sheets with Improved Catalytic Activity", *Journal of Alloys and compounds*, **2019**, 771, 1090-1102.
- P6 **N. Couvrat**, M. Sanselme, Y. Cartigny, F. De Smet, S. Rome, L. Aerts, L. Quéré, J. Wouters, G. Coquerel, "A Possible Infinite Number of Components in a Single Crystalline Phase: On the Isomorphism of Brivaracetam–Guest Molecules", *Crystal Growth & Design*, **2018**, 18(9), pp 4807-4810.
- P7 N. Bouazizi, J. Vieillard, P. Thebault, F. Desirac, T. Clamens, R. Bargougui, **N. Couvrat**, O. Thoumire, N. Brun, G. Ladam, S. Morin, N. Mofaddel, O. Lesouhaitier, A. Azzouz, F. Le Derf, "Silver Nanoparticles Embedded Copper Oxide as Efficient Core-Shell for Catalytic Reduction of 4-nitrophenol and Antibacterial Activity improvements", *Dalton Transactions*, **2018**, 47, pp 9143-9155.
- P8 B. Atawa, **N. Couvrat**, G. Coquerel, E. Dargent, A. Saiter, "Chirality impact on physical ageing: a new and original case of a small organic molecule", *Material Letters*, **2018**, 228, pp 141–144
- P9 J. Vieillard, N. Bouazizi, R. Bargougui, N. Brun, P. Fosting Nkuigwe, E. Oliviero, O. Thoumire, **N. Couvrat**, E. Djoufac Woumfo, G. Ladam, N. Mofaddel, A. Azzouz, F. Le derf, "Cocoa shell-deriving hydrochar modified through aminosilane grafting and cobalt particle dispersion as potential carbon dioxide adsorbent", *Chemical Engineering Journal*, **2018**, 342, pp 420-428.
- P10 B. Schammé, **N. Couvrat**, V. Tognetti, L. Delbreilh, V. Dupray, E. Dargent, G. Coquerel, "Investigation of Drug–Excipient Interactions in Biclortymol Amorphous Solid Dispersions", *Molecular Pharmaceutics*, **2018**, 15(3), pp 1112-1125.
- P11 **N. Couvrat**, J. Mahieux, M. Sanselme, G. Coquerel, "Limitations during the resolution of (\pm)-Epinephrine by using tartaric acid", *Chemical Engineering & Technology*, **2018**, 41(6), pp 1086-1092.

- P12 B. Atawa, **N. Couvrat**, G. Coquerel, E. Dargent, A. Saiter, "Impact of Chirality on the Glass Forming Ability and the Crystallization from the Amorphous State of 5-ethyl-5-methylhydantoin, a Chiral Poor Glass Former", *International Journal of Pharmaceutics*, **2018**, 540(1-2), pp. 11-21.
- P13 B. Schammé, X. Monnier, **N. Couvrat**, L. Delbreilh, V. Dupray, E. Dargent, G. Coquerel, "Insights on the Physical State Reached by an Active Pharmaceutical Ingredient upon High-Energy Milling", *Journal of Physical Chemistry B*, **2017**, 121, 5142–5150.
- P14 A. Burel, **N. Couvrat**, S. Tisse, Y. Cartigny, P. Cardinael, G. Coquerel, "Binary phase diagrams between Phenanthrene and two of its impurities: 9,10-dihydroanthracene and Carbazole", *European Physical Journal Special Topics*, **2017**, 226(5), pp 869-880.
- P15 **N. Couvrat**, J. Mahieux, B. Fours, Y. Cartigny, E. Schenkel, L. Aerts, L. Quéré, G. Coquerel, "Impact of sodium chloride on the expansion of a liquid-liquid miscibility gap in an API/water system. Case study of Brivaracetam", *International Journal of Pharmaceutics*, **2016**, 516 (1-2), 702-707.
- P16 B. Schammé, M. Mignot, **N. Couvrat**, V. Tognetti, L. Joubert, V. Dupray, L. Delbreilh, E. Dargent, G. Coquerel, "Molecular Relaxations in Supercooled Liquid and Glassy States of Amorphous Quinidine: Dielectric Spectroscopy and Density Functional Theory (DFT) Approaches", *Journal of Physical Chemistry B*, **2016**, 120 (30), 7579-7592.
- P17 **N. Couvrat**, D. Martins, A. Lafontaine, M. Sanselme, V. Dupray, P. Taulelle, J.M. Lerestif, M. Lynch, L. Vaysse-Ludot, G. Coquerel, "Partial Blockage of the reversible solid-solid transition of strontium succinate", *Chemical Engineering & Technology*, **2016**, 39 (7), 1224-1230.
- P18 B. Schammé, **N. Couvrat**, P. Malpeli, E. Dudognon, L. Delbreilh, V. Dupray, E. Dargent, G. Coquerel, "Transformation of an active pharmaceutical ingredient upon high-energy milling: A process-induced disorder in Biclotymol", *International Journal of Pharmaceutics*, **2016**, 499 (1-2), 67-73.
- P19 L. Yuan, S. Clevers, **N. Couvrat**, Y. Cartigny, V. Dupray, G. Coquerel, "Precise Urea/Water Eutectic Composition by Temperature-Resolved Second Harmonic Generation", *Chemical Engineering & Technology*, **2016**, 39 (7), 1326-1332.
- P20 A. Burel, S. Brugman, M. Mignot, Y. Cartigny, S. Tisse, **N. Couvrat**, P. Cardinael, G. Coquerel, "Phenanthrene purification: comparison of Zone-Melting and Co-Crystallization", *Chemical Engineering & Technology*, **2016**, 39 (7), 1317-1325.
- P21 **N. Couvrat**, Y. Cartigny, J. Linol, L. Vaysse-Ludot, P. Langlois, G. Coquerel, "Crystallization of Terutroban Sodium Salt Hydrate from the Deliquescent State", *Chemical Engineering & Technology*, **2015**, 38 (6), 999-1005.
- P22 F. Simon, S. Clevers, G. Gbabode, **N. Couvrat**, V. Agasse-Peulon, M. Sanselme, V. Dupray, G. Coquerel, "Enhanced Second Harmonic Generation from an Organic Self-Assembled Eutectic Binary Mixture: A Case Study with 3-Nitrobenzoic and 3,5-Dinitrobenzoic Acids", *Crystal Growth and Design*, **2015**, 15 (2), 946–960.

- P23 B. Schammé, **N. Couvrat**, P. Malpeli, L. Delbreilh, V. Dupray, E. Dargent, G. Coquerel, “Crystallization kinetics and molecular mobility of an amorphous active pharmaceutical ingredient: a case study with Biclodyl”, *International Journal of Pharmaceutics*, **2015**, 490 (1-2), 248-257.
- P24 C. Brandel, Y. Cartigny, **N. Couvrat**, M.E. Eusebio, J. Canotilho, S. Petit, G. Coquerel, “Mechanisms of Reversible Phase Transitions in Molecular Crystals: Case of Ciclopirox”, *Chemistry of Materials*, **2015**, 27 (18), 6360-6373.
- P25 C. Neurohr, M. Marchivie, S. Lecomte, Y. Cartigny, **N. Couvrat**, M. Sanselme, P. Subra, “Naproxen-Nicotinamide Cocrystals: Racemic and Conglomerate Structures Generated by CO₂ Antisolvent Crystallization”, *Crystal Growth and Design*, **2015**, 15(9), 4616-4626.
- P26 M. Mignot, A. Tchaplal, O. Mercier, **N. Couvrat**, S. Tisse, P. Cardinael, “High-density octadecyl chemically bonded core-shell silica phases for high-performance liquid chromatography: comparison of microwave-assisted and classical synthetic routes, structural characterization and chromatographic evaluation”, *Chromatographia*, **2014**, 77 (23-24), 1577-1588.
- P27 **N. Couvrat**, A. Burel, S. Tisse, Y. Cartigny, G. Coquerel, “Combining zone melting and preparative chromatography to purify Phenanthrene”, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **2013**, 112 (1), 293-300.
- P28 A. Waldschmidt, V. Dupray, B. Berton, **N. Couvrat**, S. Petit, G. Coquerel, “Incidence of crystal growth conditions on the formation of macroscopic liquid inclusions in Ciclopirox crystals”, *Journal of Crystal Growth*, **2012**, 342(1), 72-79.
- P29 S.S. Dette, M. Sanselme, T. Stelzer, L. Renou, M.J. Jones, **N. Couvrat**, G. Coquerel, J. Ulrich, “Structural investigation on sodium 2-keto-L-gulonate-monohydrate”, *Journal of Molecular Structure*, **2012**, 1020, 121-126.
- P30 A. Waldschmidt, **N. Couvrat**, B. Berton, V. Dupray, S. Morin, S. Petit, G. Coquerel, “Impact of gas composition in the mother liquor on the formation of macroscopic inclusions and crystal growth rates. Case study with Ciclopirox crystals”, *Crystal Growth and Design*, **2011**, 11(6), 2463-2470.
- P31 A. Waldschmidt, I. Rietveld, **N. Couvrat**, M. Sanselme, B. Berton, B. Nicolai, N. Mahé, S. Petit, R. Céolin, G. Coquerel, “About aged heterogeneous liquid inclusions inside organic crystals in relation to crystal formation, structure and morphology”, *Crystal Growth and Design*, **2011**, 11(6), 2580-2587.
- P32 **N. Couvrat**, A-S. Blier, B. Berton, Y. Cartigny, V. Dupray, G. Coquerel, “Characterization of defects inside single crystals of Ciclopirox”, *Crystal Growth and Design*, **2009**, 9(6), 2719-2724.

8.2. Brevets (internationaux) :

- B1 Depositant: QUANTUM GENOMICS. Inventors: F. Balavoine, J-M. Schneider, G. Coquerel, **N. Couvrat**, “New crystalline phase of (3S,3S') 4,4'-disulfanediybis(3-aminobutane 1-sulfonic acid) with L-lysine”. International patent application WO/2014/064077 filed on 22/10/2013 under priority filed on 22/10/2012.

- B2 Deposant: QUANTUM GENOMICS. Inventors: F. Balavoine, J. Madec, J-M. Schneider, G. Coquerel, **N. Couvrat**, Y. Cartigny, M-N. Petit, "Method for the preparation of (3S, 3S') 4, 4'-disulfanediybis(3-aminobutane 1-sulfonic acid)". International patent application WO2012/045849 filed on 07/10/2011 under priority filed on 07/10/2010.

8.3. Publications soumises à comité de lecture mais non indexées dans Web of Science

- P1* F. Simon, J. Mahieux, S. Clevers, **N. Couvrat**, V. Dupray, G. Coquerel, "Second harmonic generation: applications in phase diagram investigations", in the XXXIX JEEP – 39th Edition of the Joint European Days on Equilibrium Between Phase, edited by N. David, J.-N. Jaubert, R. Privat, published online by MATEC Web of Conference on 1st July **2013** (<http://www.matec-conferences.org/>), DOI: <http://dx.doi.org/10.1051/matecconf/20130301011>.
- P2* S. Delage, **N. Couvrat**, M.Sanselme, Y. Cartigny G. Coquerel, "Stability of solid phases in the dexamethasone acetate/water system", in the XXXIX JEEP – 39th Edition of the Joint European Days on Equilibrium Between Phase, edited by N. David, J.-N. Jaubert, R. Privat, published online by MATEC Web of Conference on 1st July **2013** (<http://www.matec-conferences.org/>), DOI: <http://dx.doi.org/10.1051/matecconf/20130301036>.
- P3* A. Burel, **N. Couvrat**, S. Tisse, Y. Cartigny and G. Coquerel, "Re-investigation of the binary system Phenanthrene/Anthracene", in the XXXIX JEEP – 39th Edition of the Joint European Days on Equilibrium Between Phase, edited by N. David, J.-N. Jaubert, R. Privat, published online by MATEC Web of Conference on 1st July **2013** (<http://www.matec-conferences.org/>), DOI: <http://dx.doi.org/10.1051/matecconf/20130301035>.
- P4* **N. Couvrat**, Y. Cartigny, S. Tisse, M-N. Petit, G. Coquerel, "Binary phase diagram between Phenanthrene and its main impurity: dibenzothiophene", in the XXXVII JEEP – 37th Conference on Phase Equilibria proceedings, 00006, **2011**, edited by M. Ferriol, M. Cochez, M. Aillerie, published by EDP Sciences (www.jeep-proceedings.org), DOI: 10.1051/jeep/201100006.
- P5* **N. Couvrat**, Y. Cartigny, G. Coquerel, "Influence of solid vapour equilibria on the stability of organic solids", in the XXXV JEEP – 35th Conference on Phase Equilibria proceedings, 00012, **2009**, edited by M. Lomello, S. Beauquis, C. Durand, Ph. Galez, published by EDP Sciences (www.jeep-proceedings.org), DOI: 10.1051/jeep/200900012.

8.4. Communications orales (le premier nom désigne l'orateur)

- C01 « Intérêt de l'analyse thermique pour l'industrie pharmaceutique », **N. Couvrat**, G. Coquerel, Conférence invitée (cours d'analyse thermique), JCAT 50 (Journées de Calorimétrie et d'Analyse Thermique), **2019**, St Valéry-en-Caux (France).
- C02 « Radiprodil, an unusual polymorphism landscape », **N. Couvrat**, C. Rougeot, M. Palacio, Journées internes UCB, **2018**, Braine L'Alleud (Belgique).
- C03 « Solvates and Heterosolvates Identification and Characterization of Their Thermal Behavior by Means of TGA-DSC-MS » G. Coquerel, **N. Couvrat**, Plenary lecture, SKT 2018 (7th Coupling Days on Hyphenated Techniques "Thermal Analysis to Evolved Gas Analysis"), **2018**, Selb (Allemagne).

- C04 « Chirality impact on molecular mobility of chiral amorphous compounds: An original case study» B. Atawa, **N. Couvrat**, G. Coquerel, E. Dargent, F. Affouard, N. T. Correia, A. Saiter; BDS2018 (10th Cobference on Broadband Dielectric Spectroscopy and is applications), **2018**, Bruxelles (Belgique).
- C05 « État vitreux d'une molécule chirale étudiée par FSC: la 5-éthyl-5méthylhydantoïne » B. Atawa, **N. Couvrat**, G. Coquerel, A. Saiter ; JCAT 48 (Journées de Calorimétrie et d'Analyse Thermique), **2017**, Rueil-Malmaison (France).
- C06 « Transformation d'un principe actif sous broyage haute-énergie : cas du Biclodym », B. Schamme, **N. Couvrat**, P. Malpeli, E. Dudognon, L. Delbreilh, V. Dupray, E. Dargent, G. Coquerel ; CRISTAL 8 (Cristallisation et précipitation industrielles), **2016**, Rouen (France).
- C07 « Purification du phénanthrène par co-cristallisation », A. Burel, S. J. T. Brugman, Y. Cartigny, **N. Couvrat**, S. Tisse, P. Cardinael, G. Coquerel ; CRISTAL 8 (Cristallisation et précipitation industrielles), **2016**, Rouen (France).
- C08 «Phenanthrene purification: comparison between Zone Melting and Co-Crystallization», A. Burel, S. J. T. Brugman, M. Mignot, V. Peulon-Agasse, **N. Couvrat**, Y. Cartigny, S. Tisse, P. Cardinael, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°42, **2016**, Paris (France).
- C09 «Partial Blockage of the reversible solid-solid transition of strontium succinate», **N. Couvrat**, M. Sanselme, V. Dupray, P. Taulelle, J.M. Lerestif, M. Lynch, L. Vaysse-Ludot, G. Coquerel; BIWIC (Bremen International Workshop for Industrial Crystallization) **2015**, Daejeon (Corée du Sud).
- C010 «Thermal and physical stability of Amorphous Biclodym», B. Schammé, L. Delbreilh, **N. Couvrat**, V. Dupray, G. Coquerel; CMD25 (Condensed Matter), **2014**, Paris (France).
- C011 «A new Zone Melting prototype to purify Phenanthrene», A. Burel, **N. Couvrat**, S. Tisse, Y. Cartigny, G. Coquerel ; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°40, **2014**, Lyon (France).
- C012 «Second Harmonic Generation efficiency in binary eutectic mixtures», F. Simon, S. Clevers, **N. Couvrat**, V. Dupray, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°39, **2013**, Nancy (France).
- C013 «About the formation of liquid inclusions inside organic crystals: How vacuoles give indirect proofs of different crystal growth episodes», **N. Couvrat**, G. Coquerel; ACTS (Asian Crystallization Technology Symposium) n°1, **2012**, Seoul (Corée du Sud).
- C014 «Co-crystals and other crystalline molecular complexes: a journey through the solid state chemistry of Brivaracetam», L. Quéré, S. Rome, F. De Smet, S. Le Meur, L. Aerts, J. Wouters, **N. Couvrat**, G. Coquerel; Conférence plénière à CGOM (Crystal Growth of Organic Materials) 10, **2012**, Limerick (Irlande).
- C015 «Second Harmonic Generation in centrosymmetric 3,5-dinitrobenzoic acid crystals», F. Simon, S. Clevers, V. Agasse-Peulon, F. Taulelle, M. Sanselme, **N. Couvrat**, Y. Cartigny, V. Dupray, G. Coquerel; CGOM (Crystal Growth of Organic Materials) 10, **2012**, Limerick (Irlande).

- C016 «Engineering of Crystalline Containers by Structure Reorganization», T. Stelzer, S.S Dette, M. Sanselme, L. Renou, M.J. Jones, **N. Couvrat**, G. Coquerel, J. Ulrich; Gordon Conference: Crystal Engineering, **2012**, Waterville Valley (USA).
- C017 «Development of a Zone Melting prototype applied to organic compounds», **N. Couvrat**, S. Tisse, Y. Cartigny, M.N. Petit, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°37, **2011**, St Avold (France).
- C018 «Liquid inclusions inside organic crystals», **N. Couvrat**, A. Waldschmidt, V Dupray, B. Berton, S. Petit, B. Nicolai, N. Mahé, R. Ceolin, G.Coquerel; CGOM (Crystal Growth of Organic Materials) 9, **2010**, Singapour.
- C019 « Influence of solid vapour equilibria on the stability of organic solids », **N. Couvrat**, Y.Cartigny, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°35, **2009**, Annecy (France).

8.5. Communications par affiche

- CP1 « Comportement thermiques des composés organiques chiraux depuis l'état amorphe : bénéfices des analyses DSC et FSC », B. Atawa, Q. Viel, **N. Couvrat**, E. Dargent, G. Coquerel, A. Saiter, JCAT 50 (Journées de Calorimétrie et d'Analyse Thermique), **2019**, St Valéry-en-Caux (France).
- CP2 « Molecular Mobility of chiral molecular compounds by Broadband Dielectric Spectroscopy», B. Atawa, **N. Couvrat**, G. Coquerel, N.T. Correia, F. Affouard, E. Dargent, A. Saiter, BDS2018 (10th Conference on Broadband Dielectric Spectroscopy and its applications), **2018**, Brussels (Belgique).
- CP3 « Impact of Chirality on the Glass Forming Ability and the crystallization from the amorphous state of 5-ethyl-5methylhydantoin, a chiral poor glass former», B. Atawa, **N. Couvrat**, G. Coquerel, E. Dargent, A. Saiter, PNCS-ESG 2018 (15th International Conference on the Physics of Non-Crystalline solids & 14th European Society of Glass Conference), **2018**, St Malo (France).
- CP4 « Purification of polycyclic aromatic hydrocarbons by co-crystallization», A. Burel, S. J. T. Brugman, **N. Couvrat**, Y. Cartigny, S. Tisse, P. Cardinael, G. Coquerel; BIWIC (Bremen Industrial Workshop for Industrial Crystallization) **2016**, Magdeburg (Allemagne).
- CP5 « Purification of Phenanthrene by Co-Crystallization», A. Burel, S. J. T. Brugman, Y.Cartigny, **N. Couvrat**, S. Tisse, P. Cardinael, G. Coquerel; 12th International Workshop of the Crystal Growth of Organic Material (CGOM) & 47th Annual British Association of Crystal Growth Conference (BACG) Joint Conference, **2016**, Leeds (Angleterre)
- CP6 « Compétition entre les équilibres stables et métastables d'une molécule chirale lors de la recristallisation depuis l'état vitreux » ; B. Atawa, **N. Couvrat**, G. Coquerel, E. Dargent, A. Saiter, CRISTAL 8 (Cristallisation et précipitation industrielles), **2016**, Rouen (France).
- CP7 « Re-Evaluation du diagramme solide/liquide du système KHCOO/H₂O », E. Lefebvre, **N. Couvrat**, M. Sanselme, Y. Cartigny, G. Coquerel ; CRISTAL 8 (Cristallisation et précipitation industrielles), **2016**, Rouen (France).

- CP8 « Blocage partiel au refroidissement d'une transition solide-solide réversible », **N. Couvrat**, M. Sanselme, V. Dupray, P. Taulelle, J-M. Lerestif, M. Lynch, L. Vaysse-Ludot, G. Coquerel ; CRISTAL 8 (Cristallisation et précipitation industrielles), **2016**, Rouen (France).
- CP9 « Competition between stable and metastable equilibria upon recrystallization from the amorphous state of a chiral molecule », B. Atawa, **N. Couvrat**, G. Coquerel, E. Dargent, A. Saiter ; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°42, **2016**, Paris (France).
- CP10 « Influence Of The Water Content On The Solid-solid Transition Of 1,3-dimethylurea », G. Baaklini, M. Schindler, Y. Cartigny, **N. Couvrat**, M. Sanselme, G. Coquerel; BIWIC (Bremen International Workshop for Industrial Crystallization) **2015**, Daejeon (Corée du Sud).
- CP11 « Urea/Water Phase Diagram Determination by Means of Temperature-Resolved Second Harmonic Generation », L. Yuan, S. Clevers, **N. Couvrat**, V. Dupray, G. Coquerel; BIWIC (Bremen International Workshop for Industrial Crystallization) **2015**, Daejeon (Corée du Sud).
- CP12 « Contribution of Phase Equilibria to Phenanthrene Ultrapurification: Comparison between Zone Melting and Co-Crystallization », A. Burel, S. Brugman, **N. Couvrat**, S. Tisse, Y. Cartigny, G. Coquerel; BIWIC (Bremen International Workshop for Industrial Crystallization) **2015**, Daejeon (Corée du Sud).
- CP13 « Partial Blockage of the reversible solid-solid transition of strontium succinate », **N. Couvrat**, M. Sanselme, P. Taulelle, J.M. Lerestif, M. Lynch, L. Vaysse-Ludot, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°41, **2015**, Coimbra (Portugal).
- CP14 « Urea/water phase diagram determination by means of temperature-resolved second harmonic generation (TR-SHG) », L. Yuan, S. Clevers, **N. Couvrat**, V. Dupray, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°41, **2015**, Coimbra (Portugal).
- CP15 « Crystallization of Hydrate(s) from the deliquescent state: On the importance of controlling APIs storage conditions », **N. Couvrat**, Y. Cartigny, J. Linol, L. Vaysse-Ludot, P. Langlois, G. Coquerel; BIWIC (Bremen Industrial Workshop for Industrial Crystallization) **2014**, Rouen (France).
- CP16 « Behavior of Bicalotymol: from high-energy milling to supercooled melt », B. Schammé, **N. Couvrat**, P. Malpeli, L. Delbreilh, V. Dupray, E. Dargent, G. Coquerel; BIWIC (Bremen Industrial Workshop for Industrial Crystallization) **2014**, Rouen (France).
- CP17 « Determination of Binary Melting Phase Diagram and ternary isotherm (Solubility curve) for a Zwitterionic Cocrystal System: The case of L-Proline and Fumaric Acid », A. Tilborg, **N. Couvrat**, M. Sanselme, Y. Cartigny, T. Leyssens, J. Wouters, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°40, **2014**, Lyon (France).
- CP18 « Phase diagram determination by means of temperature-resolved second harmonic generation (SHG) », S. Clevers, F. Simon, **N. Couvrat**, V. Dupray, G. Coquerel; JCAT (Journées de Calorimétrie et d'Analyse Thermique) n°45, **2014**, Rouen (France).
- CP19 « Stability of solid phases in the Dexamethasone Acetate/ water system », S. Delage, **N. Couvrat**, M. Sanselme, Y. Cartigny, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°39, **2013**, Nancy (France).

- CP20 « Re-investigation of the binary system Phenanthrene/ Anthracene», A. Burel, **N. Couvrat**, S. Tisse, Y. Cartigny, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°39, **2013**, Nancy (France).
- CP21 « Second Harmonic Generation efficiency in binary eutectic mixtures», F. Simon, S. Clevers, **N. Couvrat**, V. Dupray, G. Coquerel; ROSAM (Rouen Symposium on Advanced Materials) **2013**, Rouen (France).
- CP22 « Combining Zone Melting and preparative chromatography: the best route to reach ultrapure materials? », **N. Couvrat**, A. Burel, S. Tisse, Y. Cartigny, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°38, **2012**, Rouen (France).
- CP23 « On the origin of SHG activity of 3,5 dinitrobenzoic acid», F. Simon, S. Clevers, M. Sanselme, **N. Couvrat**, Y. Cartigny, V. Dupray, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°38, **2012**, Rouen (France).
- CP24 « Fluid inclusions inside organic crystals: case study of 12H», **N. Couvrat**, A. Waldschmidt, S. Petit, G. Coquerel; CGOM (Crystal Growth of Organic Materials) 10, **2012**, Limerick (Irlande).
- CP25 « Formation des whiskers creux par la méthode de la goutte », S. Delage, D. Martins, Y. Cartigny, M. Sanselme, **N. Couvrat**, G. Coquerel ; CRISTECH (CNRS) **2012**, Carry-le-Rouet (France).
- CP26 « Study of the binary systems: BF32/ n-heptane and BF32/ n-dodecane: characterization of a syntectic equilibrium», **N. Couvrat**, Y. Cartigny, S. Petit, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°36, **2010**, Montpellier (France).
- CP27 « Evolution of a miscibility gap: from a micro demixion to a monotectic invariant», **N.Couvrat**, Y. Cartigny, G. Coquerel; JEEP (Journées des Equilibres Entre Phases) n°36, **2010**, Montpellier (France).
- CP28 « Dilemma on the centro or non centro-symmetry of the 3,5dinitrobenzoic acid», **N. Couvrat**, V. Dureisseix, A. Galland, M. Sanselme, B. Berton, V. Dupray, H. Atmani, G. Coquerel; CGOM (Crystal Growth of Organic Materials) 9, **2010** (Singapour).
- CP29 « Purification of Phenanthrene by Zone Melting», **N. Couvrat**, P. Keil, J.L. Solà, A. König, Y. Cartigny, G. Coquerel; BIWIC (Bremen Industrial Workshop for Industrial Crystallization) **2010**, Halle (Allemagne).
- CP30 « Characterization of gas bubbles inside ciclopirox crystals», **N.Couvrat**, A-S. Blier, L. Renou, B. Berton, Y. Cartigny, V. Dupray, G. Coquerel; ISIC 17/ CGOM (Crystal Growth of Organic Materials) 8, **2008**, Maastricht (Hollande).

Avant-Propos

Depuis mon Master 2 Science des Matériaux (que ce soit au cours de la thèse, de mon poste de ½ ATER ou celui d'ingénieur de recherche), mon travail de recherche a été effectué à l'Université de Rouen au sein de l'équipe Cristallogénèse du laboratoire SMS EA 3233 sous la direction du Pr. Gérard Coquerel.

Les activités de recherche de cette équipe s'articulent essentiellement autour de l'étude de la cristallisation de composés organiques de faible poids moléculaire, en particuliers des molécules d'intérêt pharmaceutique, mais aussi des matériaux énergétiques, voire semi-conducteurs. Basé sur une connaissance approfondie des principes fondamentaux de la thermodynamique des équilibres hétérogènes, l'expertise principale de l'équipe réside dans l'utilisation et la détermination de diagrammes de phases permettant ainsi un contrôle rationnel des propriétés physico-chimiques (pureté chimique, polymorphisme, *etc.*) des matériaux cristallisés. Les nombreux thèmes de recherche développés au sein de l'équipe bénéficient de cette maîtrise des diagrammes de phases ce qui permet un traitement des problématiques scientifiques original et unique en Europe :

- Discrimination chirale à l'état solide par voie de cristallisation (Résolution Pasteurienne, Formation de Complexes Hôte-Invités), Cristallisation Préférentielle (les modes AS3PC et ASPRECISE ont été développés au sein de l'équipe), Déracémisation (induite par cycles en température ou par ultra-sons), Mécanismes fondamentaux du phénomène d'enrichissement préférentiel.
- Pureté structurale des matériaux pharmaceutiques : polymorphisme, solvates, hydrates, co-cristaux, amorphe, étude des mécanismes de transitions de phases et de désolvatation, stabilité de la phase amorphe, « continuum » amorphe – cristal et analyse du désordre, étude et résolution de structure cristalline.
- Croissance cristalline des matériaux organiques, préparation de monocristaux, étude des mécanismes de formation de défauts macroscopiques dans les cristaux (inclusions liquides et/ou gazeuses).
- Élaboration de prototypes expérimentaux (dispositif de génération de seconde harmonique (GSH) pour l'établissement de diagrammes de phases et la détermination de pureté structurale, dispositif de fusion de zone et de sublimation pour l'ultra-purification de composés organiques, dispositif d'analyse par diffraction des rayons X en suspension In-SituX).

Mes travaux de recherche ont évolué au fil de mes différents postes occupés au sein du laboratoire, ce qui m'a permis d'appréhender plusieurs thèmes de recherche, bien que gardant comme fil rouge le thème transverse de pureté (structurale et/ou chimique) des matériaux moléculaires.

Ainsi, au cours de ma thèse, j'ai principalement étudié la thermodynamique des équilibres hétérogènes et construit des diagrammes de phases, utilisés comme outils à la détermination de chemins de cristallisation. Ces activités en collaboration avec des industriels (UCB Pharma et Oril industrie) m'ont permis de développer des compétences à la fois théoriques et expérimentales sur le cœur de métier du laboratoire SMS. Bien qu'étant en lien direct avec mes travaux de recherche actuels (les diagrammes de phase nous servant d'outils de représentation dans les différents systèmes de matériaux moléculaires), ils ne constituent plus un thème de recherche en tant que tel désormais et seront présentés comme thème antérieur à la nomination.

Par la suite, j'ai pu participer à l'émergence d'une thématique innovante au sein du laboratoire qui donna lieu à plusieurs thèses successives (Dr. Waldschmidt 2008-2011 ; Dr. Bobo 2012-2016 ; James Cooper thèse démarrée en 2017) : la présence d'inclusions fluides au sein des cristaux moléculaires, ayant un impact direct sur la pureté chimique des matériaux.

En plus de la pureté chimique, la thématique de pureté structurale et les mécanismes de transition solide-solide ont constitué un axe de recherche important développé depuis ma nomination.

Enfin, depuis 2012, un quatrième axe de recherche liant les cristaux aux amorphes a émergé. Initié au cours de l'ANR Mi-Pha-Sol (2012-2016), les études sur l'existence possible d'un continuum entre amorphe et cristal ont amené plusieurs thèses et collaborations avec d'autres laboratoires spécialistes des amorphes (en particulier l'équipe EIRCAP du laboratoire GPM Rouen et l'UMET Lille). Depuis 2015, nous avons introduit le paramètre Chiralité (l'une des expertises mondialement reconnue du laboratoire SMS) dans l'étude des amorphes moléculaires.

Les principaux résultats de ces travaux seront développés dans la suite de ce chapitre.

Thème 1 : Les diagrammes de Phases comme outils à la détermination de chemins de cristallisation

Travaux antérieurs à la nomination

1.1. Contexte des travaux

Depuis des décennies, l'étude de l'état solide des matériaux moléculaires est devenue une priorité, en particulier dans le domaine pharmaceutique. Les standards de qualité requis pour un nouveau principe actif pharmaceutique (API) imposent de recenser et caractériser systématiquement les différentes phases solides de la molécule (polymorphes, solvates, sels le cas échéant...). Ces études sont communément appelées détermination du 'paysage' de l'état solide d'un actif pharmaceutique.

Dans ce contexte, l'étude des équilibres hétérogènes (impliquant au minimum une phase solide) apparaît comme un outil utile et efficace pour la représentation schématique des stabilités relatives de chaque phase via l'établissement des diagrammes de phases.

En thermodynamique, l'énergie totale du système est représentée par l'enthalpie libre (aussi appelée énergie libre de Gibbs), notée G . La relation liant G à l'entropie du système s'écrit alors :

$$G = H - TS \quad (1)$$

- G : Enthalpie libre de Gibbs ($\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$)

- H : Enthalpie ($\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$)

- T : Température (K)

- S : Entropie ($\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\text{K}^{-1}$)

L'équilibre est atteint pour une valeur minimale de cette enthalpie libre de Gibbs. Gibbs a de plus décrit la variance d'un système thermodynamique chimique (nombre de variables nécessaires et suffisantes pour déterminer l'équilibre du système) *via* la règle des phases de Gibbs [RICCI, 1951] :

Considérant un système composé de C constituants indépendants, avec N variables intensives (classiquement : température et pression, mais cette dernière est aussi généralement fixée à la pression atmosphérique) qui sera distribuée en φ phases. Il est alors possible de définir la variance V du système par la loi suivante :

$$V = \text{Variance} = C + N - \varphi \quad (2)$$

Par exemple, dans le cas d'un système binaire ($C=2$), à la pression constante ($N=1$), cette équation donne : $V = 3 - \varphi$.

La combinaison de ces deux règles fondamentales : minimisation de G (égalité des potentiels chimiques des différentes phases dans les domaines polyphasiques) + respect de la règle des phases, alliée à la connaissance des possibles équilibres invariants dans les différents systèmes [COQUEREL, 2000] permet l'établissement graphique de la représentation des équilibres hétérogènes, *i.e.* les diagrammes de phases.

Les travaux réalisés dans cette thématique (au cours de ma thèse principalement) ont donc porté sur des cas d'études précis (composés pharmaceutiques ou d'intérêt fondamental) afin de déterminer expérimentalement les états d'équilibre entre les différentes phases des systèmes et de rationaliser ces équilibres en proposant les diagrammes de phases associés.

Ci-dessous sont présentés deux exemples de travaux réalisés au cours de ma thèse, qui ont été publiés par la suite après accord des industries concernées et à la fin d'un délai de confidentialité imposé.

1.2. Exemple 1, équilibres solides/liquides :

Sur l'isomorphisme du composé défini : brivaracetam /molécules invitées

Lors de la caractérisation de l'état solide d'un candidat médicament, l'habilité d'une molécule cible de s'auto-assembler seule ou avec des partenaires de cristallisation dans différents empilements cristallins (polymorphes, co-cristaux, solvates...) doit être étudiée en profondeur [CAINS, 2009] [DESIRAJU,2008]. Dans la classe même des solvates, l'isomorphisme est généralement observé pour des structures en canaux et des composés appelées solvates mixtes peuvent être obtenus [TANIDA *et al*, 2018]. Néanmoins, pour accepter un échange de molécules sur le même site cristallographique sans perturber l'intégrité de la phase solide, il existe certaines limitations comme la nature et la taille de la molécule invitée, sa polarité et son encombrement stérique. De plus, l'existence de "vrais" isomorphes désolvates (*i.e.* des phases solides stables sans aucune trace de solvant) est toujours matière à débat ([STEPHENSON *et al*, 1998] [FOURS *et al*, 2015]). Un exemple inusuel est le brivaracetam (ou BRV ci-après) : (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propyl-pyrrolidin-1-yl]butanamide, voir figure 1.2.1. Il s'agit d'un composé pharmaceutique chiral efficace contre l'épilepsie et développé par la société UCB Pharma (aujourd'hui sur le marché sous le nom BRIVIACT®) [VON ROSENSTIEL, 2007]. Cette molécule possède en effet la propension peu commune de former une phase unique isomorphe avec un nombre de molécules invitées potentiellement infini.

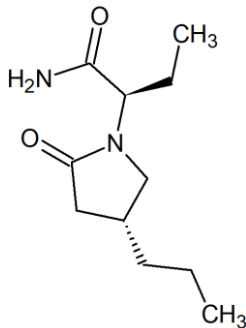


Figure 1.2.1. Formule développée du brivaracetam (BRV)

Le BRV anhydre cristallise sous sa forme thermodynamique stable (Phase 1), dans le groupe d'espace monoclinique $P2_1$ avec une température de fusion d'environ 76°C. Une recherche de solvates a révélé l'existence d'une phase isomorphe (en canaux) obtenue avec de nombreux solvants apolaires et appelée Phase 2.

Cette dernière cristallise sous forme d'aiguilles dans le groupe d'espace hexagonal $P6_1$ (figure 1.2.2). Une investigation poussée a permis de déterminer une liste non-exhaustive (mais impressionnante) de molécules invitées. Cette phase agit donc clairement comme une structure "hôte-invité" et quelle que soit la molécule insérée dans les canaux, les paramètres cristallographiques de cette Phase 2 ne sont que peu impactés [CRAM

et al, 1988]. A ce jour, la Phase 2 a été pu être isolée en combinant le BRV avec : tous les alcanes linéaires testés, l'acétate d'isopropyle, de nombreux acides gras, des esters d'acide gras, des alcools gras et cétones grasses, différentes huiles, cires et polyéthers.

De façon très inusuelle, le BRV semble capable de former la Phase 2 en s'entourant autour des alcanes linéaires depuis le méthane jusqu'à une longueur de chaîne potentiellement infinie (le plus long testé a été le pentacontane C₅₀H₁₀₂) !

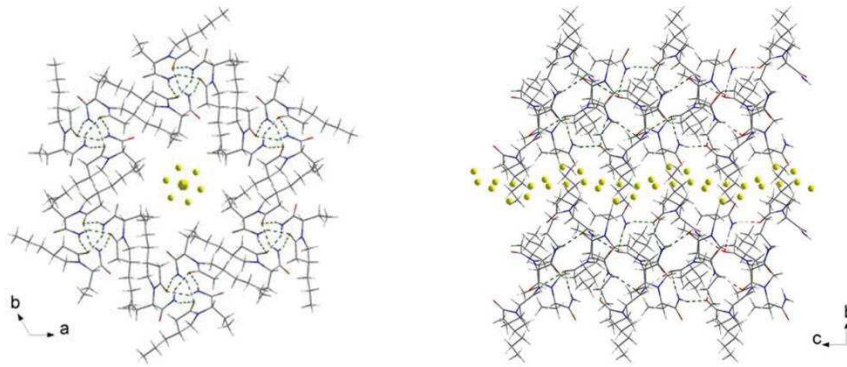


Figure 1.2.2. Projection cristallographique du BRV Phase 2 (cristallisé avec l'acétate d'isopropyle) ; à gauche : selon l'axe *c* ; à droite : selon l'axe *a* . Les sphères jaunes représentent la densité électronique résiduelle qui a été détectée au sein des canaux par diffraction des rayons X sur monocristal.

En dehors des considérations remarquables de la Phase 2 d'un point de vue structural : i) diversité des composés dont elle s'accommode, ii) caractère apériodique semblable aux composés d'inclusions d'urée et de thio-urée avec un paramètre *c* de la molécule invitée irrationnel par rapport à celui du réseau hôte [TOUDIC *et al*, 2008], cette phase présente en outre des propriétés physico-chimiques variables selon la molécule invitée présente. En effet, lorsqu'elle est cristallisée avec des solvants de bas poids moléculaires (n-pentane par exemple), la Phase 2 présente un caractère efflorescent (transformation spontanée vers la Phase 1 observée après quelques secondes en conditions ambiantes). Avec l'acétate d'isopropyle (qui est le solvant de cristallisation finale au cours du procédé industriel), la Phase 2 présente une fusion non-congruente aux environs de 18°C (*i.e.* transformation péritectique) généralement observée pour les solvates organiques [COQUEREL, 2000].

Enfin, quand elle est formée avec de longues chaînes hydrophobes, la Phase 2 gagne en stabilité et sa température de fusion dépendra alors de la longueur de chaîne de la molécule invitée. Cet accroissement constant de la température de fusion de la Phase 2 formée avec les alcanes linéaires s'accompagne d'une séparation liquide-liquide concomitante (au-delà d'une longueur de chaîne C_n n ≥ 7). Cette transformation est donc un équilibre syntectique [RICCI, 1951] :



La combinaison de données structurales (diffraction des rayons X principalement), thermiques (DSC, TGA-DSC), optiques (thermo-microscopie) et de sorption de vapeur de solvant en mode dynamique (DVS) a permis d'établir le diagramme binaire entre le BRV et le n-heptane (avec l'équilibre syntectique), voir figure 1.2.3.

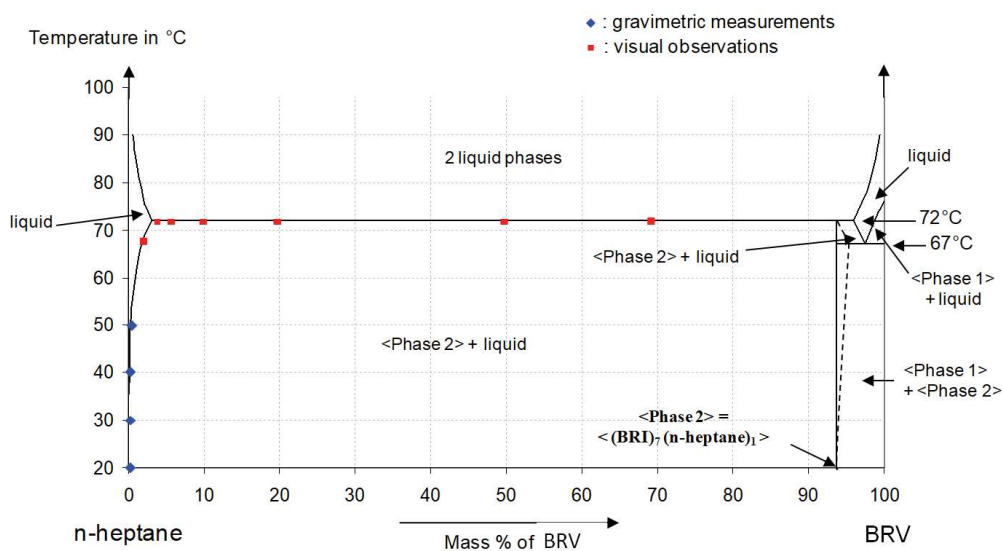


Figure 1.2.3. Digramme binaire isobarique ($P= 1\text{atm}$) du système BRV/ n-heptane, présentant un équilibre syntectique à 72°C . La courbe de solubilité a été déterminée par méthode gravimétrique et les températures de démixtion liquide-liquide ont été confirmées par thermo-microscopie. La stœchiométrie du solvate a été déduite des analyses DVS sous pression de vapeur de n-heptane. Un possible domaine de solution solide relié à la Phase 2 est proposé (lignes pointillées)

Le comportement de cette molécule est donc singulier à bien des aspects. Il permet de s'interroger sur les limites généralement acceptées entre des phases cristallines dites « similaires ». Malgré les différences de propriétés physiques évidentes entre ces phases isomorphes, la Phase 2 est unique d'un point de vue thermodynamique, et cela pose des soucis de nomenclature. Ainsi, une même phase cristalline peut être considérée comme un clathrate, un solvate ou co-cristal (selon l'état physique de la molécule invitée à température ambiante) et pose donc la question de la pertinence d'une telle classification [AITIPAMULA *et al*, 2012]. Le terme « composé défini non-stœchiométrique », lié à une double description thermodynamique et cristallographique, serait préférable pour éviter les confusions [COQUEREL, 2012].

De plus, la molécule présente un invariant syntectique lorsqu'elle est mise en contact avec les alcanes linéaires. C'est à notre connaissance seulement le second exemple rapporté de ce type d'équilibre binaire dans des systèmes organiques [RHEINBOLDT *et al*, 1926].

1.3. Exemple 2, équilibres solides/vapeur : Cristallisation du dihydrate du sel de sodium de terutroban depuis la déliquescence

Si la classe des solvates présentée dans l'exemple précédent est très importante pour la formulation industrielle des composés pharmaceutiques, celle plus spécifique des hydrates mérite une attention particulière [MORRIS, 1999] [AUTHELIN, 2005]. En particulier, certaines étapes post-production et galéniques doivent être contrôlées pour maîtriser l'hydratation des composés : en particulier les conditions de stockage des solides cristallisés [NEWMAN *et al*, 2003].

Les risques majeurs d'évolution des formes solides au cours du temps sont concentrés dans deux paramètres environnementaux : les variations de température et la présence ou non de molécule d'eau dans

L'analyse DVS (sous pression de vapeur d'eau contrôlée) de ce dihydrate de Teru-Na a démontré son intégrité préservée à 20°C jusqu'à 80% d'humidité relative (HR), voir figure 1.3.3. Une fois cette valeur dépassée, le produit absorbe de l'eau et entre en déliquescence (données confirmées visuellement par microscopie optique).

Une fois la désorption amorcée, puis au cours des cycles suivants, le système présente une variation de masse reproductible mais la stœchiométrie du dihydrate n'est plus jamais apparue. Ce résultat a démontré que sous ces conditions expérimentales, la transformation de l'anhydre vers le dihydrate semble impossible via des équilibres solide/vapeur. Ce comportement est généralement rencontré quand il n'existe pas de similarités structurales entre les phases solides impliquées [DESCAMPS *et al*, 2009].

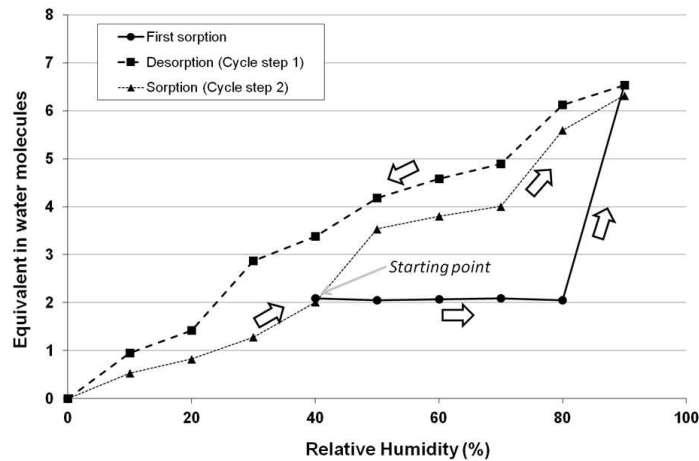


Figure 1.3.3. Isothermes de sorption-désorption (T=20°C) du Teru-Na, 2(H₂O)

De façon similaire, l'analyse DVS à 20°C de la forme 1 ne montre pas de transformation vers le dihydrate sous haute humidité (figure 1.3.4).

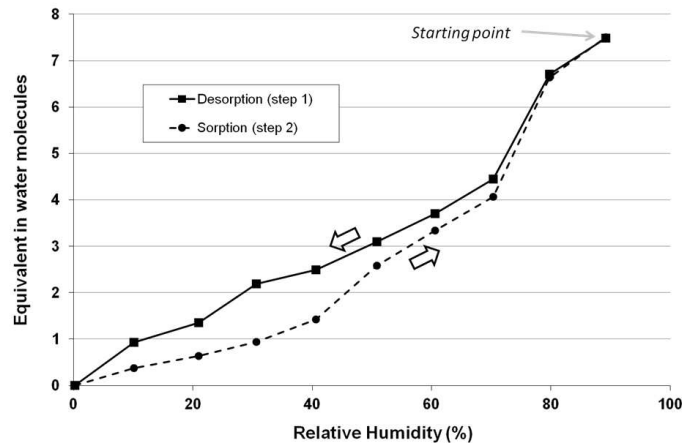


Figure 1.3.4. Isothermes de sorption-désorption (T=20°C) du Teru-Na forme 1 anhydre

Si ces analyses donnent des informations sur la stabilité relative des phases à 20°C (et la confirmation du caractère déliquescents du produit sous haute humidité), la pharmacopée européenne recommande la

réalisation d'études de stabilité accélérés afin de déterminer si le solide produit est stable à la fois en température et en humidité (normes ICH [ICH, 2003]). Ces conditions de stockage sous stress ont été appliquées aux phases solides du Teru-Na : 45°C and 81.7% HR afin d'observer d'éventuelles conversions de phase. L'évolution des masses (c'est à dire les quantités d'eau absorbées) à la fois de l'anhydre et du dihydrate ont été enregistrés au cours du stockage (figure 1.3.5).

Remarque : la quantité d'eau initiale de la forme 1 (hygroscopique) a été déterminée par titration Karl-Fisher titration à 1.9% en masse (soit environ 0.5 équivalent en molécules d'eau).

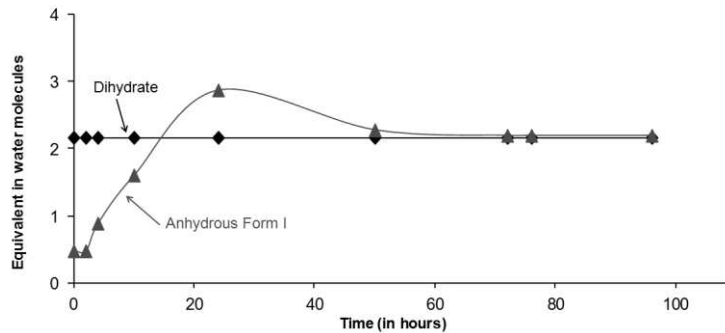


Figure 1.3.5. Evolution de la quantité d'eau des échantillons stockés à 81.7% RH et 45°C

La masse du dihydrate est restée stable tout au long du stockage. *A contrario*, la forme 1 a rapidement pris de l'eau après 24h de stockage sous ces conditions. Ce solide présentait alors un aspect humide caractéristique de la déliquescence mais, après 50h de stockage, sa masse avait diminué (phénomène d'« overshoot ») pour rejoindre une teneur en eau proche de la stœchiométrie du dihydrate (et le solide n'était alors plus « humide »). Une analyse DRX réalisée à la fin du stockage a confirmé que la forme 1 s'était irréversiblement transformée en dihydrate.

Les transitions via des équilibres solide/gaz/liquide observées au cours de cette étude peuvent être rationalisées par la représentation des diagrammes de phases [LAFONTAINE *et al*, 2013]. Comme des conditions isothermes (45°C dans ce cas précis) ont été imposées, la seule variable intensive du système (représentée en ordonnée) est la pression partielle en eau : P_{H_2O} , qui peut être reliée à l'humidité relative par la relation suivante [HILLERT, 2018] :

$$HR = P_{H_2O} / P_{H_2O \text{ Sat}} \quad (4)$$

Considérons tout d'abord le système binaire Teru-Na/H₂O avec uniquement la forme anhydre 1 comme phase solide présente dans le système. Le diagramme de phase isotherme résultant est alors proposé en figure 1.3.6.

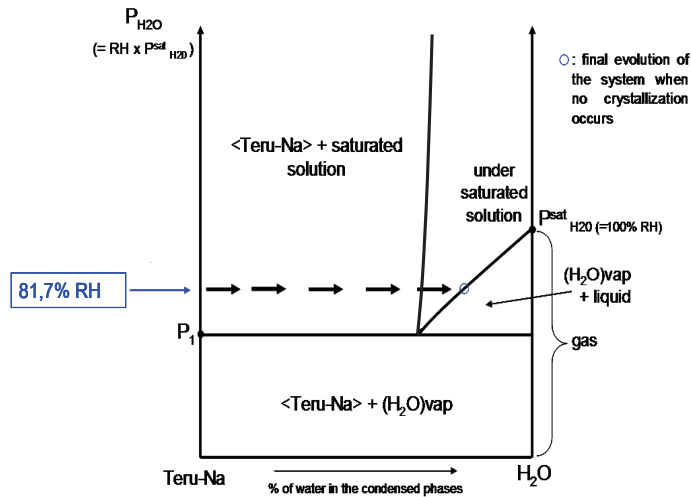


Figure 1.3.6. Diagramme de phases binaire isotherme (45°C) et schématique de Teru-Na/eau en fonction de la pression partielle en eau. Ici, la forme anhydre 1 est la seule phase solide stable présente au sein du système.

Considérant une pression partielle en eau : $P_{H_2O} (\sim 81.7\%RH) > P_1$, le solide (forme 1 anhydre) absorberait de l'humidité et, si le réservoir en eau est supposé infini (cette approximation peut être vérifiée en comparant la quantité de poudre par rapport à la quantité d'eau libre dans l'air), le système évoluerait vers la formation d'une solution saturée puis d'une solution sous-saturée (flèches sur la figure 1.3.6.) : c'est la déliquescence. Dans notre cas d'étude, à 45°C, cet état déliquescent est transitoire et le système recrystallise ensuite vers le dihydrate (thermodynamiquement stable sous ces conditions) en libérant l'eau condensée en excès dans l'atmosphère ("overshoot", représenté par les flèches bleues dans la figure 1.3.7), la forme anhydre étant devenue métastable.

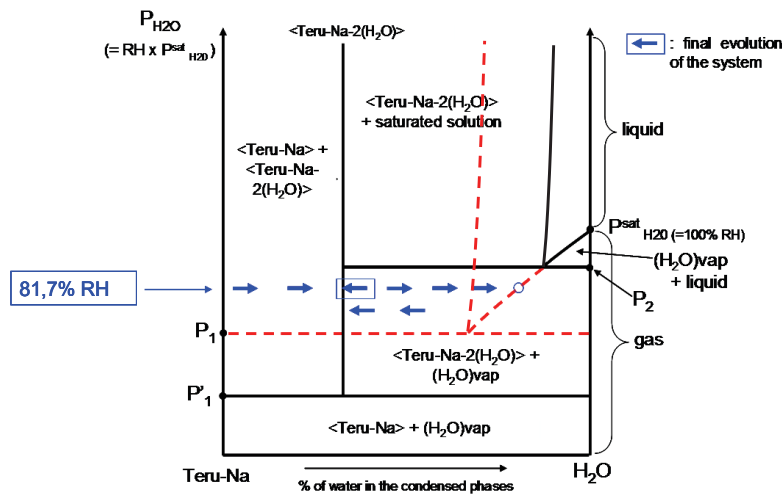


Figure 1.3.7. Diagramme de phases binaire isotherme (45°C) et schématique de Teru-Na/eau en fonction de la pression partielle en eau avec la présence d'un hydrate. Les traits pointillés correspondent aux équilibres métastables

Cette étude a démontré que, quelles que soient les conditions de stockage, la forme anhydre 1 (forme initialement produite) ne possède pas de domaine de stabilité apparent en humidité relative. *A contrario*, le dihydrate a montré une bonne stabilité en HR à température ambiante et à 45°C et présente des risques

d'apparition au sein des comprimés au cours du stockage. L'utilisation des équilibres hétérogènes a permis de rationaliser le choix industriel pour la décision de phase solide finale. Dans ce cas précis, les investigations ont clairement promu le dihydrate comme principe actif.

Références bibliographiques thème de recherche 1

[AITIPAMULA *et al*, 2012] Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A.K.; Biradha, K.; Cheney, M.L.; Roy Choudhury, A.; Desiraju, G.R.; Dikundwar, A.G.; Dubey, R.; Duggirala, N.; Ghogale, P.P.; Ghosh, S.; Goswami, P.K.; Goud, N.R.; Jetty, R. R. K. R.; Karpinski, P.; Kaushik, P.; Kumar, D.; Kumar, V.; Moulton, B.; Mukherjee, A.; Mukherjee, G.; Myerson, A.S.; Puri, V.; Ramanan, A.; Rajamannar, T.; Reddy, C.M.; Rodriguez-Hornedo, N.; Rogers, R.D.; Guru Row, T.N.; Sanphui, P.; Shan, N.; Shete, G.; Singh, A.; Sun, C.C.; Swift, J.A.; Thaimattam, R.; Thakur, T.S.; Thaper, R.K.; Thomas, S.P.; Tothadi, S.; Vangala, V.R.; Variankaval, N.; Vishweshwar, P.; Weyna, D.R.; Zaworotko, M.J. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name?, *Cryst. Growth Des.* 2012, 12, 2147-2152.

[AUTHELIN, 2005] Authelin, J.R. Thermodynamics of non-stoichiometric pharmaceutical hydrates, *Int. J. Pharm.* 2005, 303, 37-53.

[CAINS, 2009] Cains, P.W. in *Polymorphism in Pharmaceutical solids*, Brittain, H.G. Ed.; (Informa Healthcare USA, New York) Ed. 2, 2009, pp 76-138.

[COQUEREL, 2000] Coquerel, G. Review on the heterogeneous equilibria between condensed phases in binary systems of enantiomers. *Enantiomer* 2000, 5, 481-498.

[COQUEREL, 2012] Coquerel G. in *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, Wouters, J.; Quéré, L., Ed.; RSC publishing, 2012, 300-317.

[COUVRAT *et al*, 2009] Couvrat, N.; Cartigny, Y.; Coquerel, G. Influence of solid-vapor equilibria on the stability of organic solids, *Proc. of the 35th Conf. on Phase Equilibria*, 00012, (Eds: M. Lomello, S. Beauquis, C. Durand, Ph. Galez) published by EDP Sciences (www.jeep-proceedings.org) 2009, DOI: 10.1051/jeep/200900012.

[CRAM *et al*, 1988] Cram, D.J.; Karbach, S.; Kim, H.E.; Knobler, C.E.; Maverick, E.F.; Ericson, J.L.; Helgeson, R.C. Host-guest complexation. 46. Cavitands as open molecular vessels form solvates. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2229-2237.

[DESCAMPS *et al*, 2009] Descamps, G. ; Cartigny, Y. ; Sanselme, M. ; Petit, M-N. ; Petit, S. ; Aubin, E. ; Coquerel, G. Structural and Physicochemical Characterization of a Solid Solution Produced by Antisolvent Crystallization of a New Phosphoantigen, *Cryst. Growth Des.* 2009, 9(9), 3910-3917.

[DESIRAJU, 2008] Desiraju, G.R. Polymorphism: The Same and Not Quite the Same. *Cryst. Growth Des.* 2008, 8, 3-5.

[FOURS *et al*, 2015] Fours, B.; Cartigny, Y.; Petit, S.; Coquerel, G. Formation of new polymorphs without any nucleation step. Desolvation of the rimonabant monohydrate: directional crystallization concomitant to smooth dehydration. *Faraday Discuss.* 2015, 179, 475-488.

[GELOSA et al, 2011] Gelosa, P. ; Sevin, G. ; Pignieri, A. ; Budelli, S.; Castiglioni, L. ; Blanc-Guillemaud, V.; Lerond, L.; Tremoli, E.; Sironi, L. Terutroban, a thromboxane/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, prevents hypertensive vascular hypertrophy and fibrosis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011, 300, H762-H768.

[HILLERT, 2008] M. Hillert in *Phase equilibria, Phase diagrams and Phase transformations*, 2nd ed. Cambridge University Press, New York, 2008.

[ICH, 2003] ICH Harmonized Tripartite Guideline, ICH Q1A (R2), *Stability testing of new drug substances and products*, current step 4 version, 2003.

[LAFONTAINE et al, 2013] 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. Cal.* 2013, 112, 307-305.

[MORRIS, 1999] Morris, K.R. in *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, 1999.

[NEWMAN et al, 2003] Newman, A.W.; Byrn, S.R. Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Drug Discov. Today* 2003, 8(19), 898-905.

[RHEINBOLDT et al, 1926] Rheinboldt, H.; Kircheisen, M. Eine Methode zur Untersuchung binärer Systeme. 2, Mitteilung: Das Auftnu-Sehmelzdiagramm von Systemen mit Mischungslücken. *J. für Praktische Chemie* 1926, 112, 187-195.

[RICCI, 1951] Ricci J.E. in : *The phase rule and heterogeneous equilibrium*, Dover Publications, New York, 1951.

[STEPHENSON et al, 1998] Stephenson, G.A.; Groleau, E.G.; Kleemann, R.L.; Xu, W.; Rigsbee, D.R. Formation of isomorphic desolvates: creating a molecular vacuum. *J. Pharm. Sci.* 1998, 87, 536-542.

[TANIDA et al, 2018] Tanida, S.; Takata, N.; Takano, R.; Sakon, A.; Ueto, T.; Shiraki, K.; Kadota, K.; Tozuka, Y.; Ishigai, M. Cocrystal structure design for CH5134731 based on isomorphism. *CrystEngComm*. 2018, 20, 362-369.

[TOUDIC et al, 2008] Toudic, B.; Garcia, P.; Odin, C.; Rabiller, P.; Ecolivet, C.; Collet, E.; Bourges, P.; McIntyre, G.J.; Hollingsworth, M.D.; Brezczewski, T. Hidden degrees of freedom in aperiodic materials. *Science* 2008, 319, 69-71.

[VON ROSENSTIEL, 2007] Von Rosenstiel, P. Brivaracetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics* 2007, 4, 84-87.

2.1. Contexte des travaux

La connaissance des chemins de cristallisation par les équilibres hétérogènes permet d'assurer l'obtention de la forme voulue dans son domaine de stabilité. Ces chemins de cristallisation ne constituent néanmoins pas une condition suffisante pour obtenir la phase désirée pure structuralement ou chimiquement. D'un point de vue chimique, certaines limitations thermodynamiques comme les solutions solides constituent un frein évident à l'effet purifiant de la cristallisation.

Mais il existe aussi des défauts macroscopiques, qui apparaissent lors de la croissance des cristaux et qui peuvent avoir des conséquences importantes sur la pureté chimique du produit final : en particulier l'incorporation de solvant de cristallisation *via* la formation d'inclusions fluides.

Ces inclusions peuvent être monophasées ou constituées de plusieurs phases. Ces phases liquides ou gazeuses doivent être considérées comme des impuretés [MORRIS *et al*, 2001].

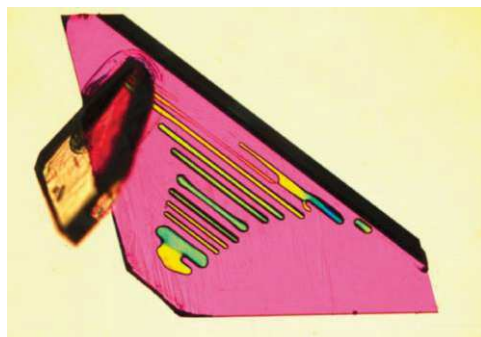


Figure 2.1.1. Exemple d'inclusions liquides alignées au sein d'un cristal de perchlorate d'ammonium, tiré de [BOBO *et al*, 2015]

Ce thème de recherche, qui est étudié depuis plus d'un siècle en géologie [SORBY, 1858] et toujours de nos jours [TSCHAUNER *et al*, 2018], a été initié au laboratoire SMS au cours d'une étude des mécanismes de déshydratation du tréhalose dihydrate [BERTON *et al*, 2007]. Dès lors, la recherche systématique d'inclusions gazeuses ou liquides au sein des cristaux moléculaires a révélé une occurrence régulière sur de nombreuses molécules notamment pharmaceutiques, menant généralement à une non-conformité des produits finis en teneur de solvants résiduels. Le traitement des inclusions par opérations mécaniques comme le broyage ou la micronisation ne constitue pas une solution pérenne pour le contrôle des produits finis car un relargage de solvant reste susceptible d'induire une dégradation chimique ou l'agrégation des particules. De plus, si les inclusions formées sont submicroniques, même la micronisation ne suffira pas à évacuer toutes les poches de solution mère incorporées.

Ainsi, deux thèses successives au sein du laboratoire SMS (Dr Waldschmidt et Dr Bobo) se sont attachées à comprendre les mécanismes de formation des inclusions fluides au sein des cristaux moléculaires et inorganiques afin soit de s'affranchir de l'incorporation de ces vacuoles, soit de les utiliser de façon contrôlée comme réservoirs de solution saturée.

J'ai personnellement été impliqué dans les recherches du Dr. Waldschmidt, portant sur la formation des inclusions fluides au sein des cristaux organiques. Notre premier cas d'étude était la molécule de ciclopirox (Figure 2.1.2), un principe actif aux vertus antifongiques [BOATIAN *et al*, 1993].

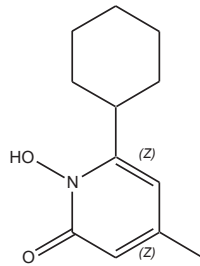


Figure 2.1.2. Formule développée du ciclopirox

La purification de cette molécule est réalisée par recristallisation du matériau brut dans l'acétate d'éthyle. Nous avons dans un premier temps caractérisé la présence d'inclusions dans des monocristaux de ciclopirox. Des analyses de microscopie confocale Raman ont établi que ces inclusions contenaient une solution d'acétate d'éthyle saturée en ciclopirox. La présence de bulles de gaz (absence de spectre Raman mesurable) a également été confirmée dans de nombreuses cavités. Enfin, nous avons pu constater une évolution de la forme de l'inclusion dans le temps. Initialement aléatoire, la forme de la vacuole peut se modifier jusqu'à former un cristal négatif (c'est-à-dire une inclusion de forme identique à l'*habitus* du cristal) [COUVRAT *et al*, 2009].

Ces travaux préliminaires ont amené à étudier (dans le cadre de la thèse d'Audrey Waldschmidt) l'influence des paramètres de cristallisation sur la formation de défauts (sursaturation initiale, vitesse de refroidissement, *etc.*) au sein des cristaux organiques. Pour ne pas se limiter au cas d'étude du ciclopirox, plusieurs molécules ayant une propension à la formation de défauts ont été étudiées. Il s'agit principalement de l'acide adipique [ZHANG *et al*, 2005], de l'hexamine [DENBIGH *et al*, 1966], du barbital et du benzoyl lusitanicol, voir figure 2.1.3.

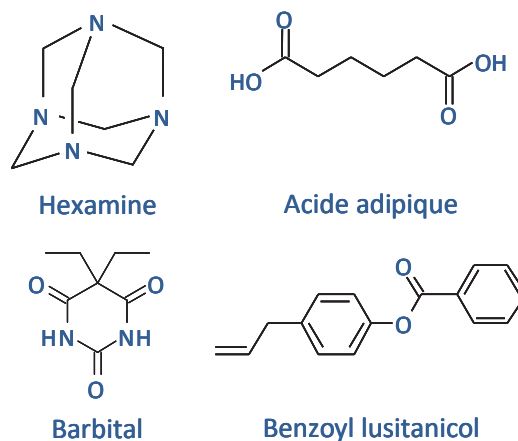


Figure 2.1.3. Formules développées des molécules organiques présentant une tendance à former des vacuoles

Les principaux résultats et en particulier le mécanisme de formation et de vieillissement des inclusions que nous avons proposé sont présentés dans la suite de ce chapitre.

2.2. Exemple 1 : Le ciclopirox, une molécule modèle ?

Les études réalisées sur ces molécules ont tout d'abord mis en lumière des tendances générales. Que ce soit pour le ciclopirox ou les autres molécules modèles, la nature du solvant de cristallisation (polaire ou non polaire, en présence d'eau ou non) ne semble pas avoir une influence critique sur la formation et la quantité des inclusions obtenues au sein des cristaux. Un constat similaire a été effectué pour la présence ou non d'agitation au cours de la croissance, l'ajout d'impuretés chimiques ou de particules insolubles.

Néanmoins, le ciclopirox présente un comportement clairement singulier par rapport aux autres composés étudiés. En effet, de façon contre-intuitive, ces inclusions liquides n'étaient présentes au sein des cristaux que pour de « faibles » sursaturations initiales ($\beta < 1.15$). Les investigations réalisées sur le composé ont en fait révélé une transition morphologique selon la sursaturation initiale : pour de faibles sursaturations, des cristaux de forme hexagonale contenant de nombreuses inclusions liquides ont été obtenus (figure 2.2.1-a). Pour des sursaturations plus élevées, des cristaux de morphologie allongée (barreaux et même parfois aiguilles) exempts de défauts détectables (figure 2.2.1-c) ont été observés. L'utilisation de valeurs intermédiaires de sursaturation a conduit à l'obtention d'un mélange de cristaux des deux morphologies et contenant généralement des inclusions (figure 2.2.1-b).

Il faut noter que, quelle que soit la morphologie, il s'agit bien de la même phase cristalline de ciclopirox qui est obtenue. Ces travaux ont permis d'établir un morphodrome qui permet d'évaluer les domaines sursaturation-température où le risque de former des cristaux plutôt hexagonaux et porteurs d'inclusions est révélée (figure 2.2.2).

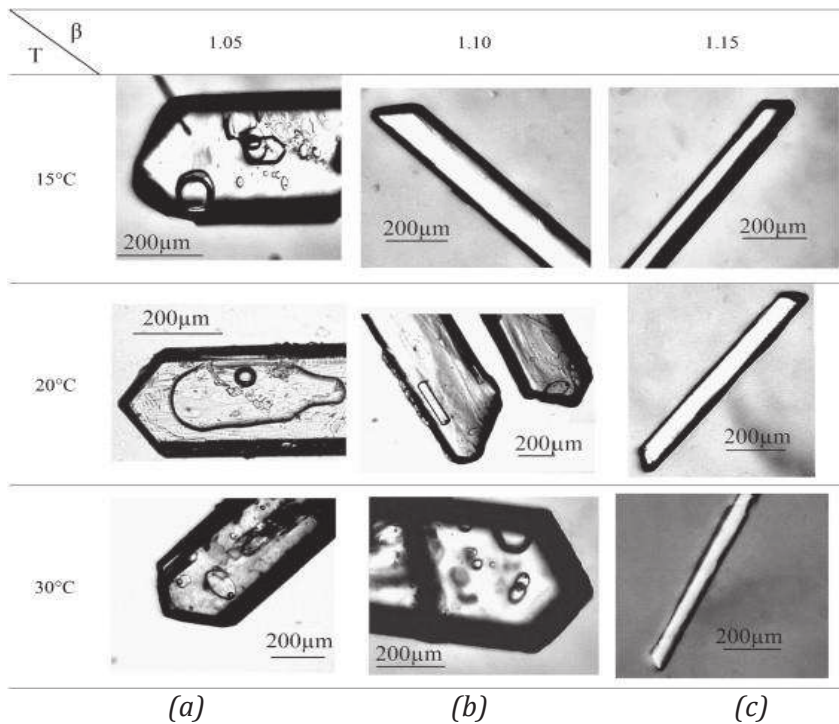


Figure 2.2.1. Morphologie et présence d'inclusions liquides en fonction de la sursaturation et de la température (ciclopirox cristallisé dans l'acétate d'éthyle)

- (a) $T = 20^{\circ}\text{C}$, $\beta = 1.05$, morphologie hexagonale avec inclusion liquide et bulle de gaz
- (b) $T = 20^{\circ}\text{C}$, $\beta = 1.10$, mélange de morphologies avec présence d'inclusion liquides
- (c) $T = 20^{\circ}\text{C}$, $\beta = 1.15$, morphologie allongée (pas d'inclusion)

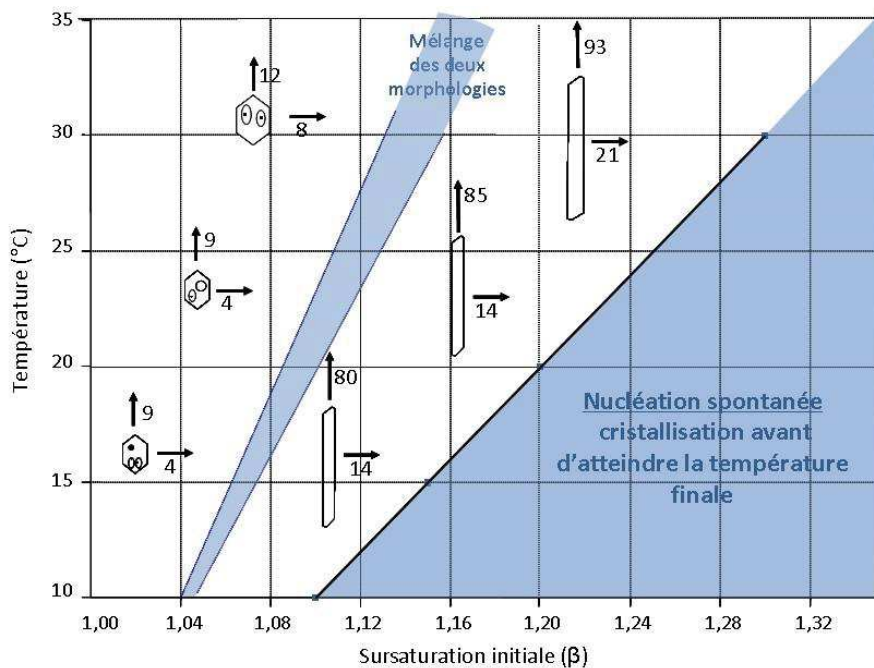


Figure 2.2.2. Morphodrome correspondant à l'évolution de la morphologie et la présence de défaut au sein des cristaux en fonction de la température et de la sursaturation. Les valeurs numériques correspondent aux vitesses de croissance ($\mu\text{m}/\text{mn}$)

La transition morphologique résulte d'une modification significative des vitesses de croissance selon l'axe principal de croissance (axe c). Sur les cristaux de ciclopirox, les inclusions liquides s'initient sur les faces $\{111\}$ et $\{11\bar{1}\}$ ce qui conduit fréquemment à l'observation de défauts jumeaux (figure 2.2.4).

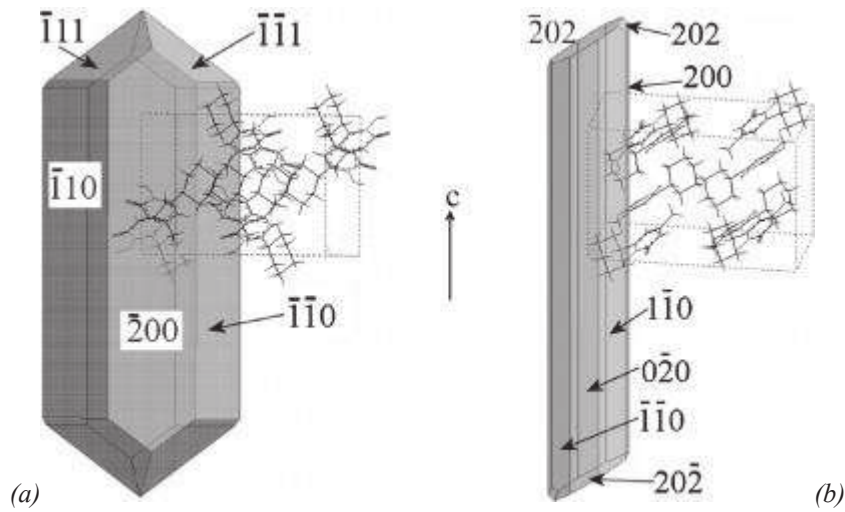


Figure 2.2.3. Indexation des deux morphologies des cristaux de ciclopirox
 (a) morphologie hexagonale obtenue à faible sursaturation
 (b) morphologie allongée obtenue à sursaturation plus élevée

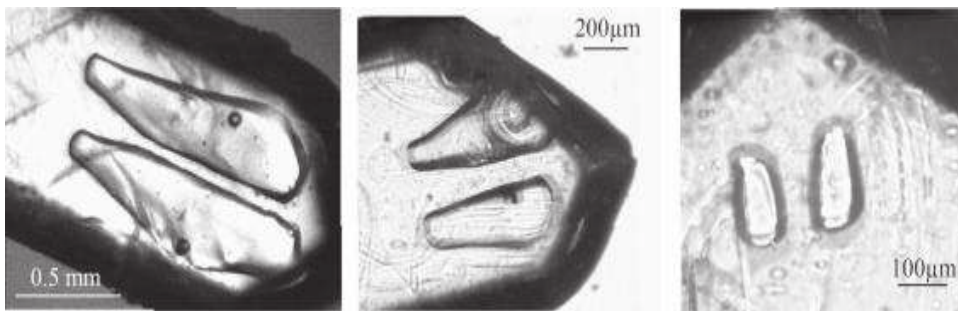


Figure 2.2.4. Inclusions jumelles observées par rapport au plan (a,c) à l'intérieur de cristaux de forme hexagonale

La formation d'inclusions liquides s'effectue donc sur des faces spécifiques des cristaux et une étude des cristaux par microscopie à force atomique (AFM) a permis de mettre en évidence que ces faces spécifiques présentaient une forte rugosité mais également des forces d'adhésion nettement supérieures (environ 10 fois) à celle des autres faces.

Pour les autres molécules étudiées, nous avons également pu associer la formation des inclusions à des faces spécifiques des cristaux analysés. Cependant, nous avons établi que ce phénomène ne se traduisait pas de manière systématique par un changement important de vitesse de croissance de l'ensemble de ces faces, phénomène induisant la transition morphologique dans le cas du ciclopirox.

Les concepts habituels d'interactions moléculaires spécifiques aux interfaces cristal-solution, d'adsorption chimique sur des faces particulières en cours de croissance des cristaux, et de contact avec des particules insolubles ne semblant pas s'appliquer aux cristaux étudiés, les travaux menés par la suite ont eu pour objectif d'identifier les mécanismes conduisant aux changements observés dans les mécanismes de croissance.

Un trait caractéristique des inclusions observées était la présence quasi systématique de bulles de gaz à l'intérieur des inclusions liquides (inclusions biphasées). Dès lors, l'influence du gaz dissous dans la solution mère (ou présent sous forme de nanobulles) sur la cinétique de croissance et la formation des inclusions a été considérée.

La présence de gaz dissous au sein du milieu de croissance peut conduire à la formation (nucléation) de bulles de gaz [JONES *et al*, 1999]. Pour des solutions fortement sursaturées en gaz, la nucléation de bulles se produit selon des mécanismes classiques de nucléation homogène ou hétérogène en cas de contact avec une particule en suspension ou une surface hydrophobe et lisse. Pour de faibles sursaturations en gaz, la nucléation ne peut se produire qu'en présence de cavités préexistantes, des taux de nucléation importants pouvant être obtenus pour des surfaces à la fois hydrophobes et rugueuses.

Pour le ciclopirox, dans des conditions de croissance stagnantes et isothermes, la nature du gaz présent dans la solution joue un rôle décisif sur la vitesse de croissance des cristaux ainsi que sur la formation des inclusions. En effet, le bullage réalisé à l'aide de gaz contenant des atomes d'oxygène (tels que : air, O₂, N₂O, NO₂, CO₂) a eu pour conséquence une augmentation importante des vitesses de croissance et de la proportion d'inclusions liquides alors qu'au contraire, l'utilisation de gaz dépourvu d'atomes d'oxygène ou de solutions préalablement dégazées a causé une chute brutale des vitesses de croissance et a permis d'obtenir des cristaux exempts d'inclusions.

Sur la base de ces données expérimentales, nous avons pu établir un mécanisme de formation des inclusions fluides au sein des cristaux de ciclopirox (figure 2.2.5).

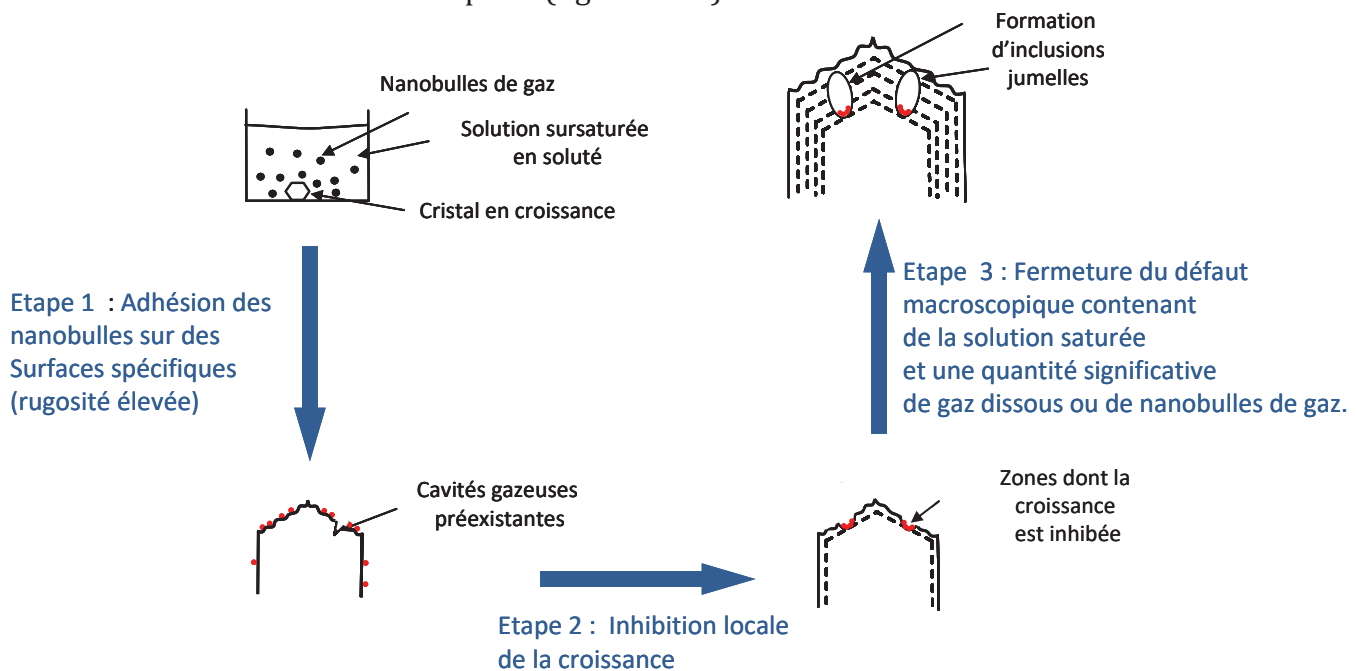


Figure 2.2.5. Mécanisme de formation des inclusions liquides

Le paramètre essentiel réside dans la présence de gaz (dissous ou sous formes de micro/nanobulles) dans la solution initialement sursaturée. Lors de la croissance des cristaux de ciclopirox, le gaz donnerait lieu à

une germination (par exothermie locale de la cristallisation) ou adhérerait physiquement (dans le cas de micro/nanobulle) sur les surfaces à forte rugosité et haute capacité d'adhésion.

Cette nucléation et/ou adhésion des bulles de gaz sur les faces rugueuses conduirait à une inhibition locale de la croissance des dites faces. La croissance se poursuivrait alors avec la fermeture de la vacuole.

L'inclusion ainsi formée contient une solution saturée en soluté et une quantité significative de gaz dissous voire de nano bulles. Il semble qu'au cours du vieillissement la nucléation de bulles de gaz soit toujours observée au sein de ces vacuoles.

Il est difficile d'étendre et généraliser ce mécanisme de formation à l'ensemble des composés organiques. Néanmoins, il semble établi que les gaz dissous au sein des solutions mères jouent à chaque fois un rôle important dans l'apparition d'inclusions fluides au sein des cristaux moléculaires.

2.3. Exemple 2 : Sur l'évolution des inclusions fluides dans les matériaux organiques

Si les matériaux moléculaires ont l'avantage de permettre une observation directe de la formation des inclusions fluides, ils ne peuvent présenter le même recul sur le vieillissement que leurs homologues minéraux qui témoignent généralement d'une croissance réalisée il y a plusieurs milliers d'années.

Cependant, il a pu être observé pour les cristaux moléculaires que les inclusions liquides pouvaient évoluer avec le temps pour prendre la forme de cristaux négatifs, c'est-à-dire d'inclusion ayant la même forme que le cristal [HU *et al*, 1996] [KARACHINOV, 2002] [GENCELI *et al*, 2007].

Nous avons eu la chance de pouvoir travailler sur des échantillons qui étaient stockés depuis plusieurs années dans les locaux historiques de la Faculté de Pharmacie de Paris. Ces échantillons contenaient notamment des cristaux de barbital et phénobarbital préparés en 1980, mais aussi de "vieux" cristaux de benzoyl lusitanicol (figure 2.1.3 et 2.3.1) qui ont été obtenus au début des années 1930 par hydrolyse du lusitanicoside. En se référant aux publications associées [HERISSEY *et al*, 1932] et [HERISSEY, 1934], ce dernier était extrait des feuilles du laurier du Portugal (*Cerasus Lusitanica*), mais le chemin de cristallisation n'a pas été décrit en détail.



Figure 2.3.1. Feuilles desséchées de laurier du Portugal (à gauche) et cristaux du dérivé benzoyl du lusitanicol (à droite), tous deux stockés pendant 80 ans dans les locaux de la faculté de Pharmacie de Paris

Des observations par microscopie optique ont rapidement révélé la présence d'inclusions fluides de taille variable au sein de quasiment tous les cristaux, localisé près des extrémités des particules allongées (figure 2.3.2).

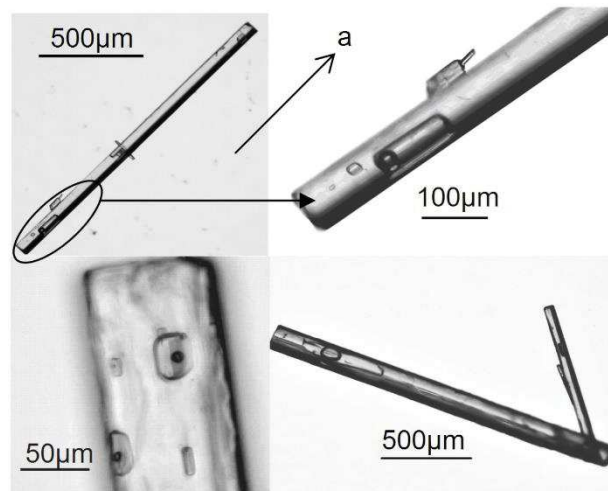


Figure 2.3.2. Observations microscopiques de cristaux de benzoyl lusitanicol âgés de 80 ans, contenant des inclusions fluides biphasiques (avec bulles de gaz).

Malgré l'âge "avancé" des cristaux isolés, il ne peut pas être affirmé que la forme des inclusions corresponde réellement à des cristaux négatifs. Néanmoins, il semble probable que ces inclusions soient représentatives d'une "morphologie d'équilibre" puisque cette dernière résulte d'une minimisation des énergies de surface à l'interface entre la solution saturée de la vacuole et le corps du cristal. Mais surtout, il est notable que chaque inclusion présentait systématiquement une bulle de gaz macroscopique baignant dans la solution saturée.

Des analyses de spectroscopie Raman confocale -permettant une analyse au sein des vacuoles- ont permis de démontrer que le liquide contenu dans ces inclusions était une solution d'éthanol saturée en benzoyl lusitanicol.

L'évolution des inclusions en fonction de la température a été étudiée par microscopie chauffante. Comme illustré en figure 2.3.3, chauffer une inclusion (20°C à 55°C) mène à un accroissement de sa taille (dissolution partielle du cristal pendant la chauffe), et une réduction progressive de la taille de la bulle de gaz jusqu'à sa complète disparition à 50°C.

Ces phénomènes sont parfaitement réversibles au refroidissement (avec hystérèse, la bulle réapparaissant à 42°C). Ces observations corréleront donc parfaitement celles effectuées sur le ciclopirox, la présence d'une bulle de gaz dans chaque inclusion liquide constituerait un état stable à température ambiante.

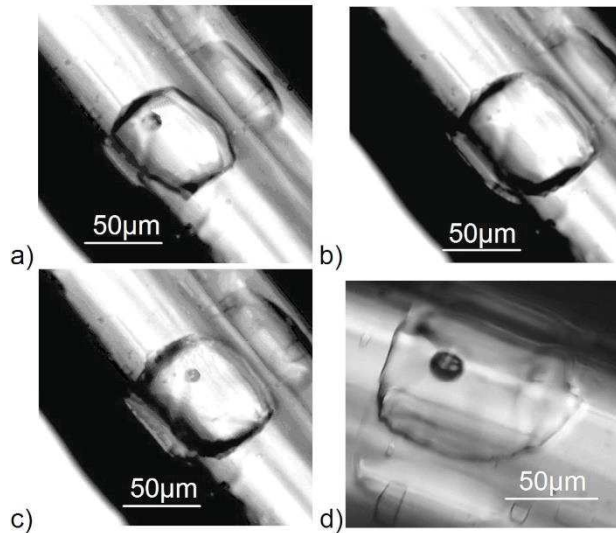


Figure 2.3.3. Evolution thermiques des inclusions fluides au sein des cristaux de benzoyl lusitanicol: a) à 20°C b) après chauffage à 55°C c) après refroidissement à 20°C d) après deux semaines de stockage à 20°C.

La résolution de la structure cristalline du benzoyl lusitanicol a été réalisée par diffraction des rayons X sur monocristal (système monoclinique, groupe d'espace $P2_1/c$). Les investigations n'ont pas révélé de transition morphologique (comme celles observées dans le cas du ciclopirox), mais ont par contre mis en lumière l'existence d'un désordre statistique à température ambiante sur la fonction alcène terminale selon deux orientations distinctes (facteurs d'occupation : 68%/32%) qui disparaît à 200 K au bénéfice de l'orientation majoritaire (figure 2.3.4).

Les cristaux à notre disposition ayant été probablement obtenus à température ambiante, il est possible d'imaginer un lien entre le désordre structurel au niveau cristallin et la formation des inclusions fluides. Néanmoins, cette relation ne pourrait être généralisée car de nombreux contre-exemples (molécules sans désordre structurel) sont reportés dans la littérature [ZHANG *et al*, 2005] [BERTON *et al*, 2007].

En trait commun, il semble que cette formation d'inclusions fluides puisse se généraliser sur les croissances rapides et probablement défectives de faces spécifiques ($\{100\}$ et possiblement $\{110\}$ dans le cas du benzoyl lusitanicol). De plus, la présence de bulles de gaz macroscopiques dans ces inclusions suggère que l'étape clé pour la formation de ces macro-défauts serait l'accumulation de matière gazeuse (dissoute ou trop petite pour une identification au microscope) sur ces faces spécifiques.

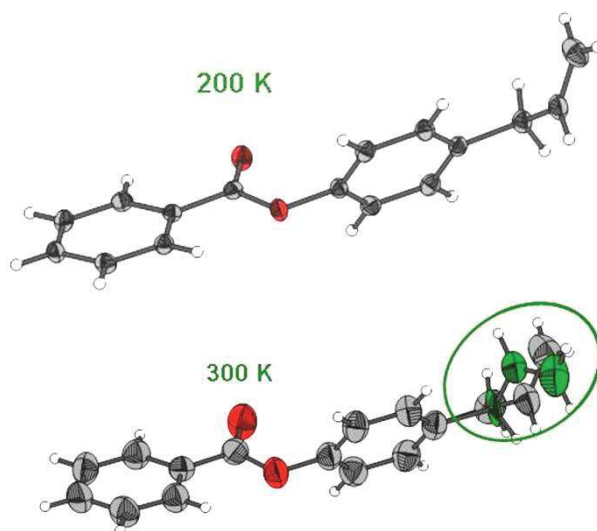


Figure 2.3.4. Unités asymétriques du benzoyl lusitanicol à 200K (en haut) et à 300 K (en bas, orientation majoritaire en gris). Les ellipsoïdes thermiques représentent une probabilité de 50%.

Des observations identiques ont pu être effectuées sur des cristaux de barbital (30 ans d'existence). En particulier, le comportement thermique des inclusions fluides s'est avéré similaire (figure 2.3.5), la température de disparition de la bulle de gaz étant variable selon le solvant de croissance qui avait été utilisé (et donc la nature de la solution saturée ainsi piégée).

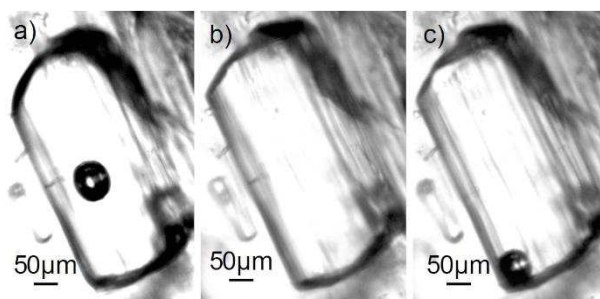


Figure 2.3.5. Evolution thermique d'une inclusion fluide piégée au sein d'un cristal de barbital vieux de 30 ans: a) à 20°C b) après une chauffe à 55°C c) après refroidissement à 20°C

Ces travaux ont donc confirmé que l'état d'équilibre de ces inclusions fluides serait la minimisation de l'énergie de surface par la formation d'un « cristal négatif », et l'apparition systématique d'une bulle de gaz à l'intérieur du liquide (figure 2.3.6).

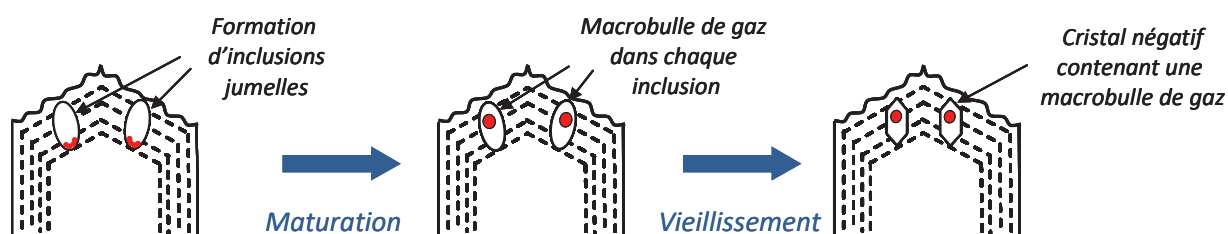


Figure 2.3.6. Maturation et vieillissement des inclusions liquides

Les recherches menées dans le cadre de la thèse d'Audrey Waldschmidt ont d'ores et déjà permis à quelques entreprises pharmaceutiques de résoudre des problématiques de formations d'inclusions par le biais de procédés de cristallisation réalisés sous atmosphère inerte (Argon, diazote ou hélium).

Néanmoins les travaux réalisés dans le cadre de la thèse d'Emilie Bobo ont amené à remettre en question le caractère général du mécanisme de formation proposé, ou l'action obligatoire de gaz oxygénés. Les différentes données recueillies au cours de ces deux thèses ont notamment intéressé les services de défense français et européens pour des cristaux de composés énergétiques, et une troisième thèse en cotutelle avec l'institut franco-allemand de recherche de Saint Louis a été initiée en 2017 (doctorant : James Cooper, soutenance prévue en 2020).

Références bibliographiques thème de recherche 2

- [BAOTIAN *et al*, 1993] Baotian, Y.; Guangji, Z.; Baoxi, W.; Yaxin, B.; Hong, Y.; Yanling, S.; Baoming, W. A clinical and laboratory study of ciclopirox olamine (8% batrafen) in the treatment of onychomycosis. *Journal of Dermatological Science* 1993, 6(1), 98.
- [BERTON *et al*, 2007] Berton, B.; Dupray, V.; Atmani, H.; Coquerel, G. Gas vacuoles formation during the dehydration of trehalose dihydrate: A Raman microspectroscopy approach B, *J. Therm. Anal. Cal.* 2007, 90(2), 325–328.
- [BOBO *et al*, 2015] Bobo, E.; Petit, S.; Coquerel, G. Growth Rate Dispersion at the Single-Crystal Level, *Chem. Eng. Tech.* 2015, 38(6), 1011-1016.
- [COUVRAT *et al*, 2009] Couvrat, N.; Blier, A.S.; Berton, B.; Dupray, V.; Cartigny, Y.; Coquerel, G. Characterization of Defects Inside Single Crystals of Ciclopirox, *Cryst. Growth Des.* 2009, 9, 2719-2724.
- [DENBIGH *et al*, 1966] Denbigh, K.; White, E. Studies on liquid inclusions in crystals. *Chem. Eng. Sci.* 1966, 21(9), 739 – 753.
- [GENCELI *et al*, 2007] Genceli, F. E.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Witkamp, G.-J. Crystallization and characterization of a new magnesium sulfate hydrate, *Cryst. Growth Des.* 2007, 7(12), 2460–2466.
- [HERISSEY *et al*, 1932] Hérissé, H. ; Laforest, J. Sur un hétéroside extrait du Laurier de Portugal, *Cesarus lusitanica Lois. Compte-rendus de l'Académie des Sciences* 1932, 194, 1095-1097.
- [HERISSEY, 1934] Hérissé, H. Sur le lusitanicoside. *Compte-rendus de l'Académie des Sciences* 1934, 198, 265-266.
- [HU *et al*, 1996] Hu, X.; Jiang, S.; Huang, X.; Zeng, W.; Liu, W.; Chen, C.; Zhao, Q.; Jiang, J.; Wang, Z.; Tian, Y.; Han, Y. The formation mechanisms of dislocations and negative crystals in LiB3O5 single crystals. *J. Cryst. Growth* 1996, 163(3), 266 – 271.
- [JONES *et al*, 1999] Jones, S.; Evans, G.; Galvin, K. Bubble nucleation from gas cavities: a review. *Advances in Colloid and Interface Science* 1999, 80(1), 27 – 50.
- [KARACHINOV, 2002] Karachinov, V. Negative crystals of silicon carbide, *Technical Physics* 2002, 47(4), 432–437.
- [MORRIS *et al*, 2001] Morris, K. R.; Griesser, U. J.; Eckhardt, C. J.; Stowell, J. G. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001, 48(1), 91 – 114.
- [SORBY, 1858] SORBY, H. C. On the microscopical structure of crystals indicating the origin of rocks and minerals. *Quart. J. Geol. Soc. London* 1858, 14, p. 453-500.

[TSCHAUNER *et al*, 2018] Tschauer, O.; Huang, S.; Greenberg, E.; Prakapenka, V.B.; Ma, C.; Rossman, G.R.; Shen, A.H.; Zhang, D.; Newville, M.; Lanzirotti, A.; Tait, K. Ice-VII inclusions in diamonds: Evidence for aqueous fluid in Earth's deep mantle, *Science* 2018,359(6380), 1136-1.

[ZHANG *et al*, 2005] Zhang, G.G.Z.; Grant, D.J.W. Formation of Liquid Inclusions in Adipic Acid Crystals during Recrystallization from Aqueous Solutions, *Cryst. Growth Des.* 2005, 5(1), 319-324.

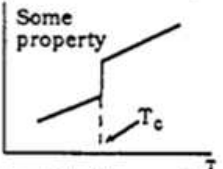
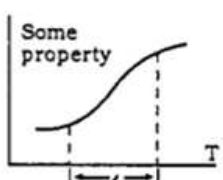
Thème 3 : Mécanismes de transition solide-solide au sein des matériaux moléculaires

3.1. Contexte des travaux

Si l'on considère la cristallisation comme un outil efficace pour maîtriser la pureté chimique d'un matériau moléculaire, la pureté structurale est pourtant tout aussi primordiale à obtenir. Il est communément admis que deux phases cristallines sont considérées comme différentes si l'arrangement cristallin 3D diffère entre ces deux phases (cas des cristaux liquides mis à part) et que, dans les systèmes énantiotropiques, une transition solide-solide entre une phase initiale et une phase finale s'opère à une température de transition donnée [THRELFALL, 1995]. Néanmoins, le concept de polymorphisme est parfois retranché dans ses limites, au point de poser des soucis pour définir réellement ce concept de pureté structurale et de différencier deux phases extrêmement proches thermodynamiquement ou structurellement [COQUEREL-1, 2006] [DESIRAJU, 2008],

En dehors de la question de la différence tangible entre forme initiale et forme finale, les mécanismes régissant les transitions solide-solide entre ces formes sont eux aussi loin de faire consensus... Depuis les travaux d'Ehrenfest et Landau [ERHENFEST, 1933] [LANDAU, 1937], la communauté scientifique admet en règle générale l'existence de transitions dites de 1^{er} ordre ou de 2nd ordre selon le comportement de la dérivée de l'énergie libre de Gibbs à la transition. On dira donc que les transitions du 1^{er} ordre sont discontinues et s'opèrent via la destruction totale de la phase initiale induite par la germination et la croissance de la phase finale alors que les transitions du 2nd ordre seraient continues et consisteraient en une « simple distorsion » de la phase initiale menant à la phase finale (figure 3.1.1) ; le degré de similarité entre les deux phases (initiale et finale) étant souvent considéré comme un critère suffisant pour classifier l'ordre de la transition.

TABLE 1. Different classifications of solid-solid phase transitions

Thermodynamic	Phenomenological	Mechanistic	
FIRST ORDER $\Delta V \neq 0; \Delta Q \neq 0$ Heterogeneous Nucleation and growth Hysteresis is inevitable $v = f(T)$	DISCONTINUOUS  T_c is critical temperature	RECONSTRUCTIVE By full reconstruct Crystal structures are not "similar" No orientational relationship Rate of transition: "sluggish" First order	
SECOND ORDER $\Delta V = 0; \Delta Q = 0$ Homogeneous Soft mode No hysteresis Symmetry change	CONTINUOUS  Range of transition	DISPLACIVE By displacement or distortion Crystal structures are "similar" Rate of transition: "rapid" "Almost second order" Continuous	MARTENSITIC Definite orientational relationships $v \neq f(T)$ $v = \text{velocity of sound}$ Relief on surface Sharp transition temperature

T is Temperature; ΔV is volume change; ΔQ is heat of transition; v is velocity

Figure 3.1.1. Classification « usuelle » des transitions solide-solide, de [DUNITZ, 1991]

Néanmoins, la pertinence de cette classification a largement été remise en cause dans les années 70 par Mnyukh et ses collaborateurs [MNYUKH, 1979]. Sur la base de microscopie optique résolue en température, ces auteurs ont démontré que certaines transitions solide-solide prétendument continues s'opéraient en fait par germination/croissance au sein de la phase solide (procédé discontinu). Sur la base de ces observations, ils ont donc statué que: i) il n'existe pas de second ordre (seulement des procédés destructifs/reconstructifs), ii) toutes ces transitions s'opèrent par germination de la forme finale dans la forme initiale en démarrant sur des défauts spécifiques des cristaux (fissures, vides...) suivi de la croissance de cette forme finale à l'interface par réarrangement moléculaire [MNYUKH, 2001].

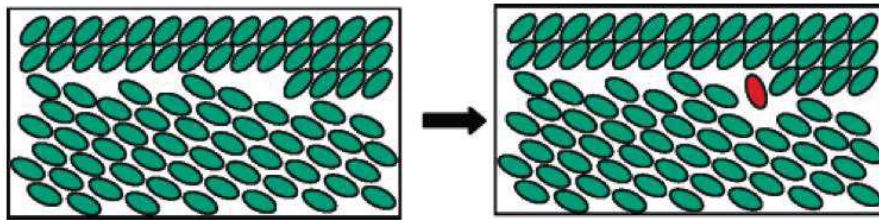


Figure 3.1.2. Schéma de principe du réarrangement moléculaire aux interfaces, d'après [MNYUKH, 1979]

Ces deux théories (Ehrenfest et Mnyukh) sont probablement insuffisantes pour couvrir l'ensemble des comportements complexes qui peuvent être observés dans les transitions solide-solides, en particulier pour les matériaux moléculaires.

Notre groupe, au travers (en autres) des exemples présentés ci-dessous, a contribué à l'enrichissement du débat sur ces transitions solide-solide et ce polymorphisme aux limites *via* des cas d'étude *a priori* classiques mais qui se sont révélés bien plus complexes que prévu.

3.2. Exemple 1 : Les transitions de phase réversibles du ciclopirox

La molécule de ciclopirox (principe actif antifongique déjà présenté dans le thème de recherche 2) constitue un cas d'étude particulièrement intéressant pour ces transitions solide-solide. Pour rappel, cette molécule est principalement constituée d'un hétérocycle plan portant une fonction acide oxamique et relié à un cyclohexyl par une simple liaison C-C (figure 3.2.1).

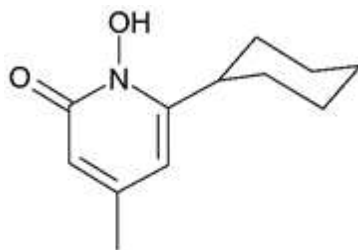


Figure 3.2.1. Formule développée du Ciclopirox

Le comportement thermique du ciclopirox, étudié par DSC, a révélé l'existence de plusieurs phénomènes à basse température. Un échantillon de ciclopirox forme initiale (telle que présentée dans le thème de recherche précédent) refroidi à -100°C et chauffé à $5\text{K}/\text{min}$ présente en effet trois événements thermiques successifs et réversibles: (i) celui de plus basse température (-87.4°C au refroidissement, -77.1°C à la chauffe) présente une hystérèse marquée (10.3°C), (ii) celui à -39.8°C ne présente pas d'hystérèse notable et enfin (iii) l'événement thermique à environ -20°C de faible intensité est étalé si bien qu'aucune hystérèse ou enthalpie ne peut être correctement extrapolée (figure 3.2.2).

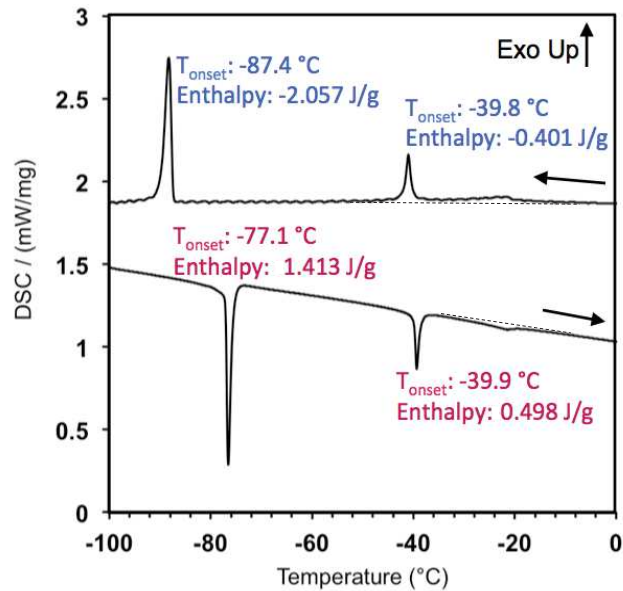
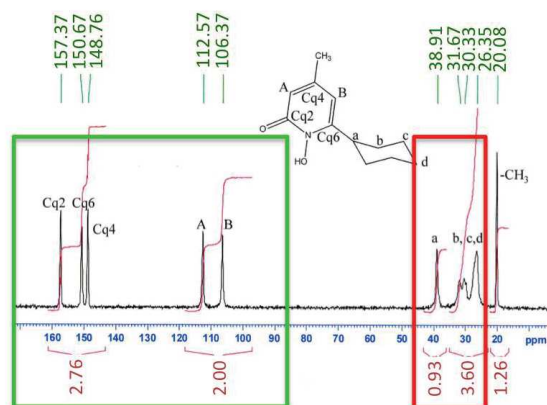
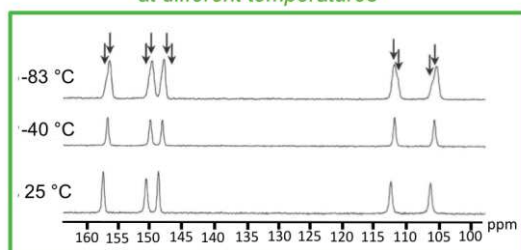


Figure 3.2.2. Thermogrammes DSC (chauffe et refroidissement, $5\text{K}/\text{min}$) du ciclopirox

La combinaison d'analyses de spectroscopie (Raman et FTIR) résolue en température, de microscopie à froid et de RMN du solide (figure 3.2.3) a confirmé que le ciclopirox subissait plusieurs réarrangements d'état solide et/ou de transitions polymorphiques dans la gamme de température étudiée en DSC. La forme polymorphique à température ambiante a été labellisée CPX1, alors que la forme polymorphique existant en dessous de -90°C a été labellisée CPX3. Dans la gamme de température intermédiaire (appelée CPX2), l'existence d'un autre polymorphe n'a pas été clairement démontrée par les analyses décrites ci-dessus, mais les spectroscopies suggèrent qu'un désordre sur le groupe cyclohexyl pouvait jouer un rôle important sur les phénomènes détectés en DSC.



Pyridinone region of the spectrum at different temperatures



Cyclohexyl region of the spectrum at different temperatures

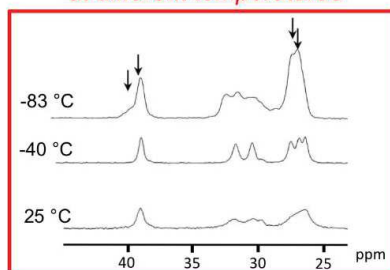


Figure 3.2.3. Analyse RMN ¹³C CP/MAS résolue en température réalisée sur la poudre de cyclopirox

La résolution structurale du composé a donc été réalisée pour conclure en particulier sur la nature de cet état intermédiaire. Cette analyse réalisée sur monocristal a permis de résoudre la structure de CPX1 et CPX3 (tableau 3.1).

Tableau 3.1. Données cristallographiques et paramètres d'affinement de CPX1 et CPX3

Polymorphic form	CPX1 (25°C)	CPX3 (-173°C)
Chemical formula (MW)	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂ (207.28 g.mol ⁻¹)	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>C2/c</i>	<i>P2₁/c</i>
a (Å)	16.2237(19)	25.3005(19)
b (Å)	13.7216 (16)	27.6357(20)
c (Å)	10.3539 (12)	19.1387(14)
β (°)	92.607(2)	96.122(1)
Volume (Å ³)	2302.55	13305.41
Z, Z'	8, 1	48, 12
calcd density (g.cm ⁻³)	1.196	1.242
measured/unique data	9068/ 2366	107148/27114
obsvd data (F _o >4σ(F _o))	1352	16612
no. of restraints/ parameters	18/174	0/1645
GoF on F ²	1.028	0.882
R ₁ / wR ₂ (F _o >4σ(F _o))	0.0545/ 0.1769	0.0431/0.093
R ₁ (all data)	0.0843	0.0714
largest difference peak and hole (e ⁻ . Å ⁻³)	0.137/-0.124	0.300/-0.345

CPX1 cristallise dans le système monoclinique (groupe d'espace *C2/c*) et son unité asymétrique est présentée en figure 3.2.4. Le groupe cyclohexyl est désordonné selon deux positions différentes avec des facteurs d'occupation de 63% (atomes en violet dans la figure 3.2.4) et 37 % (atomes en orange dans la figure 3.2.4). Il existe donc deux *conformers* dans l'unité asymétrique (*i.e.* majeur et mineur).

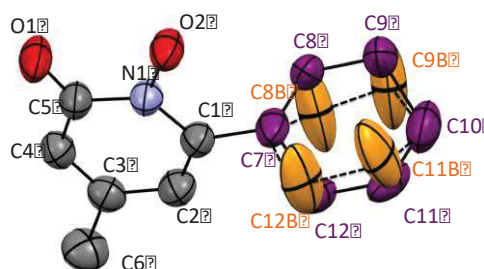


Figure 3.2.4. Représentation ORTEP (ellipsoïdes à 50% de probabilité) de l'unité asymétrique de CPX 1 à 25°C. Les carbones désordonnés du cyclohexyl sont représentés en violet (conformation majeure) et en orange (conformation mineure)

La figure 3.2.5 a) présente le plan (h0l)* du réseau réciproque de CPX1 reconstruit à température ambiante. On peut noter que les *spots* de diffraction sont larges, indiquant de la diffusion due au désordre partiel dans la structure.

Sur la base d'analyses DRX de plusieurs monocristaux (ayant mené à des résultats équivalents), et selon les résultats RMN illustrant une baisse progressive du nombre de configurations dans l'état solide au cours du refroidissement, il semble que le désordre soit associé au degré de liberté du cycle cyclohexyl et sa rotation

autour de l'angle de torsion τ . La largeur et l'anisotropie des ellipsoïdes thermiques du cyclohexyl seraient dues à la moyenne des déplacements moléculaires entre les deux positions principales. Ce mouvement moléculaire serait dès lors assimilable à une sorte de désordre dynamique.

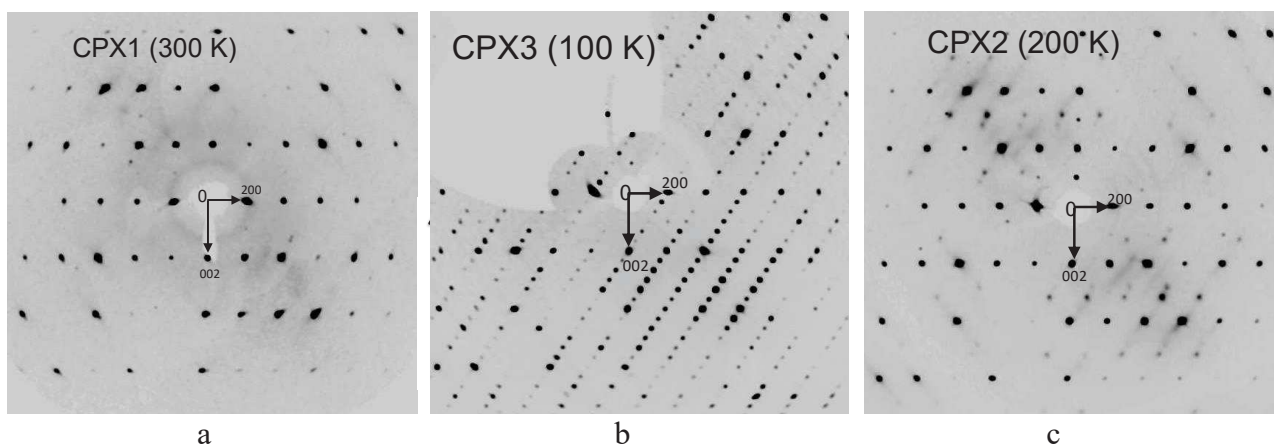


Figure 3.2.5. Plan du réseau réciproque $(h0l)^*$ du monocristal de ciclopirox analysé : a) à 25°C ; b) à -173°C ; c) à -73°C

Le refroidissement d'un monocristal de ciclopirox à -173 °C (100 K) ne portant pas atteinte à l'intégrité du cristal, la résolution de la structure de CPX3 a donc pu être réalisée (cf tableau 3.1). Si la diffusion a baissé au cours du refroidissement, la taille de la maille cristalline a largement augmenté avec une symétrie moindre ($P2_1/c$) et pas moins de 12 molécules indépendantes dans l'unité asymétrique se distribuant en 7 conformations de type « conformation majeure » et 5 de type « conformation mineure » (figure 3.2.6). Ceci est cohérent avec le nombre important de *spots* de surstructure observé sur le réseau réciproque (figure 3.2.5 b)). Ce cas présente des similarités avec celui du dihydrate de sel de sodium de la saccharine (16 géométries différentes dans l'unité asymétrique, liées à la présence d'une sous-région désordonnée dans la maille cristalline) [BANERJEE *et al*, 2005] [DAS *et al*, 2006].

Pour le ciclopirox, la baisse de symétrie de réseau et la valeur importante de Z' pourraient résulter d'un processus de mise en ordre se produisant au cours du refroidissement : le meilleur compromis entre les interactions moléculaires, les aspects conformationnels et les contraintes cristallographiques se met en place à basse température.

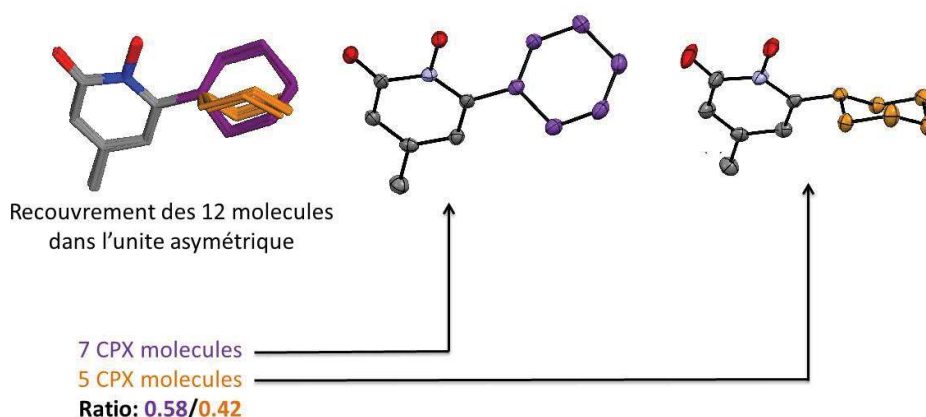


Figure 3.2.6. Distribution des 12 molécules de l'unité asymétrique de CPX3

De plus, l'arrangement cristallin de CPX3 ressemble à celui de CPX1, présentant le même type de structure en couches ou feuillets. En se basant sur les similarités entre CPX1 et CPX3, et les relations géométriques entre les dimensions de leurs mailles cristallines, les observations plaident pour un caractère topotactique des transitions associées entre ces deux formes.

Cela a donc naturellement soulevé une interrogation sur le système étudié : quelle est la nature de la région intermédiaire (CPX2) ?

Une acquisition sur monocristal sur cette zone intermédiaire (-73°C) a été réalisée. L'observation du réseau réciproque (figure 3.2.5 c)) a permis de vérifier : i) que les spots de surstructure de CPX3 avaient disparu et ii) que des traînes marquées sur certains spots étaient apparues dans le réseau réciproque. Ce phénomène n'est pas dû à une perte de la monocristallinité (le cristal pouvant être réchauffé ou refroidi pour repartir vers CPX1 ou CPX3) mais pourrait être dû à un empilement contraint (avec plusieurs sous-réseaux) [DREBUSHCHAK *et al*, 2011] [ZAKHAROV *et al*, 2012] ou à l'existence d'une structure modulée [SCHÖNLEBER, 2011]. L'indexation des spots de diffraction ne mène qu'à une large maille triclinique avec les paramètres suivants : $a = 17.074 \text{ \AA}$, $b = 19.417 \text{ \AA}$, $c = 36.651 \text{ \AA}$, $\alpha = 84.919^\circ$, $\beta = 79.447^\circ$, $\gamma = 70.893^\circ$ et $V = 11282 \text{ \AA}^3$, qui existerait entre -20°C et -90°C.

Le nombre trop élevé de paramètres nécessaires pour résoudre cette possible structure ne permet pas de définir une solution réelle sur la nature cristallographique de CPX2, pour autant qu'on la considère comme un véritable polymorphe unique. Selon les courbes DSC, le cristal dans cette zone intermédiaire pourrait se diviser en deux sous-polymorphes : CPX1_{BT} de -20 °C à -40 °C and CPX2 de -40 °C à -85 °C.

Si l'analyse SC-XRD ne suffit pas à conclure sur la nature de ces phases intermédiaires, des analyses TR-XRD ont été réalisées et les paramètres de maille affinés ont été extraits par méthode Pawley [PAWLEY, 1981] à chaque température, voir figure 3.2.7.

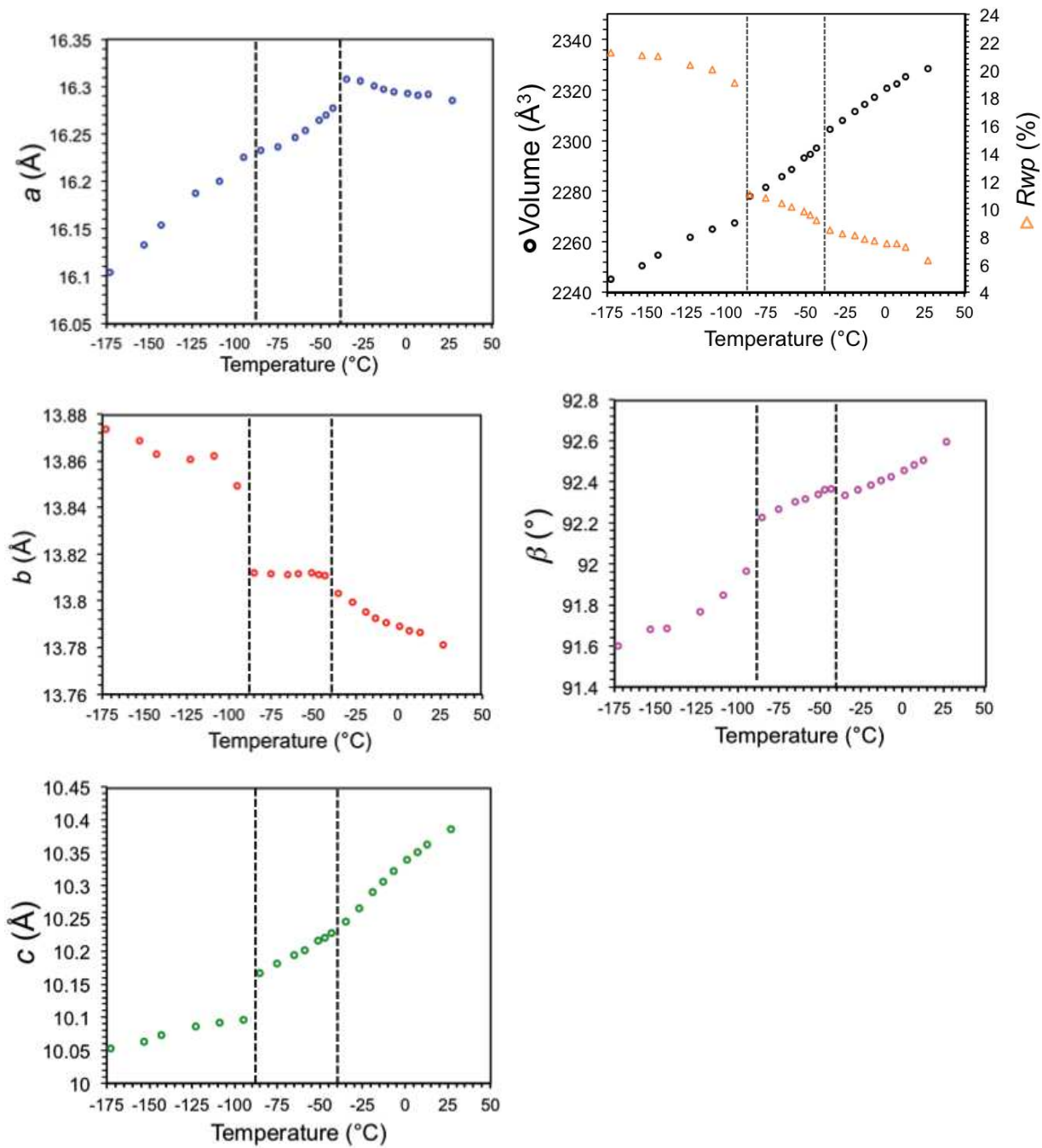


Figure 3.2.7. Evolution en température des paramètres de maille de CPX1 pendant le refroidissement, et variations du R_{wp} en fonction de la température.

Durant le refroidissement de 25°C à -35°C, les paramètres c et β de maille CPX1 diminuent progressivement, alors que les paramètres a et b augmentent. Cette augmentation de a et b est particulièrement marquée entre -20°C et -40°C, néanmoins le faible évènement thermique observé à -20°C en DSC pourrait être uniquement la conséquence d'un changement de pente modéré des paramètres b et c , qui distinguerait les deux formes CPX1_{BT} et CPX2.

Quand le domaine de stabilité de CPX2 est atteint (-40°C à -85°C), la transition solide-solide CPX1_{BT} à CPX2 se caractérise par plusieurs changements de pentes dans l'évolution des paramètres cristallographiques, l'effet le plus prononcé étant sur le paramètre *a*. Ce dernier présente une discontinuité et se met à baisser au cours du refroidissement. A contrario, après une rupture de pente, les paramètres *c* et β continuent de décroître et *b* atteint un plateau.

A plus basse température (-85°C à -95°C, *i.e.* en entrant dans le domaine de température de CPX3), il apparaît qu'à l'exception du paramètre *a*, tous les paramètres (y compris le volume de la maille) présentent un saut de discontinuité marqué traduisant la transition solide-solide CPX2 vers CPX3.

Remarque : L'augmentation du *Rwp* au cours du refroidissement provient de l'apparition de nouveaux pics de diffractions de CPX2 et CPX3 qui ne sont pas indexés dans la maille C2/c.

Sur la base des différentes investigations menées, une description des transitions solide-solide du cyclopirox a pu être proposée (figure 3.2.8). Il faut en préambule rappeler que les transitions successives de CPX1 à CPX3 s'opèrent de monocristal à monocristal, indiquant des mécanismes topotactiques (et non destructifs) pour préserver l'intégrité du monocristal. De plus, les événements thermiques successifs (à -20°C, -40°C et -80°C) sont parfaitement réversibles et reproductibles.

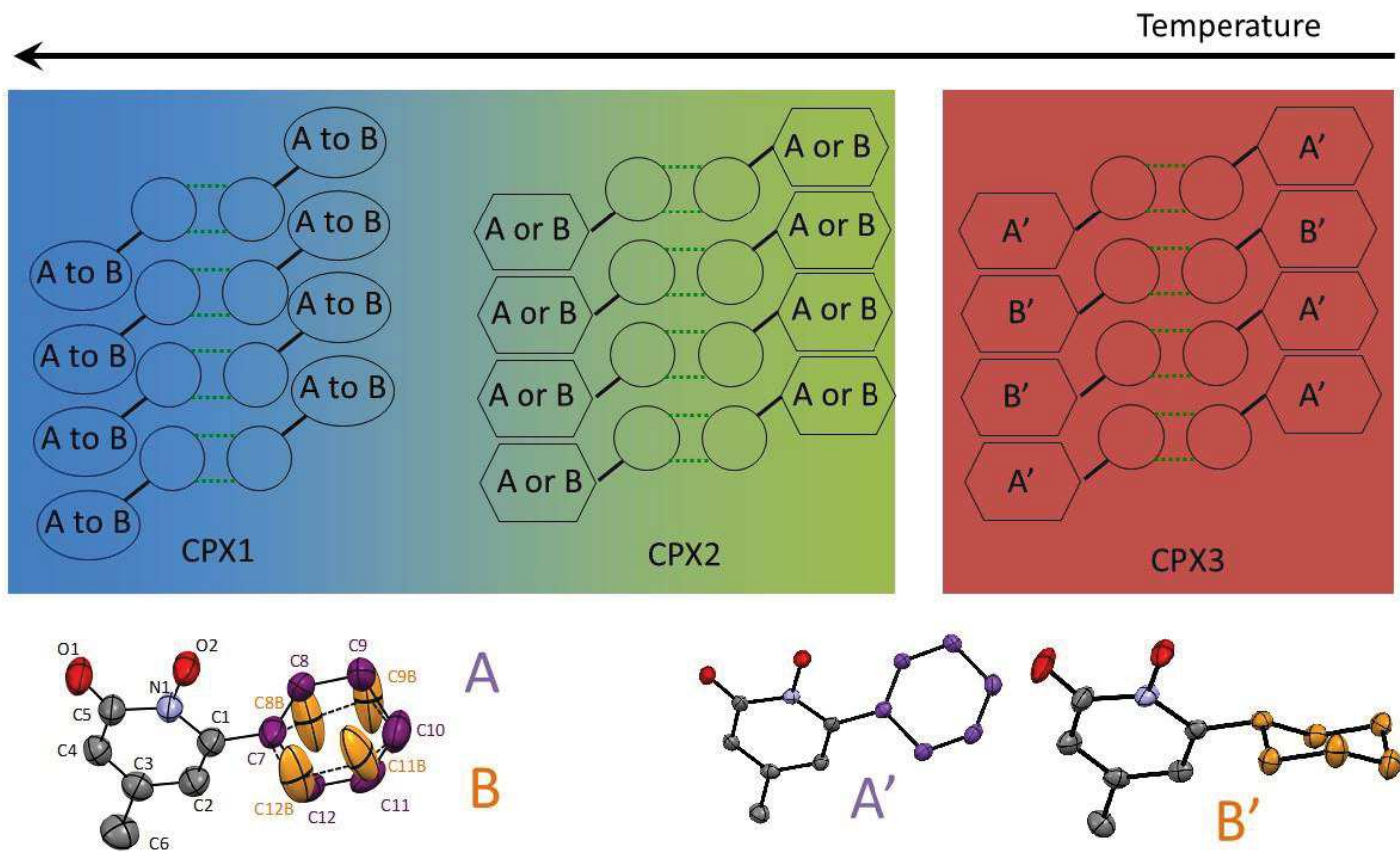


Figure 3.2.8. Représentation schématique des transitions successives du cyclopirox en fonction de la température, les conformations majeures et mineures du cyclohexyl sont représentées respectivement en violet et en orange

La transition CPX1 vers CPX2 s'opère par une augmentation du nombre de molécules dans la maille cristalline et dans l'unité asymétrique via le blocage progressif du désordre dynamique (transition CPX1 vers CPX1_{BT}, maille « défective » par rapport à celle initiale, sorte de « décristallisation ») et un changement du type de désordre sur le groupe cyclohexyl de la molécule, passant d'une nature dynamique vers une nature statique à -40°C (transition CPX1_{BT} vers CPX2). La symétrie $C2/c$ n'est alors plus valide et la forme CPX2 obtenue, désordonnée et contrainte, apparaît incompatible avec les symétries conventionnelles. Enfin, à -80°C, c'est le blocage par refroidissement des dimères moléculaires qui induit un nouveau changement du nombre de molécules dans la maille et dans l'unité asymétrique et de fait de groupe d'espace (CPX2 → CPX3) vers un groupe conventionnel ($P2_1/c$) où la mise en ordre des conformations impose un nombre important de molécules dans l'unité asymétrique.

Si la transition CPX1 vers CPX3 est rationnelle par la mise en œuvre progressive de l'ordre moléculaire et structural au cours du refroidissement (et inversement au chauffage), la complexité du cas de ciclopirox réside dans la nature de CPX2, dont le statut exact doit être appréhendé avec précaution : selon les analyses DSC et DRX, CPX2 serait une variation modulée, distordue et contrainte de CPX1 mais d'autres outils comme la RMN du solide peuvent démontrer que cette apparence similarité cache en fait des différences profondes en termes de mobilité moléculaire, désordres partiels et dynamiques d'état solide. CPX2 pourrait être considéré comme une sorte de cristal pseudo-ordonné ou cristal plastique, qui sert en fait de phase transitoire (mais nécessaire) entre les deux polymorphes clairement identifiés.

En d'autres termes, cet exemple pourrait présenter une seule transition polymorphique (telle que définie classiquement) mais déconvoluée (via des étapes intermédiaires) et étalée sur une gamme de température de près de 60°C (!!).

3.3. Exemple 2 : Le grippage de la transition solide-solide du succinate de strontium

Certaines transitions solide-solide entre deux polymorphes (l'un dit « Basse Température » BT et l'autre « Haute Température » HT) peuvent être liées à des transformations de type ordre/désordre, démarrant généralement d'une forme BT ordonnée vers une phase HT plus désordonnée (et donc plus symétrique) [PARSONAGE *et al*, 1978] [SUNITHA KUMARI *et al*, 1983]. Ce type de transformation en particulier fait l'objet d'un vif débat au sein de la communauté scientifique pour déterminer l'ordre de la transition, l'existence effective d'une température critique de transition, et bien évidemment pour caractériser les mécanismes de transformations impliqués [COLES *et al*, 2014].

Le succinate de strontium fut un candidat médicament initialement développé par les laboratoires Servier pour traiter l'ostéoporose [DELOFFRE *et al*, 2003]. Cette molécule a pour particularité de présenter une transition ordre-désordre réversible entre une forme BT monoclinique et une forme HT quadratique aux alentours de 50°C. Cela se caractérise en DSC par un phénomène d'environ 10J/g avec une hystérèse négligeable entre la chauffe et le refroidissement (figure 3.3.1) Les analyses DRX résolues en température ont confirmé la transition observée en DSC (figure 3.3.2).

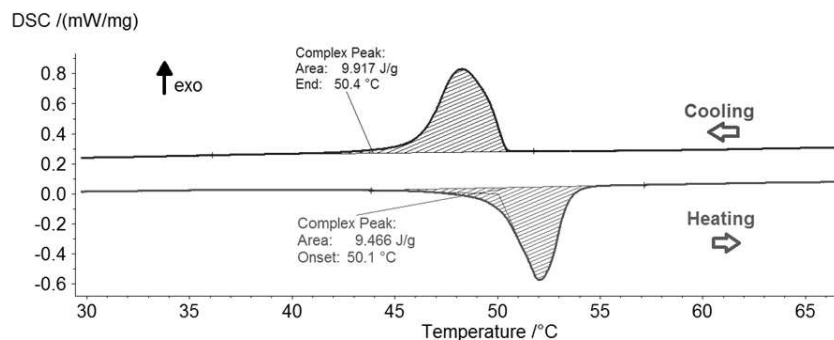


Figure 3.3.1. Courbe d'analyses DSC (10K/min) réalisées sur le succinate de strontium

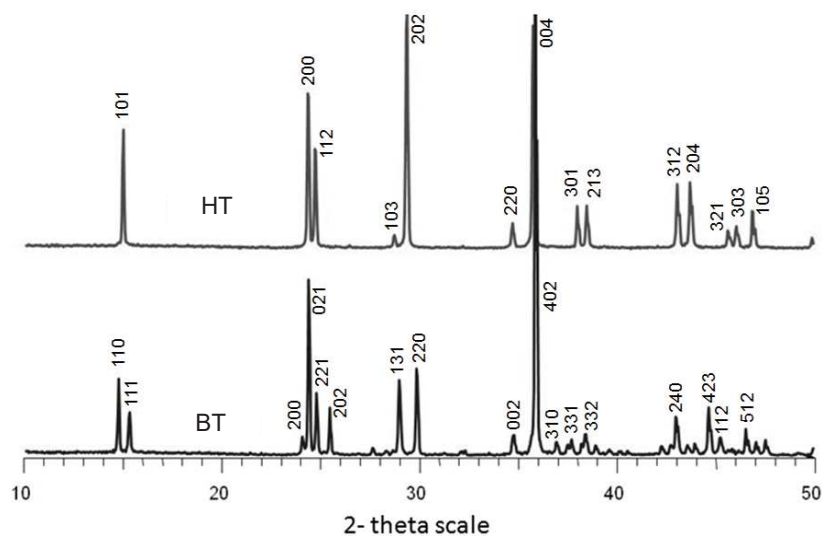


Figure 3.3.2. Diffractogrammes DRX des deux formes polymorphiques du succinate de strontium, avec indexation des pics

Une indexation des deux diffractogrammes a été réalisée et a permis de déterminer les paramètres de maille et groupes d'espace respectifs des deux polymorphes : monoclinique C_2/c pour la forme BT, quadratique $I4_1/amd$ pour la forme HT.

L'étude de la littérature existante a démontré que ces transitions ordre-désordre étaient une caractéristique commune de nombreux sels de strontium [HOHN *et al*, 2002] [STAHL *et al*, 2009]. En effet, les formes désordonnées HT du diformiate de strontium, du fumarate de strontium et de l'acétylène dicarboxylate de strontium sont isomorphes à celle du succinate (et cristallisent donc toutes dans le même groupe d'espace $I4_1/amd$).

Mais la singularité de ce cas d'étude réside dans la mise en œuvre de cette transition ordre/désordre. En effet, de façon surprenante, le procédé de fabrication de cette molécule a révélé un blocage partiel de transition lors de la dernière étape de cristallisation. La transformation HT vers BT était donc incomplète, comme si le mécanisme s'était "grippé".

Le solide résultant à la fin du procédé (à 20°C) était constitué d'un mélange physique entre les deux polymorphes (figure 3.3.3).

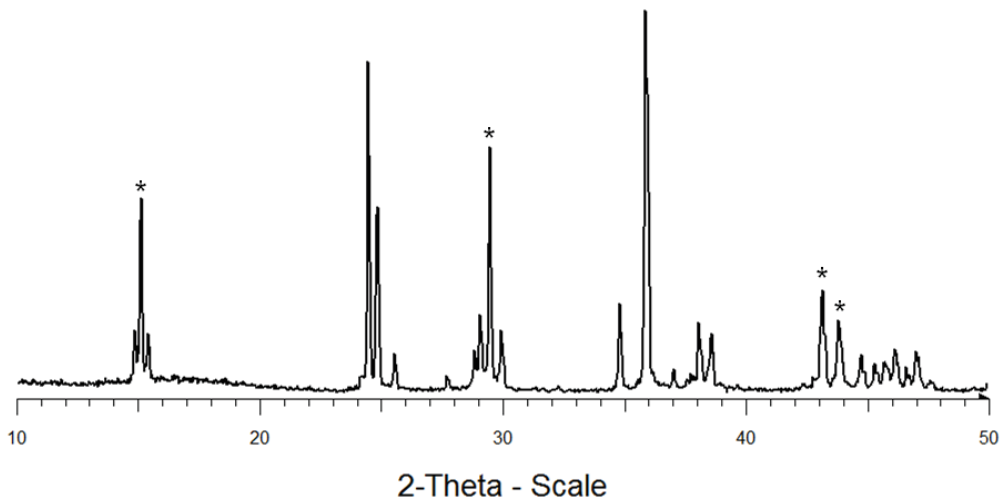


Figure 3.3.3. Diffractogramme du solide isolé à la fin du procédé industriel, les pics marqués d'une étoile correspondent à la forme HT du succinate de strontium

Les analyses DSC (figure 3.3.4) et TR-XRD (figure 3.3.5) réalisées sur cet échantillon ont démontré une conversion totale de la fraction BT vers la forme HT au cours de la chauffe. Néanmoins, au refroidissement, seulement une partie de l'échantillon se retransforme en forme BT, confirmant le blocage partiel de transition.

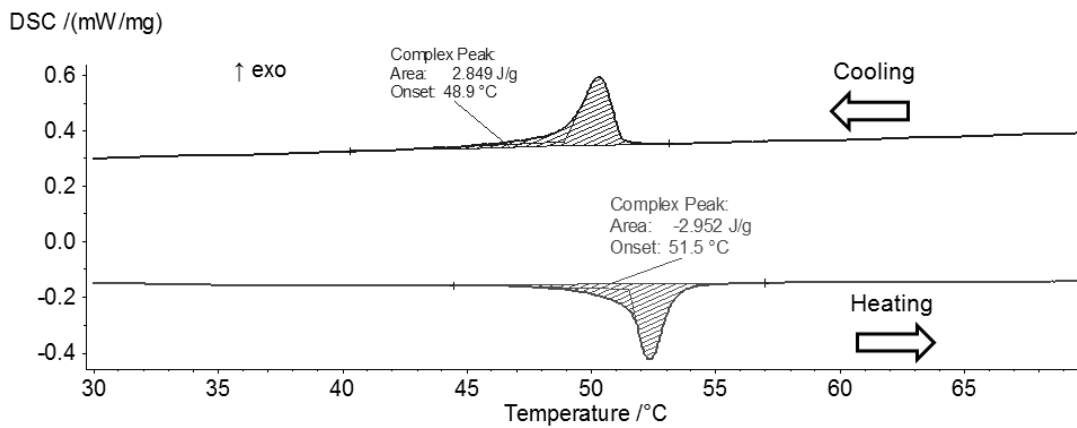


Figure 3.3.4. Courbes DSC (10K/min) du solide isolé à la fin du procédé industriel

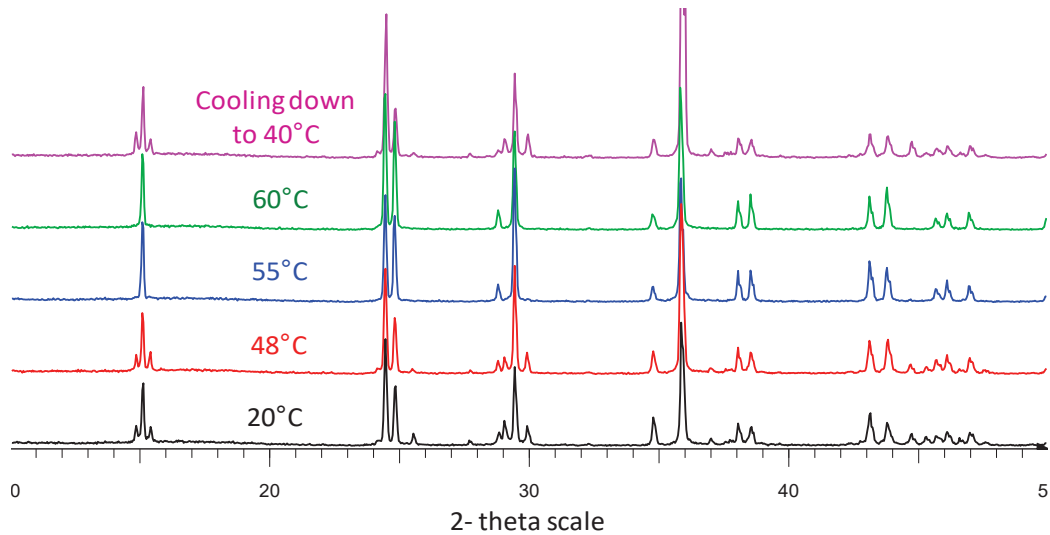


Figure 3.3.5. Analyse DRX à température variable réalisée sur le succinate de strontium isolé à la fin du procédé industriel

Si ce blocage a été mis en lumière par les analyses DRX, la distribution spatiale du phénomène a pu être appréhendée par spectroscopie confocale Raman. Les deux polymorphes ont l'avantage de présenter des spectres Raman proches mais différenciables, avec des pics mieux définis pour la forme ordonnée [CARABATOS-NEDELEC *et al*, 1997]. Des "mapping XY" ont donc été réalisés sur de nombreuses particules de succinate de strontium à température ambiante. Ces observations ont révélé la coexistence des deux formes au sein d'une même particule, indiquant donc que le grippage de transition s'effectuait directement au sein des particules unitaires (figure 3.3.6).

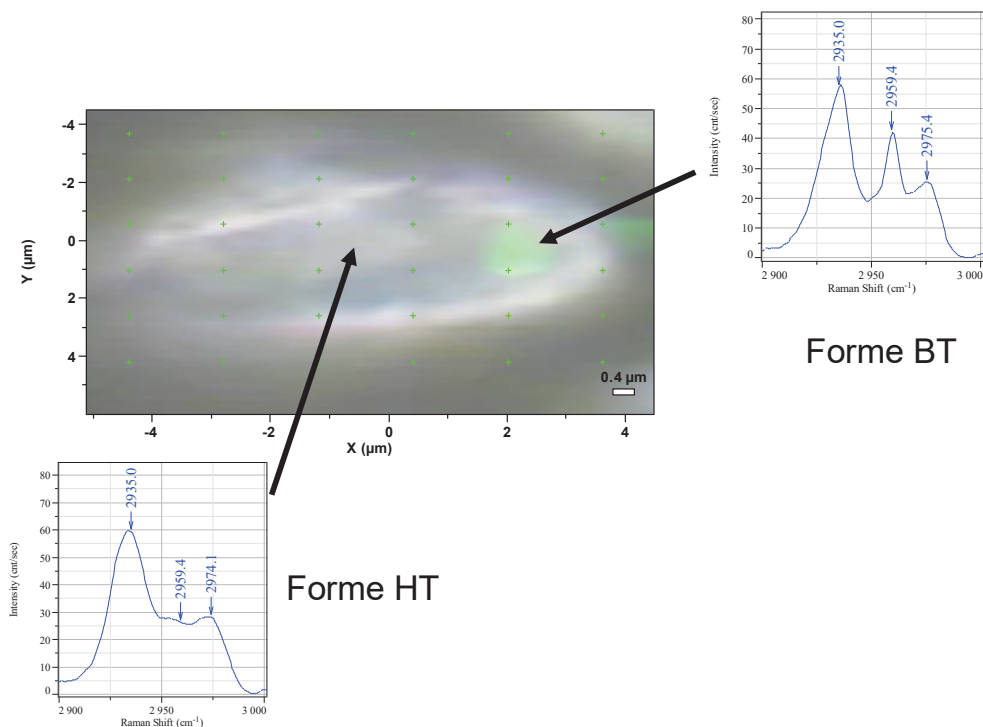


Figure 3.3.6. Mapping Raman XY d'une particule de succinate de strontium

Un tel blocage de transition a déjà été observé dans des cristaux organiques, principalement du fait de la mosaïcité de cristaux [MARTINS *et al*, 2012]. Ce dernier concept assimile le cristal à une série de volumes parfaitement ordonnés (domaines) légèrement désalignés les uns par rapport aux autres, donnant une mesure de l'ordre à longue distance au sein du cristal [DARWIN, 1922]. Dans le cas du succinate de strontium, la précipitation du sel lors de la dernière étape de cristallisation mène à une mosaïcité grossière qui se traduit par une augmentation du nombre de domaines ordonnés (en comparaison à d'autres cristaux plus « parfaits ») et à une augmentation de désalignements entre ces domaines. L'autre hypothèse pouvant expliquer le grippage de transition était la présence d'impuretés incorporées dans le produit au cours du procédé de cristallisation.

Pour réduire cette mosaïcité (à la fois le nombre de domaines et les désalignements), le recuit reste une méthode établie et efficace [NOWICK, 1996] [KO *et al*, 2004] [YEH *et al*, 1998], qui permet d'améliorer la qualité des cristaux par diffusion.

Nos investigations ont permis de démontrer qu'un recuit de 3 heures à 300°C sous atmosphère inerte (hélium) permettait de 'réduquer' complètement le matériau : la forme HT se transforme ensuite totalement en forme BT au cours du refroidissement et la transition est désormais « libérée ».

Il est notable qu'au cours du recuit, une perte de masse (environ 1,2%) a été enregistrée et reliée à un départ d'eau.

Même si ce procédé ne permet pas d'identifier assurément l'origine du grippage de transition solide-solide, il semble que l'eau incorporée sous forme de solution solide au sein des cristaux, associée aux défauts résultants de la précipitation brutale durant la dernière étape industrielle, seraient responsables de ce blocage partiel.

Cet exemple permet de démontrer que de nombreux facteurs peuvent influencer la bonne mise en œuvre des mécanismes de transition solide-solide, comme l'impact du procédé de cristallisation ou l'incorporation d'impuretés chimiques (ces dernières étant déjà connues pour influencer la température de transition solide-solide [COUVRAT *et al*, 2013] [COQUEREL-2, 2006]), et qu'un blocage de transition permet ainsi de maintenir une forme polymorphique métastable bien au-delà de son domaine de stabilité même dans les systèmes énantiotropiques. Il est néanmoins toujours possible de 'réduquer' les matériaux pour se rapprocher des transitions dites « idéales ».

Références bibliographiques thème de recherche 3

- [**BANERJEE et al, 2005**] Banerjee, R.; Bhatt, P. M.; Kirchner, M. T.; Desiraju, G. R. Structural Studies of the System Na(saccharinate)-n H₂O: A Model for Crystallization. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2515-2520.
- [**CARABATOS-NEDELEC et al, 1997**] Carabatos-Nédelec, C.; Becker, P. Order–disorder and structural phase transitions in solid-state materials by Raman scattering analysis. *J. Raman Spectrosc.* 1997, 28 (9), 663-671.
- [**COLES et al, 2014**] Coles, S.J.; Threlfall, T.L.; Tizzard, G.J. The Same but Different: Isostructural Polymorphs and the Case of 3-Chloromandelic Acid. *Cryst. Growth Des.* 2014, 14 (4), 1623-1628.
- [**COQUEREL-1, 2006**] Coquerel, G. The ‘structural purity’ of molecular solids—An elusive concept? *Chem. Eng. Process.* 2006, 45(10), 857-862.
- [**COQUEREL-2, 2006**] Coquerel, G. Thermodynamic Predictions of Physical Properties – Prediction of Solid Solutions in Molecular Solutes Exhibiting Polymorphism *Chem. Eng. Technol.* 2006, 29 (2), 182-186.
- [**COUVRAT et al, 2013**] Couvrat, N.; Burel, A.; Tisse, S.; Cartigny, Y.; Coquerel, G. Combining zone melting and preparative chromatography to purify Phenanthrene. *J. Therm. Anal. Cal.* 2013, 112 (1), 293-300.
- [**DAS et al, 20006**] Das, D.; Banerjee, R.; Mondal, R.; Howard, J. A. K.; Boese, R.; Desiraju, G. R. Synthon Evolution and Unit Cell evolution during Crystallisation. A Study of Symmetry-Independent Molecules ($Z' > 1$) in Crystals of some Hydroxy Compounds. *Chem. Commun.* 2006, 555-557.
- [**DARWIN, 1922**] Darwin, C.G. The reflexion of X-rays from imperfect crystals *Philos. Mag.* 1922, 43 (257), 800-829.
- [**DELOFFRE et al, 2003**] Deloffre, P. ; Tsouderos, Y. ; Wierzbicki, M. *Utilisation de sels de strontium pour le traitement de l'arthrose* 2003, European patent EP0813869B1.
- [**DESIRAJU, 2008**] Desiraju, G.R. Polymorphism: The Same and Not Quite the Same. *Cryst. Growth Des.* 2008, 8 (1), 3–5.
- [**DEBRUSHCHAK et al, 2011**] Drebrushchak, T. N.; Drebrushchak, V. A.; Boldyreva, E. V. *Solid-State Transformations in the β -Form of Chlorpropamide on cooling to 100 K.* *Acta Cryst.* 2011, B67, 163–176.
- [**DUNITZ, 1991**] Dunitz, J.D. Phase transitions in molecular crystals from a chemical viewpoint. *Pure & Appl. Chem.* 1991, 63(2), 177-185.
- [**ERHENFEST, 1933**] Erhenfest, P. Phase changes in the ordinary and extended sense classified according to the corresponding singularities of the thermodynamic potential. *Proc. Acad. Sci. Amsterdam* 1933, 36, 153-157.

[HOHN *et al*, 2002] Hohn, F.; Pantenburg, I.; Ruschewitz, U. Sr[C₂(COO)₂]: The First Anhydrous Salt of Acetylenedicarboxylic Acid. *Chem. Eur. J.* 2002, 8 (19), 4536–4541.

[KO *et al*, 2004] Ko, H-J.; Han, M-S. ; Park, Y-S. ; Yu, Y-S. ; Kim, B-I. ; Kim, S-S.; Kim, J-H. Improvement of the quality of ZnO substrates by annealing. *J. Cryst. Growth* 2004, 269 (2-4), 493–498.

[LANDAU, 1937] Landau, L.D. On the theory of phase transitions. *Zh. Eksp. Teor. Fiz.* 1937, 7, 19–32.

[MARTINS *et al*, 2012] Martins, D. ; Sanselme, M. ; Houssin, O. ; Dupray, V. ; Petit, M-N. ; Pasquier, D. ; Diolez, C. ; Coquerel, G. Physical transformations of the active pharmaceutical ingredient BN83495: enantiotropic and monotropic relationships. Access to several polymorphic forms by using various solvation–desolvation processes. *CrystEngComm* 2012, 14 (7), 2507– 2519.

[MNYUKH, 1979] Mnyukh, Y.V. Molecular Mechanism of Polymorphic Transitions. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 1979, 52, 163-199.

[MNYUKH, 2001] Mnyukh, Y.V. in *Fundamentals of Solid-State Phase Transitions, Ferromagnetism and Ferroelectricity*, 1st Book Library, 2001.

[NOWICK, 1996] Nowick, A.S. The golden age of crystal defects. *Annu. Rev. Mater. Sci.* 1996, 26, 1-19.

[PARSONAGE *et al*, 1978] Parsonage, N.G.; Staveley, L.A.K. in *Disorder in Crystals*, Clarendon Press, Oxford, 1978.

[PAWLEY, 1981] Pawley, G.S. Unit-cell refinement from powder diffraction scans. *J. Appl. Cryst.* 1981, 14, 357-361.

[SCHÖNLEBER, 2011] Schönleber, A. Organic Molecular Compounds with Modulated Crystal Structures. *Z. Kristallogr.* 2011, 226, 499-517.

[STAHL *et al*, 2009] Stahl, K. Andersen, J.E.T.; Shim, I.; Christgau, S. Structures of strontium diformate and strontium fumarate. A synchrotron powder diffraction study. *Acta Cryst.* 2009, B65 (4), 481–487.

[SUNITHA-KUMARI *et al*, 1983] Sunitha Kumari, M.; Secco, E.A. Order–disorder transitions and electrical conductivity studies in Na₂SO₄ – Ag₂SO₄ system. *Can. J. Chem.* 1983, 61 (12), 2804-2808.

[THRELFALL, 1995] Threlfall, T.L. Analysis of organic polymorphs. A review. *Analyst* 1995, 120, 2435-2460.

[YEH *et al*, 1998] Yeh, J.I.; Hol, W.G.J. A flash-annealing technique to improve diffraction limits and lower mosaicity in crystals of glycerol kinase. *Acta Cryst.* 1998, D54, 479-480,

[ZAKHAROV *et al*, 2012] Zakharov, B. A.; Losev, E. A.; Kolesov, B. A.; Drebuschak, V. A.; Boldyreva, E. V. Low-Temperature Phase Transition in Glycine-Glutaric Acid Co-Crystals studied by Single-Crystal X-Ray Diffraction, Raman Spectroscopy and Differential Scanning Calorimetry. *Acta Cryst.* 2012, B68, 287–296.

4.1. Contexte des travaux

Les premiers thèmes de recherche abordés ont démontré que le paramètre pureté, aussi bien chimique que structurale, jouait un rôle critique dans les propriétés finales d'un matériau cristallisé. Or, si atteindre de hauts niveaux de pureté chimique reste un critère difficile mais envisageable, la perfection structurale semble inaccessible.

En effet, les procédés industriels utilisés pour la production de molécules organiques dans un état cristallin conduisent généralement à l'obtention de cristaux imparfaits (contenant des défauts, à la fois microscopiques et macroscopiques). Les *downstream operations* (opérations de façonnage postérieures à la cristallisation) comme le séchage, la micronisation, le broyage, la compression... tendent à 'stresser' les matériaux qui sur-expriment alors leurs imperfections initiales [DESCAMPS *et al*, 2016].

Il est communément observé à l'issue de ces procédés une augmentation anisotrope du taux de défauts. Ainsi, les poudres résultantes ne sont pas des amorphes, mais sont éloignées de la vision « classique » du cristal parfait avec souvent une forte répercussion sur la pureté structurale des composés (avec des conséquences néfastes en particulier pour les matériaux à usage pharmaceutiques).

Des travaux menés au sein du laboratoire SMS [GARNIER *et al*, 2008] ont par exemple permis d'étudier l'impact évolutif d'un broyage manuel 'doux' sur la molécule de β -lactose, impliquant notamment des mécanismes de déformations (désalignement) anisotropes (figure 4.1.1).

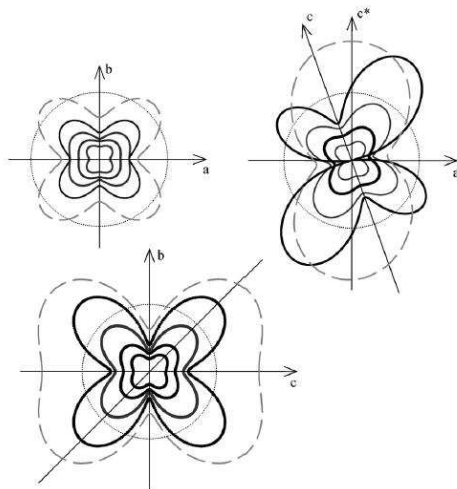


Figure 4.1.1. Distorsions anisotropes du réseau cristallin du β -lactose monohydraté, déduites d'analyses en diffraction de rayons X synchrotron sur poudre.

Le spectre des matériaux amorphe est lui généralement abordé dans l'analyse de la relaxation moléculaire : i) par analyse thermique, en particulier autour du concept de transition vitreuse, voir figure 4.1.2 et ii) par relaxation diélectrique (*Broadband Dielectric Spectroscopy* ou BDS ci-après), permettant la cartographie des différentes relaxations de la molécule en fonction de la fréquence et la température, voir figure 4.1.3. L'étude des dynamiques moléculaires des états amorphes a notamment permis de mettre en évidence l'influence de l'environnement de relaxation (confinement géométrique [ARABECHE *et al*, 2012], addition de nano-objets

[COUDERC *et al*, 2007] ou cristallisation [DELPOLIVE *et al*, 2011]) sur les phénomènes de relaxations associés à la transition vitreuse.

Récemment, l'état amorphe a fait l'objet d'attentions particulière de la part des industries pharmaceutiques, car son taux de 'dilution/dissolution' supérieur aux valeurs de solubilité du cristal correspondant pourrait permettre de dépasser certains problèmes inhérents de mauvaise solubilité aqueuse et de biodisponibilité pour de nombreux candidats médicaments [RAMS-BARON *et al*, 2018].

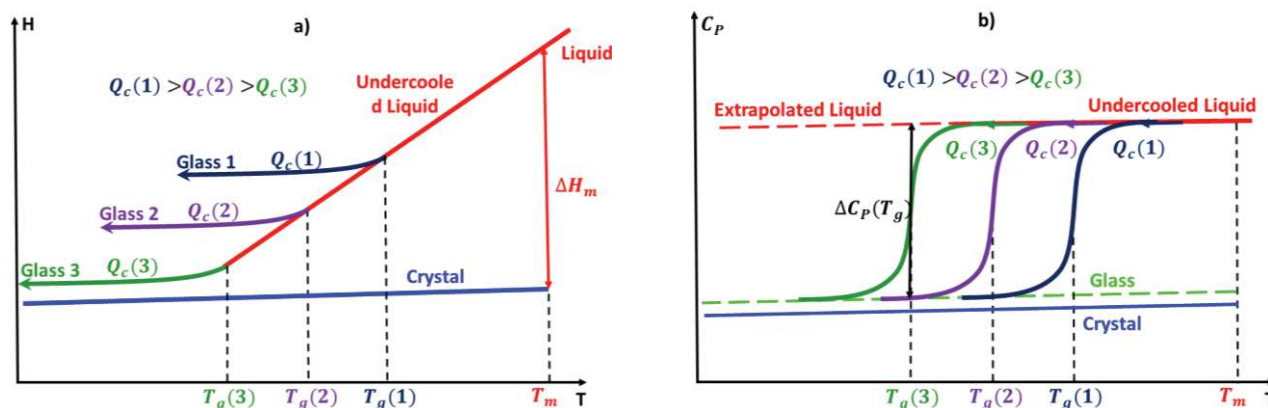


Figure 4.1.2. Evolution schématique de : a) l'enthalpie et b) la capacité calorifique C_p correspondante de verres (d'un même matériau) formés à différentes vitesses de refroidissement.

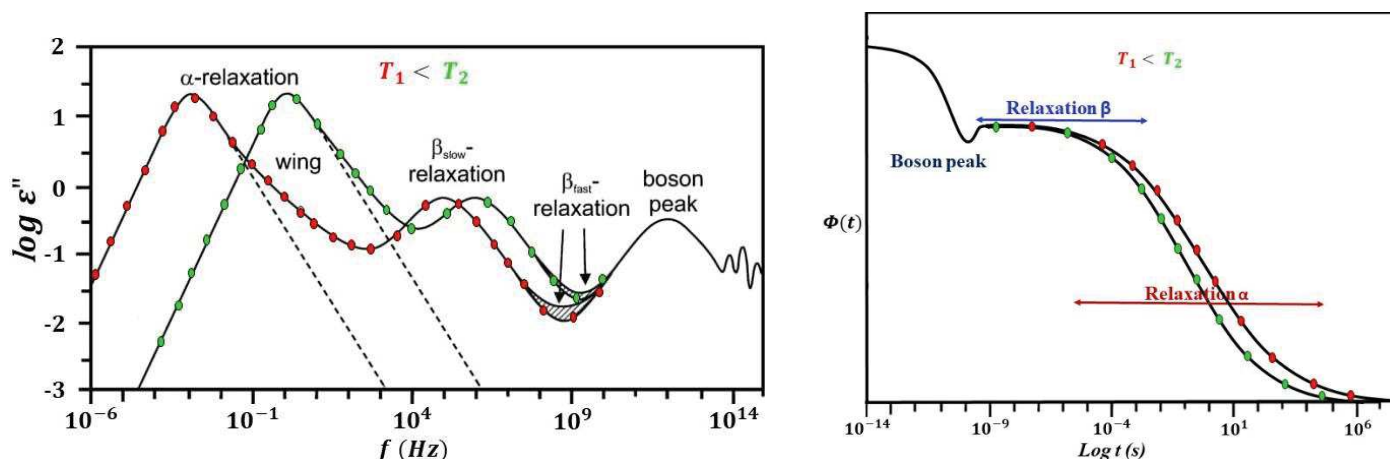


Figure 4.1.3. Evolution schématique du pic de la permittivité diélectrique imaginaire (alias perte diélectrique) à deux températures $T_1 < T_2$ sur 20 décades de fréquence (figure de gauche) et son évolution analogue temporaire illustrant les différents modes de relaxation sur un liquide formateur de verre (figure de droite). On y retrouve notamment la relaxation structurale α et une relaxation secondaire β . Adapté de [KREMER *et al*, 2003]

C'est dans cette optique que notre laboratoire s'est rapproché d'équipes de physiciens spécialistes de l'état amorphe (LECAP Rouen et UMET Lille notamment) afin d'associer nos compétences, et que les projets ANR Mi-Pha-Sol et régionaux AC/DC ont été initiés en 2012.

Le premier axe de travail consistait à étudier des systèmes de matériaux moléculaires modèles depuis les cristaux proches de la perfection jusqu'aux matériaux semi cristallins et en particulier le continuum vers les

cristaux dits « défectifs » et enfin l'état amorphe de ces matériaux. Ce concept de continuum a donc largement été questionné au sein de nos laboratoires.

Nous avons par la suite étendu ce thème de recherche en implémentant les états amorphes de propriétés typiques des matériaux moléculaires et en particulier : le concept de chiralité. Si des études systématiques de l'état amorphe de composés moléculaires possédant un centre stéréogénique sont largement documentées au sein de la littérature, peu d'études s'attachent à l'influence du paramètre chiralité (*via* l'excès énantiomérique $e.e. = (R-S)/(R+S)$) sur l'état amorphe. Nous avons donc tenté d'étudier l'influence de cette variable sur le comportement à la recristallisation des états amorphes (donnée primordiale pour l'industrie pharmaceutique) et sur la mobilité moléculaire en général.

J'ai naturellement orienté mes recherches pour lier l'expertise « thermodynamique des équilibres hétérogènes » aux relaxations dynamiques des amorphes moléculaires, tout d'abord au cours de la thèse de Benjamin Schammé, puis au cours de celle de Bienvenu Atawa. Cet axe de recherche est finalement devenu un des thèmes centraux de mes recherches.

4.2. Exemple 1 : Transformation d'un principe actif pharmaceutique sous broyage haute énergie : progression du désordre au sein du biclotymol

Comme précisé précédemment, les opérations de séchage, micronisation ou broyage stressent les matériaux moléculaires cristallins qui sur-expriment alors leurs imperfections initiales. En particulier, le broyage haute énergie (High Energy Milling ou HEM ci-après) a été intégré dans le développement pharmaceutique pour réduire la taille des particules [LIVERSIDGE *et al*, 1995].

Mais de telles opérations peuvent induire un changement d'état physique du produit, allant de la transformation polymorphique [DE GUSSEME *et al*, 2008] à l'amorphisation par voie mécanique [FONT *et al*, 1997] au cours de ces opérations de broyage.

Les matériaux amorphes obtenus par broyage sont généralement moins stables que leurs équivalents obtenus par fusion-trempe, et ont tendance à cristalliser au cours du temps pour rejoindre un état plus stable [ANDRONIS *et al*, 2000]. Ces dernières années, une attention particulière a été portée à l'étude des mécanismes de transformation « cristal vers amorphe » [DESCAMPS *et al*, 2015].

Nous avons décidé d'appliquer cette transformation par voie mécanique et d'étudier ce possible continuum cristal vers amorphe (et inversement) sur un composé modèle : le biclotymol.

Le biclotymol (2,2'-Méthylènebis(3-méthyl-4-chloro-6-isopropylphénol), figure 4.2.1) est un principe actif pharmaceutique utilisé pour le traitement d'infections otolaryngologiques. Le matériau commercial est constitué par la forme anhydre stable Forme 1 [RANTSORDAS *et al*, 1978]. Plus récemment, une forme cristalline métastable du composé a été isolée par analyses thermiques [CEOLIN *et al*, 2008]. Enfin, les relaxations dynamiques du biclotymol amorphe ont été étudiées en 2015 par spectroscopie diélectrique [TRIPATHI *et al*, 2015]. Ce composé présente une transition vitreuse à 20°C ce qui a donné l'opportunité de broyer le matériau au-dessus et en-dessous de T_g .

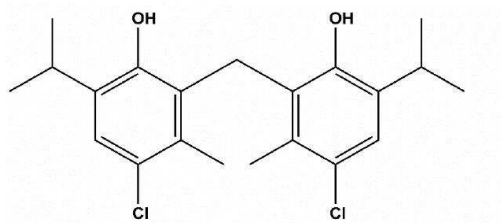


Figure 4.2.1. Formule développée du bicyclotymol

Une vitrification du principe actif par fusion-trempe est facilement réalisable du fait de sa bonne stabilité à la fusion. Le composé amorphe présente un halo de diffusion sans pics de diffraction visibles en analyse DRX et un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse en DSC au cours du chauffage (figure 4.2.2).

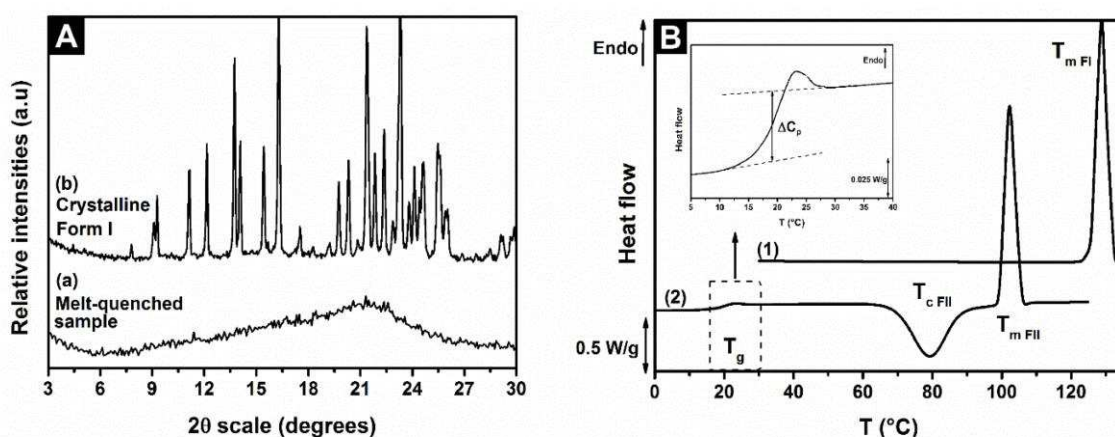


Figure 4.2.2. A) Diffractogrammes RX du bicyclotymol Forme 1 et du Bicyclotymol après fusion-trempe ; B) Courbes DSC (modulées) du bicyclotymol forme 1 (1) et amorphe (2), chauffés à 5K/min.

Le comportement du composé sous broyage haute énergie est plus complexe, tout comme le mécanisme d'amorphisation.

Un broyage réalisé au-dessus de T_g (à 25°C, $T_g + 5^\circ\text{C}$) ne montre aucune diminution notable de la cristallinité du composé mais uniquement une réduction de la taille des cristallites.

Un broyage réalisé en dessous du T_g (à -10°C, $T_g - 30^\circ\text{C}$) montre une réduction importante de l'intensité des pics diffractions sur le composé broyé pendant 10h et analysé juste après. L'analyse TM-DSC du matériau broyé révèle la présence d'un évènement exothermique à $T_c = 22.9^\circ\text{C}$ correspondant à la cristallisation d'une fraction amorphe au chauffage.

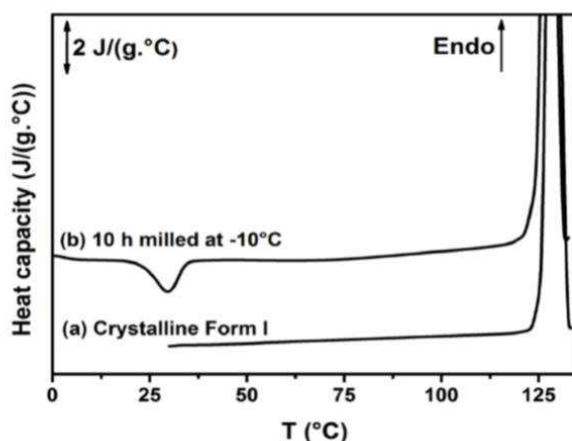


Figure 4.2.3. Courbes DSC (modulées) du biclotymol forme 1 (a) et du composé broyé 10h à -10°C (b), chauffés à $5\text{K}/\text{min}$.

Le taux de fraction amorphe concerné a pu être estimé grâce au rapport entre l'enthalpie de cristallisation mesurée et l'enthalpie de cristallisation théorique (déduite de l'enthalpie de fusion et ramenée à la température de cristallisation) :

$$X_{am} = \frac{\Delta H_{cr}^{mes}(T_{cr})}{\Delta H_{cr}^{cal}(T_{cr})} \quad (1)$$

Un taux de $18 \pm 4\%$ de la masse initiale a cristallisé au cours de la chauffe (et a donc été amorphisé sous broyage). L'amorphisation du composé est donc largement incomplète (ou sa recristallisation est trop rapide) dans ces conditions, bien que le broyage ait été effectué sous T_g .

De nouveaux essais de broyage (vibro-broyage) ont donc été réalisés à des températures encore plus basses : à -25°C (soit 45°C en dessous de la température de transition vitreuse). La figure 4.2.4. présente la superposition des diffractogrammes XRD de: (a) un échantillon broyé 90 min à -25°C et analysé à -10°C , u échantillon broyé 90 min à -25°C et analysé à 25°C et enfin (c) le composé natif cristallin.

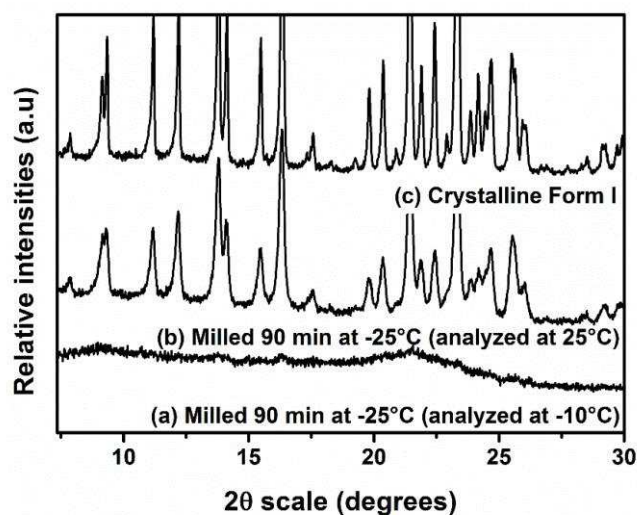


Figure 4.2.4. Diffractogrammes RX des composés broyés à -25°C et analysés à -10°C (a) ou 25°C (b) et du biclotymol forme 1 (c)

Cette analyse a confirmé la disparition quasi-totale des pics de diffraction pour l'échantillon analysé à -25°C alors que le même échantillon analysé à température ambiante présente déjà les pics caractéristiques de la forme I.

L'analyse DSC de l'échantillon broyé 90 minutes à -25°C (et analysé juste après production) présente une recristallisation exothermique sous T_g à T_c = 12.9°C (figure 4.2.5.) Sur la base de cette analyse, environ 68% de l'échantillon recristallise au cours de la chauffe.

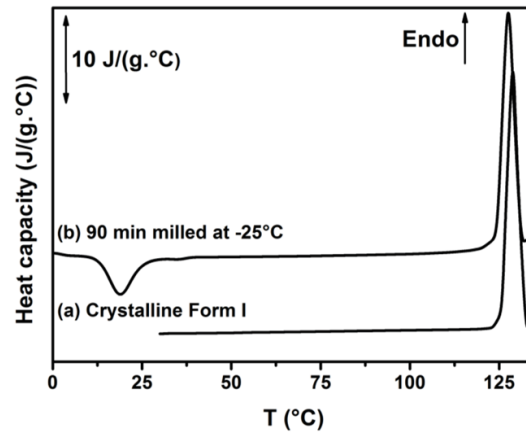


Figure 4.2.5. Courbes DSC (modulées) du bicalotamol forme 1 (a) et du composé broyé 90min à -25°C (b), chauffés à 5K/min.

Le bicalotamol semble donc suivre la tendance générale d'amorphisation sous contrainte lorsque le broyage est pratiqué sous la T_g [DESCAMPS *et al*, 2007]. Néanmoins, les mécanismes gouvernant l'amorphisation à l'état solide sont étroitement liés à la température de broyage et son écart à la transition vitreuse [NAGAHAMA *et al*, 2000], qui doit être suffisante. Il existerait, en effet, une compétition entre l'introduction du désordre à basse température et la tendance à recristalliser des composés moléculaires.

Broyer le bicalotamol bien en dessous de la transition vitreuse (-25°C soit encore : T_g - 45°C) induit donc une transformation cristal vers amorphe, comme le prouve les analyses DRX à basse température. L'apparente non-amorphisation du composé à -10°C serait donc vraisemblablement dû à une recristallisation très rapide des échantillons à température ambiante. Cette recristallisation serait catalysée par la présence de germes résiduels, difficiles à éliminer par broyage et souvent invisibles en DRX [BATES *et al*, 2006]. Une seconde confirmation de cette transformation incomplète réside dans le polymorphe issu de la recristallisation. Le bicalotamol amorphe obtenu par fusion-trempe recristallise vers la forme II métastable [SCHAMME *et al*, 2015] alors que les échantillons broyés recristallisent tous vers la forme initiale. Enfin, une recristallisation en dessous de T_g semble indiquer un procédé auto-ensemencé, confirmant que l'échantillon n'était pas 100% amorphe à la fin de l'opération mécanique.

4.3. Exemple 2 : Evolution des propriétés physico-chimiques de la quinidine sous broyage haute énergie

Ce fort côté cristallogène (encore plus prononcé en cas d'auto-ensemencement) est une limitation inhérente à de nombreux verres moléculaires. Ce comportement ne permet pas d'étudier en profondeur la formation de l'état amorphe sous contrainte, qu'il faut en plus discriminer du phénomène de réduction de taille de particule (donnant globalement des effets similaires en diffraction des rayons X sur poudre).

Dans ce contexte nous avons étudié une autre molécule modèle, la quinidine (figure 4.3.1), un médicament antiarythmique qui présente un côté cristallogène bien moins marqué que le biclotymol et présentant une température de transition vitreuse à 60°C [SCHAMME *et al*, 2016].

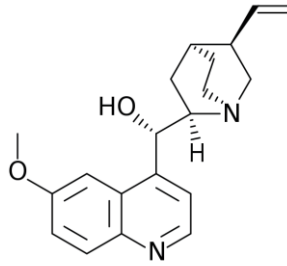


Figure 4.3.1. Formule développée de la Quinidine

Le broyage (HEM) du composé montre au cours du temps une réduction progressive de la cristallinité qui évolue vers un état amorphe en diffraction des rayons X (figure 4.3.2). Si les pics de Bragg ont presque entièrement disparu après 6,25h, il faut attendre 47h de broyage pour atteindre un halo amorphe sans pics de diffraction résiduels.

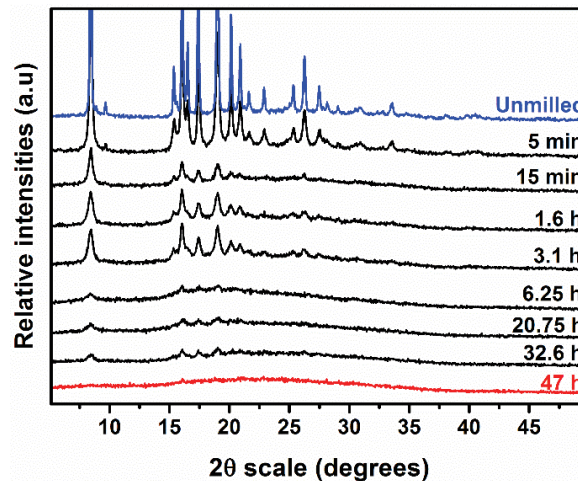


Figure 4.3.2. Diffractogrammes RX à température ambiante d'échantillons de quinidine ayant subi des durées de broyage (HEM) variant de 5 min à 47h

Le comportement thermique de ces échantillons a aussi été étudié par DSC (figure 4.3.3), comparé notamment à l'état amorphe isolé par fusion-trempe (scan bleu).

L'analyse DSC de l'état amorphe isolé confirme la présence d'un saut de Cp marqué à 60°C et une recristallisation « froide » directement observée après la Tg (scan rouge). L'impact significatif du HEM sur le composé devient détectable après 15 min de broyage avec l'émergence du pic exotherme de cristallisation froide (preuve indirecte de l'amorphisation au cours du broyage).

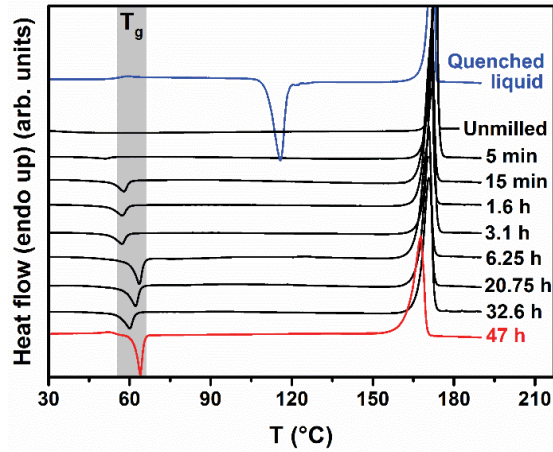


Figure 4.3.3. Thermogrammes DSC (5K/min) d'échantillons de quinidine ayant subi des durées de broyage (HEM) variant de 5 min à 47h, la courbe bleue étant la signature DSC de la quinidine après fusion-trempe

Il est notable que la température de recristallisation est variable selon les échantillons (entre 55°C et 65°C pour les échantillons broyés), ce qui peut s'expliquer par le fait que ces échantillons sont en réalité composés de mélanges : amorphe+ cristal [CARON *et al*, 2011]. De plus, cette recristallisation intervient environ 60°C plus bas que celle de l'amorphe isolé par fusion-trempe.

Un autre fait remarquable réside dans l'évolution du taux de phase amorphe, qui peut être estimée différemment selon la technique utilisée (DRX ou DSC) et qui est même sujette à des baisses au cours du temps de broyage. Cela semble indiquer qu'il ne faut pas considérer les échantillons de quinidine comme des mélanges de matière cristalline « parfaite » et de fraction amorphe.

Entre 15min et 2h de broyage, les diffractogrammes semblent indiquer que la part amorphe a diminué de 70% à 55%. Un phénomène similaire est observable en DSC où la fraction amorphe baisse entre 5 et 33h de broyage. Les germes résiduels au sein des échantillons tendent à induire de la recristallisation, notamment dans le laps de temps entre le broyage lui-même et l'analyse, où l'échantillon n'est plus sous contrainte mécanique. Cette recristallisation proche de la température ambiante a de plus pour effet de masquer le saut de C_p sur les courbes DSC. Néanmoins, des analyses Hyper-DSC® (Perkin-Elmer) permettent de déplacer le phénomène de recristallisation vers les plus hautes températures et donc de confirmer le saut de C_p sur le composé broyé, similaire à celui observé sur un amorphe obtenu par fusion trempe (figure 4.3.4).

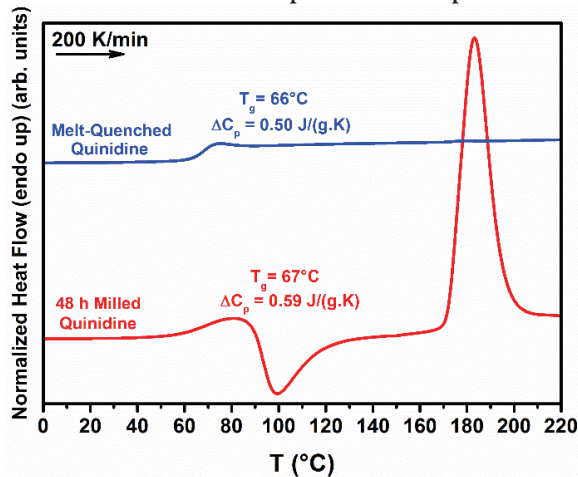


Figure 4.3.4. Courbes DSC (200K/min) d'échantillons de quinidine obtenus par fusion-trempe (courbe bleue) ou broyé 48h (en rouge)

Comme précisé en 4.1, une propriété inhérente de l'état amorphe réside dans la présence de mobilité moléculaire dites secondaire [ADRJANOWICZ *et al*, 2010]. Totalement absents de l'état cristallin, ces mobilités secondaires (obtenues en BDS) sont une alternative permettant de révéler les propriétés physico-chimiques de la quinidine broyée, afin de les comparer à celles d'un amorphe obtenu par fusion-trempe.

La figure 4.3.5. présente l'évolution en fréquence de la partie imaginaire de la permittivité complexe ϵ'' à la fois pour la quinidine amorphe (*via* fusion trempe) et pour la quinidine broyée 48h. Les mesures présentées ont été réalisées à -55°C (soit 95°C en dessous de la T_g de la quinidine). Ces courbes révèlent que la quinidine broyée présente une courbe de permittivité diélectrique élargie et quasi-symétrique, révélant la présence d'un procédé de relaxation à cette température.

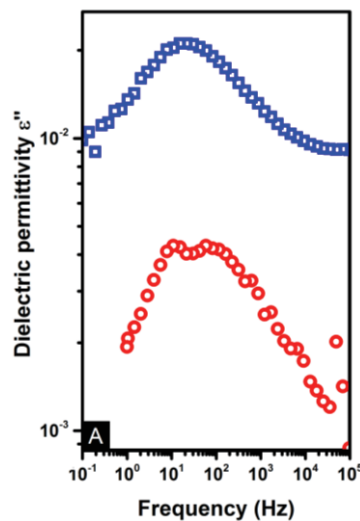


Figure 4.3.5. Partie imaginaire de la permittivité diélectrique de la quinidine isolée par fusion trempe (en bleu) ou broyée 48h (en rouge) à -55°C

Selon cette analyse, le liquide trempé se comporte comme le produit broyé, sauf pour l'existence d'un épaulement additionnel aux hautes fréquences. La fraction amorphe de la quinidine broyée peut être obtenue en comparant la force diélectrique entre cet échantillon broyé ($\Delta\epsilon_{\text{milled}}$) et la quinidine « vitrifiée » ($\Delta\epsilon_{\text{vitrified}}$), nous donnant une valeur de 20%, bien en dessous des estimations par DRX ou DSC (il faut néanmoins souligner que la valeur de $\Delta\epsilon$ est dépendante de la densité d'échantillon en BDS, et notamment de l'air « piégé » au sein de l'échantillon de poudre).

De plus, le pic de relaxation secondaire (dite β) de la quinidine broyée se déplace vers les hautes fréquences en augmentant la température. L'énergie d'activation de cette relaxation a été calculée à 46.8 kJ/mol , soit globalement équivalente à la valeur du liquide trempé (53.8 kJ/mol). Cela indique que la relaxation secondaire présente le même comportement dans ces matériaux, indépendamment du mode d'obtention de l'amorphe.

Si l'on regarde désormais le comportement des matériaux à plus haute température (65°C , domaine des liquides surfondus), il est aussi notable que la position des pics de relaxation structurale (dite α) ainsi que la distribution des temps de relaxation étaient globalement similaires entre les deux échantillons (figure 4.3.6.) et que la principale différence résidait dans l'intensité des propriétés diélectriques (ce qui était attendu en raison d'une fraction cristalline importante dans l'échantillon broyé [KOTHARI *et al*, 2014]).

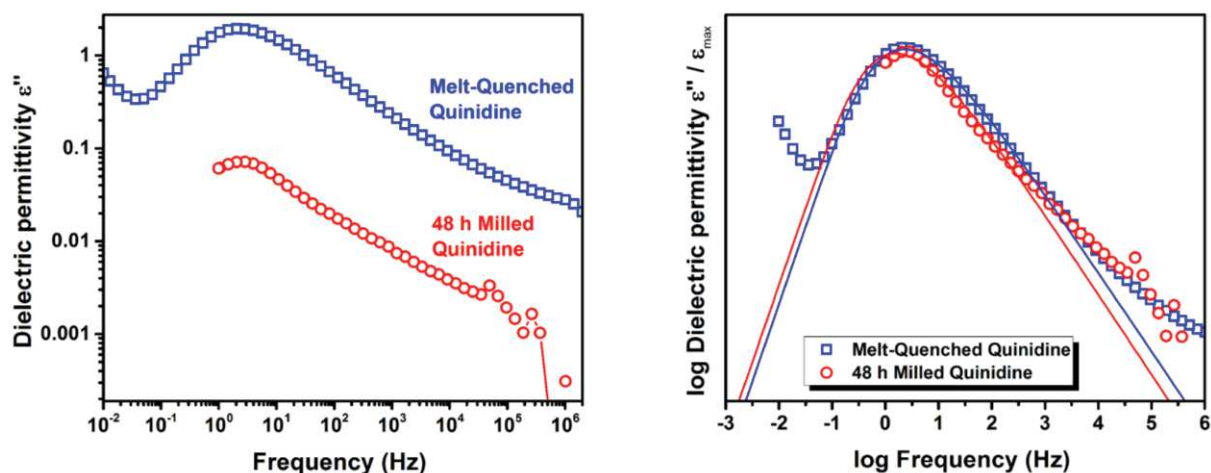


Figure 4.3.6. Spectres de permittivité diélectrique à 65°C pour la quinidine obtenue par fusion-trempe et sous broyage (à gauche) et sous double échelle logarithmique (à droite)

L'exemple de la quinidine (tout comme celui du biclotymol) démontre que du désordre (par rapport au réseau cristallin initial) a pu être induit par broyage haute énergie du composé. Ce procédé rentre par ailleurs en compétition au cours du broyage avec une recristallisation auto-ensemencée, qui peut être dépassée au cours du temps. Au contraire du liquide trempé, un phénomène de recristallisation froide sous T_g est notable sur l'échantillon broyé, indiquant un état structural différent entre les deux matériaux. Néanmoins, les résultats BDS ont clairement identifié une relaxation dans la quinidine broyée, caractéristique des substances vitreuses. Une amorphisation à l'état solide a bien été obtenue sous broyage, au-delà de la réduction de taille des cristallites.

La principale différence de comportement macroscopique entre ces matériaux résidant dans la cinétique de recristallisation (largement accélérée pour des produits broyés), cette dernière serait principalement résultante de la présence de germes résiduels du produit cristallin, ne pouvant être complètement éliminés sous broyage.

Plus largement, la description d'un matériau au cours d'opérations de broyage (composé d'états structuraux plus ou moins désordonnés) et se déplaçant d'états cristallins à amorphes semble être plus pertinente par opposition à une vision binaire. Mais cette complexité empêche de définir une frontière claire entre les états cristallin et amorphe.

Nos recherches tendent à révéler que la présence rémanente de germes cristallins lors des opérations de broyage induit les premières recristallisations observées (au-dessous et à l'intérieur de la zone de transition vitreuse) par rapport aux équivalents obtenus par vitrification.

4.4. Etat de l'art sur l'impact de la chiralité dans les matériaux amorphes

Bien que l'incidence de la chiralité sur la cristallisation ait été largement étudiée au cours des dernières décennies [GU *et al*, 2004], très peu d'études ont été consacrées à la compréhension de l'état amorphe dans des systèmes chiraux, que ce soit au niveau de la structure locale, de la mobilité moléculaire, ou des phénomènes de relaxation et en particulier de la transition vitreuse [HANCOCK *et al*, 1997]. En outre, la possibilité d'existence de plusieurs types d'états amorphes (polyamorphisme) en fonction de la composition

et du mode de préparation [WILLART *et al*, 2008] reste mal comprise et fait l'objet de controverses [TAYLOR *et al*, 1997] [PETIT *et al*, 2006].

Un nombre limité d'études a donc été mené sur des composés organiques. Ces restrictions sont dues aux limitations inhérentes à ces matériaux (faible point de fusion donc Tg à basse température, stabilité thermique à la fusion, etc.).

Les données existantes ont montré de grandes différences de *Glass Forming Ability* (ou GFA ci-après) permettant de dire qualitativement si un composé peut aisément ou non se vitrifier. Par exemple, des composés énantiopurs peuvent présenter une GFA supérieure au mélange racémique correspondant aux mêmes conditions de refroidissement. Ce comportement est commun à de nombreux composés organiques (diprophylline, kétoprofène, etc.) mais : i) ces composés cristallisent tous sous forme de composés racémiques stables (comme plus de 90% des composés chiraux), et ii) ce comportement peut s'inverser dans certaines conditions, sous haute pression notamment [ADRJANOWICZ *et al*, 2015].

Une autre donnée commune reportée est l'invariabilité de Tg en fonction de l'excès énantiomérique (ee), comme illustré en figure 4.4.1., ce qui est par ailleurs prédit par la loi de Gordon-Taylor [COQUEREL *et al*, 2016].

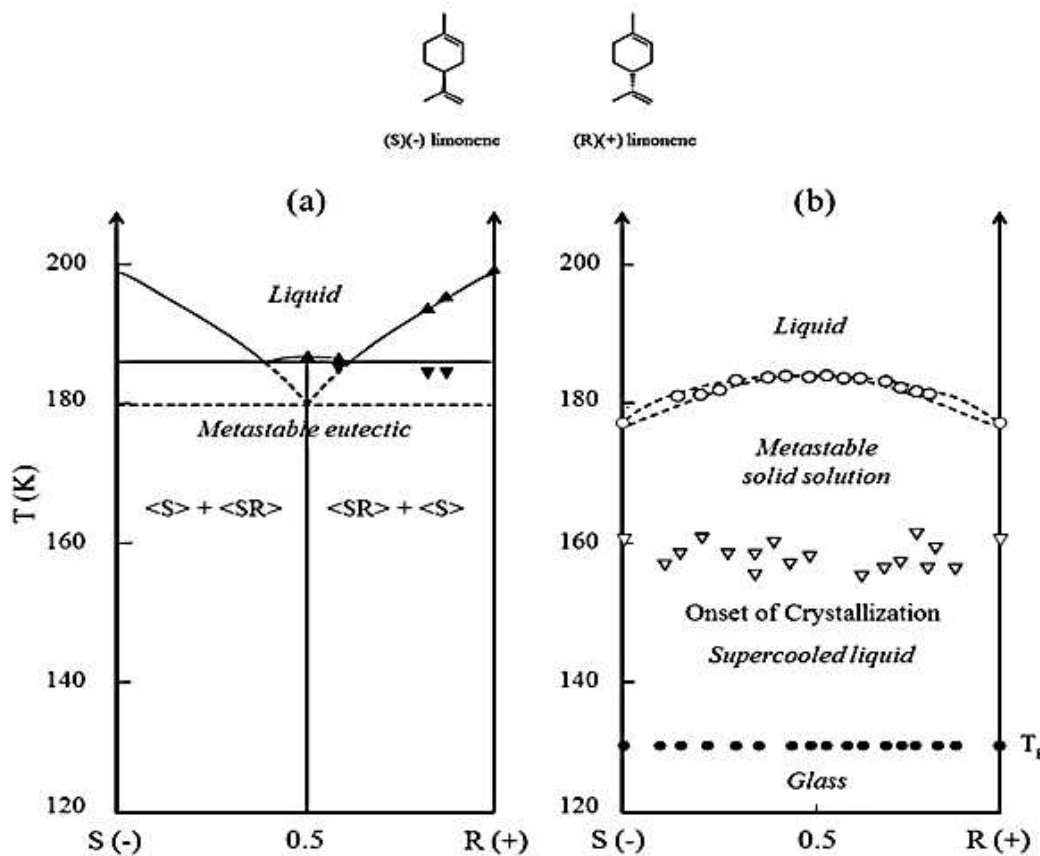


Figure 4.4.1. a) Diagramme de phase binaire entre les deux énantiomères du limonène ; b) Température de la transition vitreuse Tg en fonction de la composition énantiomérique et équilibres métastables à la recristallisation, décrivant une solution solide totale. Adapté de [GALLIS *et al*, 2000].

Intuitivement, il était aussi attendu que les variations d'ee ne devaient pas induire de différence de mobilité moléculaire puisque les énantiomères possèdent des propriétés scalaires identiques et que la valeur Tg est indépendante du ee. Sur les exemples reportés, cette intuition s'est aussi vérifiée : ibuprofène [KIM *et al*,

2014], kétoprofène [ADRJANOWICZ *et al*, 2016] ou diprophylline [VIEL *et al*, 2017]. Les procédés de relaxations de ces molécules sont en effet similaires quel que soit l'ee initial, comme illustré en figure 4.4.2 pour la diprophylline.

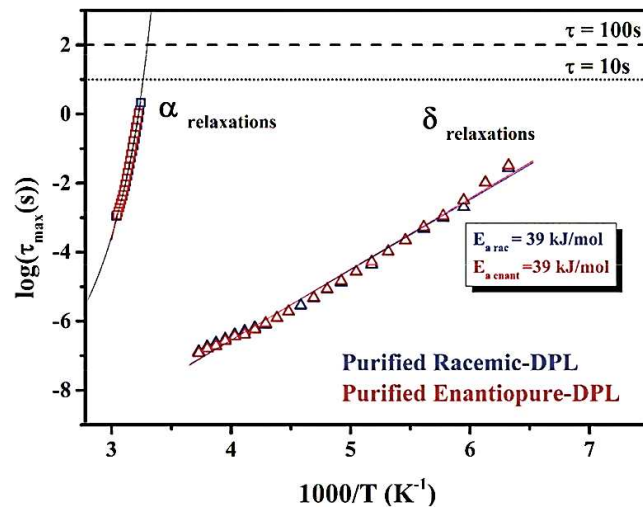


Figure 4.4.2. Carte de relaxation diélectrique des compositions racémiques et énantiopures de la diprophylline, tiré de [VIEL *et al*, 2017]

Sur la base de ces études, l'expression la plus spectaculaire de la chiralité dans ces matériaux amorphes réside dans les cinétiques de cristallisation/vitrification (il semble bien plus simple de cristalliser un mélange racémique qu'un énantiomère pur).

Néanmoins, dans ces différents systèmes, c'est un composé racémique stable qui cristallise et qui est favorisé à la fois thermodynamiquement et cinétiquement pour e.e.=0. Pour éviter ce biais, nous avons décidé de nous concentrer sur des systèmes formant des conglomerats stables (où la composition racémique consiste en un mélange eutectique des deux énantiomères, figure 4.4.3). Dans ces derniers (composant environ 5% des systèmes chiraux), chaque énantiomère agit donc comme une impureté de même nature chimique que son antipode.

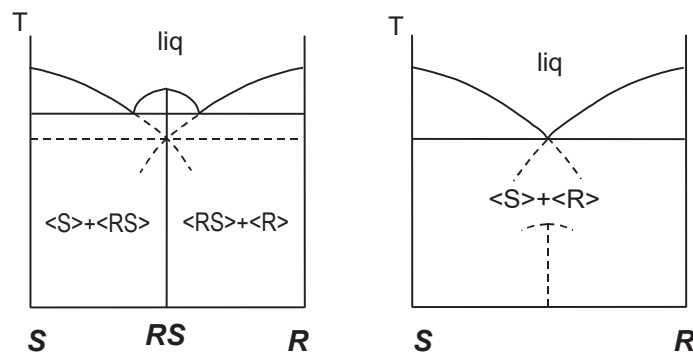


Figure 4.4.3. Diagrammes binaires typiques de système chiraux en l'absence de solutions solides partielles ou totales : système avec présence d'un composé racémique (à gauche), conglomerat (à droite), tiré de [COQUEREL, 2000]

4.5. Exemple 3 : Impact de la chiralité sur la 5-éthyl-5-méthylhydantoïne amorphe

La 5-éthyl-5-méthylhydantoïne ($C_6H_{10}N_2O_2$, appelée **12H** ci-après) est une hydantoïne chirale utilisée pour ses propriétés antibactériennes [TAKAMURA *et al*, 1967].

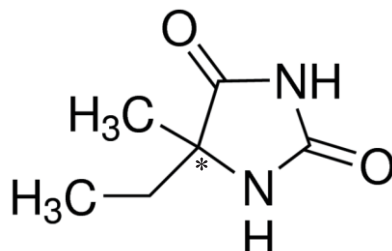


Figure 4.5.1. Formule développée de la 12H

Cette molécule cristallise sous forme d'un conglomérat stable (groupe d'espace orthorhombique $P2_12_12_1$) et aucun composé racémique n'a été rapporté à ce jour. Le point de fusion des énantiomères purs se situe à 175°C et le mélange eutectique fond à 141°C [BEILLES *et al*, 2001]

Nous avons donc tenté d'isoler l'état amorphe de la molécule à différents ee, par fusion-trempe, tout d'abord en DSC « classique ». Néanmoins, des refroidissements à 50, 100 et $250\text{K}/\text{min}$ n'ont pas permis d'empêcher la recristallisation du composé, démontrant la difficulté à l'amorphiser.

Il fut donc décidé d'utiliser la DSC dite « Flash » (Fast Scanning Calorimetry ou FSC ci-après) [MATHOT *et al*, 2011] [SCHAWWE *et al*, 2016] [CORVIS *et al*-1, 2015], permettant d'étudier sur capteur des échantillons (nanogrammes à quelques microgrammes) à des vitesses de chauffe et de refroidissement ultra-rapides.

La composition énantiopure a démontré un caractère cristallogène très marqué. A des vitesses de refroidissement inférieures à $1000^\circ\text{C}/\text{s}$, une cristallisation partielle est démontrée (figure 4.5.2-a). Au-delà, le composé est totalement amorphisé, comme le prouve la signature de la seconde chauffe (figure 4.5.2-b).

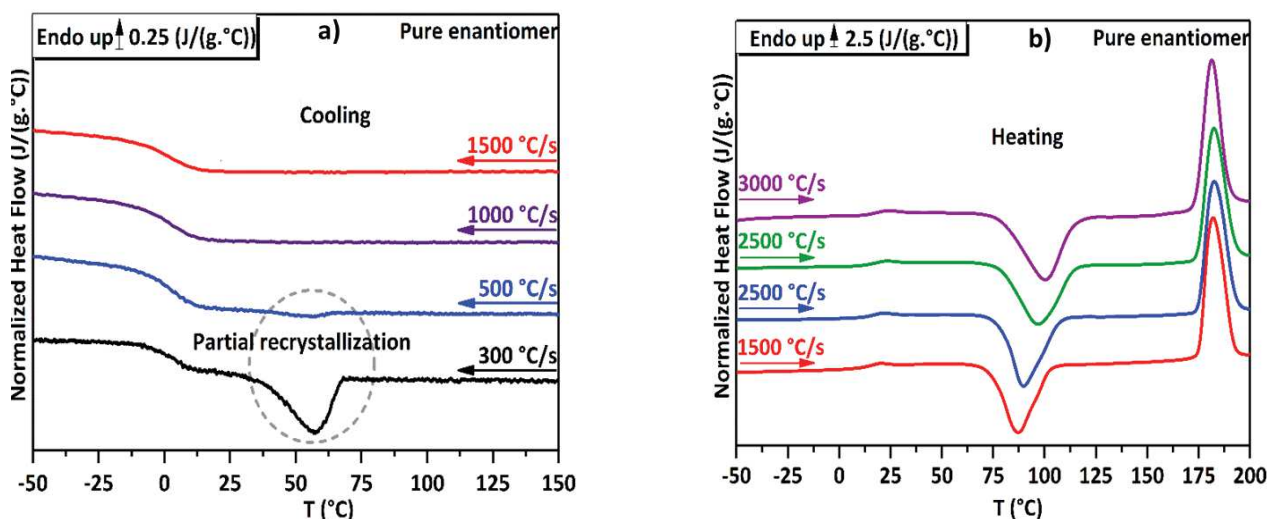


Figure 4.5.2. Courbes FSC de la 12H énantiopure au cours a) du refroidissement et b) de la seconde chauffe à différentes vitesses

Une comparaison a pu être effectuée avec le comportement d'un échantillon scalémique (ee intermédiaire) proche de la composition racémique (les contraintes d'échantillonnage inhérents à la FSC empêchent d'analyser une composition strictement racémique avec un congoloméat stable). En se rapprochant de la composition racémique, le matériau devient de moins en moins cristallogène et peut se vitrifier complètement à des vitesses de refroidissement de 300°C/s (figure 4.53-a).

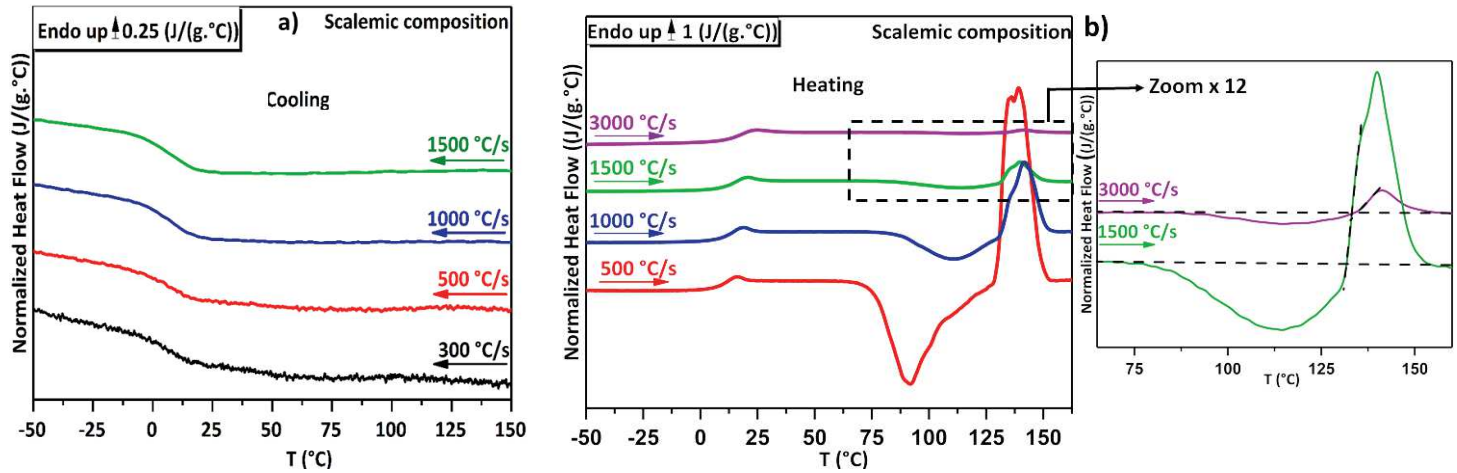


Figure 4.5.3. Courbes FSC de la 12H (ee intermédiaire) au cours a) du refroidissement et b) de la seconde chauffe à différentes vitesses

Au cours de la chauffe des amorphes formés, la cristallisation froide apparaît et le pic de fusion résultant se caractérise par le chevauchement de deux endothermes successifs (figure 4.5.3-b).

Quelle que soit la composition initiale de l'échantillon, la T_g a été mesurée à $16 \pm 2^\circ\text{C}$ (au cours des refroidissements), confirmant la non-dépendance de cette valeur par rapport à l'excès énantiomérique.

La principale observation réside dans la différence de GFA et de propension à cristalliser entre les deux compositions : l'énantiomère pur, très cristallogène et peu formateur de verre, se différencie clairement de la composition racémique, plus « facile » à vitrifier et présentant un côté cristallogène moins marqué. Sur les exemples reportés dans la littérature (composés racémiques), c'est la situation inverse qui est observée [VIEL *et al*, 2017]. Dans le cas présenté ici, le contre-énantiomère joue le rôle d'une impureté qui retarde ou inhibe le procédé de cristallisation (que ce soit au refroidissement ou lors de la chauffe).

De plus, des essais de vieillissement ont démontré que le composé 12H énantiopur cristallisait après des temps de vieillissements courts à -36°C sous T_g (!!!). Même à ces températures, où la relaxation structurale est considérée comme « gelée », la 12H a assez de mobilité moléculaire pour retourner vers l'état cristallin alors qu'*a contrario* elle est vraisemblablement « gênée » par le contre-énantiomère dans une composition intermédiaire.

La deuxième observation concerne les phases recristallisées lors des deuxièmes chauffes. L'accès à l'état amorphe de la 12H (uniquement possible par FSC) pourrait en effet mettre en lumière l'existence de phases cristallines inconnues [CORVIS *et al*-2, 2015]. Des recuits de la composition scalémique à différentes températures ont promu la cristallisation de deux phases différentes présentant des points de fusion situés à $133^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ et $128^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$, confirmant les doubles phénomènes de fusion observés précédemment et différents des équilibres stables connus pour ce système (fusion des énantiopurs ou fusion eutectique). Ces équilibres pourraient révéler du polymorphisme ou l'existence d'un composé racémique metastable (obtenu

uniquement par recristallisation depuis l'état amorphe). Les limitations d'appareillage inhérents à la FSC et les vitesses imposées n'ont pas permis de déterminer pour l'instant la nature des phases cristallisées mais l'utilisation de techniques appropriées comme la microscopie SHG permettrait de donner une indication sur l'éventuelle cristallisation d'un composé racémique.

4.6. Exemple 4 : Impact de la chiralité sur le N-acétyl- α -méthylbenzylamine

La N-acétyl- α -méthylbenzylamine (NAC-MBA ci-après) est un dérivé acétylé de l' α -méthylbenzylamine, un des principaux agents de résolution chirale [JACQUES *et al*, 1981].

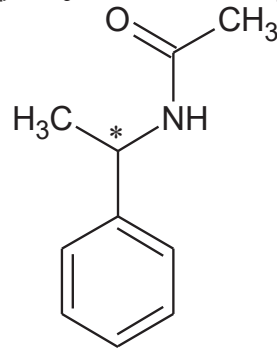


Figure 4.6.1. Formule développée du NAC-MBA ($C_{10}H_{13}NO$)

Cette molécule chirale cristallise sous forme de conglomérat stable à des températures inférieures à 64°C. A cette température, un invariant de type eutectoïde existe et le conglomérat se transforme en composé racémique stable [DROUOT *et al*, 1996]¹. Ce dernier fond à 79°C alors que les énantiomères purs fondent à 100°C.

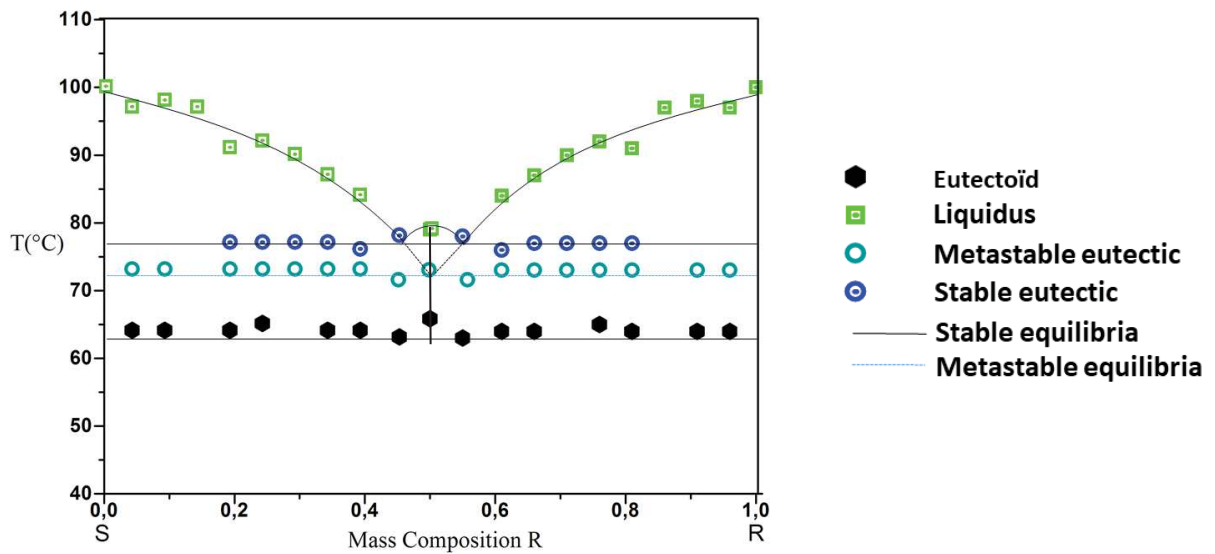


Figure 4.6.2. Diagramme de phase expérimental entre les deux énantiomères du NAC-MBA, d'après [DROUOT *et al*, 1996]

¹ Dans notre étude, l'invariant eutectoïde a été localisé 3°C au -dessus de la température mentionnée par Drouot et al.

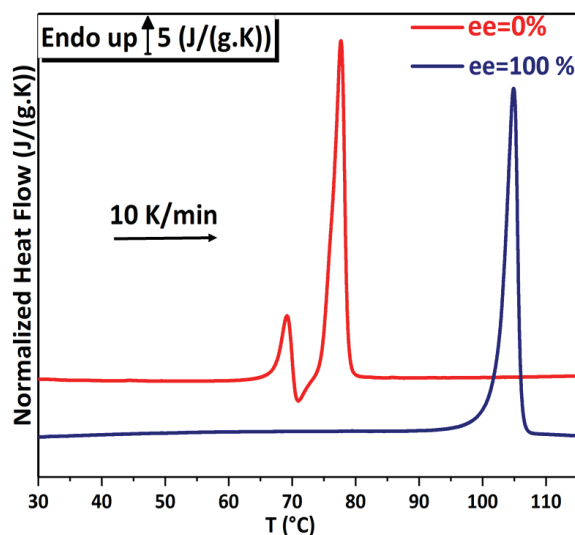


Figure 4.6.3. Courbes DSC (10 K/min) au chauffage de l'énantiopur et du mélange racémique du NAC-MBA.

Les énantiomères cristallisent dans le groupe d'espace quadratique $P4_12_12$ [AUBRY *et al*, 1980] alors que le composé racémique cristallise dans le système monoclinique et le groupe d'espace $P2_1/c$ [DROUOT *et al*, 1996].

La transition eutectoïde (caractérisée par un endotherme en DSC, voir figure 4.6.3) peut être observée par diffraction des rayons X résolue en température (voir figure 4.6.4).

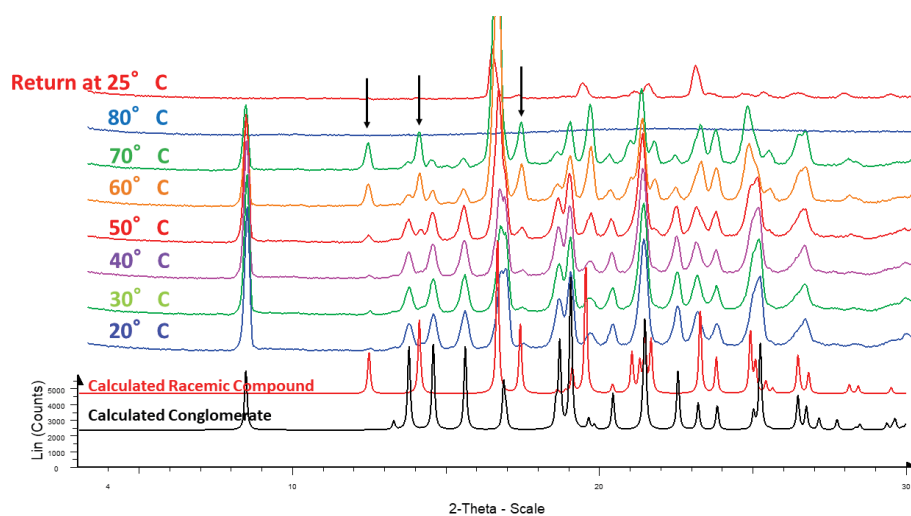


Figure 4.6.4. Analyse TR-XRD du NAC-MBA (ee=0%) en partant du conglomérat, qui montre une évolution progressive vers le composé racémique au cours de la chauffe.

Si cette molécule présente déjà des propriétés intéressantes à l'état cristallin (peu d'eutectoïdes entre constituants organiques sont reportés dans la littérature), elle possède en plus une bonne stabilité chimique à la fusion permettant d'envisager la formation d'amorphes par trempe du fondu.

De façon similaire au cas précédent (12H), l'énantiopur de la 12H et la composition racémique possèdent des GFA typiquement différentes, bien plus importante dans le cas d'un ee de 0%. Ce dernier peut se vitrifier au refroidissement à des vitesses $\geq 5\text{K/min}$ (avec une $T_g = -32^\circ\text{C}$), alors que l'énantiopur cristallise même à des vitesses de refroidissement de 200K/min. La tendance observée sur ces conglomérats semble donc

montrer un comportement opposé aux systèmes de composés racémiques en ce qui concerne la GFA. La figure 4.6.5. illustre ce comportement au cours de refroidissements à 10K/min d'échantillons à différents ee.

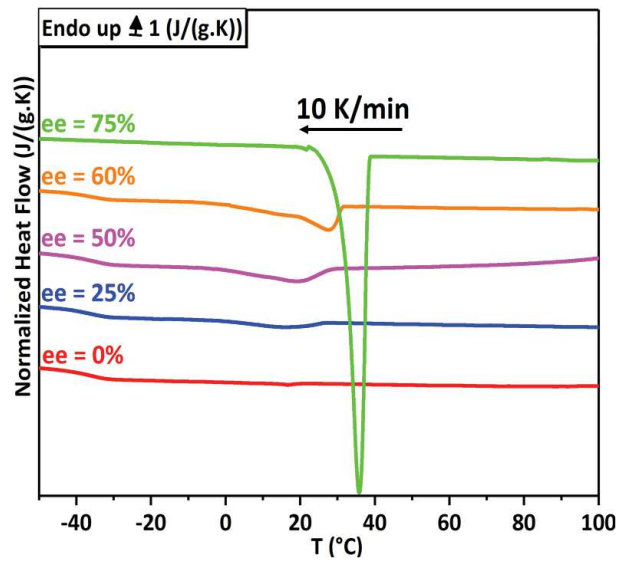


Figure 4.6.5. Courbes DSC (10K/min) au refroidissement pour différentes compositions énantiomériques

Pour des ee > 80%, des vitesses de refroidissement supérieures à 250 K/min ont été requises. Mais le comportement à la recristallisation depuis l'amorphe s'est aussi avéré singulier. La figure 4.6.6. présente les signaux thermiques de chauffés à 10K/min sur des amorphes préparés à différents ee. La transition vitreuse est enregistrée à $T_g^{mid} = -33^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ indépendamment de la composition énantiomérique. A plus haute température, la cristallisation froide (exotherme) apparaît plus ou moins tard selon l'écart à l'énantiopureté (décalage vers les hautes températures lorsque l'on se rapproche du mélange racémique). Hormis pour l'énantiopur, un invariant eutectique est observé à 74°C est observé suivi de la traversée du liquidus.

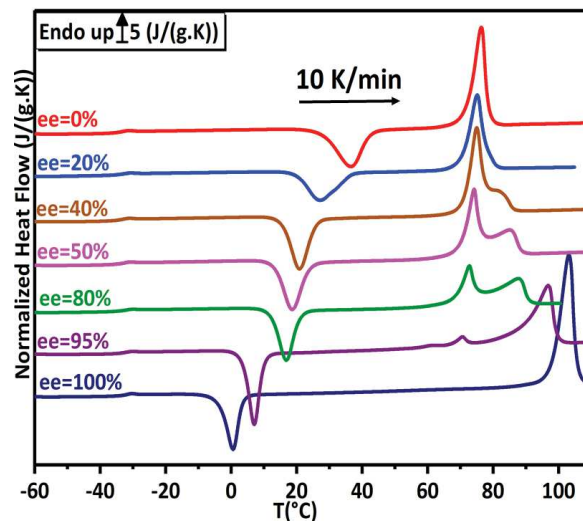


Figure 4.6.6. Courbes DSC de chauffe à 10K/min d'états amorphes préparés à différents ee

L'invariant eutectoïde n'est pas reporté au cours de ces chauffes, et la fusion eutectique du composé racémique est enregistré. Donc, sur toutes les compositions (hormis l'énantiopur), la recristallisation du composé racémique (à des températures où il est métastable) est observée depuis l'état amorphe. Ces données calorimétriques ont été confirmées par des mesures DRX résolues en température réalisées depuis l'état amorphe (figure 4.6.7). Ce résultat pourrait de plus soutenir l'hypothèse d'un composé racémique métastable recristallisant depuis l'amorphe dans le cas de la 12H (voir exemple précédent).

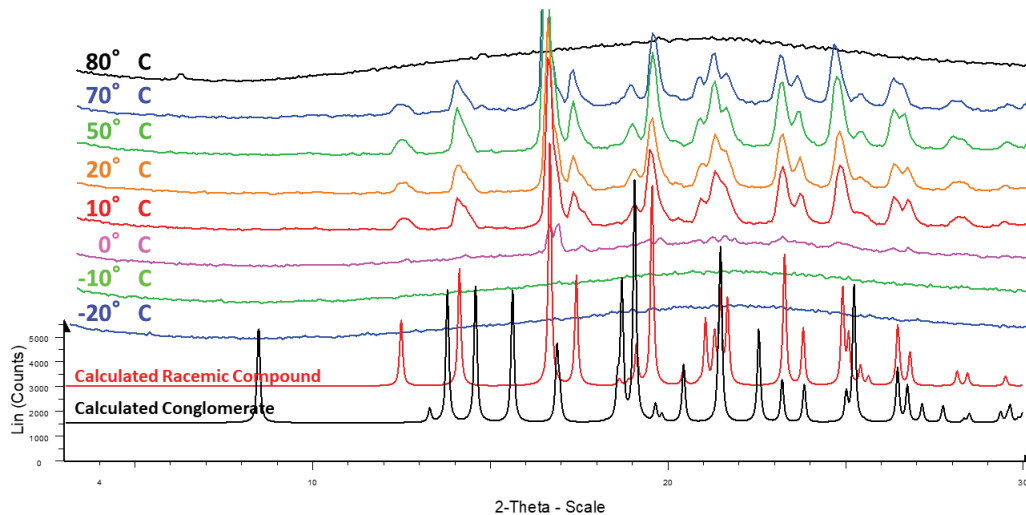


Figure 4.6.7. Analyse DRX à températures variables d'un amorphe de NAC-MBA (ee=0%)

Cette recristallisation systématique vers le composé racémique (métastable à la température de recristallisation) est en adéquation avec la règle des phases d'Ostwald [OSTWALD, 1897] mais peut sembler en contradiction avec la faible tendance cristallogène du mélange racémique par rapport aux énantiopurs. Une distribution spatiale de paires centrosymétrique pourrait expliquer ce comportement, la probabilité de pouvoir former des *nuclei* homochiraux étant directement proportionnelle à l'excès énantiomérique.

Le NAC-MBA présentant une cinétique de cristallisation moins « brutale » que la 12H (en dépit d'une T_g largement plus faible), il a de plus été possible d'étudier la mobilité moléculaire de ce composé par spectroscopie diélectrique.

A l'état vitreux, deux relaxations secondaires ont pu être identifiées, une relaxation à haute fréquence γ et un second procédé désigné β (de comportement $\beta_{\text{Johari Goldstein}}$ ou β_{JG} [NGAI et al, 2004]) à plus basse fréquence.

Lorsque les températures rentrent dans le domaine du liquide surfondu ($T > T_g$), le procédé β s'élargit et une réponse diélectrique intense (presque 90% de la force diélectrique) apparaît à plus basse fréquence. Ce procédé est considéré comme Debye (D) en raison de son caractère exponentiel. La relaxation structurale α est finalement « noyée » sous cette relaxation Debye, mais peut être révélée comme étant un épaulement du pic Debye en traçant la dérivée de la perte diélectrique, qui permet d'éliminer toute contribution de la conductivité [WÜBBENHORST et al, 2002] (figure 4.6.8).

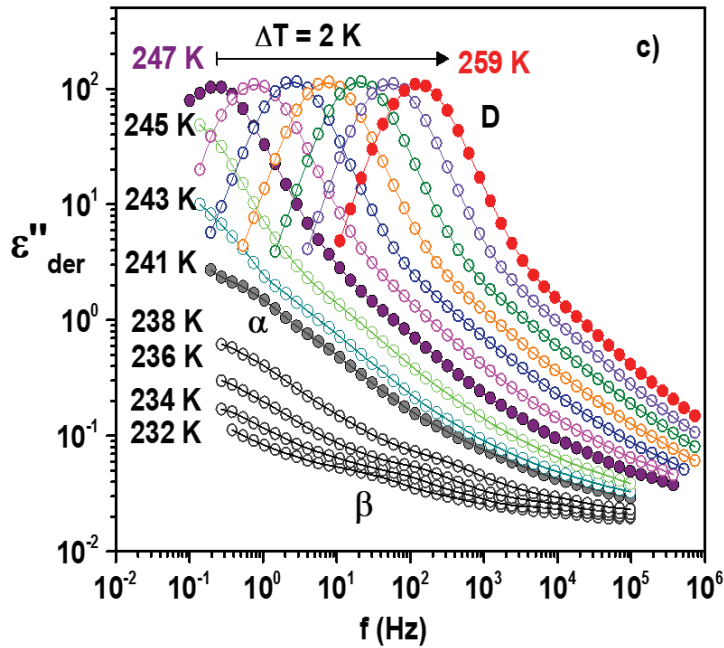


Figure 4.6.8. Evolution fréquentielle de la dérivée de la perte diélectique ϵ''_{der}

A partir du *fit* de ces données à différentes températures et de données additionnelles obtenues par FSC, DSC modulée en température et simulations *Molecular Dynamics*, la carte de relaxation du composé a pu être déterminée (figure 4.6.9). La $T_{g(100s)}$ extrapolée du fit de la relaxation structurale est cohérente avec celle déterminée par analyse thermique.

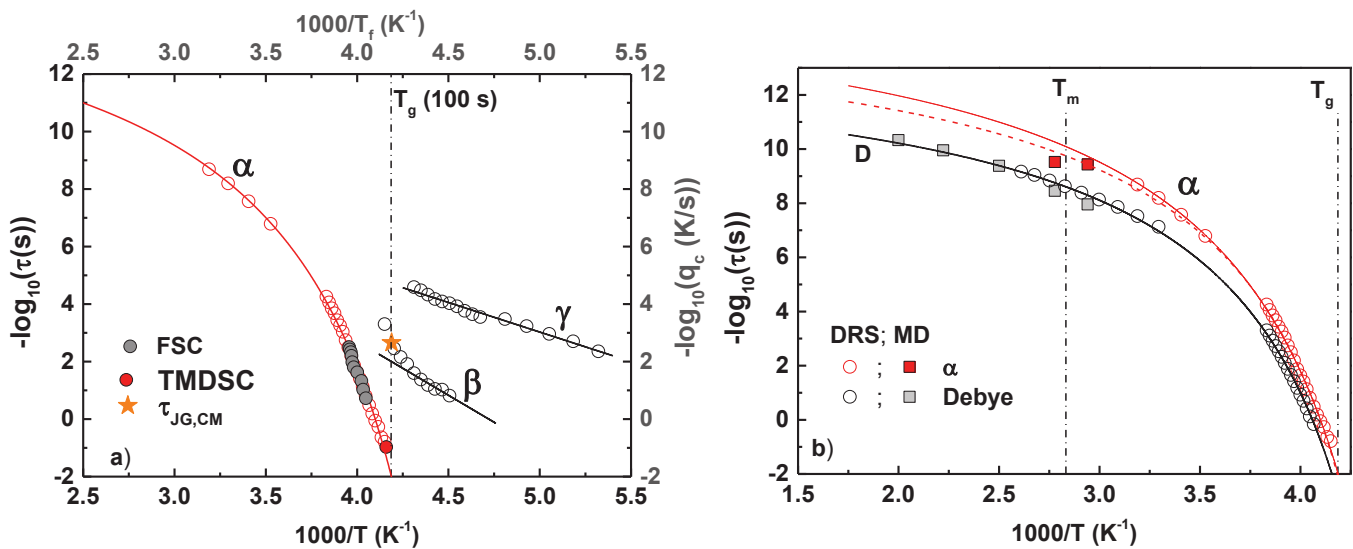


Figure 4.6.9. a) Carte de relaxation diélectrique ($-\log\tau$ vs $1000/T$) pour les relaxations α , β et γ du NAC-MBA ($\epsilon_e=50\%$). Le cercle rouge plein correspond à la T_g cinétique déterminée par DSC ($T_{g_{mid}} = 240.4$ K; $\tau = 9.5$ s). L'étoile orange est le temps de relaxation JG calculé à T_g ; b) Carte de relaxation pour les relaxations α et Debye détectées dans le liquide surfondu (au-dessus de T_g) et dans le liquide (au-dessus de T_f), déterminée par spectroscopie diélectrique et simulation MD.

Au-delà des considérations particulières de sa relaxation Debye (témoignant de la capacité de la molécule à former des liaisons H transitoires dans le liquide ou le liquide surfondu), le cas du NAC-MBA a permis d'étudier l'impact de la chiralité sur la mobilité moléculaire du composé.

Dans l'état vitreux, cet impact n'est pas démontré (figure 4.6.10), car les échelles de temps des procédés secondaires (β et γ) et les paramètres de relaxations diélectriques sont indépendants de l'excès énantiomérique.

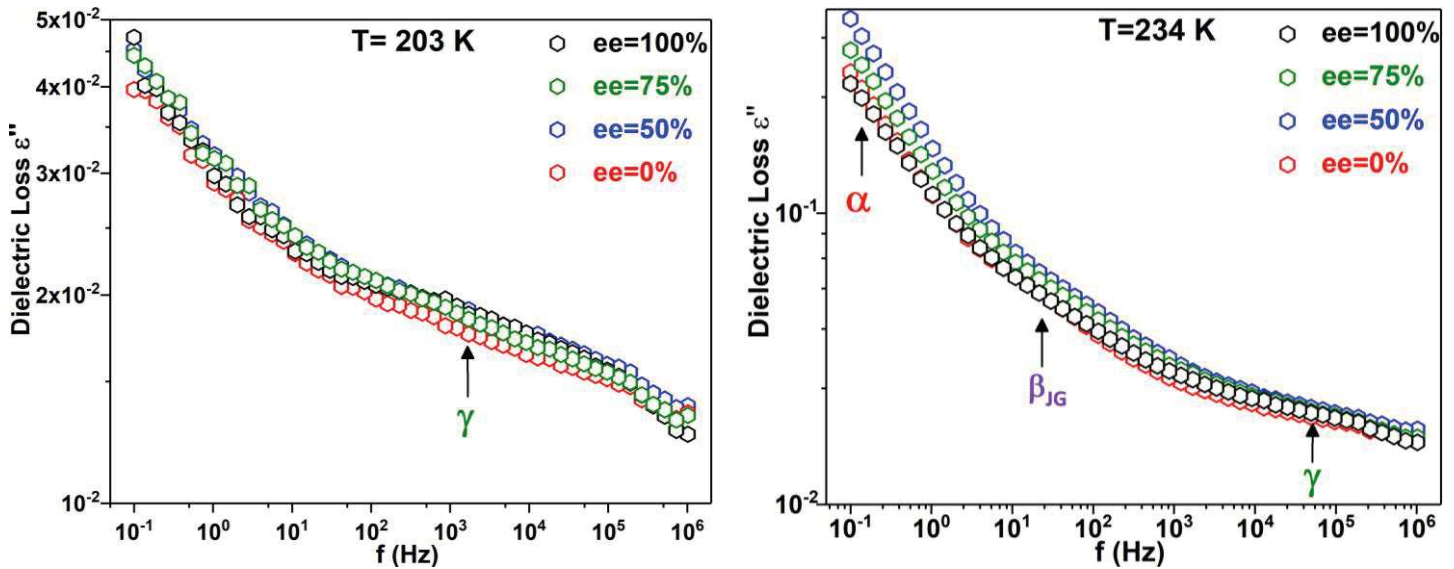


Figure 4.6.10. Evolution fréquentielle de la perte diélectrique à différents ee dans l'état vitreux

Dans le domaine du liquide surfondu, la même tendance est observée (figure 4.6.11). La carte de relaxation globale du composé n'est donc pas impactée par la chiralité dans le cas du NAC-MBA.

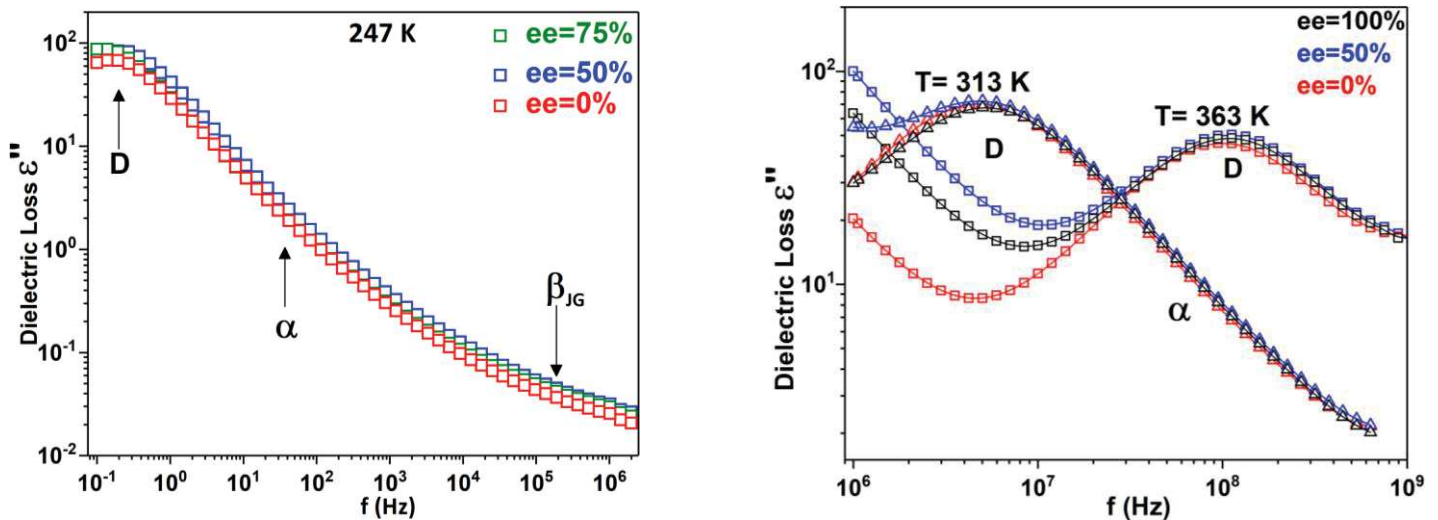


Figure 4.6.11. Evolution fréquentielle de la perte diélectrique dans le liquide surfondu à différents ee et températures

Néanmoins, ces expériences ont démontré que la chiralité avait une incidence directe sur l'intensité diélectrique du procédé Debye et de la relaxation structurale α . Cette intensité est en effet de plus en plus marquée en fonction de l'ee (la formation de liaisons homochirales créerait un moment dipolaire plus élevé que leurs équivalences hétérochirales). Cette différence d'intensité diélectrique (marque indirecte de l'ee de l'échantillon) tend à s'évanouir au voisinage de la température de fusion, témoignant de la destruction des liaisons H dans le liquide (figure 4.6.12).

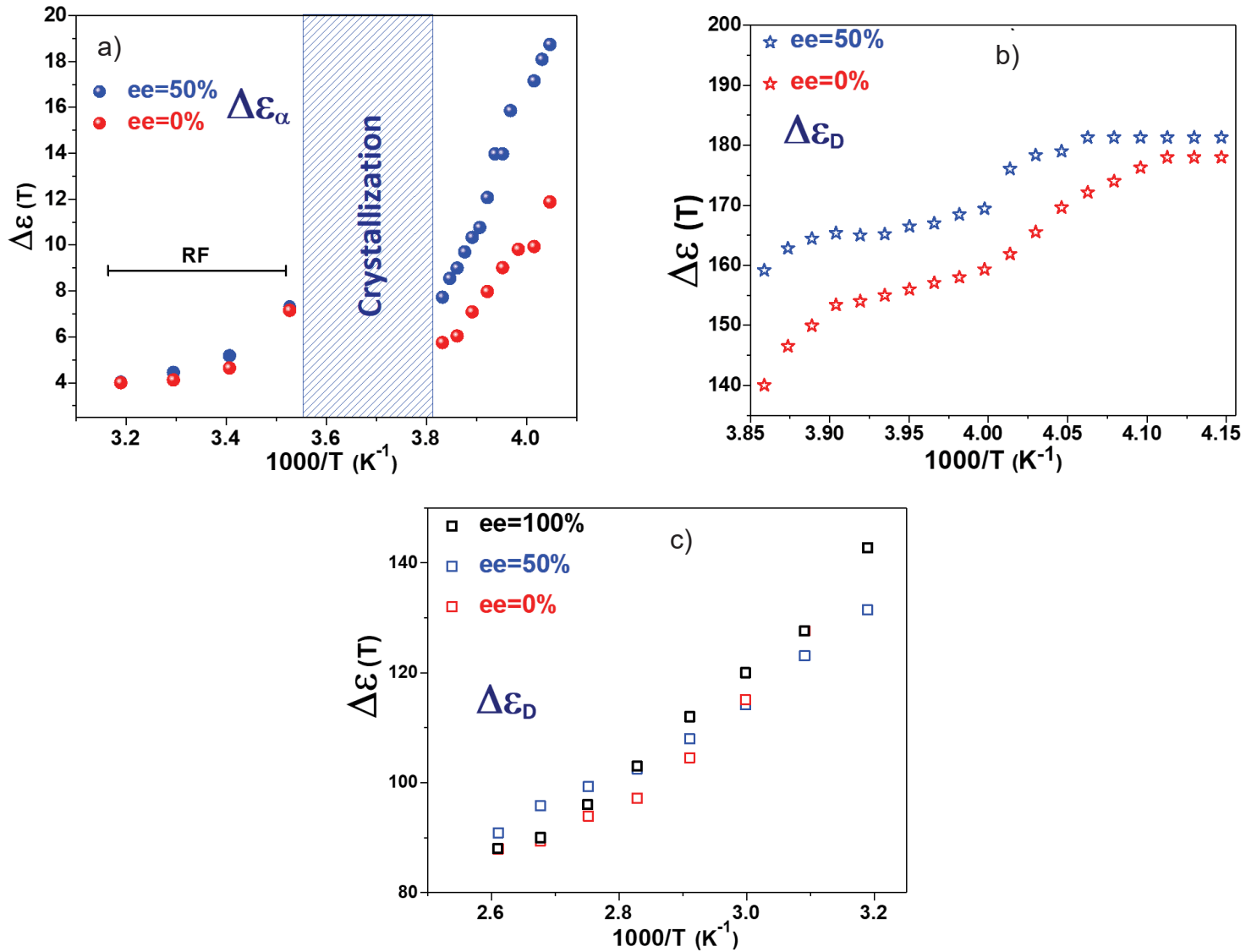


Figure 4.6.12. Evolution en température de l'intensité diélectrique à différents ee de: a) la relaxation structurale α , b) la relaxation Debye aux basses températures et c) la relaxation Debye dans les hautes températures

Ce cas d'étude a permis de confirmer la tendance déjà observée dans le cas de la 12H, avec une GFA plus prononcée pour les compositions énantiopures et la recristallisation depuis l'amorphe tendant vers des phases métastables. Mais l'apport de la spectroscopie diélectrique permet d'ajouter de nouveaux éléments : il semble que la mobilité moléculaire en elle-même ne soit pas impactée (en termes de temps de relaxations

ou de procédés impliqués) par la variable excès énantiomérique, ce qui est en cohérence avec les résultats rapportés dans la littérature sur d'autres molécules. La différence observée nettement en cinétique de recristallisation selon l'ee ne trouverait donc pas son origine dans la mobilité moléculaire (y compris de la relaxation structurale α). Néanmoins, la mesure de l'intensité diélectrique de la relaxation α et Debye permet une signature indirecte de la chiralité du composé, ce qui n'avait pas été rapporté sur les études précédentes.

Références bibliographiques thème de recherche 4

- [**ADRJANOWICZ et al, 2010**] Adrjanowicz, K.; Kaminski, K.; Wojnarowska, Z.; Dulski, M.; Hawelek, L.; Pawlus, S.; Paluch, M.; Sawicki, W. Dielectric Relaxation and Crystallization Kinetics of Ibuprofen at Ambient and Elevated Pressure. *J. Phys. Chem. B* 2010, 114, 6579–6593.
- [**ADRJANOWICZ et al, 2015**] Adrjanowicz, K.; Kaminski, K.; Paluch, M.; Niss, K. Crystallization Behavior and Relaxation Dynamics of Supercooled S-Ketoprofen and the Racemic Mixture along an Isochrone, *Cryst. Growth Des.* 2015, 15, 3257–3263.
- [**ADRJANOWICZ et al, 2016**] Adrjanowicz, K.; Kaminski, K.; Tarnacka, M.; Szutkowski, K.; Popenda, L.; Bartkowiak, G.; Paluch, M. The effect of hydrogen bonding propensity and enantiomeric composition on the dynamics of supercooled ketoprofen – dielectric, rheological and NMR studies. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016, 18, 10585–10593.
- [**ANDRONIS et al, 2000**] Andronis, V.; Zografi, G. Crystal nucleation and growth of indomethacin polymorphs from the amorphous state. *J. Non-Cryst. Solids.* 2000, 271, 236-248.
- [**ARABECHE et al, 2012**] Arabeche, K.; Delbreilh, L.; Adhikari, R.; Michler, G.H.; Hiltner, A.; Baer, E.; Saiter, J.M. Study of the cooperativity at the glass transition temperature in PC/PMMA multilayered films: influence of thickness reduction from macro- to nanoscale. *Polymer* 2012, 53(6), 1355-1361.
- [**AUBRY et al, 1980**] Aubry, A.; Protas, J.; Cung, M.T.; Marraud, M. Conformation et interactions moléculaires à l'état solide de la (-)-(S)-N-(phényl-1 éthyl)-acetamide (C₁₀H₁₃NO), *Acta Crystallogr. B.* 1980, 36, 1861–1864.
- [**BATES et al, 2006**] Bates, S.; Zografi, G.; Engers, D; Morris, K.; Crowley, K.; Newman, A. Analysis of amorphous and nanocrystalline solids from their X-ray diffraction patterns. *Pharm Res.* 2006, 23, 2333-2349.
- [**BEILLES et al, 2001**] Beilles, S., Cardinael, P., Ndzié, E., Petit, S., Coquerel, G. Preferential crystallisation and comparative crystal growth study between pure enantiomer and racemic mixture of a chiral molecule: 5-ethyl-5-methylhydantoin. *Chem. Eng. Sci.* 2001, 56, 2281–2294.
- [**CARON et al, 2011**] Caron, V.; Willart, J.-F.; Lefort, R.; Derollez, P.; Danède, F.; Descamps, M. Solid State Amorphization Kinetic of Alpha Lactose upon Mechanical Milling. *Carbohydr. Res.* 2011, 346 (16), 2622–2628.
- [**CEOLIN et al, 2008**] Ceolin, R.; Tamarit, J. ; Barrio, M. ; Lopez, D. ; Nicolai, B. ; Veglio, N. ; Perrin, M. ; Espeau P. Overall Monotropic Behavior of a Metastable Phase of Biclortymol, 2,2'-Methylenebis(4-Chloro-3-Methyl-Isopropylphenol), Inferred From Experimental and Topological Construction of the Related P-T State Diagram. *J. Pharm. Sci.* 2008, 97, 3927-3941.
- [**COQUEREL, 2000**] COQUEREL, G. Review on the heterogeneous equilibria between condensed phases in binary systems of enantiomers. *Enantiomer* 2000;5(5), 481-98.

[COQUEREL *et al*, 2016] Coquerel, G.; Tamura, R. “Enantiomeric Disorder” Pharmaceutically Oriented, in: *Disord. Pharm. Mater.*, rc Descamps (Ed.), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016, pp 135–160.

[CORVIS *et al*-1, 2015] Corvis, Y.; Wurm, A.; Schick, C.; Espeau, P. Vitreous state characterization of pharmaceutical compounds degrading upon melting by using fast scanning calorimetry. *J. Phys. Chem. B* 2015, 119, 6848–6851.

[CORVIS *et al*-2, 2015] Corvis, Y.; Wurm, A.; Schick, C.; Espeau, P. New menthol polymorphs identified by flash scanning calorimetry. *CrystEngComm* 2015, 17, 5357–5359.

[COUDERC *et al*, 2007] Couderc, H.; Delbreilh, L.; Saiter, A.; Grenet, J.; De Souza, N.; Saiter, J.M.; Relaxation in Poly-(Ethylene Terephthalate Glycol) / montmorillonite nanocomposites studied by dielectric methods, *Journal of Non-Crystalline Solids* 2007, 353, 4334-4338.

[DE GUSSEME *et al*, 2008] De Gusseme, A.; Neves, C.; Willart, J.F.; Rameau, A.; Descamps, M. Ordering and Disordering of Molecular Solids Upon Mechanical Milling: The Case of Fananserine. *J. Pharm. Sci.* 2008, 97, 5000-5012.

[DESCAMPS *et al*, 2007] Descamps, M.; Willart, J.F.; Dudognon, E.; Caron, V. Transformation of Pharmaceutical Compounds upon Milling and Comilling: The Role of Tg. *J. Pharm. Sci.* 2007, 96, 1398-1407.

[DESCAMPS *et al*, 2015] Descamps, M.; Aumelas, A.; Desprez, S.; Willart, J.F. The amorphous state of pharmaceuticals obtained or transformed by milling: Sub-Tg features and rejuvenation. *J. Non-Cryst. Solids*. 2015, 407, 72-80.

[DESCAMPS *et al*, 2016] Descamps, M.; Willart, J. F. Perspectives on the Amorphisation/milling Relationship in Pharmaceutical Materials. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2016, 100, 51–66.

[DELPOUVE *et al*, 2011] Delpouve, N.; Saiter, A.; Dargent, E. Cooperativity length evolution during crystallization of poly(lactic acid). *European Polymer Journal* 2011, 47, 2414-2423.

[DRUOT *et al*, 1996] Druot, S.; Petit, M.-N.; Petit, S.; Coquerel, G.; Chanh, N.B. Experimental Data and Modelling of the Interactions in Solid State and in Solution between (R) and (S) N-Acetyl- α -Methylbenzylamine. Influence on Resolution by Preferential Crystallization, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 1996, 275, 271–291.

[GALLIS *et al*, 2000] Gallis, H.E.; van Miltenburg, J.C.; Oonk, H.A.J. Polymorphism of mixtures of enantiomers: A thermodynamic study of mixtures of D - and L-limonene. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2000, 2, 5619–5623.

[GARNIER *et al*, 2008] Garnier, S.; Petit, S.; Mallet, F.; Petit, M.-N.; Lemarchand, D.; Coste, S.; Lefebvre, J.; Coquerel, G. Influence of ageing, grinding and preheating on the thermal behaviour of α -lactose monohydrate. *Int. J. Pharm.* 2008, 361, 131-140.

[FONT *et al*, 1997] Font, J.; Muntasell, J.; Cesari, E. Amorphization of Organic Compounds by Ball Milling. *Mater. Res. Bull.* 1997, 32, 1691-1696.

[GU *et al*, 2004] Gu, C.-H.; Grant, D.; Druigs, J.W. Effects of Crystal Structure and Physical Properties on the Release of Chiral in *Chirality in Drug Design and Development*, Reddy, I.K.; Mehvar, R., Eds, M. Dekker: New York, 2004.

[HANCOCK *et al*, 1997] Hancock, B.C.; Zografi, G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86, 1-12.

[JACQUES *et al*, 1981] Jacques, J.; Collet, A. ; Willen, S.H. in : *Enantiomers, racemates and resolution*, John Wiley sons, New York, 1981.

[KIM *et al*, 2014] Kim, T.H.; Shibata, T.; Kojima, S.; Shin, D.-M.; Hwang, Y.-H.; Ko, J.H. Comparison of thermal and elastic properties of glassy racemic and enantiomorphous ibuprofen studied by Brillouin light scattering and modulated differential scanning calorimetry. *Curr. Appl. Phys.* 2014, 14, 965–969.

[KOTHARI *et al*, 2014] Kothari, K.; Ragoonanan, V.; Suryanarayanan, R. Dielectric Spectroscopy of Small Molecule Pharmaceuticals-Effect of Sample Configuration. *J. Pharm. Sci.* 2014, 103 (10), 3190–3196.

[KREMER *et al*, 2003] Kremer, F.; Schönhals, A. The Scaling of the Dynamics of Glasses and Supercooled Liquids, in: *Broadband Dielectric Spectroscopy*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2003, pp. 99–129.

[LIVERSIDGE *et al*, 1995] Liversidge, G.; Cundy, K. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. *Int. J. Pharm.* 1995, 125, 91–97.

[MATHOT *et al*, 2011] Mathot, V.; Pyda, M.; Pijpers, T.; Vanden Poel, G.; van de Kerkhof, E.; van Herwaarden, S.; van Herwaarden, F.; Leenaers, A. The Flash DSC 1, a power compensation twin-type, chip-based fast scanning calorimeter (FSC): first findings on polymers. *Thermochimica Acta* 2011, 522, 36–45.

[NAGAHAMA *et al*, 2000] Nagahama, M.; Suga, H.; Andersson, O. Formation of molecular alloys by solid-state vitrification. *Thermochimica Acta* 2000, 363, 165-174.

[NEWMAN *et al*, 2014] Newman, A.; Zografi, G. Critical Considerations for the Qualitative and Quantitative Determination of Process-Induced Disorder in Crystalline Solids. *J. Pharm. Sci.* 2014, 103 (9), 2595–2604.

[NGAI *et al*, 2004] Ngai, K.L.; Capaccioli, S. Relation between the activation energy of the Johari-Goldstein β relaxation and T_g of glass formers, *Phys. Rev. E.* 2004, 69, 031501.

[OSTWALD, 1897] Ostwald, W. Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper. 1. Abhandlung: Übersättigung und Überkaltung. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 1897, 22, 289–330.

[PETIT *et al*, 2006] Petit, S.; Coquerel, G. The Amorphous State in *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Hilfiker, R., ed., Wiley VCH: Weinheim, 2006, pp 259-286.

[RAMS-BARON et al, 2018] Rams-Baron, M.; Jachowicz, R.; Boldyreva, E.; Zhou, D.; Jamroz, W.; Paluch, M. Amorphous Drug Formulation, in: *Amorph. Drugs Benefits Chall.*, M. Rams-Baron, R. Jachowicz, E. Boldyreva, D. Zhou, W. Jamroz, M. Paluch (Eds.), Springer International Publishing, Cham, 2018, pp. 159–223.

[RANTSORDAS et al, 1978] Rantsordas, S.; Perrin, M.; Thozet, A. Crystal and Molecular Structures of 2,2'-Methylenebis(4-chloro-3-methyl-6-isopropylphenol). *Acta Cryst. B* 1978, 34, 1198-1203.

[SCHAMME et al, 2015] Schammé, B.; Couvrat, N.; Malpeli, P.; Delbreilh, L.; Dupray, V.; Dargent, E.; Coquerel, G. Crystallization kinetics and molecular mobility of an amorphous active pharmaceutical ingredient: a case study with Biclotymol. *Int. J. Pharm.* 2015, 490, 248–257.

[SCHAMME et al, 2016] Schammé, B.; Mignot, M.; Couvrat, N.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Dupray, V.; Delbreilh, L.; Dargent, E.; Coquerel, G. Molecular Relaxations in Supercooled Liquid and Glassy States of Amorphous Quinidine: Dielectric Spectroscopy and Density Functional Theory Approaches. *J. Phys. Chem. B* 2016, 120, 7579–7592.

[SCHAWWE et al, 2016] Schawe, J.E.K.; Pogatscher, S. Material Characterization by Fast Scanning Calorimetry: Practice and Applications. In: *Fast Scanning Calorimetry*, Schick, C., Mathot, V. (Eds.), Springer International Publishing, 2016, pp. 3–80.

[TAKAMURA et al, 1967] Takamura, N.; Terashima, S.; Achiwa, K.; Yamada, S. Studies on Optically Active Amino Acids. XV. Studies on α -Alkyl- α -amino Acids. VIII. Absolute Configuration of Optically Active α -Methylserine and 2-Amino-2-methyl-3-butenic Acid. *Chem. Pharm. Bull.* 1967, 15, 1776–1784.

[TAYLOR et al, 1997] Taylor, L.S.; Zografí, G. Spectroscopic Characterization of Interactions between PVP and Indomethacin in Amorphous Molecular Dispersions. *Pharm. Res.* 1997, 14, 1691-1698.

[TRIPATHI et al, 2015] Tripathi, P.; Romanini, M.; Tamarit, J.L.; Macovez, R. Collective relaxation dynamics and crystallization kinetics of the amorphous Biclotymol antiseptic. *Int. J. Pharm.* 2015, 495, 420–427.

[VIEL et al, 2017] Viel, Q.; Delbreilh, L.; Coquerel, G.; Petit, S.; Dargent, E. Molecular Mobility of an Amorphous Chiral Pharmaceutical Compound: Impact of Chirality and Chemical Purity, *J. Phys. Chem. B* 2017, 121, 7729–7740.

[WILLART et al, 2008] Willart, J.F.; Descamps, M. Solid State Amorphization of Pharmaceuticals. *Mol. Pharm.* 2008, 5, 905-920.

[WOJAROWSKA et al, 2009] Wojnarowska, Z.; Adrjanowicz, K.; Włodarczyk, P.; Kaminska, E.; Kaminski, K.; Grzybowska, K.; Wrzalik, R.; Paluch, M.; Ngai, K. L. Broadband Dielectric Relaxation Study at Ambient and Elevated Pressure of Molecular Dynamics of Pharmaceutical: Indomethacin. *J. Phys. Chem. B* 2009, 113 (37), 12536–12545.

[WÜBBENHORST et al, 2002] Wübbenhorst, M.; van Turnhout, J. Analysis of complex dielectric spectra. I. One-dimensional derivative techniques and three-dimensional modelling, *J. Non-Cryst. Solids*. 2002, 305, 40–49.

Conclusion et Projets de Recherche

Depuis ma nomination au sein du laboratoire SMS, mes sujets de recherche ont donc naturellement évolué, gardant néanmoins en fil rouge la pureté des matériaux organiques (tout d'abord chimique puis structurale) et en implémentant au maximum les thèmes explorés avec les équilibres hétérogènes, une compétence historique du laboratoire.

J'ai ainsi pu appliquer la connaissance des équilibres hétérogènes pour déterminer des chemins de cristallisations ou rationaliser des observations industrielles sur des procédés appliqués.

Nous avons notamment travaillé à l'amélioration de la pureté chimique des matériaux organiques produits, en évitant la formation d'inclusions fluides au cours de la croissance (ce qui a nécessité au préalable de mieux comprendre les mécanismes de formation de ces inclusions et de souligner un impact non négligeable des gaz présents dans le milieu de cristallisation) mais aussi en tentant l'ultrapurification (pureté molaire > 99.9%) de matériaux formateurs de solutions solides avec leurs impuretés (par fusion de zone entre autres). En plus de la pureté chimique, il fut logique de s'intéresser à la pureté structurale des composés et, dans le cadre de composés polymorphes, d'étudier les mécanismes de transition solide-solide pouvant régir ces puretés structurales. Si l'existence de mécanismes généraux de transition peut s'apparenter à une chimère, nous avons pu rationaliser ces mécanismes pour quelques cas d'études concrets comme le ciclopirox ou le succinate de strontium. Cette notion de pureté structurale s'est en outre avérée très étroitement liée à la quantité de désordre au sein des matériaux.

Et c'est tout naturellement que, depuis 2012, l'étude des matériaux défectifs (jusqu'aux amorphes) a pris une place importante au sein de mes sujets d'étude, au point d'en devenir aujourd'hui le barycentre.

Les études des matériaux organiques amorphes sont largement rapportées dans des laboratoires plus spécialisés dans le désordre que le nôtre, mais l'étude des matériaux par le viseur de propriétés particulières comme la chiralité moléculaire et supramoléculaire (thématique prépondérante du laboratoire) permet d'amener un regard innovant sur ces matériaux car les cas rapportés sont encore peu nombreux.

Les premiers résultats obtenus, notamment au cours de la thèse de Bienvenu Atawa, sont très encourageants, avec par exemple un état vitreux « insensible » à l'excès énantiomérique ajouté mais une situation plus intrigante dans les liquides surfondus, où l'intensité des relaxations observées par spectroscopie diélectrique pourrait témoigner d'un impact de la chiralité initiale et notamment la formation de liaisons H transitoires (cas particulier de la relaxation Debye) qui pourraient agir comme un précurseur de la cristallisation [ATAWA *et al*, 2018].

De plus, l'étude des matériaux défectifs « intermédiaires » (entre amorphe et cristal) reste elle aussi peu documentée alors qu'elle peut représenter de nombreux cas réels de l'industrie pharmaceutique. En particulier, la détermination d'un taux de cristallinité représentatif et reproductible par les méthodes usuelles (DRX, DSC) reste aujourd'hui très compliquée à mettre en œuvre alors que les demandes industrielles sur ce point spécifique sont nombreuses [KERN *et al*, 2012] [CHADHA *et al*, 2005].

Je souhaite donc dans les années à venir poursuivre mon travail de recherche sur ces problématiques en utilisant à la fois de nouveaux outils (si possible) et étendant les concepts à de nouvelles propriétés des matériaux moléculaires.

Notre laboratoire est spécialisé en cristallisation, et en tant que tel est très bien équipé pour répondre aux problématiques y référant (à l'exception près de la RMN du solide). S'il n'est pas possible d'obtenir des

équipements uniquement dédiés aux matériaux amorphes, nous pouvons envisager d'implémenter le parc existant pour répondre au mieux aux problématiques du désordre structural.

- Optimisation du parc d'analyse thermique

L'analyse thermique est prépondérante dans l'étude des matériaux amorphes, et nous avons la chance de posséder au laboratoires plusieurs DSC avec des modules basse températures (-150°C pour la plus basse) qui peuvent permettre de caractériser de nombreux amorphes ou alliages amorphes à partir de matériaux moléculaires. L'acquisition d'une réelle DSC à modulation de température n'est pas nécessaire car nous possédons déjà l'option permettant d'appliquer la modulation de température sur l'une de nos machines [VERDONK *et al*, 1999].

En revanche, j'envisage l'acquisition d'un kit de calibration au saphir afin de pouvoir mesurer les Cp des matériaux organiques par DSC. Cette donnée est par exemple de première importance pour pouvoir déterminer le taux d'amorphisation d'un composé dans le calcul du ratio enthalpie de cristallisation/enthalpie de fusion (*cf* exemple du biclotymol dans le chapitre précédent).

Notre laboratoire partage aussi la propriété à 50% (avec l'équipe EIRCAP du laboratoire GPM, Rouen) d'un appareil de Flash DSC. Cette technique de FSC a démontré son intérêt notamment pour permettre l'amorphisation de composés hautement cristallogènes, mais aussi pour mettre au jour des équilibres métastables que les vitesses classiques ne permettent pas d'atteindre. Si les limitations inhérentes à la technique (taille d'échantillon principalement, mais aussi sublimation des composés, contact thermique difficile, première chauffe inexploitable, etc.) brident aujourd'hui son utilisation, cet outil est prometteur pour les recherches futures sur les matériaux défectifs et il se doit d'être utilisé plus en routine au sein de notre laboratoire.

Enfin, notre laboratoire possède un calorimètre de type Tian-Calvet (C80 Setaram) avec module d'agitation. Son utilisation sur des amorphes (stables au minimum à 30°C) pourrait permettre de déterminer leurs enthalpies de dilution (à mettre en perspective des enthalpies de dissolution des cristaux correspondants) [KIM *et al*, 2001].

- Spectroscopie Diélectrique

L'apport de la spectroscopie diélectrique pour appréhender la mobilité moléculaire des états vitreux ou liquides surfondus n'est plus à démontrer, et cette technique semble largement complémentaire à la calorimétrie. Il est donc nécessaire pour mener à bien le projet présenté ci-dessous de pouvoir accéder à ces instruments. Nous avons la chance de mener des collaborations actives avec deux laboratoires équipés en BDS : l'équipe EIRCAP du laboratoire GPM (Rouen) et l'UMET (Lille), et nous avons notamment déposé une demande ANR 2019 avec ces deux équipes. L'un des appareils disponibles au sein de l'équipe EIRCAP possède de plus un module haute fréquence + haute pression, permettant d'envisager d'étendre les limites des cartes de relaxation des molécules étudiées. Il apparaît donc essentiel d'entretenir les collaborations avec la communauté de la spectroscopie diélectrique sur nos thématiques pharmaceutiques.

- Recours aux grands instruments

Même si leur apport ne pourra être que ponctuel et nécessitera l'objet de dépôts de projet, l'accès aux grands instruments (tels que le rayonnement synchrotron pour réaliser des DRX poudre de très grande précision) pourrait se révéler nécessaire pour mener à bien certains thèmes (comme la détermination du taux de cristallinité, voir plus bas).

Dans le cadre du dépôt de projet ANR CARMAS 2019, l'un des partenaires (ILL Grenoble) est spécialisé en diffraction de neutrons et l'apport de cette technique sur des composés deutérés pourrait permettre

d'accéder aux fonctions de distributions de paires (PDF) qui pourrait permettre de donner plus d'informations sur l'arrangement local moléculaire, voir figure 1 [BORDET *et al*, 2016].

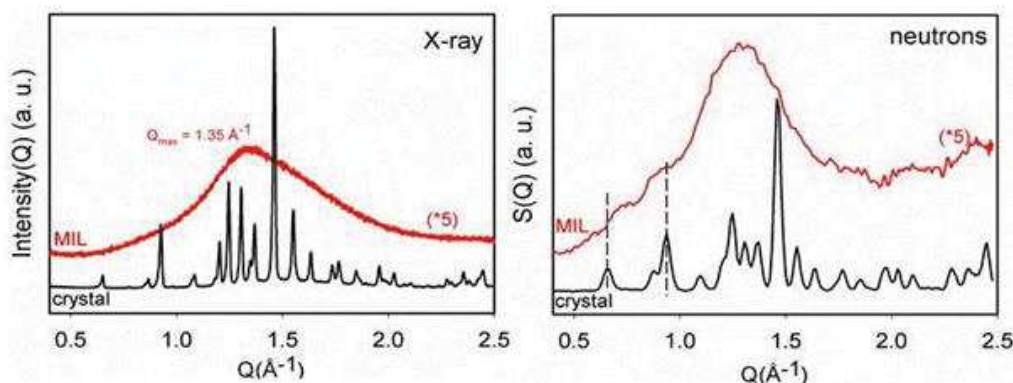


Figure 1. Comparaison entre la diffraction des rayons X et la diffraction de neutrons. Les neutrons révèlent la présence de germes cristallins résiduels dans un échantillon broyé de Lactulose, alors qu'ils sont complètement invisibles en DRX.

Sur la base de ces outils et du parc instrumental du laboratoire SMS, je souhaite décliner mon projet autour de deux thèmes :

Thème 1 : Impact de la stéréoisométrie sur les matériaux moléculaires amorphes

Le premier volet du projet de recherche tend évidemment à continuer et compléter l'étude de l'impact de la stéréoisométrie sur les matériaux moléculaires amorphes.

Dans un premier temps, je propose de chercher de nouveaux candidats chiraux (cristallisant soit sous forme de composés racémiques, de conglomérats ou même de solutions solides) amorphisables par fusion-trempe et qui pourraient présenter des relaxations de type Debye dans le liquide surfondu (formation de chaînes de liaisons H) car les résultats du NAC-MBA ont montré une dépendance importante de l'intensité diélectrique de cette relaxation à l'excès énantiomérique de l'échantillon. Un premier candidat identifié est un autre amide dérivé de l' α -MBA, le N-chloroacétyl- α -méthylbenzylamine (figure 2).

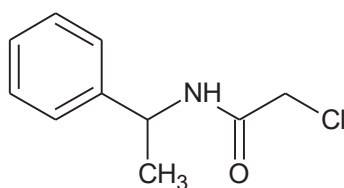


Figure 2. Formule développée du N-chloroacétyl- α -méthylbenzylamine

Ce composé présente un comportement semblable au NAC-MBA en termes d'équilibres hétérogènes avec un domaine de stabilité plus réduit pour l'éventuel composé racémique (figure 3). Les premiers essais semblent indiquer une tendance à l'amorphisation (similaire au NAC-MBA) et l'existence d'une relaxation Debye au-delà de T_g . L'étude approfondie de ce système semble donc requise pour progresser dans ce sujet d'étude, et d'autres candidats seront recherchés.

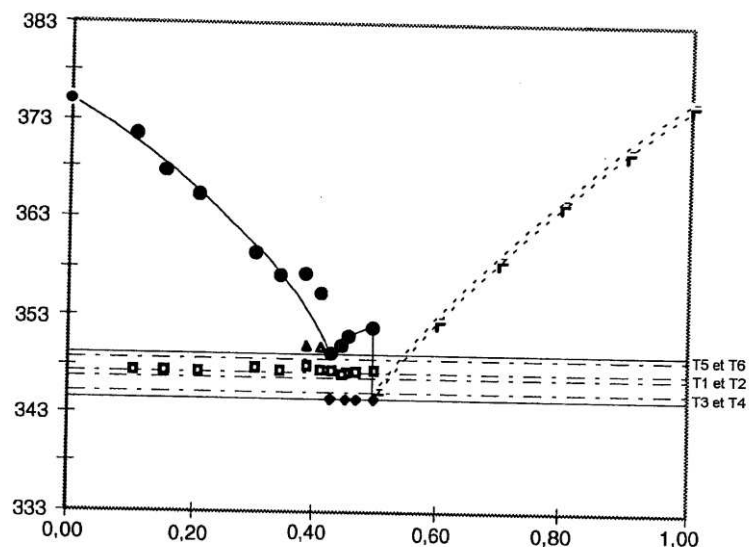


Figure 3. Diagramme de phase binaire entre les deux énantiomères du N-chloroacétyl- α -méthylbenzylamine, tiré de [DROUOT, 1999]

Dans le même temps, un problème inhérent concerne la stabilité relative des états amorphes des composés hautement cristallogènes, qui recristallisent avec des cinétiques élevées empêchant d'étudier en profondeur les caractéristiques de leurs états amorphes (c'est le cas de la 12H par exemple). Si l'utilisation de certaines techniques (microscopie SHG directement sur les capteurs de Flash DSC par exemple) peut apporter de nouvelles informations, la stabilisation de ces amorphes pourrait être envisagée en formant des alliages avec des molécules possédant de hautes T_g (Tréhalose, polymères type PVP, etc.) [SCHAMME *et al*, 2018]. La formation de ces alliages (ou dispersions amorphes) pourra être tentée soit par co-fusion quand le cas est favorable, soit par co-broyage, soit par co-spray-drying (atomisation-séchage, figure 4).

- 1- Air ou azote comprimé
- 2- Résistance chauffante
- 3- Buse d'atomisation
- 4- Chambre de séchage
- 5- Cyclone
- 6- Bol collecteur
- 7- Filtres à petites particules
- 8- Système d'aspiration

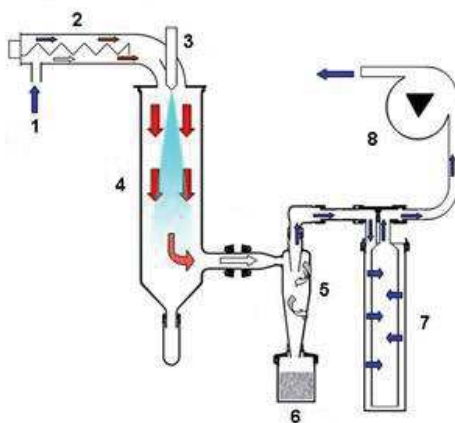


Figure 4. Principe de fonctionnement d'un module d'atomisation-séchage (spray-drying) à co-courant

Je propose en plus de pouvoir étendre le concept de ces études aux molécules possédant plusieurs centres stéréogéniques (diastéréoisomères, épimères). Les diastéréoisomères, par exemple, présentent des points de fusion différents et devraient donc posséder des températures de transition vitreuse différentes. Un cas d'étude serait la molécule de brivaracetam (UCB34714), introduite dans le chapitre précédent, qui possède la particularité de former une solution solide totale avec son diastéréoisomère UCB34713 [MAHIEUX, 2014].

Nous pouvons aussi accéder à son énantiomère (UCB34230), et donc regarder dans le système complexe diastéréoisomérique l'influence des compositions intermédiaires sur l'état désordonné de ces molécules.

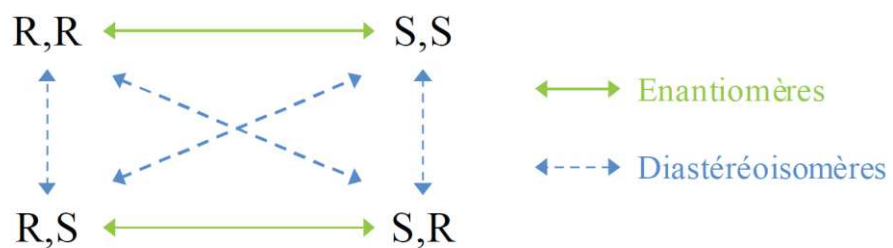


Figure 5. Représentation schématique des systèmes isomériques avec deux centres stéréogéniques

CONFIDENTIEL

Enfin, je compte utiliser nos connaissances en thermodynamique des équilibres hétérogènes pour implémenter les diagrammes de phases des systèmes étudiés avec les données issues de l'état amorphe, comme par exemple celui du NAC-MBA (figure 8).

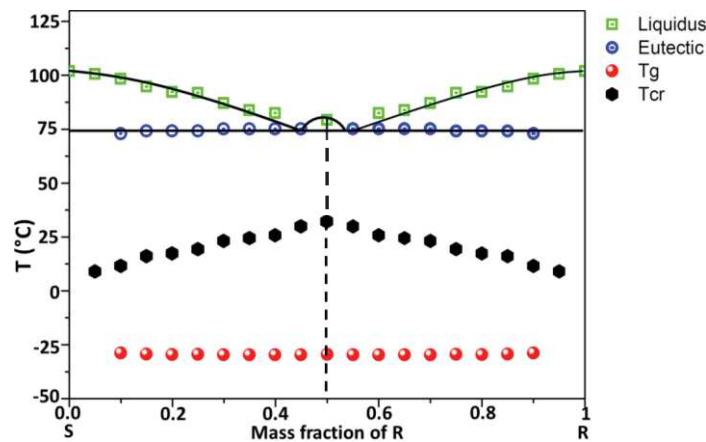


Figure 8. Diagramme de phases (métastable) du système énantiomérique du NAC-MBA obtenu depuis l'amorphe avec ajout des valeurs de Tg et des températures de cristallisation observées

L'ensemble de ces actions constitue un domaine de recherche original qui permettra de développer une nouvelle spécificité pour notre laboratoire.

Thème 2 : Détermination du taux de cristallinité des matériaux défectifs

Ce deuxième thème de recherche, intimement lié au précédent, s'attache à caractériser au mieux les états intermédiaires existant entre 100% amorphe et cristal parfait et principalement à la quantification de phases amorphes. L'obtention de cristaux défectifs est plutôt une norme dans les productions industrielles notamment lors des opérations de post-traitement comme le broyage et la micronisation. La détermination du taux de cristallinité constitue donc une demande importante de la part des industriels concernés. Cette détermination est aujourd'hui bien compliquée et controversée par des méthodes usuelles que soit par calorimétrie ou diffraction des rayons X sur poudre [SHAH *et al*, 2006] [SAUNDERS *et al*, 2004].

Les méthodes calorimétriques peuvent s'avérer précises mais nécessitent généralement l'obtention de 100% cristallin (ou approchant) et 100% amorphe pour établir des courbes d'étalonnage et estimer une quantification précise. De la même façon, utiliser les DRX ne peut donner en première approche des résultats robustes car les limitations sont nombreuses : les résultats varieront selon la géométrie de l'appareil, le vieillissement du tube et sa puissance, la génération du détecteur utilisé, les paramètres d'analyse., etc. (figure 9).

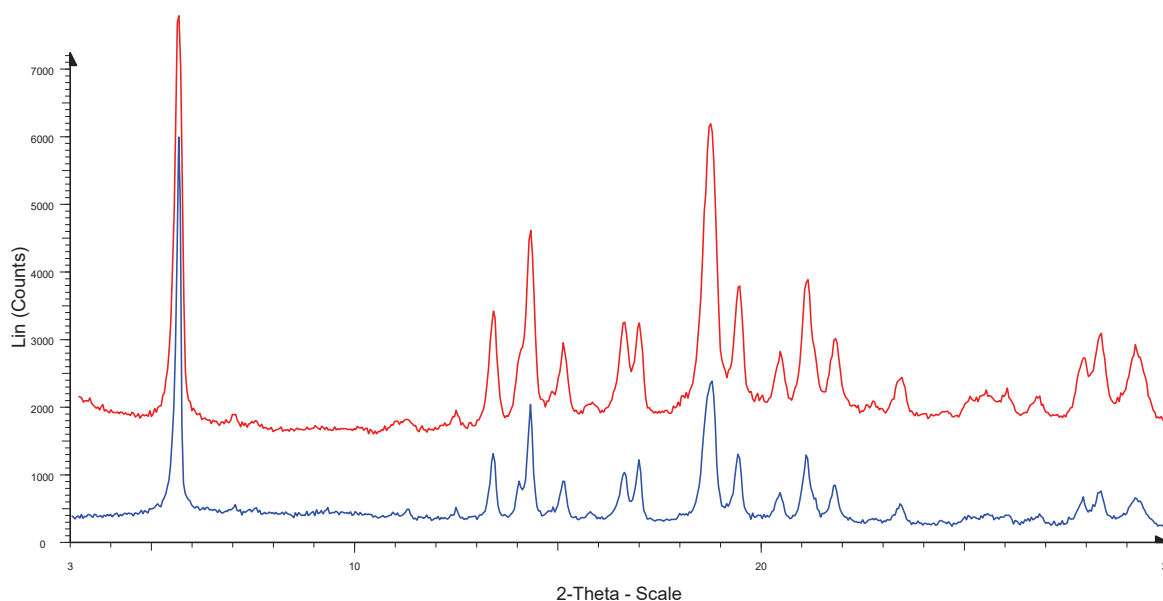


Figure 9. Comparaison entre les diffractogrammes d'un composé organique micronisé analysé sur deux diffractomètres différents (âge du tube, génération du détecteur, filtres...)

Nous proposons aujourd'hui de pouvoir approcher au mieux les valeurs « réelles » de taux de cristallinité sur des matériaux défectifs. Sur des composés modèles comme les sels de magnésium de l'ésoméprazole (figure 10, x= 6, 4, 3, 2A' et 2A', 2B et 2C), où la détermination de cette valeur est aujourd'hui proposée par des mesures DRX clairement non satisfaisantes [BHASKAR et al, 2011], l'investigation d'un taux de cristallinité par rayonnement synchrotron ou diffraction de neutrons (nécessité de grands instruments) serait à réaliser sur des échantillons avec et sans micronisation.

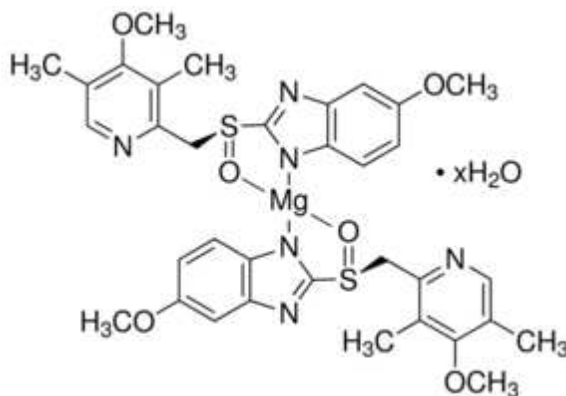


Figure 10. Formule développée des hydrates du sel de magnésium de l'ésoméprazole

Dans les cas favorables, une mise en perspectives des résultats de diffraction (photons ou neutrons) avec des résultats calorimétriques (ratio enthalpie de cristallisation/enthalpie de fusion [LEFORT *et al*, 2004], voir chapitre précédent) pourrait valider les méthodes utilisées.

Dans le cadre de ce thème de recherche, le dépôt d'une ANR impliquant des collègues ayant accès aux grands instruments et des organismes privés intéressés par la démarche pourrait être coordonné par notre laboratoire dans les années à venir.

Conclusion

Si mes thématiques de recherche ont évolué au cours de mes premières années en tant que chercheur, j'ai gardé à l'esprit de pouvoir maintenir les spécificités thématiques du laboratoire (à préserver, comme la thermodynamique des équilibres hétérogènes) tout en nous ouvrant à des thématiques innovantes où nous étions *a priori* peu attendus (comme l'étude des matériaux amorphes). Tout au long de ce parcours, j'ai aussi eu à cœur de maintenir une implication forte dans la recherche appliquée, afin de faire coïncider les problématiques industrielles avec les aspects académiques et fondamentaux.

Ces premières années ont été passionnantes, et j'espère pouvoir mener à bien les projets de recherche proposés afin de continuer à me former perpétuellement aux nouvelles avancées de la recherche et de développer, si possible, des thématiques nouvelles au laboratoire SMS, qui pourraient par la suite être valorisées à destination de nos partenaires industriels.

Références bibliographiques Chapitre 3

- [**ATAWA et al, 2018**] Atawa, B.; Couvrat, N.; Affouard, F.; Correia, N.T.; Coquerel, G.; Dargent, E.; Saiter, A. Molecular Mobility of Amorphous N-Acetyl- α -Methylbenzylamine and Debye Relaxation evidenced by Dielectric Relaxation Spectroscopy and Molecular Dynamic Simulations. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2018 (accepted).
- [**BHASKAR et al, 2011**] Bhaskar, V.B.; Cheemlapati, V.; Seerapu, S., Elati, R.; Devarakonda, S.; Yerraguntla, S.; Kedia, U. Preparation of esomeprazole magnesium and hydrates thereof, EP2240496A4 applied on 2011-05-11.
- [**BORDET et al, 2016**] Bordet, P. ; Bytchkov, A. ; Descamps, M. ; Dudognon, E. ; Elkaim, E. ; Martinetto, P. ; Pagnoux, W. ; Poulain, A. ; Willart, J-F. Solid State Amorphization of β -Trehalose: A Structural Investigation Using Synchrotron Powder Diffraction and PDF Analysis. *Crystal Growth & Design* 2016, 16 (8), 4547-4558.
- [**CHADHA et al, 2005**] Chadha, R.; Kashid, N.; Jain, D. Characterization and quantification of amorphous content in some selected parenteral cephalosporins by calorimetric method. *J Therm Anal Calorim* 2005, 81(2), 277-284.
- [**DROUOT, 1999**] Drouot, S. Influence des interactions homo- et hétérochirales lors du dédoublement par cristallisation préférentielle de deux dérivés de l' α -méthylbenzylamine : le N-acétamide et le chloroacétate, thèse de l'Université de Caen, 1999.
- [**KERN et al, 2012**] Kern, A.; Madsen, I.C.; Scarlett, N.V.Y. Quantifying Amorphous Phases. In: *Uniting Electron Crystallography and Powder Diffraction*, Kolb U., Shankland K., Meshi L., Avilov A., David W. (eds). NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics. Springer, Dordrecht, 2012.
- [**KIM et al, 2001**] Kim, S.H.; Roth, M. Enthalpies of Dilution and Excess Molar Enthalpies of an Aqueous Solution of Sulfuric Acid. *Journal of Chemical & Engineering Data* 2001, 46 (1), 138-143.
- [**LEFORT et al, 2004**] Lefort, R.; De Gussemme, A.; Willart, J.F.; Danède, F.; Descamps, M. Solid state NMR and DSC methods for quantifying the amorphous content in solid dosage forms: an application to ball-milling of Trehalose. *Int. J. Pharm* 2004, 280, 209–219.
- [**MAHIEUX, 2014**] Mahieux, J. Discrimination chirale à l'état solide de l'UCB 34714, thèse de l'Université de Rouen, 2014.
- [**SAUNDERS et al, 2004**] Saunders, M.; Podluj, K.; Shergill, S.; Buckton, G.; Royall, P. The potential of high speed DSC (Hyper-DSC) for the detection and quantification of small amounts of amorphous content in predominantly crystalline samples. *International Journal of Pharmaceutics* 2004, 274 (1-2), 35-40.
- [**SCHAMME et al, 2018**] Schammé, B.; Couvrat, N.; Tognetti, V.; Delbreilh, L.; Dupray, V.; Dargent, E.; Coquerel, G. Investigation of Drug-Excipient Interactions in Bicletymol Amorphous Solid Dispersions. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(3), pp 1112-1125.
- [**SHAH et al, 2006**] Shah, B.; Kakumanu, V.K.; Bansal, A.K. Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006, 95(8), 1641-1665.

[VERDONCK *et al*, 1999] Verdonck, E.; Schaap, K.; Thomas, L.C. A discussion of the principles and applications of Modulated Temperature DSC (MTDSC). *International Journal of Pharmaceutics* 1999, 192(1), 3-20.

[WILLETS *et al*, 2013] Willets, A.E.; Corbo, J.M.; Brown J.N. Clomiphene for the treatment of male infertility. *Reprod Sci.* 2013, 20(7), 739-744.

Thème 1 : Les diagrammes de Phases comme outils à la détermination de chemins de cristallisation

- P6 N. Couvrat, M. Sanselme, Y. Cartigny, F. De Smet, S. Rome, L. Aerts, L. Quéré, J. Wouters, G. Coquerel, "A Possible Infinite Number of Components in a Single Crystalline Phase: On the Isomorphism of Brivaracetam-Guest Molecules", *Crystal Growth & Design*, 2018, 18(9), pp 4807-4810.
- P15 N. Couvrat, J. Mahieux, B. Fours, Y. Cartigny, E. Schenkel, L. Aerts, L. Quéré, G. Coquerel, "Impact of sodium chloride on the expansion of a liquid-liquid miscibility gap in an API/water system. Case study of Brivaracetam", *Int. J. Pharm.*, 2016, 516 (1-2), 702-707.
- P21 N. Couvrat, Y. Cartigny, J. Linol, L. Vaysse-Ludot, P. Langlois, G. Coquerel, "Crystallization of Terutroban Sodium Salt Hydrate from the Deliquescent State", *Chem. Eng. Tech.*, 2015, 38 (6), 999-1005.

Thème 2 : Les défauts macroscopiques au sein des matériaux moléculaires

- P28 A. Waldschmidt, V. Dupray, B. Berton, N. Couvrat, S. Petit, G. Coquerel, "Incidence of crystal growth conditions on the formation of macroscopic liquid inclusions in Ciclopirox crystals", *J. Cryst. Growth*, 2012, 342(1), 72-79.
- P30 A. Waldschmidt, N. Couvrat, B. Berton, V. Dupray, S. Morin, S. Petit, G. Coquerel, "Impact of gas composition in the mother liquor on the formation of macroscopic inclusions and crystal growth rates. Case study with Ciclopirox crystals", *Cryst. Growth Des.*, 2011, 11(6), 2463-2470.

Thème 3 : Mécanismes de transition solide-solide au sein des matériaux moléculaires

- P17 N. Couvrat, D. Martins, A. Lafontaine, M. Sanselme, V. Dupray, P. Taulelle, J.M. Lerestif, M. Lynch, L. Vaysse-Ludot, G. Coquerel, "Partial Blockage of the reversible solid-solid transition of strontium succinate", *Chem. Eng. Tech*, 2016, 39 (7), 1224-1230.
- P24 C. Brandel, Y. Cartigny, N. Couvrat, M.E. Eusebio, J. Canotilho, S. Petit, G. Coquerel, "Mechanisms of Reversible Phase Transitions in Molecular Crystals: Case of Ciclopirox", *Chem. Mater.*, 2015, 27 (18), 6360-6373.

Thème 4 : Désordre structurel dans les matériaux moléculaires et impact du paramètre chiralité

- P4 B. Atawa, N. Couvrat, F. Affouard, N.T. Correia, G. Coquerel, E. Dargent, A. Saiter, "Molecular Mobility of Amorphous N-Acetyl- α -Methylbenzylamine and Debye Relaxation evidenced by Dielectric Relaxation Spectroscopy and Molecular Dynamic Simulations", *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2019, 21, 702-717.
- P8 B. Atawa, N. Couvrat, G. Coquerel, E. Dargent, A. Saiter, "Chirality impact on physical ageing: a new and original case of a small organic molecule", *Material Letters*, 2018, 228, pp 141-144
- P10 B. Schammé, N. Couvrat, V. Tognetti, L. Delbreilh, V. Dupray, E. Dargent, G. Coquerel, "Investigation of Drug-Excipient Interactions in Biclortymol Amorphous Solid Dispersions", *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(3), pp 1112-1125.
- P12 B. Atawa, N. Couvrat, G. Coquerel, E. Dargent, A. Saiter, "Impact of Chirality on the Glass Forming Ability and the Crystallization from the Amorphous State of 5-ethyl-5-methylhydantoin, a Chiral Poor Glass Former", *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 540(1-2), pp. 11-21.

- P13 B. Schammé, X. Monnier, N. Couvrat, L. Delbreilh, V. Dupray, E. Dargent, G. Coquerel, “Insights on the Physical State Reached by an Active Pharmaceutical Ingredient upon High-Energy Milling”, *Journal of Physical Chemistry B*, 2017, 121, 5142–5150.