

Du procédé SFE au procédé SFS

L'histoire d'une évolution vers une chimie plus sûre et durable

Résumé Les recherches réalisées dans le domaine de la miniaturisation des matériaux au cours des trente dernières années ont montré qu'il était possible de produire par différents procédés des particules organiques et minérales ultrafines de taille nanométrique ou submicrométrique. Le principal défi à l'heure actuelle consiste à formuler et à synthétiser ces particules en quantités industrielles. Cet article décrit deux nouveaux procédés continus grâce auxquels ce défi majeur pourra être relevé : le procédé d'évaporation flash de spray (SFE) et le procédé de synthèse par brumisation flash de spray (SFS). Le procédé SFE a déjà donné lieu à la création de l'entreprise Spinofrin dans le domaine des médicaments à forte valeur ajoutée, mais la polyvalence des procédés SFE et SFS ouvre un champ d'applications qui s'étend bien au-delà du domaine pharmaceutique. La caractérisation des petites particules composites produites grâce à ces procédés constitue en elle-même un défi scientifique de taille. La diversité d'applications auxquelles permettent de répondre les procédés SFE et SFS et la nature unique des matériaux préparés en font des outils de rupture au service d'une chimie verte et durable.

Mots-clés **Chimie durable, procédés, SFE, SFS, submicronisation, nanocrystallisation.**

Abstract **From SFE to SFS process: the story of an evolution towards a safer and more sustainable chemistry**
Research carried over the last thirty years in the field of materials miniaturization has shown the different ways for processing ultra-fine organic and inorganic particles in the submicron or nanoscale size range. Nowadays, the main challenge consists in up scaling these technologies to manufacture particles in industrial quantities. This article describes two new continuous flow processes allowing to face this major challenge: the process of spray flash evaporation (SFE) and the spray flash synthesis (SFS). The SFE process has already given birth to the Spinofrin company, operating in the field of high-added-value pharmaceutical drugs. The versatility of the SFE and SFS processes now opens the way to applications extending well beyond the pharmaceutical field. The characterization of the nanoscale composite particles produced through to these processes is by itself a major scientific challenge. The wide range of applications and the unique nature of the materials processed by SFE and SFS, make them real breakthrough technologies which open the way to a greener and more sustainable chemistry.

Keywords **Sustainable chemistry, process, SFE, SFS, submicronization, nanocrystallization.**

La chimie est d'abord un domaine fondateur et essentiel à notre vie. Comme aime souvent à le rappeler Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie, « Tout est chimie » [1]. Nous sommes chimie, et nous ne pouvons pas nous passer de la chimie. Cependant, l'industrie chimique se trouve aujourd'hui à la croisée des chemins et doit effectuer un choix qui sera déterminant pour son avenir : soit continuer à utiliser les procédés batch classiques, soit concevoir, développer et utiliser de nouveaux procédés capables de produire autant, voire plus, tout en étant plus efficaces, moins dangereux, mais aussi plus respectueux de l'environnement. Différents procédés ont ouvert la voie, à l'exemple de la chimie en micro-réacteurs [2]. Cependant, ces procédés demeurent inadaptés à la production de substances en quantités industrielles, puisque même en fonctionnant de manière continue et en parallèle, sous forme de système en batteries, ils ne peuvent atteindre la capacité de production des synthèses batch. Dans cet article, nous présentons les procédés SFE et SFS qui permettent de remédier aux inconvénients des procédés batch, tout en offrant des capacités de production déjà honorables (500 g/h à 10 kg/h), qui peuvent encore être significativement augmentées.

Le Laboratoire des Nanomatériaux pour les Systèmes Sous Sollicitations Extrêmes (NS3E) est actuellement le seul laboratoire au monde à utiliser ces procédés pour élaborer ou synthétiser des produits. De ce fait, il s'intéresse

particulièrement à la compréhension fondamentale de ces procédés, qui sera également décrite dans la suite de cet article. Ces procédés, qui ont été découverts au laboratoire NS3E, ont été brevetés à l'échelle internationale, avec le soutien puissant du CNRS, chargé de la valorisation de ces brevets. L'invention du procédé SFE a récemment conduit à la création de la société Spinofrin, spécialisée dans la submicronisation de principes actifs et de produits cosmétiques.

Historique du procédé SFE

Bon nombre d'avancées scientifiques et technologiques prennent naissance dans le domaine de la défense avant de diffuser dans le domaine civil, sous la forme d'applications très diverses. Personne n'ignore plus aujourd'hui le rôle d'Alfred Nobel, le père de la dynamite, dans la promotion des avancées scientifiques au service de l'humanité [3]. Le procédé SFE a été imaginé en 2006, au sein de la jeune Formation de Recherche en Évolution (FRE) créée entre l'Institut franco-allemand de Saint-Louis (ISL) et le CNRS, devenue depuis Unité Mixte de Recherche (UMR 3208, laboratoire NS3E). L'enjeu était alors de synthétiser des particules d'explosif ultrafines à l'échelle de quelques grammes, afin de produire des nanodiamants de très petite taille par détonation. Les techniques d'élaboration de nanoparticules, énergétiques ou non, qui existaient à cette époque étaient principalement

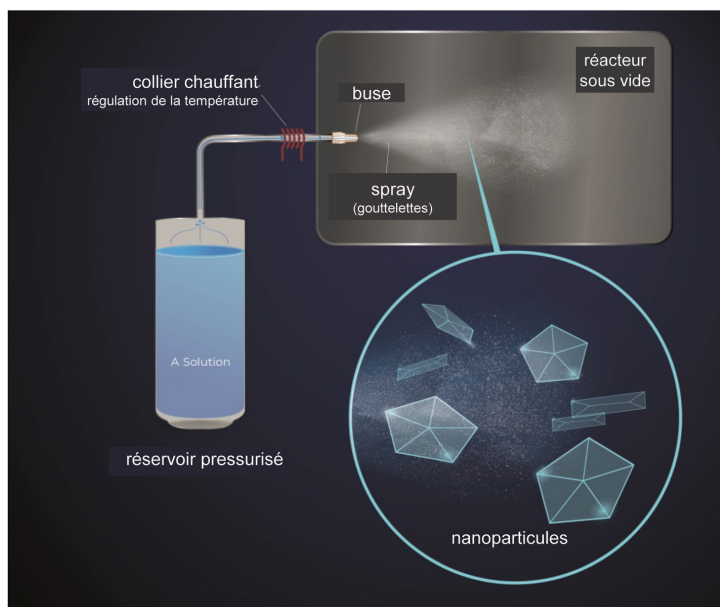


Figure 1 - Schéma de principe du procédé de brumisation flash de spray (SFE).

le procédé sol-gel [4-6], le broyage mécanique [7-11] et les techniques d'atomisation comme le séchage de spray [12-22], ou la cristallisation par l'expansion rapide de solvants super-critiques [23-30]. Ces techniques de miniaturisation de la matière, qui sont les plus représentatives, peuvent être employées pour élaborer des nanoparticules organiques. Cependant, aucune d'elles ne permettait de produire des matériaux de bonne qualité intrinsèque et en quantités suffisantes, à un coût acceptable.

Les premières recherches conduites au laboratoire ont porté sur l'étude du séchage d'aérosols produits par l'atomisation de solutions au moyen d'ultrasons [31-32]. Cette méthode s'est rapidement avérée inadaptée pour produire des particules de petites tailles, en quantités suffisantes. Pour sortir de cette impasse expérimentale, nous avons imaginé de remplacer les atomiseurs à ultrasons par des buses, et de nébuliser la solution dans une enceinte maintenue sous vide primaire, au lieu de travailler à pression atmosphérique. L'enjeu était à cette époque de provoquer une fragmentation des gouttelettes en gouttelettes de plus petite taille, afin de produire des particules plus fines.

Le procédé d'évaporation flash de spray (SFE, « spray flash evaporation ») consiste à dissoudre le composé à nanocristalliser ou à submicroniser dans un solvant à bas point d'ébullition. Cette solution est ensuite injectée sous pression (40 bar) dans une chambre d'atomisation, elle-même maintenue sous un vide primaire dynamique (5 mbar) par une pompe à vide. L'énergie emmagasinée dans la solution avant l'évaporation est convertie en chaleur latente, de manière quasiment instantanée, lorsque la pression chute. Cela provoque une évaporation extrêmement rapide, ou « évaporation flash », qui entraîne la cristallisation des composés sous forme de particules nanométriques ou submicrométriques en taille (figure 1).

Les particules produites sont ensuite récupérées dans des précipitateurs électrostatiques, des cyclones ou des filtres. Les systèmes de récupération utilisés sur les appareils de SFE de première génération étaient des précipitateurs électrostatiques ou des cyclones, mais aujourd'hui le laboratoire NS3E et la société Spinofrin utilisent des filtres dont les dimensions sont adaptées à la taille des installations de cristallisation.

Le procédé SFE fut d'abord utilisé pour nanocristalliser des particules organiques de mélanges de TNT et de RDX, servant à la synthèse des nanoparticules de diamants par détonation. Dans ce type de mélange, le TNT est la molécule surcarbonée fournissant les atomes de carbone, qui dans ces conditions extrêmes (30 GPa, 4 000 °C), cristallisent sous la forme diamant. Le procédé SFE a également permis de répondre à un autre besoin : l'élaboration de nanoparticules de RDX pur pour faire des systèmes de détonateurs moins sensibles. En effet, un explosif sous forme de particules très fines est moins sensible qu'un explosif composé de particules de plus grande taille, parce que les premières comportent moins de défauts que les secondes.

Le procédé SFE, qui a d'abord servi à nanostructurer de l'explosif, a ensuite été utilisé pour fabriquer des principes actifs d'intérêt pharmaceutique. Le cheminement suivi présente une analogie avec l'histoire de la nitroglycérine, dont les propriétés explosives et médicales (vasodilatation) ont souvent été exploitées en parallèle. Ainsi, le procédé SFE a été utilisé pour élaborer sous forme nanocristalline des explosifs comme CL-20/TNT ou CL-20/HMX* (2/1), mais aussi des principes actifs modèles de type caféine/acide oxalique (2/1) ou caféine/acide glutarique [33]. Une évolution technologique récente consistant à utiliser un chauffage par rayonnement infrarouge de la chambre d'atomisation permet aujourd'hui aussi d'envisager l'évaporation de solvants qui étaient considérés jusqu'alors comme difficilement évaporables.

Le procédé SFE, un procédé polyvalent

Le procédé SFE permet non seulement de produire en quantités compatibles avec un usage industriel des produits organiques sous forme de poudres nanométriques et submicrométriques, mais également de mélanger des matériaux ou d'associer des molécules, sous forme de différentes structures, avec un degré d'homogénéité remarquable et inégal. Lorsque la solution de départ contient plusieurs solutés de nature chimique distincte, différents types de matériaux peuvent se former selon le type d'interactions existant entre les molécules en présence, ce qui illustre la polyvalence de ce procédé (figure 2).

Ainsi, lorsque les interactions entre deux molécules différentes sont très faibles, chacun des composés cristallise séparément pour former des particules dissociées ou des particules de type cœur-coquille, le cœur étant composé de la molécule la moins soluble dans le solvant de départ et la coquille de la molécule la plus soluble. Les mélanges

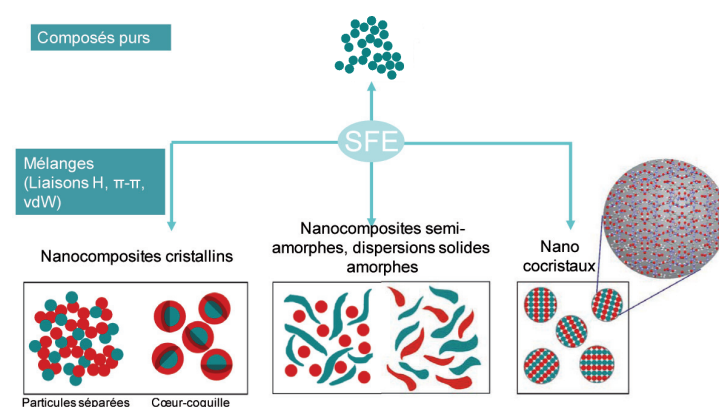


Figure 2 - Polyvalence structurale du procédé SFE.

RDX*/TNT (hexolite) produits par le procédé SFE sont composés de particules élémentaires de type cœur-coquille ; ils ont été utilisés au laboratoire pour synthétiser par détonation les nanodiamants les plus fins du monde, avec un diamètre moyen de seulement 2,4 nm [34].

Lorsque la solution de départ contient d'une part une petite molécule et d'autre part une molécule à longue chaîne comme un polymère, on obtient un matériau composite dans lequel l'espèce de faible masse moléculaire se trouve sous forme de particules cristallines ou amorphes, dispersées dans la matrice polymère amorphe. Le domaine pharmaceutique est intéressé par ces mélanges pour libérer de manière contrôlée des principes actifs dispersés dans des matrices polymères comme le polyéthylène glycol (PEG) ou la polyvinylpyrrolidone (PVP). Ce type de matrice présente également un intérêt dans le domaine de la défense, pour la fabrication de poudres propulsives. En ce qui concerne cette application, la force du procédé SFE sera de pouvoir effectuer la formulation complète d'une poudre propulsive, qui peut comprendre plus de cinq composés chimiques, en une seule étape. Les propergols fabriqués de cette manière seront structurés à l'échelle nanométrique. Ils seront donc bien plus homogènes que les matériaux de même composition chimique fabriqués par les procédés classiques de préparation des poudres propulsives. Ces procédés comportent au moins trois étapes : le mélangeage, le malaxage et le calandrage, qui précèdent l'extrusion du propergol. L'usage du procédé SFE simplifiera la préparation des propergols tout en la rendant beaucoup plus sûre, puisque leurs constituants seront mélangés sans qu'il soit nécessaire d'appliquer des contraintes mécaniques.

Lorsque la solution de départ contient deux molécules différentes capables d'interagir en formant des liaisons hydrogène, ou des empilements de type π - π dans le cas de molécules relativement planes contenant des cycles aromatiques plus ou moins chargés en électrons, ou encore des liaisons de van der Waals, il est possible d'obtenir des cocristaux de dimensions nanométriques. Des nanocristaux d'explosifs ou de principes actifs pharmaceutiques ont été préparés grâce au procédé SFE. Les poudres d'explosifs cocrystallisés par ce procédé (CL-20/HMX et CL-20/TNT) ont des propriétés différentes de celles des poudres d'explosifs parents. En ce qui concerne les principes actifs, des cocristaux de type principe actif/coformère comme les cocristaux caféine/acide glutarique, caféine/acide oxalique (2/1) ou encore resvératrol/4-aminobenzamide ont été cristallisés. D'autres cocristaux de type principe actif/principe actif peuvent aussi être obtenus, sous réserve d'avoir des interactions moléculaires favorables. Lorsque la cocrystallisation est opérée avec une seule buse, c'est-à-dire à partir d'une solution unique dans laquelle sont dissoutes, en proportion stœchiométrique, les deux molécules constituant le cocrystal, le procédé SFE permet d'atteindre un rendement de 100 % en cocrystal. Ceci signifie que le matériau produit n'est composé que de l'espèce cocrystallisée, à l'exclusion des cristaux des molécules parentes. Pour réaliser la cocrystallisation de deux molécules solubles dans des solvants de nature différente, il est possible d'utiliser deux buses de nébulisation, alimentées par deux solutions différentes et produisant des jets sécants. Des cocristaux d'explosifs ont été obtenus au laboratoire NS3E par cette méthode, mais le matériau produit contient alors toujours des cristaux des espèces parentes. Des recherches sont actuellement en cours afin d'augmenter la proportion d'espèce cocrystallisée dans le matériau.

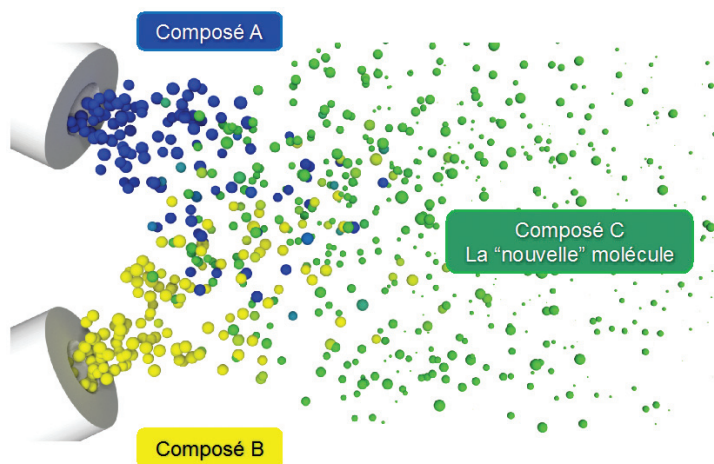


Figure 3 - Schéma de principe du procédé de synthèse par flash de spray (SFS).

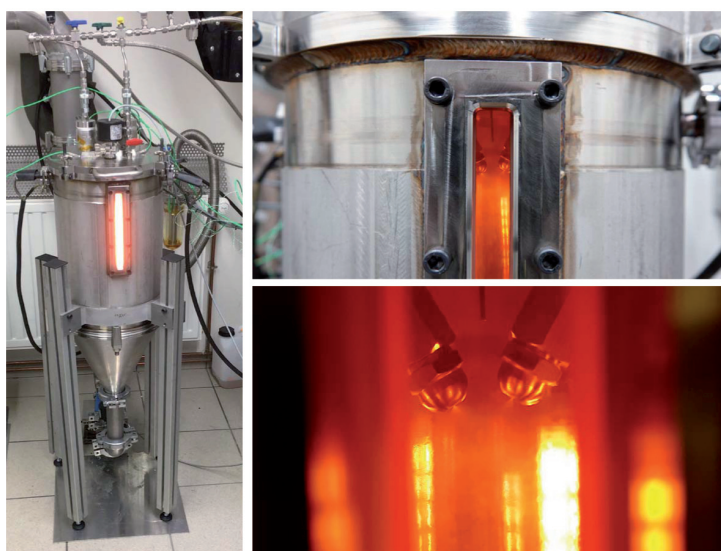


Figure 4 - Photos du réacteur SFS. Le réacteur est doté ici de deux buses de spray et d'un four intégré dans la chambre d'atomisation.

Le procédé SFS, une extension importante pour la synthèse universelle

Les recherches conduites dans le domaine de la cocrystallisation ont amené l'idée d'aller au-delà du simple procédé SFE, en développant un procédé permettant de synthétiser des matériaux sous forme submicrométrique. Le procédé de synthèse flash de spray (SFS, « spray flash synthesis ») est un procédé dans lequel une réaction chimique se produit entre les différentes molécules présentes dans les solutions nébulisées (figure 3). Ces précurseurs disparaissent au profit d'une nouvelle molécule ou d'un nouveau composé. Le procédé SFS permet ainsi la synthèse de produits sous forme de très petites particules dont les constituants sont bien plus finement mélangés que dans une synthèse classique de type batch. Il permet ainsi la synthèse de produits, dont certains sont difficiles à obtenir par les voies de synthèse classiques. La synthèse peut être effectuée en utilisant une ou plusieurs buses. Les différents aspects du procédé SFS ont été protégés par le dépôt d'un brevet [35]. Le laboratoire NS3E a déjà préparé des mélanges d'oxydes métalliques ainsi que des oxydes mixtes, comme les titanates de bismuth ou de baryum. Dans une version plus avancée, le procédé a été doté d'un dispositif de chauffage *in situ* dans la chambre d'atomisation (figure 4), qui permet d'accélérer l'évaporation du solvant pour

élaborer des particules plus fines et de calciner partiellement *in situ* les produits synthétisés. Dans une version ultérieure, un four, qui montera à des températures plus élevées, devrait permettre de réaliser *in situ* la calcination intégrale des nanoparticules dès leur formation. Cette approche permettra d'éviter les phénomènes de frittage qui sont systématiquement observés lors de la calcination d'échantillons macroscopiques des nanopoudres produites par les procédés de synthèse traditionnels.

Le procédé SFS ouvre un champ d'applications bien plus large que le procédé SFE. Alors que ce dernier s'intéresse quasi exclusivement aux molécules organiques, le SFS permet la synthèse continue de produits inorganiques, organométalliques et organiques, solides, liquides ou gazeux. Ainsi, des matériaux comme les oxydes, les céramiques, les semi-conducteurs, les pigments, les molécules organiques, les molécules de la chimie durable et environnementale, les matériaux des futures piles à combustible, peuvent être synthétisés par le procédé SFS. En d'autres termes, ce procédé est polyvalent, non seulement du point de vue des matériaux qu'il permet de synthétiser, mais aussi du point de vue des domaines d'applications auxquels il s'adresse.

SFE et SFS, des procédés éocompatibles

À l'origine, les procédés SFE et SFS ont été développés pour produire des explosifs. Dans le domaine du génie des procédés, appliqué à la fabrication de matériaux énergétiques, la sécurité est un point d'importance capitale, et toute installation est conçue de manière à faire tendre le risque vers zéro. Ainsi, ces procédés ont été conçus, dès le départ, pour protéger l'opérateur :

- Les installations permettent de travailler en milieu confiné, de la solution à l'échantillon, de manière à ce que l'opérateur ne soit jamais exposé à des aérosols toxiques.
- On travaille en continu, ce qui permet d'atteindre des niveaux de production comparables à ceux des procédés de type batch. En outre, une fois que les paramètres du procédé ont été optimisés, il est possible d'élaborer (SFE) ou de synthétiser (SFS) des composés de qualité constante de manière parfaitement reproductible.

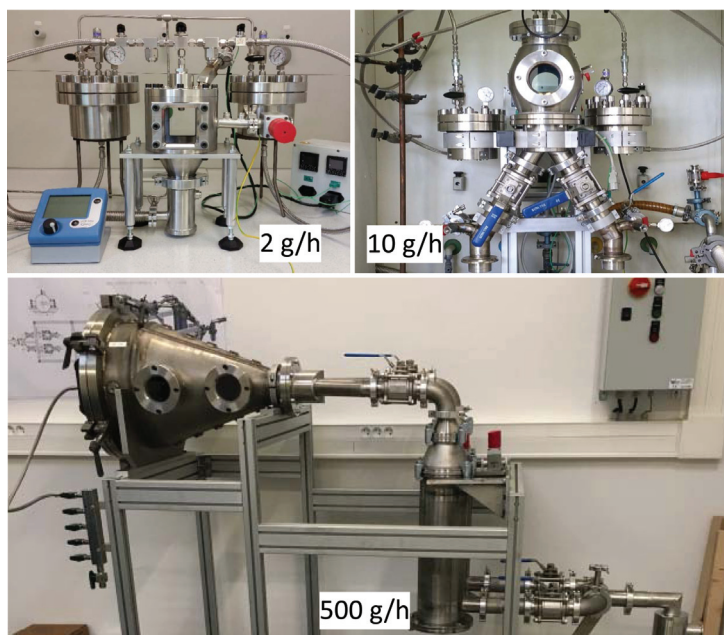


Figure 5 - Différents modèles de cristalliseurs utilisés au laboratoire NS3E.

- Enfin, le traitement à chaque instant d'une quantité de matière limitée facilite les échanges thermiques et favorise la transformation physique ou chimique rapide du matériau, tout en rendant impossible l'emballage de la réaction. La figure 5 donne les différents types de cristalliseurs conçus et utilisés. Ils se distinguent essentiellement par leur capacité d'élaboration : les plus petits réacteurs sont utilisés pour valider un essai de submicronisation d'un composé pur ou d'un nanocomposé donné, tandis que les plus grands réacteurs sont utilisés pour produire une certaine quantité de produit.

La quantité de solvant nécessaire au fonctionnement de ces procédés à une échelle industrielle est de plusieurs litres par minute, pour une production de quelques kilogrammes par heure de matière nanostructurée. Les solvants organiques utilisés sont condensés pour éviter leur rejet dans l'atmosphère. Il est même parfois possible de recycler le solvant afin de réduire encore l'impact environnemental ; dans ce cas, le procédé fonctionne en boucle, de manière totalement fermée. L'intégration d'un dispositif de chauffage par rayonnement infrarouge dans la chambre d'atomisation permet également d'utiliser l'eau comme solvant « vert » pour nanostructurer les composés qui s'y dissolvent. Des études de faisabilité ont montré que la montée de l'échelle de production des procédés SFE et SFS est parfaitement possible. En ce qui concerne le procédé SFE, ce développement est mené actuellement par la société Spinofrin.

Des techniques de caractérisation de pointe utilisées pour des procédés hors équilibre de rupture

Les procédés SFE et SFS sont par définition des procédés dynamiques et rapides. Les solutions de précurseurs étant injectées sous pression dans une chambre maintenue sous vide dynamique, les vitesses des gouttelettes d'aérosol sont relativement importantes (100-200 m/s). L'évaporation quasi instantanée du solvant induit une sursaturation de la solution et la cristallisation des particules de soluté. Pour comprendre le fonctionnement des procédés, il est indispensable de recourir à des techniques de pointe, qui soient à la fois suffisamment rapides pour observer les phénomènes et assez sensibles pour les mesurer sans les perturber. Deux approches sont menées en parallèle : la caractérisation « on-line » ou *in situ*, menée en temps réel lors du fonctionnement, et la caractérisation « off-line » ou *ex situ*, c'est-à-dire celle des produits après leur fabrication.

La caractérisation *in situ* fait appel à plusieurs techniques dont la vélocimétrie laser Doppler, la mesure des tailles des particules et l'imagerie par caméra infrarouge. L'analyse par vélocimétrie Doppler mesure à la fois la taille et la vitesse des gouttelettes, par diffusion de plusieurs faisceaux laser (figure 6).

Cette technique a permis de mesurer la vitesse et la taille des gouttes en fonction des différents solvants testés. La figure 6 donne, à titre d'exemple, la mesure des tailles des gouttes d'éthanol et de chlorure de méthylène en fonction de la température en montrant que les gouttes d'éthanol sont de taille inférieure à celles du chlorure de méthylène. La vélocimétrie laser a montré que l'augmentation de la température de la buse induit une diminution de la taille des gouttelettes et des particules formées. Des études plus approfondies sur ce sujet se poursuivent et certains résultats sont en cours de publication. L'observation en temps réel du spray par

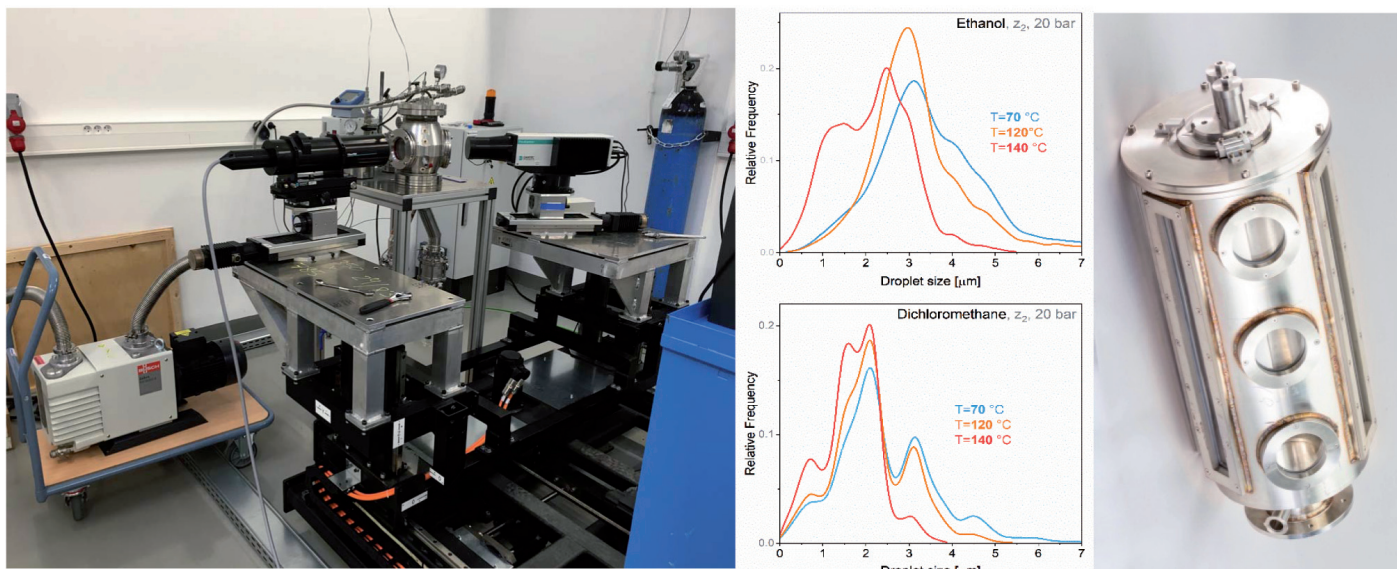


Figure 6 - Cristalliseur SFE muni de la vélocimétrie Doppler (PDPA, « phase Doppler particle analysis ») pour l'étude du procédé d'évaporation du solvant (photo de gauche et courbes du milieu) et nouvelle chambre d'atomisation pour le couplage du PDPA, de la caméra infrarouge et de la mesure de la taille des particules produites (photo de droite). Les courbes obtenues par PDPA donnent la distribution des tailles des gouttes du spray à 2 cm (z_2) de la buse. La taille des gouttes diminue lorsque la température de la buse augmente et lorsque la température d'ébullition du solvant diminue. Ainsi, dans les mêmes conditions, la taille des gouttes du chlorure de méthylène est plus petite que celle de l'éthanol, ce qui induira, dans les mêmes conditions, des tailles de particules plus petites pour le premier solvant cité.

des technologies d'imagerie infrarouge permet de mesurer la température au sein de la chambre et d'en déduire la zone dans laquelle l'évaporation a lieu. D'autres techniques de métrologie on-line, comme la diffraction de rayonnement synchrotron, ont également été testées et continueront d'être employées avec des nanocristalliseurs de petite taille, facilement déplaçables sur des plateformes synchrotron.

La caractérisation off-line ou *ex situ* des échantillons nanométriques ou submicrométriques obtenus est réalisée par des techniques Raman. La technique Raman en champ lointain est utilisée sur un microscope confocal. Les deux techniques de Raman en champ proche utilisées sont la spectrométrie Raman exaltée de surface (SERS, « surface enhanced Raman spectroscopy ») et la spectrométrie Raman exaltée de surface au voisinage proche d'une pointe de microscope à force atomique (TERS, « tip enhanced Raman spectroscopy »). Ces techniques ont l'avantage de ne pas dégrader l'échantillon observé, contrairement aux techniques de microscopie électronique dans lesquelles l'échauffement produit par le faisceau électronique combiné à l'application d'un vide poussé dénature la matière nanostructurée. Les travaux ont ainsi permis d'élucider les structures des mélanges de RDX et de TNT cristallisés en même temps par SFE ainsi que la structure du mélange CL-20/HMX. L'étude des compositions RDX/TNT a montré que dans un mélange comprenant 60 % en masse de TNT et 40 % en masse de RDX, les nanoparticules obtenues sont constituées d'un cœur de RDX et d'une coquille de TNT (figure 7) [36]. Des études plus récentes ont mis en évidence l'excentration du cœur de RDX dans la particule. Cette caractéristique morphologique constitue la signature de certains phénomènes et permet de mieux comprendre le fonctionnement des procédés SFE et SFS afin d'en ajuster les paramètres. Des études menées sur les mélanges CL-20/HMX (2/1) ont permis de mettre en évidence la structure cocrystalline d'une seule nanoparticule [37].

Les métrologies *in situ* et *ex situ* permettent de comprendre les mécanismes des procédés afin de les optimiser du point de

vue de la qualité des produits et d'étendre encore davantage leur champ d'application.

Spinofrin, la création d'une entreprise pour la pharmacie et la cosmétique

Certaines molécules, telles que la nitroglycérine et la pentrite, sont utilisées comme médicaments ou comme explosifs. Il en va de même du procédé SFE qui peut être employé pour submicroniser aussi bien des explosifs intrinsèques que des principes actifs [33]. L'article publié sur ce sujet a rapidement suscité l'intérêt des sociétés pharmaceutiques, en démontrant l'utilité de ce procédé pour la nanocristallisation de composés pharmaceutiques et cosmétiques. C'est à ce moment que le laboratoire NS3E s'est tourné vers l'ensemble des dispositifs d'aide à la création d'entreprise, et c'est grâce à l'aide du CNRS qu'un projet de prématuration a été obtenu. Au cours de ce projet, nous avons été mis en contact par le CNRS avec le startup studio privé TechnoFounders, spécialisé dans la cocréation avec les inventeurs scientifiques. Il est à noter ici que l'aide apportée par TechnoFounders est d'autant plus importante qu'il est utopique de penser que les scientifiques inventeurs se transforment du jour au lendemain en chefs d'entreprise. À chacun son métier au service de l'intérêt de tous pour faire réussir de manière optimale les projets de création d'entreprise. Quelques mois après la rencontre des inventeurs avec TechnoFounders, la société Spinofrin fut créée en mars 2018, entre des actionnaires salariés du laboratoire NS3E et le startup studio TechnoFounders.

Spinofrin (voir encadré p. 42) a pour vocation de réaliser des études de faisabilité de nanocristallisation et de submicronisation de principes actifs ou de produits cosmétiques, puis d'en permettre la production. Deux des trois plus grands laboratoires pharmaceutiques français ainsi que le leader européen de la chimie fine ont déjà fait appel à ses services. Spinofrin développe également un portefeuille interne de principes actifs nanocristallisés ou submicronisés parfaitement sélectionnés du fait de leur utilité majeure pour la santé



Date de création : mars 2018

Implantation : Institut franco-allemand de Saint-Louis/Boulogne-Billancourt

Secteur d'activité : ingénierie des particules à l'échelle submicronique

Technologie : procédé SFE (breveté)

Fondateurs : Denis Spitzer, Marc Comet, Jean Urban, Fabien Schnell, Technofunders

Financement, subventions, crédits (principaux) : levées de capitaux privés, concours iLab 2018, contrat d'aide au développement Deeptech Bpifrance 2020

Produits : poudres de principes actifs submicroniques ou nanométriques

Une ambition : améliorer la performance des traitements pharmaceutiques et des produits cosmétiques

• www.spinofrin.com

humaine. À ce titre, l'entreprise développe déjà plus d'une douzaine de projets avec des fournisseurs européens reconnus de principes actifs pharmaceutiques. Le procédé SFE constitue un outil majeur pour répondre à plusieurs défis scientifiques contemporains. En premier lieu, les particules de petites tailles se dissolvent plus facilement et plus rapidement. Actuellement, près de 80 % des principes actifs anticancéreux développés ont une très faible solubilité dans le milieu physiologique. La submicronisation de ces composés grâce au procédé SFE permettra à la fois d'augmenter leur vitesse de dissolution et d'améliorer leur biodisponibilité. L'usage de particules submicrométriques permet également d'augmenter l'efficacité d'un médicament tout en diminuant sa posologie. À titre d'exemple, Spinofrin submicronise des principes actifs comme le furosémide (un diurétique) qui, une fois transformé en particules de taille moyenne d'environ 40 nm, voit sa vitesse de dissolution largement augmentée par rapport à celle du produit micrométrique de départ (*figure 8*) [38]. Le procédé SFE permet aussi de réduire la polydispersité des particules, améliorant ainsi l'efficacité du médicament et facilitant sa formulation.

Spinofrin s'est déjà lancé dans la montée en échelle de la production à hauteur de 300 à 500 grammes par heure de principe actif. La construction d'une unité de production industrielle pour encore augmenter la production d'un facteur dix est en cours. Cette nouvelle installation assurera la récupération continue de tous les solvants, certains d'entre eux pouvant même être recyclés puis réutilisés. À ce stade, le procédé SFE fonctionnera en boucle fermée, avec un impact environnemental très réduit. Les travaux qui avaient été entrepris au laboratoire NS3E sur l'optimisation des rendements de récupération ont été très largement développés par Spinofrin, avec l'objectif de récupérer 100 % des produits dans les filtres et d'éviter tout dépôt dans la chambre d'atomisation. En parallèle, la société travaille à l'automatisation du procédé,

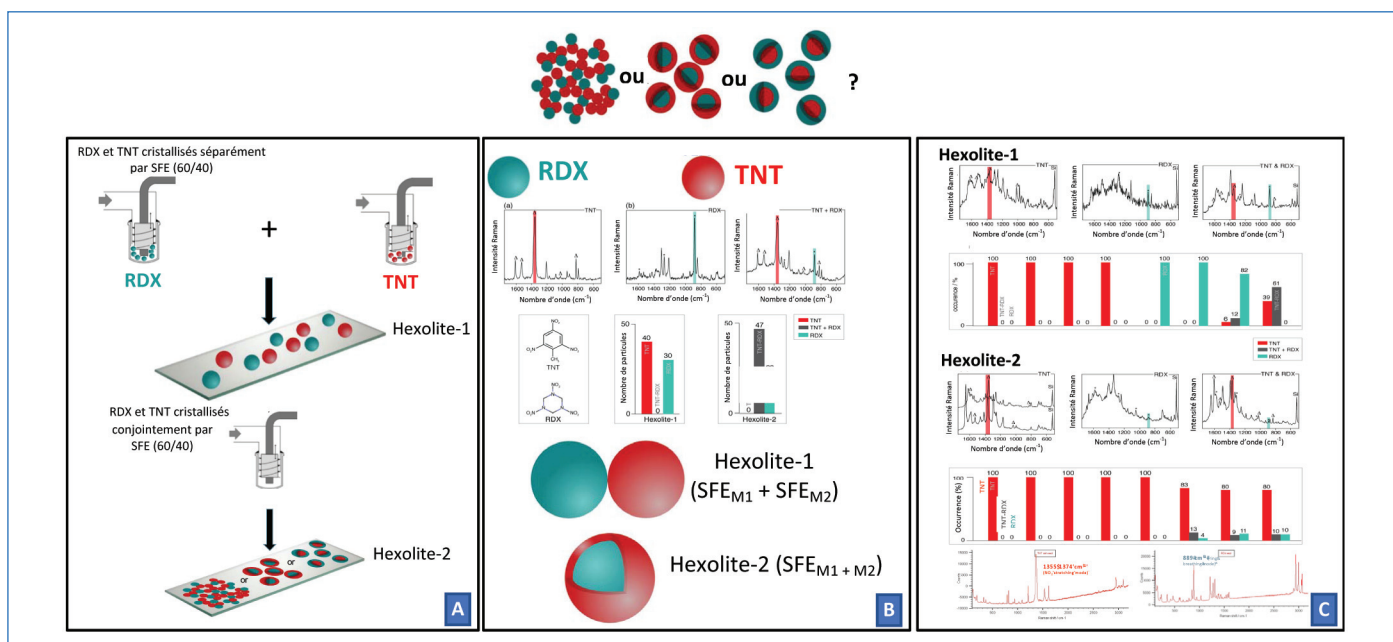


Figure 7 - Caractérisation des mélanges TNT/RDX obtenus par SFE et comparaison avec les mélanges physiques. A) Méthodes de mélanges des composés : on compare un mélange physique de nanoparticules de TNT et de RDX obtenues séparément par SFE et mélangées physiquement (Hexolite-1) à un mélange RDX/TNT pour lequel les deux produits sont cristallisés simultanément par SFE (Hexolite-2). B) Spectres Raman en champ lointain des différents mélanges – le mélange Hexolite-1 contient du TNT (bande Raman rouge spécifique du TNT) ou du RDX (bande Raman verte spécifique du RDX) mais jamais les deux en même temps ; le mélange Hexolite-2 contient du TNT et du RDX toujours simultanément. C) Spectres TERS des différents mélanges. Le TERS ne sonde que la surface des particules. Le mélange Hexolite-1 est constitué de particules pures qui sont soit des particules de TNT (bande Raman rouge), soit des particules de RDX (bande Raman verte). Pour le mélange Hexolite-2, la coquille des particules est exclusivement constituée de TNT (bande Raman en rouge) [36].

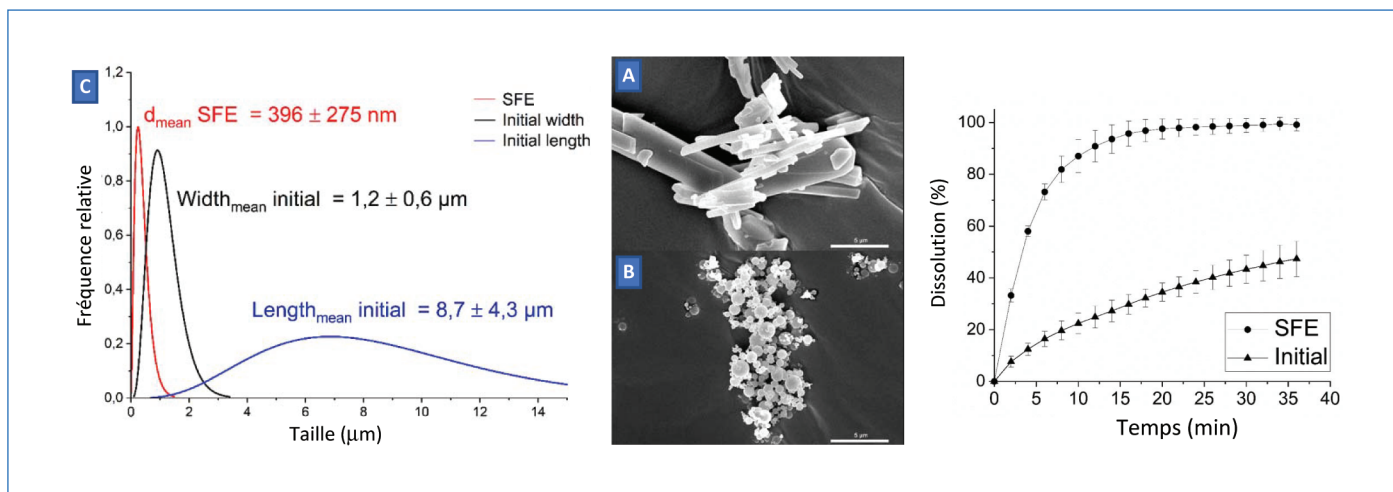


Figure 8 - Images de microscopie électronique à balayage du furosémide de départ (A) et du furosémide cristallisé par SFE (B). Distribution des tailles de particules (C) : en rouge, celles produites par SFE ; en noir et bleu, les particules de départ. À droite, profils de dissolution du furosémide de départ (triangles) et du furosémide cristallisé par SFE (points) [38].

qui constitue un aspect important de son industrialisation et qui permettra en outre d'exposer le moins possible les opérateurs de la société aux produits manufacturés.

À l'heure actuelle, Spinofrin a d'ores et déjà conclu des contrats avec les plus grandes sociétés pharmaceutiques et cosmétiques. Un enjeu important pour les différents acteurs est la diminution de la taille des particules des principes actifs. Cette diminution, permise par le procédé SFE sous la taille du micron, permet d'augmenter la vitesse de dissolution, et donc la durée d'action d'un médicament donné avant qu'il ne soit métabolisé. L'augmentation de la performance du médicament permettra également une diminution des doses prescrites au patient. Après un an et demi d'existence, Spinofrin a sécurisé, en plein premier confinement, un deuxième tour de financement de près de quatre millions d'euros pour se développer et préparer la construction de son site de production de produits pharmaceutiques aux normes « GMP pharma »**, qui verra le jour d'ici quelques mois. Spinofrin tombe à point nommé dans un contexte général de relocalisation industrielle de l'industrie des médicaments actuels et à venir.

*CL-20 : 2,4,6,8,10,12-hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane ; HMX : 1,3,5,7-tétranitro-1,3,5,7-tétrazoctane ; RDX : cyclotriméthylène trinitramine ; TNT : trinitrotoluène.

**GMP : « good manufacturing practices », bonnes pratiques de fabrication.

[1] J.-M. Lehn, De la matière à la vie : chimie ? Chimie !, Conférence à l'Académie des sciences, **2018**.

[2] P.L. Suryawanshi, S.P. Gumfekar, B.A. Bhanvase, S.H. Sonawane, M.S. Pimplapure, A review on microreactors: reactor fabrication, design, and cutting-edge applications, *Chem. Eng. Sci.*, **2018**, *189*, p. 431-48.

[3] A. Nobel, Testament, Paris, 27th nov. **1895**.

[4] A.E. Gash, R.L. Simpson, T.M. Tillotson, J.H. Satcher, L.W. Hrubesh, Making nanostructured pyrotechnics in a Baker, International conference Pyrotechnics Seminars, Grand Junction (CO, E.-U.), **2000**.

[5] T.M. Tillotson *et al.*, Sol-gel processing of energetic materials, 5th International symposium on aerogels, Montpellier, **1997**.

[6] T.M. Tillotson *et al.*, Nanostructured energetic materials using sol-gel methodologies, *J. Non-Cryst. Solids*, **2001**, *285*, p. 338-45.

[7] S.R. Anderson, D.J. am Ende, J.S. Salan, P. Samules, Preparation of an energetic-energetic cocrystal using resonant acoustic mixing, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2014**, *39*, p. 637-40.

[8] A.V. Trask, Crystal engineering of organic cocrystals by the solid-state grinding approach, *Top. Curr. Chem.*, **2005**, *254*, p. 41-70.

[9] N. Qiao *et al.*, Pharmaceutical cocrystals: an overview, *Int. J. Pharm.*, **2011**, *419*, p. 1-11.

[10] H. Qiu, R.B. Patel, R.S. Damavarapu, V. Stepanov, Nanoscale 2CL-20.HMX high explosive cocrystal synthesized by bead milling, *CrystEngComm*, **2015**, *17*, p. 4080-83.

[11] Y. Liu, C. An, J. Luo, J. Wang, High-density HNIW/TNT cocrystal synthesized using a green chemical method, *Acta Cryst.*, **2018**, *B74*, p. 385-93.

[12] B. Gao *et al.*, Facile, continuous and large-scale synthesis of CL-20/HMX nano co-crystals with high-performance by ultrasonic spray-assisted electrostatic adsorption method, *J. Mater. Chem. A*, **2014**, *2*, p. 19969-74.

[13] M. Ghosh, A.K. Sikder, S. Banerjee, M.B. Talawar, N. Sikder, Preparation of reduced sensitivity co-crystals of cyclic nitramines using spray flash evaporation, *Def. Technol.*, **2020**, *16*, p. 188-200.

[14] W.A. Stein, Spray drying, an introduction to principles, operational practice and applications, *Chem. Ing. Tech.*, **1973**, *45*, p. 906-07.

[15] A.E.D.M. van der Heijden *et al.*, Energetic materials: crystallization, characterization and insensitive plastic bonded explosives, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2008**, *33*, p. 25-32.

[16] H. Qiu, V. Stepanov, A.R. Di Stasio, T. Chou, W.Y. Lee, RDX-based nanocomposite microparticles for significantly reduced shock sensitivity, *J. Hazard. Mater.*, **2011**, *185*, p. 489-93.

[17] H. Qiu *et al.*, Single-step production and formulation of HMX nanocrystals, *Powder Technol.*, **2012**, *226*, p. 235-38.

[18] H. Qiu, V. Stepanov, A.R. Di Stasio, A. Surapaneni, W.Y. Lee, Investigation of the crystallization of RDX during spray drying, *Powder Technol.*, **2015**, *274*, p. 333-37.

[19] Z. Ma *et al.*, Facile, continuous and large-scale production of core-shell HMX@TATB composites with superior mechanical properties by a spray-drying process, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, p. 21042-49.

[20] W. Ji, X. Li, J. Wang, Preparation and characterization of CL-20/EPDM by a crystal refinement and spray drying method, *Centr. Eur. J. Energetic Mater.*, **2015**, *12*, p. 831-40.

[21] X. Shi *et al.*, Process optimization and characterization of an HMX/Viton nanocomposite, *Centr. Eur. J. Energetic Mater.*, **2015**, *12*, p. 487-95.

[22] H. Li *et al.*, Preparation and performance of nano HMX/TNT cocrystals, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2015**, *40*, p. 652-58.

[23] J. B. Hannay, J. Hogarth, On the solubility of solids in gases, *Proc. R. Soc. Lond.*, **1879**, *30*, p. 178-88.

[24] D.W. Matson, J.L. Fulton, R.C. Petersen, R.D. Smith, Rapid expansion of supercritical fluid solutions: solute formation of powders, thin films, and fibers, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1987**, *26*, p. 2298-306.

[25] D.W. Matson, R.C. Petersen, R.D. Smith, Production of powders and films by the rapid expansion of supercritical solutions, *J. Mater. Sci.*, **1987**, *22*, p. 1919-28.

[26] U. Teipel, H. Kröber, H.H. Krause, Formation of energetic materials using supercritical fluids, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2001**, *26*, p. 168-73.

[27] V. Stepanov, L.N. Krasnoperov, I.B. Elkina, X. Zhang, Production of nanocrystalline RDX by rapid expansion of supercritical solutions, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2005**, *30*, p. 178-83.

[28] V. Stepanov, V. Anglade, W.A. Balas Hummers, A.V. Bezmelnitsyn, L.N. Krasnoperov, Production and sensitivity evaluation of nanocrystalline RDX-based explosive compositions, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2011**, *36*, p. 240-46.

[29] E. Reverchon, H. Kröber, U. Teipel, Crystallization with compressed gases, in *Energetic Materials: Particle Processing and Characterization*, Wiley-VCH, **2005**, p. 159-82.

[30] B.-M. Lee *et al.*, Preparation of submicron-sized RDX particles by rapid expansion of solution using compressed liquid dimethyl ether, *J. Supercrit. Fluid*, **2011**, *57*, p. 251-58.

[31] D. Spitzer, C. Comet, C. Baras, V. Pichot, N. Piazzon, Energetic nano-materials: opportunities for enhanced performances, *J. Phys. Chem. Solids*, **2010**, *71*, p. 100-08.

[32] D. Spitzer, C. Baras, M.R. Schäfer, F. Ciszek, B. Siegert, Continuous crystallization of submicrometer energetic compounds, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2011**, 36, p. 65-74.

[33] D. Spitzer *et al.*, Continuous engineering of nano-cocrystals for medical and energetic applications, *Sci. Rep.*, **2014**, 4, 6575.

[34] V. Pichot, B. Risse, F. Schnell, J. Mory, D. Spitzer, Understanding ultrafine nanodiamond formation using nanostructured explosives, *Sci. Rep.*, **2013**, 3, 2159.

[35] D. Spitzer, M. Comet, V. Keller, M. Klaumünzer, Synthèse hors équilibre haute et basse température par synthèse spray flash, *FR 1859736*, 22/10/2018.

[36] T. Deckert-Gaudig, V. Pichot, D. Spitzer, V. Deckert, High-resolution Raman spectroscopy for the nanostructural characterization of explosive nanodiamond precursors, *ChemPhysChem*, **2017**, 18, p. 175-78.

[37] J. Hübner, T. Deckert-Gaudig, J. Glorian, V. Deckert, D. Spitzer, Surface characterization of nanoscale co-crystals enabled through tip enhanced Raman spectroscopy, *Nanoscale*, **2020**, 12, p. 10306-19.

[38] J.-B. Coty, C. Martin, I. Telò, D. Spitzer, Use of spray flash evaporation (SFE) technology to improve dissolution of poorly soluble drugs: case study on furosemide nanocrystals, *Int. J. Pharm.*, **2020**, 589, 119827.

Denis SPITZER,

Directeur-fondateur du Laboratoire des Nanomatériaux pour les Systèmes Sous Sollicitations Extrêmes (NS3E), UMR 3208, Institut franco-allemand de Saint-Louis (ISL)/CNRS/UNISTRA, directeur général et directeur scientifique de Spinofrin. Il a reçu le Grand Prix Lazare Carnot de l'Académie des sciences en 2015.

Marc COMET,

Maitre de recherches au laboratoire NS3E, cofondateur de Spinofrin.

Yan BUSBY,

Ingénieur en métrologie appliquée au procédé SFE, Laboratoire NS3E.

* Courriels : denis.spitzer@isl.eu ; marc.comet@isl.eu ; yan.busby@isl.eu

TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS ILLUSTRÉS

En 1869, Dmitri Mendeleïev pose les premiers concepts du tableau périodique des éléments, l'alphabet du chimiste. Près de 150 ans de recherche seront nécessaires pour confirmer l'existence des 118 atomes qui le constituent. Associés en une infinité d'assemblages par la nature et le chimiste, ces atomes sont à la base des innovations et des objets de notre quotidien. Derrière ce tableau se cache une modernité que l'on prend plaisir à (re)découvrir.

LÉGENDE

- HALOGÈNES
- MÉTAUX ALCALINO-TERREUX
- ACTINIDES
- GAZ NOBLES
- MÉTAUX DE TRANSITION
- AUTRES
- MÉTAUX ALCALINS
- LANTHANIDES

■ Les cases sans illustration correspondent aux atomes artificiels

Numéro atomique Masse molaire (g/mol)

39 63,55

Cu

Symbole chimique

Nom

1 1,01 H HYDROGÈNE	2 4,00 He Hélium	3 6,94 Li LITHIUM	4 9,01 Be Béryllium	5 10,81 B BORE	6 12,01 C CARBONE	7 14,01 N AZOTE	8 16,00 O OXYGÈNE	9 19,00 F FLUOR	10 20,18 Ne Néon
11 22,99 Na SODIUM	12 24,30 Mg MAGNÉSium	13 26,98 Al ALUMINIUM	14 28,09 Si SILICIUM	15 30,97 P PHOSPHORE	16 32,06 S SOUFRE	17 35,45 Cl CHLORE	18 39,95 Ar ARGON	19 39,10 K POTASSIUM	20 40,08 Ca CALCIUM
21 44,96 Sc SCANDIUM	22 47,87 Ti TITANE	23 50,94 V VANADIUM	24 52,00 Cr CHROME	25 54,94 Mn MANGANÈSE	26 55,84 Fe FER	27 58,93 Co COBALT	28 58,69 Ni NICKEL	29 63,55 Cu CUIVRE	30 65,38 Zn ZINC
37 85,47 Rb RUBIDIUM	38 87,62 Sr STRONTIUM	39 88,91 Y YTTRIUM	40 91,22 Zr ZIRCONIUM	41 92,91 Nb NIOBIUM	42 95,94 Mo MOLYBDÈNE	43 98,91 Tc TECHNETIUM	44 101,07 Ru RUTHÈNIUM	45 102,91 Rh RHODIUM	46 106,42 Pd PALLADIUM
55 132,91 Cs CÉSium	56 137,33 Ba BARYUM	57-71 LANTHANIDES	72 178,49 Hf HAFNIUM	73 180,95 Ta TANTALE	74 182,04 W TUNGSTÈNE	75 186,21 Re RHÉNIUM	76 190,23 Os OSMIUM	77 193,22 Ir IRIDIUM	78 195,08 Pt PLATINE
87 223,02 Fr FRANCIUM	88 226,02 Ra RADIUM	89-103 ACTINIDES	104 260,11 Rf RUTHÉRFORDIUM	105 261,10 Db DUBNIUM	106 263,10 Sg SEABORGIUM	107 263,10 Bh BOHRIUM	108 263,10 Hs HASSIUM	109 263,10 Mt MEITNERIUM	110 263,10 Ds DARMSTADTIUM
118 223,02 Og OGANESSON	119 223,02 Lr LAWRENCIUM	120 261,10 Cn COPIERNICIUM	121 261,10 Nh NIHONIUM	122 261,10 Fl FLÉROVIUM	123 261,10 Mc MOSCOVIUM	124 261,10 Lv LIVERMORIUM	125 261,10 Ts TENNESSINE	126 261,10 Uu UNUNBIUM	127 261,10 Uub UNUNBIUM
128 261,10 Uu UNUNBIUM	129 261,10 Uub UNUNBIUM	130 261,10 Uuc UNUNBIUM	131 261,10 Uud UNUNBIUM	132 261,10 Uue UNUNBIUM	133 261,10 Uuq UNUNBIUM	134 261,10 Uur UNUNBIUM	135 261,10 Uus UNUNBIUM	136 261,10 Uut UNUNBIUM	137 261,10 Uuq UNUNBIUM

Pour en savoir plus, lelementarium.fr

FRANCE CHIMIE

#GracealaChimie

#AnnedelaChimie

Société Chimique de France
Le réseau des chimistes