

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2016/001445 A1

(43) Date de la publication internationale
7 janvier 2016 (07.01.2016)

WIPO | PCT

(51) Classification internationale des brevets :
B01D 9/00 (2006.01) **C06B 21/00** (2006.01)
B01J 2/04 (2006.01) **B01D 1/16** (2006.01)

(74) Mandataires : **BALMEFREZOL, Ludovic** et al.; LA-VOIX, 62, rue de Bonnel, 69003 Lyon (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2015/065335

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
6 juillet 2015 (06.07.2015)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1456461 4 juillet 2014 (04.07.2014) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants : **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S)** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, 75016 Paris (FR). **UNIVERSITÉ DE STRASBOURG** [FR/FR]; 4 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg (FR). **ISL - INSTITUT FRANCO-ALLEMAND DE RECHERCHES DE SAINT-LOUIS** [FR/FR]; 5, rue du Général Cassagnou, 68300 Saint-Louis (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(72) Inventeurs : **RISSE, Benedikt**; Kandertalstrasse 14, 79599 Wittlingen (DE). **SPITZER, Denis**; 2 impasse des Tilleuls, 67203 Oberschaefolsheim (FR).

(54) Title : METHOD FOR PRODUCING COCRYSTALS BY MEANS OF FLASH EVAPORATION

(54) Titre : PROCÉDE DE PREPARATION DE CO-CRISTAUX PAR EVAPORATION FLASH

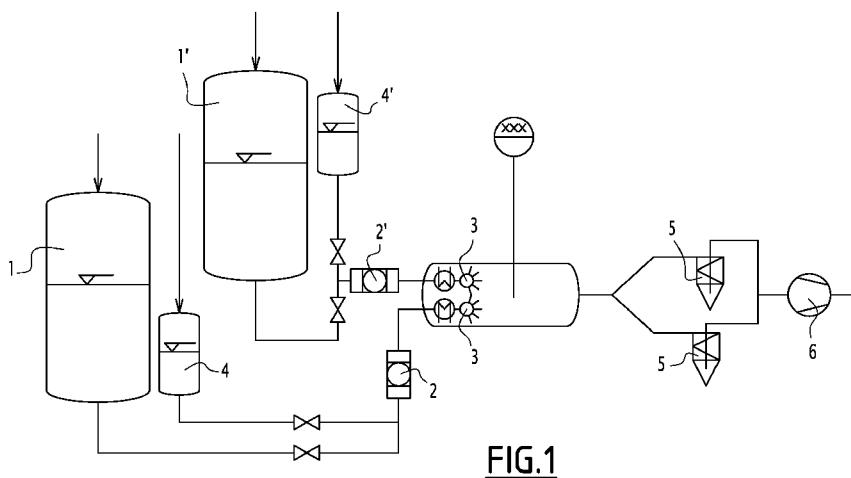


FIG.1

(57) Abstract : The invention relates to a method for producing a cocrystal of at least two compounds by means of instantaneous evaporation or flash evaporation, for example for the production of cocrystals in the fields of energetic materials, pharmaceutical compounds, phytopharmaceutical compounds, ferroelectric materials, non-linear response materials or bioelectronic materials.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de préparation d'un co-cristal d'au moins deux composés par évaporation instantanée ou évaporation flash, par exemple pour la préparation de co-cristaux dans les domaines des matériaux énergétiques, des composés pharmaceutiques, des composés phytopharmaceutiques, des matériaux ferroélectriques, des matériaux à réponse non-linéaire ou des matériaux bio-électroniques.

WO 2016/001445 A1

PROCEDE DE PREPARATION DE CO-CRISTAUX PAR EVAPORATION FLASHDESCRIPTION

- 5 L'invention concerne un procédé de préparation d'un co-cristal d'au moins deux composés par évaporation instantanée ou évaporation flash, par exemple pour la préparation de co-cristaux dans les domaines des matériaux énergétiques, des composés pharmaceutiques, des composés phytopharmaceutiques, des matériaux ferroélectriques, des matériaux à réponse non-linéaire ou des matériaux bio-électroniques.
- 10 Les co-cristaux sont des solides assemblés à l'échelle moléculaire. Plusieurs types d'interactions intermoléculaires peuvent permettre la préparation de co-cristaux. Ces interactions peuvent être des liaisons hydrogène, des liaisons ioniques, des liaisons de type empilement (π stacking) ou encore des liaisons de Van der Waals.
- 15 Les co-cristaux sont généralement plus stables thermodynamiquement que les composés de départ.
- Les co-cristaux possèdent généralement des propriétés améliorées par rapport aux composés correspondant utilisés individuellement.
- Ainsi, les co-cristaux de substances pharmaceutiques ou phytopharmaceutiques, de matériaux énergétiques ou de matériaux ferroélectriques possèdent des propriétés
- 20 améliorées.
- Par exemple, les co-cristaux de substances pharmaceutiques ou phytopharmaceutiques possèdent généralement une meilleure solubilité et donc une meilleure biodisponibilité. Ils possèdent également une stabilité améliorée, notamment en conditions humides.
- De même, les co-cristaux de matériaux énergétiques possèdent des propriétés
- 25 améliorées, notamment une meilleure réactivité combinée à une sensibilité réduite, propriété essentielle lors de leur manipulation.
- Toutefois, les procédés de préparation de co-cristaux de l'état de la technique présentent des inconvénients limitant fortement le développement de l'utilisation de co-cristaux.
- 30 Ainsi, les procédés de l'état de la technique ne sont pas des procédés continus ou semi-continus mais des procédés de préparation par lots ou procédés batch. Ces procédés de l'état de la technique ne permettent donc pas des rendements élevés.
- 35 Quatre types de procédés de l'état de la technique permettent de préparer des co-cristaux. On connaît la cristallisation par évaporation lente d'une solution concentrée de plusieurs composés, le broyage des réactifs à l'état solide éventuellement en présence

d'un solvant, les réactions induites électro-chimiquement et la cristallisation à cinétique contrôlée par évaporation rapide du solvant d'une solution des composés purs.

Toutefois, ces procédés ne permettent pas la préparation continue ou semi-continue de co-cristaux.

5 De plus, les co-cristaux préparés selon les procédés connus ne sont pas toujours d'une qualité suffisante.

La taille moyenne des co-cristaux préparés selon les procédés connus n'est pas toujours régulière et n'est pas systématiquement micrométrique, submicrométrique ou nanométrique. De plus, les procédés connus ne permettent pas d'atteindre des vitesses
10 de cristallisation élevées.

Par ailleurs, on connaît la technologie RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) pour la préparation de nanoparticules dans un fluide supercritique. Cette technologie n'est efficace qu'à échelle réduite et ne peut donc être transférée au niveau industriel. De plus, la préparation dans un fluide supercritique ne permet pas de contrôler la stœchiométrie.

15 On connaît également par la demande WO 2013-117671 une méthode de préparation de nanoparticules d'un matériau composite. Toutefois, cette méthode ne permet pas de préparer des co-cristaux.

Il existe donc un besoin de disposer d'un procédé de préparation de co-cristaux apportant
20 une solution aux problèmes des procédés de préparation de co-cristaux de l'état de la technique.

Ainsi, l'invention fournit un procédé de préparation d'un co-cristal d'au moins deux composés par évaporation instantanée ou évaporation flash qui permet d'apporter une
25 solution à tout ou partie des problèmes des procédés de l'état de la technique.

L'invention fournit un procédé de préparation d'un co-cristal d'au moins deux composés liés par des liaisons hydrogène, des liaisons ioniques, des liaisons de type empilement (π - π stacking) ou des liaisons de Van der Waals, comprenant les étapes successives :

- 30
- préparation
 - d'une solution comprenant au moins un solvant et au moins deux composés, organiques, minéraux ou organométalliques, pouvant se lier par liaisons hydrogène, par liaisons ioniques, par liaisons de type empilement (π - π stacking) ou par liaisons de Van der Waals ; ou

- d'au moins deux solutions comprenant chacune au moins un solvant et au moins un composé, organique, minéral ou organométallique, pouvant se lier par liaisons hydrogène, par liaisons ioniques, par liaisons de type empilement (π - π stacking) ou par liaisons de Van der Waals ;
- 5 ▪ chauffage de la solution ou des solutions, sous une pression allant de 3 à 300 bar, à une température supérieure au point d'ébullition du solvant ou à une température supérieure au point d'ébullition du mélange de solvants ;
- atomisation de la solution ou des solutions dans une chambre d'atomisation au moyen d'au moins un dispositif de dispersion et sous un angle allant de 30 à 150 °
- 10 ▪ à une pression allant de 0,0001 à 2 bar ;
- séparation du solvant ou des solvants sous forme gazeuse.

De manière préférée, l'invention concerne un procédé comprenant les étapes successives :

- 15 ▪ préparation d'une solution comprenant au moins un solvant et au moins deux composés, organiques, minéraux ou organométalliques, pouvant se lier par liaisons hydrogène, par liaisons ioniques, par liaisons de type empilement (π - π stacking) ou par liaisons de Van der Waals ;
- chauffage de la solution, sous une pression allant de 3 à 300 bar, à une
- 20 température supérieure au point d'ébullition du solvant ou à une température supérieure au point d'ébullition du mélange de solvants ;
- atomisation de la solution dans une chambre d'atomisation au moyen d'au moins un dispositif de dispersion et sous un angle allant de 30 à 150 ° à une pression allant de 0,0001 à 2 bar ;
- 25 ▪ séparation du solvant sous forme gazeuse.

De manière également préférée, l'invention concerne un procédé comprenant les étapes successives :

- 30 ▪ préparation d'au moins deux solutions comprenant chacune au moins un solvant et au moins un composé, organique, minéral ou organométallique, pouvant se lier par liaisons hydrogène, par liaisons ioniques, par liaisons de type empilement (π - π stacking) ou par liaisons de Van der Waals ;
- chauffage des solutions, sous une pression allant de 3 à 300 bar, à une
- 35 température supérieure au point d'ébullition du solvant ou à une température supérieure au point d'ébullition du mélange de solvants ;

- atomisation des solutions dans une même chambre d'atomisation au moyen d'au moins un dispositif de dispersion et sous un angle allant de 30 à 150 ° à une pression allant de 0,0001 à 2 bar ;
- séparation des solvants sous forme gazeuse.

5

Le procédé selon l'invention est avantageusement mis en œuvre de manière continue ou de manière semi-continue. De préférence, il est mis en œuvre de manière continue.

De manière avantageuse, le procédé selon l'invention comprend la préparation d'une ou
10 d'au moins une solution comprenant

- deux à dix composés ; ou
- deux composés ; ou
- deux composés en un ratio molaire choisi parmi 1/4, 1/3, 1/2, 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 ; ou
- trois composés ; ou
- 15 ▪ trois composés en un ratio molaire X/Y/Z dans lequel X, Y et Z, identiques ou différents, représentent 1, 2, 3 ou 4 ;
- quatre composés ; ou
- quatre composés en un ratio molaire W/X/Y/Z dans lequel W, X, Y et Z, identiques ou différents, représentent 1, 2, 3 ou 4 ;
- 20 ▪ cinq composés ; ou
- cinq composés en un ratio molaire V/W/X/Y/Z dans lequel V, W, X, Y et Z, identiques ou différents, représentent 1, 2, 3 ou 4.

De manière préférée, le procédé selon l'invention comprend la préparation d'une ou d'au moins une solution comprenant deux, trois ou quatre composés.

25 De manière également préférée, le procédé selon l'invention comprend la préparation d'au moins deux solutions comprenant chacune au moins un solvant et au moins un composé, organique, minéral ou organométallique, ces composés, identiques ou différents, pouvant se lier par liaisons hydrogène, par liaisons ioniques, par liaisons de type empilement (π - π stacking) ou par liaisons de Van der Waals. Ces solutions peuvent
30 chacune indépendamment comprendre plusieurs de ces composés.

Le procédé selon l'invention est particulièrement avantageux pour la préparation de co-cristaux de composés choisis parmi les composés énergétiques, les composés pharmaceutiques, les composés phytopharmaceutiques, les composés colorants, les
35 pigments, les encres, les peintures, les oxydes métalliques.

De préférence, le procédé selon l'invention est mis en œuvre pour la préparation de co-cristaux de composés choisis parmi les composés énergétiques, les composés pharmaceutiques, les composés phytopharmaceutiques.

- 5 De manière également avantageuse, le procédé selon l'invention permet de préparer des co-cristaux dont la taille est micrométrique ou qui possèdent au moins une dimension inférieure à 500 μm , de préférence qui possèdent au moins une dimension inférieure à 100 μm .
- 10 De manière également avantageuse, le procédé selon l'invention permet de préparer des co-cristaux dont la taille est submicrométrique ou qui possèdent au moins une dimension comprise entre 100 et 1 000 nm.

De manière préférée, le procédé selon l'invention permet de préparer des co-cristaux dont
15 la taille est nanométrique ou qui possèdent au moins une dimension inférieure à 100 nm.
De manière plus préférée, les co-cristaux préparés selon l'invention ont une taille allant de 2 à 100 nm ; ou allant de 5 à 90 nm ; ou allant de 10 à 80 nm ; ou allant de 50 à 300 nm ; ou allant de 50 à 200 nm ; ou allant de 50 à 120 nm ; ou allant de 10 à 100 nm ; ou allant de 60 à 100 nm.

20

De manière avantageuse, le procédé selon l'invention comprend la préparation d'une ou d'au moins une solution comprenant au moins deux composés organiques, minéraux ou organométalliques et au moins deux solvants.

De manière également avantageuse, le procédé selon l'invention comprend la
25 préparation d'une ou d'au moins une solution comprenant au moins un solvant d'un des composés et au moins un co-solvant d'un des composés.

De manière également avantageuse, le procédé selon l'invention comprend la préparation d'une ou d'au moins une solution comprenant au moins un solvant d'un des composés et au moins un anti-solvant d'un des composés.

30 De manière préférée, le ou les solvants mis en œuvre ont un point d'ébullition inférieur à 80 °C ou inférieur à 60 °C. Comme solvant, on peut citer les alcanes, par exemple le pentane (PE= 36 °C) ou l'hexane (PE= 68 °C) ; les alcools, par exemple le méthanol (PE= 65 °C) ou l'éthanol (PE= 78-79 °C) ; les thiols, par exemple l'éthane-thiol (PE= 35 °C) ; les aldéhydes, par exemple l'éthanal (PE= 20 °C) ou l'aldéhyde propionique (PE= 48 °C) ; les
35 cétones, par exemple l'acétone (PE= 56 °C) ; les éthers, par exemple le méthyl-tert-butyl

éther (PE= 55 °C) ou le tetrahydrofurane (PE= 66 °C) ; les esters d'acides, notamment les esters d'acide formique, par exemple le formiate de méthyle (PE= 32 °C), les esters d'acide acétique, par exemple l'acétate de méthyle (PE= 57-58 °C) ; les amines, par exemple la triméthylamine (PE= 2-3 °C).

5

De manière préférée, le procédé selon l'invention comprend une étape finale de récupération des co-cristaux de composés.

De manière plus préférée, la récupération des co-cristaux de composés est réalisée au moyen d'un ou plusieurs dispositifs choisis parmi un séparateur électrostatique, un cyclone, un cyclone comprenant un dispositif électrostatique.

Les conditions de mise en œuvre du procédé selon l'invention peuvent varier assez largement, notamment en fonction des composés à co-cristalliser ou bien en fonction des solvants utilisés.

15 De manière avantageuse, le chauffage de la solution est effectué sous une pression allant de 5 à 150 bar ou allant de 10 à 60 bar. Lors de la mise en œuvre de plusieurs solutions, le chauffage respectif de chaque solution peut être effectué sous une pression allant de 5 à 150 bar ou allant de 10 à 60 bar qui peut être identique ou différente pour chaque solution.

20 De manière également avantageuse, le chauffage de la solution est effectué sous pression d'un gaz inerte choisi parmi l'azote, l'argon, l'hélium, le néon, le xénon.

Lors de l'atomisation de la solution, la pression est avantageusement comprise entre 0,001 et 2 bar.

Le dispositif de dispersion mis en œuvre lors de l'atomisation de la solution est
25 avantageusement choisi parmi une buse à cône creux, une buse à cône plein, une buse à jet plat, une buse à jet rectiligne, un atomiseur pneumatique et leurs associations. Une buse à cône creux est particulièrement avantageuse.

De manière générale, l'atomisation peut être effectuée sous un angle pouvant varier très largement. L'angle d'atomisation peut ainsi être proche de 180 °, par exemple de 170 ° ou
30 encore de 150 ° ou de 120 °. On peut également citer une gamme d'angle d'atomisation allant de 60 à 80 °.

Ces conditions s'appliquent également lors de l'atomisation d'au moins deux solutions.

L'invention concerne également un dispositif permettant la mise en œuvre du procédé
35 lorsqu'il met en œuvre au moins deux solutions. Ainsi, l'invention fournit un dispositif de

crystallisation de nanoparticules d'au moins deux composés pouvant se lier par liaisons hydrogène, par liaisons ioniques, par liaisons de type empilement (π - π stacking) ou par liaisons de Van der Waals, comprenant

- au moins deux réacteurs comprenant chacun
 - 5 - une alimentation en une solution de chaque composé et d'au moins un solvant ;
 - au moins un dispositif de mise sous pression pouvant aller de 3 à 300 bar ;
 - au moins un dispositif de chauffage ;
- une chambre d'atomisation comprenant
 - 10 - au moins un dispositif de dispersion de la solution sous un angle allant de 30 à 150° et à une pression allant de 0,0001 à 2 bar ;
 - au moins un dispositif de séparation de solvant ;
- un ou plusieurs dispositifs de récupération des nanoparticules de composés choisis parmi un séparateur électrostatique, un cyclone, un cyclone comprenant
 - 15 un dispositif électrostatique.

Un mode de mise en œuvre d'un dispositif selon l'invention est représenté par la figure 1. Le dispositif est composé de quatre parties principales : un ensemble de deux réservoirs (1 et 1') pour le stockage sous forte pression des fluides contenant la ou les substances à
20 cristalliser, une chambre d'atomisation comprenant deux buses chauffées (3) intégrées, deux cyclones axiaux (5) montés en parallèle et permettant une production semi-continue, une pompe à vide (6).

Dans les réservoirs (1 et 1') de 5 L contenant le solvant avec le soluté, on applique une surpression d'azote comprimé. Dans un premier temps, cette surpression permet de
25 déplacer l'oxygène et empêche l'évaporation du solvant. Le débit volumique dans ce système est induit par la surpression d'azote comprimé.

Des filtres (2 et 2') de 15 μ m refoulent toutes les impuretés solides dans la solution initiale.

Deux buses à cône creux (3), chacune équipée d'un système de chauffage électrique,
30 sont installées côte à côte dans la chambre d'atomisation. On contrôle les paramètres de pression, de température et de distribution de la taille des particules. Le type de branchement permet un changement rapide des buses. La température du chauffage électrique est choisie par l'utilisateur et régulée automatiquement. Les buses sont orientées l'une par rapport à l'autre de manière à ce que leurs jets s'interpénètrent.

Un réservoir ou bac de solvant (4) est rempli avec le même solvant que le réservoir (1) et sert à rincer la conduite et la buse après utilisation. De même, le réservoir ou bac de solvant (4') est rempli avec le même solvant que le réservoir (1').

- 5 Les cyclones axiaux (5) sont installés en parallèle. Pendant l'opération, seul un cyclone est en service ; le deuxième cyclone est en veille. Grâce à la force centrifuge, les particules solides se déposent à l'intérieur du cyclone, les composants gazeux quittent le cyclone par un tuyau plongeur. Pour vider le cyclone, on ouvre d'abord le circuit conduisant vers le second cyclone, pour ensuite fermer le premier circuit conduisant vers le premier cyclone.
- 10 La pompe à vide (6) assure un écoulement permanent dans l'installation et permet d'extraire les vapeurs de solvant du système.

Les différents aspects de l'invention sont illustrés par les exemples qui suivent.

15 Exemple 1 : préparation de co-cristaux à partir d'une solution

Des co-cristaux selon l'invention ont été préparés à partir de caféine et d'acide oxalique ou d'acide glutarique. D'autres co-cristaux selon l'invention ont été préparés à partir de 2,4,6,8,10,12-hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazaiso-wurtzitane (CL-20) et de 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) ou de 1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetrazacyclooctane (HMX).

- 20 Des exemples comparatifs ont été préparés à partir de de 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) et de 1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetrazacyclooctane (HMX).

Les co-cristaux ont été préparés de manière continue au moyen du dispositif décrit dans la demande de brevet internationale WO-2013/117671 selon un procédé d'évaporation instantanée d'une solution des composés à co-cristalliser qui est surchauffée et comprimée. Au cours du procédé, la solution subit une très forte chute de la pression au moment d'être atomisée au moyen d'une buse à cône creux.

25

Les composés à co-cristalliser sont dissous dans un solvant dont le point d'ébullition est généralement inférieur à 60 °C. Les composés et les solvants ainsi que les paramètres de réaction mis en œuvre sont présentés dans le tableau 1.

- 30 La solution est comprimée (40 à 60 bar) puis atomisée dans une chambre d'atomisation au moyen d'une buse à cône creux chauffée.

La pression dans la chambre d'atomisation (5 mbar) est obtenue au moyen d'une pompe à vide (35 m³/h).

La chute de pression soudaine entraîne un déplacement de l'équilibre thermodynamique rendant instable la solution surchauffée. Le solvant est évaporé instantanément et les co-cristaux se forment.

5 La forte chute de la pression s'accompagne d'une forte baisse de la température qui baisse d'environ 200 °C permettant de protéger les co-cristaux formés.

La séparation continue des co-cristaux formés est réalisée au moyen de cyclones axiaux montés en parallèle.

Exemples	selon l'invention				comparatifs	
	1	2	3	4	1	2
Composés	caféine/acide oxalique	caféine/acide glutarique	TNT/CL20	HMX/CL20	TNT/HMX	TNT/HMX
ratio molaire	2/1	1/1	1/1	1/2	1/1	1/2
Solvant	acétone	acétone	acétone	acétone	acétone	acétone
quantité (g)	3,5/0,8	4,8/3,2	2,4/1,2	2,7/8,0	3,4/4,5	2,2/5,7
concentration de la solution (% en masse)	1,0	2,0	1,0	2,7	2,0	2,0
volume de la solution (mL)	500	500	460	500	500	500
température de la buse (°C)	160	160	170	170	160	160
température des cyclones (°C)	80	80	50	80	80	80
diamètre des cyclones (µm)	60	60	60	60	60	60
pression (bar)	40	40	40	50	50	40
durée (min)	68	56	60	44	41	62
quantité de co-cristaux (g)	2,77	5,13	1,59	4,93	0	0
quantité de composites (g)	<LD	<LD	<LD	<LD	5,35	4,85
rendement (%)	64,7	64,1	43,8	46,1	67,8	60,6

<LD: inférieur à la limite de détection en DRX

Tableau 1

Les produits ont été caractérisés par microscopie AFM (Atomic Force Microscopy) à température ambiante et à pression atmosphérique afin de ne pas altérer les co-cristaux formés.

- 5 La distribution de taille moyenne des particules a été évaluée. La taille moyenne des co-cristaux caféine/acide glutarique (1/1) est de 111 nm. La taille moyenne des co-cristaux HMX/CL20 (1/2) est de 59 nm.

Des spectres de diffraction de rayons X ont été réalisés pour caractériser les co-cristaux.

- 10 Les spectres obtenus ont été comparés aux spectres des produits de départ utilisés. Les spectres des co-cristaux sont différents des spectres des produits de départ pour les co-cristaux formés. Ils correspondent aux spectres de la banque de données structurales de Cambridge ou aux spectres disponibles dans la littérature.

- 15 Pour les composites TNT/HMX (1/1 et 1/2), les spectres de diffraction de rayons X présentent toujours les raies caractéristiques du TNT seul ainsi que certaines raies du HMX. L'absence de certaines raies du HMX indique que HMX est présent sous une forme amorphe. Les composites TNT/HMX (1/1 et 1/2) sont donc des mélanges de cristaux de TNT et de HMX amorphe.

- 20 Les propriétés thermiques des co-cristaux ont été étudiées par DSC (Differential Scanning Calorimetry).

- Le chauffage (5 °C/min) des co-cristaux TNT/CL20 (1/1) montre l'absence du signal de fusion caractéristique du TNT pur à 80 °C, le TNT étant au sein de la maille du co-cristal avec le CL20. La température de fusion caractéristique mesurée pour le co-cristal
25 TNT/CL20 (1/1) est de 135 °C.

Après la première phase de l'analyse DSC, la température est réduite puis à nouveau augmentée. Lors du deuxième chauffage, le signal thermique du TNT est à nouveau présent à 80 °C confirmant la dissociation du co-cristal sous l'action de la chaleur lors de la première chauffe suivie de la cristallisation du TNT pur.

- 30 Le chauffage des co-cristaux caféine/acide oxalique (2/1) montre la présence d'un signal thermique à 199 °C qui est intermédiaire entre les points de fusion des deux composés caféine et acide oxalique purs.

La poursuite du chauffage conduit à la dissociation du co-cristal. Puis le refroidissement suivi du deuxième chauffage montre la présence du signal thermique de la caféine pure.

Pour les composites TNT/HMX (1/1 et 1/2) des exemples comparatifs, le signal thermique du TNT est présent dès le premier chauffage. Puis ce signal n'est pas modifié lors du deuxième chauffage. Les composites TNT/HMX (1/1 et 1/2) sont donc de simples mélanges physiques de particules de TNT et de HMX. Les molécules de TNT et de HMX ne peuvent pas former de liaisons intermoléculaires pour donner un co-cristal.

Exemple 2 : préparation de co-cristaux à partir de deux solutions

Des co-cristaux selon l'invention ont été préparés de manière continue à partir de HMX et de CL20 au moyen du dispositif de la figure 1.

10 On dissout 5 g de CL20 préalablement séché dans 250 ml d'acétone (CHROMASOLV® qualité HPLC $\geq 99.9\%$ de Sigma Aldrich). Par ailleurs, on dissout 1,35 g de HMX préalablement séché dans 250 ml d'acétone (CHROMASOLV® qualité HPLC $\geq 99.9\%$ de Sigma Aldrich).

Chaque solution est mise à agiter puis passée aux ultrasons pendant 10 secondes.

15 Ensuite, chaque solution est versée dans un réservoir de 1 L : la solution d'acétone avec CL20 dans le réservoir 1 et la solution d'acétone avec HMX dans le réservoir 1'. À chaque réservoir 1 et 1' est connecté en parallèle un réservoir d'acétone technique, indiqué par les numéros 2 et 2'. Tous les réservoirs sont fermés et mis sous pressions à 40 bar par injection d'azote sous pression. La pression est mesurée avant la buse et contrôlée tout au long de la réaction.

Le vide est fait dans tout le système par la mise en route de la pompe. Une fois le vide stabilisé à environ 0,1 mbar un des deux cyclones est isolé du système.

Les vannes reliant les réservoirs 2 et 2' sont ouvertes et les systèmes de chauffage sont mis en route et réglés pour les buses à 170 °C et pour les cyclones à 80 °C. Une fois les températures stabilisées, le cyclone utilisé est isolé et l'autre cyclone isolé est ouvert. Puis les solutions des réservoirs 1 et 1' sont pulvérisées.

Après 20 minutes, les cyclones sont de nouveaux inversés puis les vannes alimentant les buses basculées sur les réservoirs 2 et 2' d'acétone technique. Les systèmes de chauffage sont ensuite arrêtés.

30 Pendant le refroidissement, le co-cristal CL20-HMX est récupéré dans le cyclone ayant servi lorsque les solutions 1 et 1' étaient pulvérisées. Une fois les températures inférieures à 50 °C, les arrivées d'acétone technique sont coupées et la pompe à vide est arrêtée après avoir permis à la pression de remonter. On forme ainsi *in situ* du cocristal CL20-HMX 2:1 à 2,67 % en poids en solution par évaporation instantanée ou évaporation flash multi-buses.

Le produit a été caractérisé par microscopie AFM (Atomic Force Microscopy) à température ambiante et à pression atmosphérique afin de ne pas altérer le co-cristal formé.

- 5 La distribution de taille moyenne des particules a été évaluée. La taille moyenne du co-cristal CL20-HMX (2/1) est de 60 nm. Un spectre de diffraction de rayons X a été réalisé pour caractériser le co-cristal. Le spectre obtenu a été comparé aux spectres des produits de départ utilisés et à celui du co-cristal obtenu dans l'exemple 1. Le spectre présente toutes les raies caractéristiques du co-cristal CL20-HMX (2/1) que ce soit comparé à la
- 10 littérature ou au co-cristal CL20-HMX (2/1) obtenu dans l'exemple 1. Le spectre présente aussi les raies caractéristiques de la phase beta du CL20.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un co-cristal d'au moins deux composés liés par des liaisons hydrogène, des liaisons ioniques, des liaisons de type empilement (π - π stacking) ou des liaisons de Van der Waals, comprenant les étapes successives :
- 5 ▪ préparation
 - 10 ○ d'une solution comprenant au moins un solvant et au moins deux composés, organiques, minéraux ou organométalliques, pouvant se lier par liaisons hydrogène, par liaisons ioniques, par liaisons de type empilement (π - π stacking) ou par liaisons de Van der Waals ; ou
 - 15 ○ d'au moins deux solutions comprenant chacune au moins un solvant et au moins un composé, organique, minéral ou organométallique, pouvant se lier par liaisons hydrogène, par liaisons ioniques, par liaisons de type empilement (π - π stacking) ou par liaisons de Van der Waals ;
 - 20 ▪ chauffage de la solution ou des solutions, sous une pression allant de 3 à 300 bar, à une température supérieure au point d'ébullition du solvant ou à une température supérieure au point d'ébullition du mélange de solvants ;
 - 25 ▪ atomisation de la solution ou des solutions dans une chambre d'atomisation au moyen d'au moins un dispositif de dispersion et sous un angle allant de 30 à 150 °C à une pression allant de 0,0001 à 2 bar ;
 - 30 ▪ séparation du solvant ou des solvants sous forme gazeuse.
2. Procédé selon la revendication 1 comprenant les étapes successives :
- 25 ▪ préparation d'une solution comprenant au moins un solvant et au moins deux composés, organiques, minéraux ou organométalliques, pouvant se lier par liaisons hydrogène, par liaisons ioniques, par liaisons de type empilement (π - π stacking) ou par liaisons de Van der Waals ;
 - 30 ▪ chauffage de la solution, sous une pression allant de 3 à 300 bar, à une température supérieure au point d'ébullition du solvant ou à une température supérieure au point d'ébullition du mélange de solvants ;
 - 35 ▪ atomisation de la solution dans une chambre d'atomisation au moyen d'au moins un dispositif de dispersion et sous un angle allant de 30 à 150 ° à une pression allant de 0,0001 à 2 bar ;
 - 35 ▪ séparation du solvant sous forme gazeuse.

3. Procédé selon la revendication 1 comprenant les étapes successives :
- préparation d'au moins deux solutions comprenant chacune au moins un solvant et au moins un composé, organique, minéral ou organométallique, ces composés pouvant se lier par liaisons hydrogène, par liaisons ioniques, par liaisons de type empilement (π - π stacking) ou par liaisons de Van der Waals ;
 - chauffage des solutions, sous une pression allant de 3 à 300 bar, à une température supérieure au point d'ébullition du solvant ou à une température supérieure au point d'ébullition du mélange de solvants ;
 - atomisation des solutions dans une même chambre d'atomisation au moyen d'au moins un dispositif de dispersion et sous un angle allant de 30 à 150 ° à une pression allant de 0,0001 à 2 bar ;
 - séparation des solvants sous forme gazeuse.
4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 comprenant la préparation d'une ou d'au moins une solution comprenant
- deux à dix composés ; ou
 - deux composés ; ou
 - deux composés en un ratio molaire choisi parmi 1/4, 1/3, 1/2, 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 ; ou
 - trois composés ; ou
 - trois composés en un ratio molaire X/Y/Z dans lequel X, Y et Z, identiques ou différents, représentent 1, 2, 3 ou 4 ;
 - quatre composés ; ou
 - quatre composés en un ratio molaire W/X/Y/Z dans lequel W, X, Y et Z, identiques ou différents, représentent 1, 2, 3 ou 4 ;
 - cinq composés ; ou
 - cinq composés en un ratio molaire V/W/X/Y/Z dans lequel V, W, X, Y et Z, identiques ou différents, représentent 1, 2, 3 ou 4.
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 pour lequel le co-cristal
- est de taille micrométrique ; ou
 - possède au moins une dimension inférieure à 500 μm ; ou
 - possède au moins une dimension inférieure à 100 μm ; ou
 - est de taille submicrométrique ; ou
 - possède au moins une dimension comprise entre 100 nm et 1 000 nm ; ou

- est de taille nanométrique ; ou
 - possède au moins une dimension inférieure à 100 nm ; ou
 - est de taille allant de 2 à 100 nm ; ou
 - est de taille allant de 5 à 90 nm ; ou
 - 5 ▪ est de taille allant de 10 à 80 nm ; ou
 - est de taille allant de 50 à 300 nm ; ou
 - est de taille allant de 50 à 200 nm ; ou
 - est de taille allant de 50 à 120 nm ; ou
 - est de taille allant de 10 à 100 nm ; ou
 - 10 ▪ est de taille allant de 60 à 100 nm.
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 comprenant la préparation d'une ou d'au moins une solution comprenant au moins deux composés organiques, minéraux ou organométalliques et au moins deux solvants ou au moins un solvant et au moins un co-
- 15 solvant ou au moins un solvant et au moins un anti-solvant d'un des composés.
7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 comprenant une étape finale de récupération des co-cristaux de composés au moyen d'un ou plusieurs dispositifs choisis parmi un séparateur électrostatique, un cyclone, un cyclone comprenant un dispositif
- 20 électrostatique.
8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7 qui est continu ou semi-continu.
9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 pour lequel le point d'ébullition du solvant
- 25 ou du mélange de solvants est inférieur à 80 °C ou est inférieur à 60 °C.
10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 pour lequel le chauffage de la solution est effectué sous une pression allant de 5 à 150 bar ou allant de 10 à 60 bar.
- 30 11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 pour lequel le chauffage de la solution est effectué sous pression d'un gaz inerte choisi parmi l'azote, l'argon, l'hélium, le néon, le xénon.
12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 pour lequel l'atomisation de la solution
- 35 est réalisée à une pression allant de 0,001 à 2 bar.

13. Procédé selon l'une des revendications 1 à 12 pour lequel le dispositif de dispersion est choisi parmi une buse à cône creux, une buse à cône plein, une buse à jet plat, une buse à jet rectiligne, un atomiseur pneumatique et leurs associations.

5

14. Procédé selon l'une des revendications 1 à 13 pour lequel le dispositif de dispersion est une buse à cône creux.

15. Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 pour lequel le composé est choisi
10 parmi les composés énergétiques, les composés pharmaceutiques, les composés phytopharmaceutiques, les composés colorants, les pigments, les encres, les peintures, les oxydes métalliques.

16. Procédé selon l'une des revendications 1 à 15 pour lequel le solvant est choisi parmi
15 les alcanes, par exemple le pentane (PE= 36 °C) ou l'hexane (PE= 68 °C) ; les alcools, par exemple le méthanol (PE= 65 °C) ou l'éthanol (PE= 78-79 °C) ; les thiols, par exemple l'éthane-thiol (PE= 35 °C) ; les aldéhydes, par exemple l'éthanal (PE= 20 °C) ou l'aldéhyde propionique (PE= 48 °C) ; les cétones, par exemple l'acétone (PE= 56 °C) ; les éthers, par exemple le méthyl-tert-butyl éther (PE= 55 °C) ou le tetrahydrofurane (PE=
20 66 °C) ; les esters d'acides, notamment les esters d'acide formique, par exemple le formiate de méthyle (PE= 32 °C), les esters d'acide acétique, par exemple l'acétate de méthyle (PE= 57-58 °C) ; les amines, par exemple la triméthylamine (PE= 2-3 °C).

17. Dispositif permettant la mise en œuvre d'un procédé selon les revendications 1 à 16
25 comprenant

- au moins deux réacteurs comprenant chacun
 - une alimentation en une solution de chaque composé et d'au moins un solvant ;
 - au moins un dispositif de mise sous pression pouvant aller de 3 à 300 bar ;
 - 30 - au moins un dispositif de chauffage ;
- une chambre d'atomisation comprenant
 - au moins un dispositif de dispersion de la solution sous un angle allant de 30 à 150° et à une pression allant de 0,0001 à 2 bar ;
 - au moins un dispositif de séparation de solvant ;

- un ou plusieurs dispositifs de récupération des nanoparticules de composés choisis parmi un séparateur électrostatique, un cyclone, un cyclone comprenant un dispositif électrostatique.

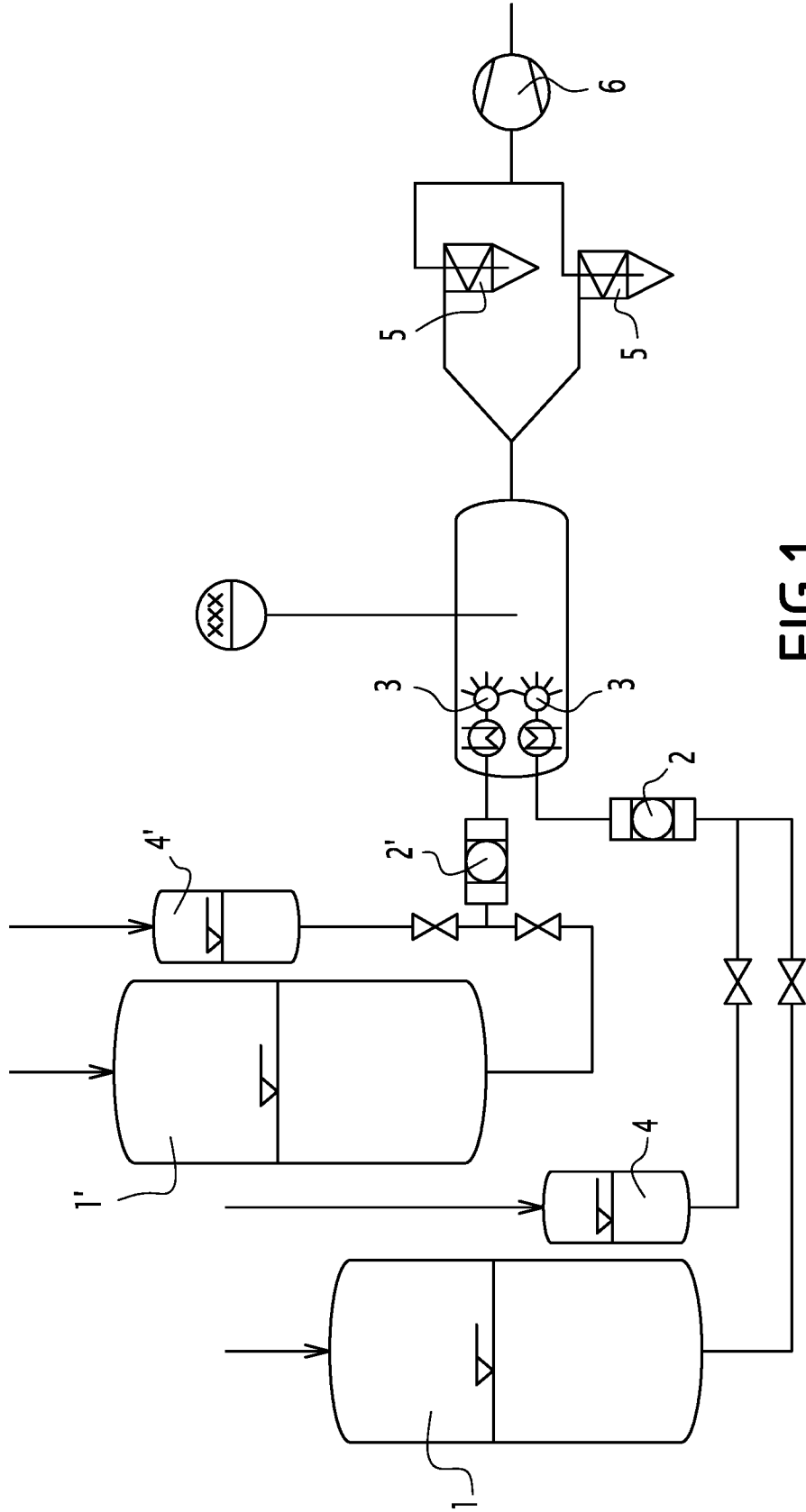


FIG.1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/065335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. B01D9/00 B01J2/04 C06B21/00 B01D1/16
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 B01D B01J C06B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/117671 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; ISL INST FRANCO ALLEMAND DE RECH S DE SAI) 15 August 2013 (2013-08-15) claims 1-18; figure 1 -----	1-17
A	WO 2010/007446 A1 (PROSONIX LTD [GB]; RUECROFT GRAHAM [GB]; PARIKH DIPESH [GB]; HIPKISS D) 21 January 2010 (2010-01-21) page 19, line 9 - page 20, line 30; figure 1 -----	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 16 September 2015

Date of mailing of the international search report
 23/09/2015

Name and mailing address of the ISA/
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
 García Alonso, Nuria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/065335

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013117671 A1	15-08-2013	EP 2812104 A1	17-12-2014
		US 2015000846 A1	01-01-2015
		WO 2013117671 A1	15-08-2013

WO 2010007446 A1	21-01-2010	AU 2009272444 A1	21-01-2010
		AU 2009272445 A1	21-01-2010
		CA 2729644 A1	21-01-2010
		CN 102149437 A	10-08-2011
		CN 102149438 A	10-08-2011
		EP 2321022 A1	18-05-2011
		EP 2321023 A1	18-05-2011
		JP 2011528342 A	17-11-2011
		JP 2011528343 A	17-11-2011
		US 2011146678 A1	23-06-2011
		WO 2010007446 A1	21-01-2010
		WO 2010007447 A1	21-01-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2015/065335

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. B01D9/00 B01J2/04 C06B21/00 B01D1/16 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) B01D B01J C06B		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2013/117671 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; ISL INST FRANCO ALLEMAND DE RECH S DE SAI) 15 août 2013 (2013-08-15) revendications 1-18; figure 1 -----	1-17
A	WO 2010/007446 A1 (PROSONIX LTD [GB]; RUECROFT GRAHAM [GB]; PARIKH DIPESH [GB]; HIPKISS D) 21 janvier 2010 (2010-01-21) page 19, ligne 9 - page 20, ligne 30; figure 1 -----	1-17
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 16 septembre 2015		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 23/09/2015
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé García Alonso, Nuria

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2015/065335

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2013117671 A1	15-08-2013	EP 2812104 A1	17-12-2014
		US 2015000846 A1	01-01-2015
		WO 2013117671 A1	15-08-2013

WO 2010007446 A1	21-01-2010	AU 2009272444 A1	21-01-2010
		AU 2009272445 A1	21-01-2010
		CA 2729644 A1	21-01-2010
		CN 102149437 A	10-08-2011
		CN 102149438 A	10-08-2011
		EP 2321022 A1	18-05-2011
		EP 2321023 A1	18-05-2011
		JP 2011528342 A	17-11-2011
		JP 2011528343 A	17-11-2011
		US 2011146678 A1	23-06-2011
		WO 2010007446 A1	21-01-2010
WO 2010007447 A1	21-01-2010		
