

# Couplage de la microfluidique de gouttes et de la microscopie à génération de seconde harmonique pour le criblage in situ de phases cristallines

Hugo CERCEL (Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, SMS, UR 3233, F-76000 Rouen, France, Rouen)  
Charline J.J. GERARD (Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, SMS, UR 3233, F-76000 Rouen, France, Rouen)  
Clément PINETRE (Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, SMS, UR 3233, F-76000 Rouen, France, Rouen)  
Clément BRANDEL (Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, SMS, UR 3233, F-76000 Rouen, France, Rouen)  
Valérie DUPRAY (Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, SMS, UR 3233, F-76000 Rouen, France, Rouen)

## Abstract

Le criblage des différentes phases cristallines d'une molécule est essentiel, notamment pour l'industrie pharmaceutique, chacune ayant ses propriétés propres (biodisponibilité, solubilité, etc). Il consiste à utiliser différentes conditions de cristallisation (Température, solvants, sursaturation ...) et à observer la phase cristalline qui en résulte. Cette opération nécessite généralement une quantité de produit et un nombre d'essais important (1).

La microfluidique de goutte ( $\mu$ FG) représente une technique de choix pour réaliser ce criblage. En effet, la génération de nombreuses gouttes semblables à de microréacteurs indépendants permet la réalisation d'études statistiques pour des conditions données en un temps réduit. De plus, le volume de ces gouttes (à l'échelle du nanolitre) réduit drastiquement la quantité de produit requise. Enfin, cette technique peut permettre l'obtention de phases cristallines métastables non accessibles par des voies plus « classiques » (2).

La caractérisation des cristaux formés dans les gouttes implique généralement leur extraction et leur collecte donc une analyse ex situ et peut se révéler complexe. Il est préférable d'opter pour une caractérisation in situ des cristaux. L'analyse Raman est souvent choisie mais elle requiert un temps d'analyse important pour chaque cristal (plusieurs minutes/heures par cristal) (3).

Un nouveau couplage est proposé ici entre  $\mu$ FG et microscopie SHG (Génération de Seconde Harmonique). Cette technique d'optique non-linéaire permet de distinguer les structures non-centrosymétriques (signal SHG) de celles centrosymétriques (pas de signal SHG) (4) avec un temps d'analyse réduit à quelques secondes/goutte. Nous montrerons que ce couplage est particulièrement adapté à l'étude de composés présentant des phases stables et métastables différenciables par SHG et qu'il permet un criblage rapide des conditions de cristallisation pour l'obtention d'une forme spécifique.

1. Ildefonso M. et al, *Crystal Growth & Design*. 4 mai 2011;11(5):1527-30.
2. Ji B. et al. *Integr Biol*. 2010;2(10):528.
3. Bernard S. et al. *Appl Spectrosc*. 1 nov 2008;62(11):1180-8.
4. Kurtz S.K. & Perry T.T. *Journal of Applied Physics*. 19 nov 2003;39(8):3798-813.