

Sujet du stage : Contrôle de la cristallisation pharmaceutique par Nucléation Non Photochimique Induite par Laser (NPLIN)

La cristallisation constitue une étape essentielle pour contrôler les propriétés physico-chimiques des solides, en particulier des principes actifs pharmaceutiques et des biomolécules. Un même principe actif (API) peut souvent se présenter sous plusieurs formes cristallines, appelées polymorphes. Ces différentes formes peuvent influencer de manière significative l'efficacité, la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité d'un médicament, c'est-à-dire sa capacité à être absorbé et à agir dans l'organisme. Une proportion importante des nouvelles molécules développées par l'industrie pharmaceutique est écartée car elles ne possèdent pas les propriétés physico-chimiques requises, comme une solubilité suffisante, ce qui affecte directement la biodisponibilité du futur médicament.

Face à ces enjeux de santé publique, l'industrie pharmaceutique cherche activement des techniques de cristallisation plus rapides, plus fiables et plus précises. Les méthodes conventionnelles sont souvent lentes, imprévisibles et offrent un contrôle limité sur la forme cristalline finale. Dans ce contexte, la nucléation induite par laser non photochimique (NPLIN, *Non-Photochemical Laser-Induced Nucleation*) apparaît comme une innovation prometteuse. Cette technique permet un contrôle spatial et temporel de la nucléation dans une solution sursaturée par l'application d'une impulsion laser, sans nécessiter de matériau d'ensemencement. La méthode NPLIN réduit drastiquement le temps d'induction de la nucléation et peut offrir un contrôle partiel ou total du polymorphisme, un avantage crucial pour la conception de médicaments plus sûrs et plus efficaces.

NPLIN est une méthode qui permet l'obtention de cristaux à l'aide d'un champ extérieur : le laser. Cette technique, découverte accidentellement par Garetz et al en 1996 sur une solution sursaturée de glycine. Cette méthode permet un contrôle spatial et temporel de la nucléation et dans certains cas elle permet de contrôler la forme cristalline (polymorphe) obtenue. La technique NPLIN permet d'induire et de contrôler la nucléation cristalline à l'aide d'un laser, sans interaction photochimique directe avec le système étudié.

Missions principales

- Réalisation d'expériences de cristallisation de molécules pharmaceutiques par NPLIN.
- Étude de l'influence des paramètres expérimentaux (concentration, choix du solvant, conditions laser) sur la formation des cristaux.
- Caractérisation des cristaux obtenus à l'aide de différentes techniques : diffraction des rayons X (RX), spectroscopie Raman et calorimétrie différentielle à balayage (DSC).
- Analyse et interprétation des résultats expérimentaux.
- Participer à la conception, à l'optimisation et aux tests d'un dispositif expérimental innovant pour la cristallisation contrôlée

Mots clés : Cristallisation, Polymorphisme, Diffraction des rayons X (RX), Spectroscopie Raman, Calorimétrie différentielle à balayage (DSC), Sursaturation, Chimie pharmaceutique

Profil recherché

- Étudiant(e) en **Master 1 ou école d'ingénieur** en chimie
- Connaissances en **chimie du solide, cristallisation** ou **physico-chimie** appréciées
- Rigueur expérimentale, autonomie et intérêt pour la recherche

Lieu

Le stage se déroulera au **Laboratoire Structures, Propriétés et Modélisation des Solides (SPMS)**, situé à **CentraleSupélec**, sur le campus de **Paris-Saclay, Plateau de Moulon, 3 rue Joliot-Curie, F-91192 Gif-sur-Yvette**

Période

Stage d'une durée de 4 mois, du 1er mars au 30 juin 2026.

Contact

Les candidats intéressés sont invités à envoyer un **CV et une lettre de motivation** à l'adresse suivante :
dania.mellah@centralesupelec.fr