

OFFRE DE THESE

Etude numérique et expérimentale des interactions intermoléculaires et du désordre dynamique dans les cocristaux d'intérêt pharmaceutique

Financement : Université de Lille

Salaire: Contrat doctoral – Salaire brut approximatif: 2200 euros / mois

Durée: 36 mois à partir du 1^{er} Octobre 2023

Lieu de travail : Villeneuve d'Ascq - FRANCE

Discipline : Physique – Physique-Chimie – Science des matériaux

École doctorale : Sciences de la Matière du Rayonnement et de l'Environnement

Date limite pour candidater : 1^{er} Juin 2023

Sujet de la thèse :

L'étude des propriétés physiques des petites molécules organiques (eau, urée, alcanes, alcools, sucres, produits pharmaceutiques...) dans divers environnements de confinement suscite de nombreuses réflexions depuis plusieurs années, tant du point de vue de la physique fondamentale que pour sa pertinence pour applications technologiques. En effet, les propriétés structurelles, dynamiques et thermodynamiques des fluides peuvent être significativement altérées par leurs environnements de confinement par rapport à celles des fluides en volume. Le degré d'altération est fortement dépendant de la géométrie imposée par la forme et la taille des pores et de la nature des interactions entre les molécules et la surface du milieu hôte. Des environnements de confinement inorganiques et organiques très divers sont rapportés dans la littérature tels que les matrices de silice mésoporeuses, les structures organométalliques, les zéolithes, les nanotubes de carbone, les nanocavités de cyclodextrine, les nanocanaux de copolymère à blocs, les canaux ioniques dans les membranes cellulaires ou les membranes phospholipidiques, pour n'en citer que quelques-uns.

Les cocristaux sont des solides moléculaires qui sont des matériaux monophasés cristallins neutres composés de deux ou plusieurs composés moléculaires différents associés via des interactions supramoléculaires faibles telles que van der Waals, hydrogène, halogène ou empilement π - π . Ils ont montré un intérêt croissant ces dernières années en raison de leur possibilité d'améliorer de nombreuses propriétés des produits pharmaceutiques telles que la solubilité aqueuse, la vitesse de dissolution, la biodisponibilité hygroscopique ou les propriétés mécaniques. Alors que la plupart des cocristaux sont des matériaux entièrement ordonnés, certains d'entre eux, tels que les cocristaux de carbamazépine [1], présentent une structure en forme de canaux dans laquelle de petites molécules organiques peuvent s'insérer.

L'objectif général de ce projet de thèse sera d'utiliser les matériaux cocrystallins pour comprendre la nature exacte du désordre (partiel, total, translationnel, orientationnel, statique ou dynamique) existant dans un environnement de confinement de taille véritablement nanométrique. La plupart des études de fluides confinés se sont principalement concentrées sur des milieux poreux de plus de 1 nm. Pour les environnements extrêmement confinés constitués de canaux unidimensionnels de taille très étroite d'environ 1 nm ou moins, la géométrie restreinte rend le passage mutuel entre les molécules interdit, et par

conséquent, la séquence des molécules reste la même dans le temps. Cette caractéristique rend la diffusion moléculaire non conventionnelle par rapport à celle de la diffusion isotrope dans le système en volume. L'origine microscopique de cette diffusion inhabituelle reste encore mal comprise. Une telle compréhension présente une importance fondamentale dans plusieurs domaines différents tels que la physique du confinement ou l'ingénierie des cristaux pharmaceutiques. Les matériaux cocrystallins désordonnés seront étudiés par calorimétrie complémentaire, diffraction des rayons X, spectroscopie de relaxation diélectrique et expériences de RMN à l'état solide combinées à la modélisation moléculaire.

[1] L.-V. Roca Paixao, [N. T. Correia](#), [F. Danede](#), M.T. Viciosa, A.L. Morriss, Y.Z. Khimyak, [F. Affouard](#), Nature of the Structural and Dynamical Disorder in Organic Cocrystals with a True Nanometric Size Channel-Like Architecture, *Crystal Growth & Design* **23**;1, 120-133 (2022), [10.1021/acs.cgd.2c00815](https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c00815)

Mots-clés : Etats physiques, structure et dynamique, transformation de phase, désordre, Matériaux moléculaires, Médicaments

Profil recherché :

Les candidats doivent avoir obtenu récemment (moins d'un an) un master (Master M2) en physique de la matière condensée ou en physique-chimie et un intérêt marqué pour les approches multidisciplinaires à l'interface entre la physique des matériaux et la pharmacie. Le candidat doit également avoir une bonne pratique de la langue anglaise.

Contact :

Dr. Natalia CORREIA
UMET - FST - BAT P5 - UMR CNRS 8207
Université de Lille , 59655 Villeneuve d'Ascq FRANCE
tel : +33 (0)3 20 33 59 02
E-mail : natalia.correia@univ-lille.fr
<http://umet.univ-lille.fr>

Prof. Frédéric AFFOUDARD
UMET - FST - BAT P5 - UMR CNRS 8207
Université de Lille , 59655 Villeneuve d'Ascq FRANCE
tel : +33 (0)3 20 43 68 15
E-mail : frédéric.affouard@univ-lille.fr

Documents demandés :

- Curriculum vitae
- Notes Master 1 et Master 2
- Lettre de motivation

PHD OFFER

Intermolecular interactions-dynamical disorder in pharmaceutical cocrystals: insights from experiments and simulations

Financing: University of Lille

Salary: Doctoral Contract – Gross salary: about 2200 euros / month

Duration: 36 months from 1st October 2023

Workplace: Villeneuve d'Ascq - FRANCE

Skill area: Physics – Physics-Chemistry – Materials Science

Doctoral school : Sciences de la Matière du Rayonnement et de l'Environnement

Application deadline: 1st June 2023

Subject of the thesis:

Investigation of physical properties of small organic molecules (water, urea, alkanes, alcohols, sugars, pharmaceuticals...) in various confinement environments has attracted a lot of considerations for several years, from the fundamental physics point of view as well as for its relevance for technological applications. Indeed, structural, dynamical and thermodynamical properties of fluids can be significantly altered by their confining environments compared to those of bulk fluids. The degree of alteration is strongly dependent on the geometry imposed by the shape and the size of the pores and the nature of the interactions between the molecules and the surface of the host medium. Very diverse inorganic and organic confining environments are reported in the literature such as mesoporous silica matrices, metal–organic frameworks, zeolites, carbon nanotubes, cyclodextrin nanocavities, block copolymer nanochannels, ion channels in cell membranes, or phospholipid membranes, to cite only a few.

Cocrystals are molecular solids that are neutral crystalline single-phase materials composed of two or more different molecular compounds associated via weak supramolecular interactions such as van der Waals, hydrogen, halogen or π - π stacking. They have shown a considerable increase of interest in recent years due to their possibility to improve many properties of pharmaceuticals such as aqueous solubility, dissolution rate, hygroscopicity bioavailability, or mechanical properties. While most of the cocrystals are fully ordered materials, some of them, such as carbamazepine cocrystals [1], exhibit a channel-like structure in which the coformer molecules are disordered inside the channels.

The general objective of this PhD project will be to use cocrystalline materials to understand the exact nature of the disorder (partial, total, translational, orientational, static or dynamic) existing in a true confinement environment of nanometer size. Most studies of confined fluids have mainly focused on porous media larger than 1 nm. For extreme confining environments made of unidimensional channels of very narrow size of about 1 nm or less, the restricted geometry makes mutual passage between the molecules forbidden, and as a result, the sequence of molecules remains the same over time. This feature makes molecular diffusion nonconventional compared to that of isotropic diffusion in the bulk system. The microscopic origin of this unusual diffusion still remains unclear. Such understanding presents a

fundamental significance in several different fields such as physics of confinement or pharmaceutical crystal engineering. Disordered cocrystalline materials will be investigated by complementary calorimetry, X-ray diffraction, dielectric relaxation spectroscopy and solid-state NMR experiments combined with molecular modelling.

[1] L.-V. Roca Paixao, [N. T. Correia](#), [F. Danede](#), M.T. Viciosa, A.L. Morritt, Y.Z. Khimyak, [F. Affouard](#), Nature of the Structural and Dynamical Disorder in Organic Cocrystals with a True Nanometric Size Channel-Like Architecture, *Crystal Growth & Design* **23**;1, 120-133 (2022), [10.1021/acs.cgd.2c00815](#)

Keywords: Physical states, phase transformations, structure and dynamics, disorder, confinement, molecular materials, pharmaceuticals.

Candidates profile:

Candidates should have recently obtained (less than one year) a master's degree (Master M2) in condensed matter physics or in physics-chemistry and a strong interest in multidisciplinary approaches at the interface between physics of materials and pharmacy. The candidate should also have a good practice of English language.

Application contact :

Dr. Natalia CORREIA
UMET - FST - BAT P5 - UMR CNRS 8207
Université de Lille , 59655 Villeneuve d'Ascq FRANCE
tel : +33 (0)3 20 33 59 02
E-mail : natalia.correia@univ-lille.fr
<http://umet.univ-lille.fr>

Prof. Frédéric AFFOUD
UMET - FST - BAT P5 - UMR CNRS 8207
Université de Lille , 59655 Villeneuve d'Ascq FRANCE
tel : +33 (0)3 20 43 68 15
E-mail : frédéric.affouard@univ-lille.fr

For application, please provide:

- Curriculum vitae
- Master 1 and Master 2 marks
- Motivation letter