



Ecole Doctorale - 104

Sciences de la Matière, du Rayonnement
et de l'Environnement

EDSMRE

ETABLISSEMENT : Université de Lille

Laboratoire(s) de Rattachement : UMET UMR 8207

Domaine scientifique, Spécialité :

- ✳ **DS2 | Milieux denses, matériaux et composants**
- DS2 | Milieux dilués et optique fondamentale**
- DS3 | Sciences de la terre et de l'univers**
- DS3 | Terre, enveloppes fluides**
- DS4 | Chimie théorique, physique, analytique**
- DS4 | Chimie organique, minérale, industrielle**
- DS4 | Chimie des matériaux**
- DS5 | Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie**
- DS8 | Energétique, thermique, combustion**
- DS8 | Mécanique des solides, des matériaux, des structures et des surfaces**
- DS10 | Biotechnologies agroalimentaires, sciences de l'aliment, physiologie**
- DS10 | Biologie de l'environnement, des organismes, des populations, écologie**
- DS10 | Sciences agronomiques**

Direction de thèse : *Guerain, Mathieu, Maître de Conférences HDR, mathieu.guerain@univ-lille.fr*

Co-direction : *Affouard, Frédéric, Professeur, frederic.affouard@univ-lille.fr*

Titre de la thèse : Utilisation des hautes pressions pour la synthèse de nouvelles formes optimisées de principes actifs

SUJET DE THESE (environ 1/2 page)

Lors de la conception d'un médicament les scientifiques sont souvent confrontés à deux propriétés antagonistes du principe actif : stabilité et biodisponibilité. Un médicament peu soluble pouvant difficilement avoir une action thérapeutique dans le corps humain, l'optimisation de cette propriété est un défi majeur du génie pharmaceutique. La possibilité de modifier la forme polymorphique donc l'état physique du principe actif -sans modifier sa chimie- offre de nombreux avantages puisque différents polymorphes cristallins d'un même principe actif conduisent souvent à des propriétés différentes en termes de stabilités physico-chimiques, solubilité, taux de dissolution, biodisponibilité et donc d'efficacité finale. Les effets de pression sont couramment étudiés dans de nombreux domaines pour synthétiser de nouveaux matériaux ou modifier certaines de leurs propriétés. Les matériaux moléculaires thérapeutiques sont très sensibles aux conditions environnementales (température, contraintes mécaniques, humidité) et particulièrement à la pression en raison du rôle des interactions faibles intermoléculaires, susceptibles d'être facilement modifiées dans leur structure cristalline. Aussi, l'application de hautes pressions sur des principes actifs moléculaires devrait conduire à l'obtention de nouvelles formes polymorphiques métastables.

Le sujet de thèse a pour but d'utiliser des hautes pressions pour obtenir de nouvelles formes polymorphiques de principes actifs peu soluble et couplera expérimentations et simulations atomistiques.



Ecole Doctorale - 104

Sciences de la Matière, du Rayonnement
et de l'Environnement

EDSMRE

Deux approches seront utilisées pour les expérimentations afin de stabiliser à la pression atmosphérique de nouveaux polymorphes de principes actifs :

-Coupler expériences de pression et de température pour appliquer une pression hydrostatique sur un principe amené à l'état liquide.

-Appliquer une pression non hydrostatique.

Les presses gros volumes disponibles au sein du laboratoire seront sollicitées pour réaliser les expériences de haute pression, tandis que la spectroscopie Raman et la diffraction des rayons X permettront d'obtenir directement des informations structurales sur les matériaux. Ces analyses permettront d'analyser et de quantifier les polymorphes obtenus, mais aussi, si nécessaire, de détecter la distribution des différents polymorphes. Enfin, afin de finaliser la caractérisation structurale des nouvelles structures cristallographiques formées sous pression, des demandes de temps de faisceau sur synchrotron seront effectuées.

Les simulations seront axées sur la nature dynamique de la transition de phase dans les principes actifs en utilisant des potentiels d'interaction basés sur l'apprentissage automatique (MLIP) pour construire des champs de forces dont on contrôlera la complexité mathématique afin de préserver au maximum la physique du système. Ces calculs permettront d'isoler les structures situées au sommet de la barrière d'énergie libre pour la nucléation du liquide vers le cristal, de mesurer les vitesses de nucléation et de caractériser précisément les mécanismes associés. Enfin, les simulations permettront de tester une variété de conditions, notamment la température et la pression, ce qui est crucial pour compléter les mesures expérimentales.

Date de recrutement envisagée : 01/10/2026

Contact (adresse e-mail) : mathieu.guerain@univ-lille.fr

Frederic.affouard@univ-lille.fr

Remarques/commentaires supplémentaires :