

Laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux Moléculaires (LDSMM), UMR CNRS 8024 ERT 1066 « Matériaux Thérapeutiques: Maîtrise des états amorphes », Villeneuve d'Ascq

PRÉSENTATION DU LABORATOIRE

Les activités « verres » du laboratoire sont menées au sein de l'équipe Matériaux Moléculaires Métastables et Nanostructurés (M3N) et de l'Equipe de Recherche Technologique ERT 1066 « Maîtrise de l'état amorphe ». L'ensemble du groupe comprend 11 permanents et 3 doctorants. Le domaine de recherche de l'équipe porte sur l'état physique des composés moléculaires soumis à des perturbations de natures diverses : variations de température, de pression, mais aussi broyage ou déshydratation. L'objectif général est d'analyser les situations de métastabilités, l'état vitreux et les transforma-

tions de phases et évolutions hors équilibre induites par ces perturbations. Les matériaux étudiés sont également ceux du domaine pharmaceutique et de l'agroalimentaire. Nos travaux ont donc des implications directes dans la maîtrise de la formulation et de la stabilité de ces matériaux, ce qui a des incidences directes sur leur biodisponibilité. Les formulations industrielles soumettent ce type de composés à des contraintes spécifiques qui ouvrent sur de nouveaux champs de physique fondamentale. Les thématiques sont abordées de façon expérimentale et par modélisation numérique. Elles imposent des investigations croisées de la structure (ordonnée

ou désordonnée), de la micro (nano) structure, de la dynamique (relaxations et vibrations). Les analyses cinétiques en temps réel sous, ou après perturbation, constituent un mode d'investigation fréquent propre aux recherches menées. Les matériaux moléculaires sont caractérisés par leur extrême variété et par un contraste important entre forces intra et inter moléculaires. Ce sont de plus des composés de faible symétrie moléculaire et cristalline. Cela leur confère des propriétés spécifiques qui en font des systèmes modèles pour de nombreuses investigations : température de fusion et température de transition vitreuse basses, influence des

degrés de liberté orientationnels, difficulté de cristallisation et de cocrystallisation, grande aptitude à la vitrification, comportement extrêmement non arrhézien des dynamiques (liquides « fragiles »), sensibilité aux perturbations extérieures... Contrairement aux métaux et aux polymères, peu d'investigations systématiques ont été menées sur les transformations de phases et les propriétés hors équilibre de ces matériaux malgré leur intérêt potentiel pour tester de nouvelles approches théoriques ou pour rationaliser les formulations pharmaceutiques et agrochimiques.

Les travaux sur les transformations à l'état solide de matériaux moléculaires sont menés dans le cadre de l'ERT 1066 depuis 2006. Celle-ci résulte d'un partenariat avec deux grands groupes pharmaceutiques (Sanofi-Aventis et Astra-Zeneca), et une industrie agro-alimentaire spécialisée dans le domaine des polyols (Roquette-Frères).

EQUIPEMENTS

Les principales techniques analytiques utilisées par l'équipe sont les suivantes :

- Diffraction des rayons X sur monocristaux et poudres (dans le cadre du PPF Diffraction des rayons X). Deux diffractomètres de poudre de dernière génération sont disponibles (X-pert et INEL CPS 120) avec environnements échantillons à haute et basse température et humidité contrôlée. L'équipe a récemment mis en œuvre avec succès les méthodes d'analyses structurales ab initio sur poudre des cristaux moléculaires avec prolongement à l'analyse nanostructurale (taille et déformations) des cristallites.
- Spectroscopie Raman. Le LDSMM dispose d'un spectromètre Raman très sensible qui permet :

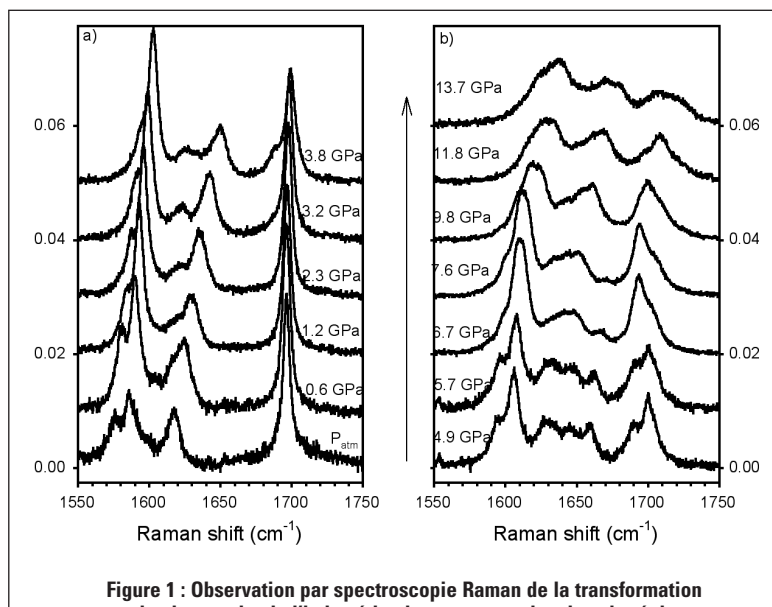


Figure 1 : Observation par spectroscopie Raman de la transformation cristal-amorphe de l'indométhacine sous pression dans la région des vibrations d'étirement de la liaison C=O.

- 1) d'accéder au domaine très basse fréquence (3 cm^{-1}) sonde de l'ordre à longue et moyenne portée
 - 2) de suivre des transformations structurales très rapides en temps réel. L'utilisation conjointe de la spectroscopie Raman et d'un microscope confocal offre la possibilité de combiner une sonde structurale indirecte à la caractérisation physique via l'image optique, avec une résolution spatiale à l'échelle du micron.
- Analyse thermique. L'équipe dispose de deux analyseurs DSC, deux DSC à modulation de température, un analyseur thermogravimétrique, un appareil de relaxation diélectrique.
 - Thermomicroscopie : microscope équipé de platines à température variable, température et pression variables, température et humidité variables.
 - Rhéologie - Spectroscopie mécanique : Rhéomètre ARES couplé diélectrique (Partenariat TA Instruments)

THÉMATIQUES DE RECHERCHES

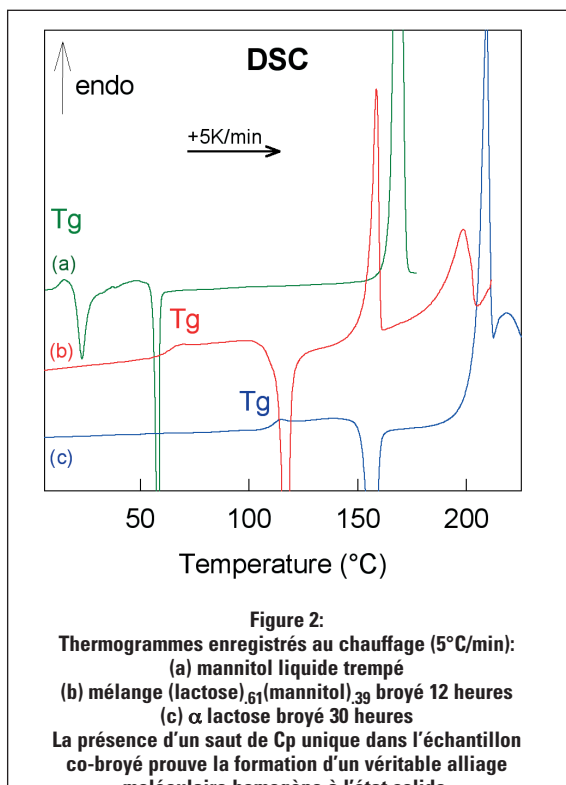
MOBILITÉ MOLÉCULAIRE ET VERRES

La mobilité moléculaire, son évolution en température et sa per-

sistance à l'état vitreux sont des éléments déterminants de la description des systèmes vitrifiables. Un de nos objectifs est d'analyser, par la caractérisation de leurs propriétés dynamiques, les situations de métastabilité et les évolutions hors équilibres dans le domaine vitreux. Cette problématique est abordée pour deux grandes classes de composés : des systèmes moléculaires entrant dans la composition de médicaments sous forme de principes actifs ou d'excipients (ex. indométhacine fanansérine, tréhalose, polyols...), et sur certains cristaux moléculaires qui possèdent une phase à désordre orientationnel pouvant donner lieu à une transition vitreuse à l'état cristallin (ex. caféine, adamantanes substitués).

NANO-ORGANISATION ET TRANSFORMATIONS DE PHASES

Un volet de cette thématique porte sur l'exploration de nouvelles possibilités d'analyse structurale par diffraction des rayons X sur poudre à travers, d'une part, la résolution structurale ab initio, et d'autre part, l'analyse de la nanostructure des cristallites (taille, microdéformations) de matériaux moléculaires forcés (broyage). Un deuxième volet



porte sur l'étude par diffusion Raman (haute et basse fréquence, in situ en temps réel) des transformations de phases sous condition d'extrême non-équilibre (organisations à l'échelle nanométrique).

MATÉRIAUX THÉRAPEUTIQUES ET BIOPRÉSERVATION

Le premier objectif de cette thématique est de maîtriser et prédire les états finaux qui peuvent

être obtenus lors de processus utilisés dans l'industrie tels que le broyage mécanique ou la déshydratation (amorphisation, transitions solide-solide, création d'alliages moléculaires). Cette activité est menée avec le souci de concilier la recherche de nouveaux concepts de physique fondamentale avec celle de nouvelles voies de formulation contrôlée en pharmacie. Le second objectif est de comprendre les mécanismes de stabilisation des biomatériaux et l'action protectrice des sucres formateurs de verre - en particulier celle du tréhalose - sur les dénaturations chaudes et froides des protéines. Ce travail est réalisé dans le cadre du projet ANR Physique Chimie du Vivant « optimisation de la stabilité de matériaux biologiques pour de nouvelles stratégies thérapeutiques » sélectionné lors de la campagne 2007 (Resp. : A. Hédoux).

COLLABORATIONS

Académiques : IST Lisbonne (Portugal), Université Nouvelle de Lisbonne (Portugal), Université de Messine (Italie), Université de Greenwich (Angleterre), Université de Rouen, LLB (Paris), Laboratoire de Pharmaco-technologie (Université de Lille 2), CRMD (Orléans).

Industrielles : Sanofi-Aventis,

Roquettes Frères, Astra-Zeneca, FMC Magenta, TA Instruments.

THÈSES SOUTENUES RÉCEMMENT ET À VENIR

A. Lerbret (MRT, déc. 2005) « Etude de l'action bioprotectrice des sucres : une investigation par dynamique moléculaire et spectroscopie Raman »
 V. Caron (MRT, déc. 2006) « Mécanosynthèse et vitrification à l'état solide d'alliages moléculaires »
 A. Amelas (financée par Sanofi-Aventis, déc. 2008) « Broyage de composés pharmaceutiques : changement d'états physiques et manipulation de la stabilité »
 A.-A. Decroix (MRT, 2009) « Caféine : polymorphisme, désordre dynamique, état vitreux orientationnel »

CONTACT

Marc Descamps
 Laboratoire de Dynamique et structure des Matériaux moléculaires - UMR CNRS 8024
 ERT 1066 « Matériaux Thérapeutiques : Maîtrise des états amorphes »
 UFR de Physique - Université des Sciences et Technologies de Lille
 59655 Villeneuve d'Ascq - Cedex France
 Tel: +33 (0)3 20 43 49 79 ■

Les organisateurs Grégory Tricot (gregory.tricot@ensc-lille.fr), Mathieu Roskosz (Mathieu.Roskosz@univ-lille1.fr) tiennent à remercier l'IMMCL, le pôle de compétitivité MAUD, l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille ainsi que l'Université des Sciences et Technologies de Lille pour leur soutien.

Contacts IMMCL : Jean-Marc Lefebvre (Jean-Marc.Lefebvre@univ-lille1.fr / <http://www.univ-lille1.fr/immcl>)