

Titre de la thèse : Mécanisme de « stabilisation » de polymorphes métastables de principes actifs en présence d'additifs

Encadrants : Dr. Ivo RIETVELD / Dr. Gabin GBABODE

Laboratoire: Sciences et Méthodes Séparatives (Université de Rouen Normandie)

Compensation financière : bourse de la Région Normandie (2192 euros brut par mois, pendant 36 mois).

Date de début de thèse: 1er octobre 2024

Sujet de la thèse :

Dans le cadre d'un projet régional (Région Normandie) une thèse intitulée « **Mécanisme de « stabilisation » de polymorphes métastables de principes actifs en présence d'additifs** » est proposée au sein du laboratoire Sciences et Méthodes Séparatives (SMS) de l'Université de Rouen Normandie.

Ce projet de recherche vise à mieux comprendre l'influence d'additifs sur l'empilement cristallin de principes actifs afin, à long terme, d'améliorer la performance des médicaments. En effet, l'utilisation d'additifs pour préserver une certaine forme cristalline d'un principe actif dans le médicament est courante dans l'industrie pharmaceutique mais sans réelles connaissances sur l'origine de cette préservation. Ce projet de thèse propose une recherche systématique ayant pour objectif de rationaliser les interactions additif – principe actif et ainsi optimiser le processus de sélection de l'additif ainsi que l'efficacité du médicament.

Dans un premier temps, le/la candidat.e travaillera sur la pyrazinamide (PZA), un principe actif bien connu au sein du laboratoire SMS, ainsi que des dérivés d'urée comme additifs (1,3-diméthylurée, 1,3-diéthylurée, notamment). En effet, il a été montré que lorsque la PZA était cristallisé en présence de ces additifs, la forme métastable γ de la PZA persistait pendant une très longue période (plus de 3 ans). Le/la candidat.e étudiera le comportement de cristallisation de la PZA dans les mélanges ternaires PZA – additif – solvant (pour différents solvants) à partir de mesures de solubilité, d'analyse thermique et de diffraction des rayons X sur les échantillons mixtes. Il/elle fera également varier les cinétiques de cristallisation du principe actif en présence de l'additif afin d'évaluer leur influence sur la forme cristalline obtenue et sa persistance dans le temps en cas de forme métastable. De plus, afin de mieux comprendre l'empilement cristallin à l'interface entre l'additif et le principe actif, des films minces de PZA, d'additif et des films mixtes (PZA – additif) seront réalisés par différentes méthodes (spin-coating, drop casting, ...) et caractérisés par diverses techniques (microscopie optique et à force atomique, diffraction des rayons X classique et en incidence rasante).

Dans un deuxième temps, le/la candidate utilisera l'expérience acquise pour élargir le champ de recherche vers d'autres principes actifs à structure moléculaire plus complexes (bicitotymol, ritonavir, aripiprazole, ...) et sélectionnera des additifs adéquats.

Ces travaux donneront lieu à publications dans des revues scientifiques internationales, ainsi qu'à des présentations (sous forme de poster ou communication orale) au cours de congrès nationaux et internationaux.

Profil du candidat : Master 2 Sciences des matériaux, Physique des Matériaux, Chimie des matériaux ou équivalent. Des notions de cristallographie et thermodynamique des équilibres hétérogènes seraient appréciées.

Merci d'envoyer vos CV et lettres de motivation aux adresses mail suivantes:

gabin.gbabode@univ-rouen.fr

ivo.rietveld@univ-rouen.fr

Title of the thesis: Stabilization Mechanism of metastable polymorphs of active pharmaceutical ingredients in the presence of additives

Supervisors : Dr. Ivo RIETVELD / Dr. Gabin GBABODE

Laboratory: Sciences et Méthodes Séparatives (Université de Rouen Normandie)

Salary : Doctoral grant from Région Normandie (2192 euros (charges included) per month, during 36 months)

Starting date of the thesis: October 1st 2024

Subject of the PhD project:

In the framework of a regional project, the PhD thesis entitled “**Stabilization Mechanism of metastable polymorphs of active pharmaceutical ingredients in the presence of additives**” is proposed by the laboratory Sciences et Méthodes Séparatives (SMS) at the Université de Rouen Normandie.

This research project aims at better understanding the influence of additives on the crystal packing and persistence of active pharmaceutical ingredients (APIs) to, in the long term, improve the performance of drug formulations. Using additives to maintain a particular crystal form of an API in a drug product is common in the pharmaceutical industry; however, a real understanding of the origin of this phenomenon is lacking. The current project proposes a systematic study with the objective to rationalize additive – API interactions and thus optimise the selection process of the additive and the efficacy of the drug formulation.

In a first step, the candidate will work on pyrazinamide (PZA), an API which is well known in the SMS laboratory, together with several urea derivatives (1,3-dimethylurea, 1,3-diethylurea, in particular). It has been shown that when PZA is crystallized in the presence of these additives, the metastable γ form of PZA persists for a long time (more than 3 years). The candidate will study the crystallisation behaviour of PZA in the ternary systems PZA – additive – solvent (for different solvents) with a focus on solubility, thermal analysis and X-ray diffraction. He/she will also study parameters affecting the crystallization kinetics in order to investigate the influence on the crystal form and the persistence in case of a metastable polymorph. Furthermore, in order to better understand the crystal packing at the API – additive interface, thin films of PZA, additive and mixed PZA – additive films will be prepared by different methods (spin-coating, drop casting, ...) and characterized by various techniques (optical and atomic force microscopy and classical and grazing incidence X-ray diffraction).

In a second step, the candidate will apply their experience to study other APIs with more complex molecular structures (bicyclotymol, ritonavir, aripiprazole, ...) and select adequate additives.

This research will lead to publications in international journals together with presentations (as poster or oral communication) in national and international conferences.

Profile of the candidate: Master 2 in materials sciences, materials physics, materials chemistry or equivalent. Notions of crystallography and thermodynamics of heterogeneous equilibria will be appreciated.

Please send your CV and motivation letter to the following email addresses:

gabin.gbabode@univ-rouen.fr

ivo.rietveld@univ-rouen.fr