

Titre : Etude des propriétés électroniques de molécules pharmaceutiques actives (API) en employant des méthodes de chimie quantique

Encadrants : Emmanuel Aubert et Enrique Espinosa (CRM2) & John Gallagher

Contexte : Un co-cristal est un complexe cristallin constitué de deux, ou plus, molécules neutres liées dans une phase solide par la formation d'interactions intermoléculaires non-covalentes. Dans un co-cristal d'intérêt pharmaceutique, un des composants est une molécule pharmaceutique active (API : *Active Pharmaceutical Ingredient*), alors que l'autre est un excipient, c'est-à-dire une molécule sans activité biologique du point de vue pharmaceutique permettant la formation du co-cristal. La co-cristallisation est l'un des procédés pour encapsuler l'API dans un médicament. Elle peut mener à de nouvelles formes de solides, permettant d'améliorer le taux de dissolution du cristal, la qualité cristalline et sa stabilité. En effet, les co-cristaux pharmaceutiques donnent la possibilité de diversifier significativement le nombre de formes cristallines d'un API avec différents excipients, et de ce fait d'ajuster finement sa biodisponibilité. De plus, pour une même association API-excipient, la présence éventuelle de polymorphes ou de solvates dans des différentes phases cristallines induisent des stabilités relatives différentes et permettent également de faire varier la biodisponibilité. Elles sont analysées très en détail dans la recherche portant sur le développement de médicaments.

Projet de recherche où s'inscrit le stage: Notre projet vise à développer des co-cristaux contenant des dérivés de benzamides pharmaceutiques (API's) (par exemple, **Fig. 1**) pour améliorer leur stockage et leur biodisponibilité (meilleure solubilité et largage dans le milieu biologique). L'encapsulation de l'API peut se réaliser par co-cristallisation avec des excipients, grâce à leur auto-assemblage à partir des interactions intermoléculaires. La sélection des excipients spécifiques pour formuler le médicament se base sur la compréhension, la prédiction et le contrôle fin de l'organisation moléculaire et des interactions dans l'espace. L'adaptation de l'édifice cristallin aux propriétés physico-chimiques de la formulation du co-cristal améliore le stockage et la distribution de l'API dans l'organisme.

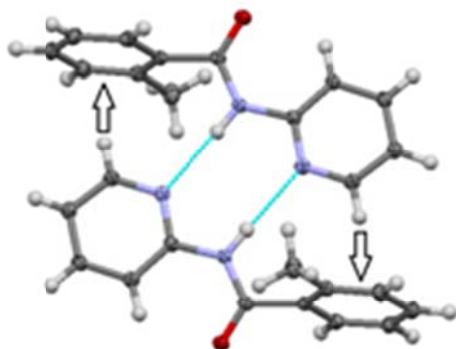


Fig. 1 Auto-assemblage de benzamide impliquant des liaisons hydrogène NH...N et CH... π (arène)

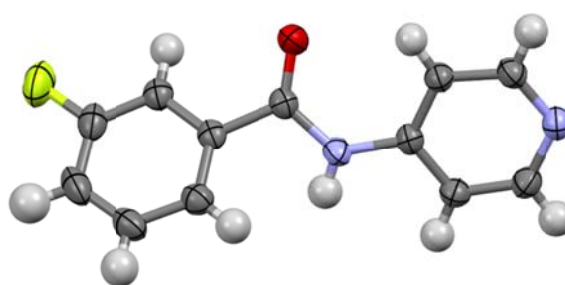


Fig. 2 Exemple d'un représentant de la famille de benzamides Fxx

Projet de stage M2 : Avant co-cristallisation avec le(s) excipient(s), l'étude des propriétés électroniques des molécules issues de la famille de benzamides est un préalable pour connaître et caractériser leurs sites d'ancrage avec leur futur environnement moléculaire. De ce fait, nous proposons de réaliser l'analyse des interactions intermoléculaires dans une famille de benzamides (Fxx) pour laquelle les structures cristallines et les températures de fusion sont connues. La densité électronique de chacun de ces composés cristallins sera obtenue par calcul *ab initio* (logiciel Crystal14) et sa topologie sera caractérisée. Ceci permettra de mettre en évidence et de quantifier les interactions ayant lieu entre les molécules dans le cristal, et un lien entre ces caractéristiques et les propriétés thermodynamiques de ces composés sera recherché.