

## Sujet de thèse/PhD proposal, 2017

**Financement :**             Région                                     Etablissement

**1. Unité de Recherche/laboratory (name, website) :**

Laboratoire Sciences et Méthodes Séparatives – SMS EA 3233

Site web : <http://labsms.univ-rouen.fr>

**2. Sujet de thèse/PhD subject :**

En français :

Contrôle de la persistance du polymorphe métastable  $\gamma$  de pyrazinamide par une interaction spécifique avec la diméthylurée

Mots clés :

Mécanisme de stabilisation, principe actif pharmaceutique, diagramme de phases, couche mince

English:

Molecule-specific control by dimethylurea over the persistence of the metastable polymorph  $\gamma$  of pyrazinamide

Key Words: stabilization mechanism, active pharmaceutical ingredient, phase diagram, thin film

**3. Nom, Prénom du Directeur de thèse (HDR) : Rietveld, Ivo**

Fonction/Title (Professeur, Mcf, chercheur CNRS...) : MCF HDR

E-Mail : [ivo-boudewijn.rietveld@rouen-univ.fr](mailto:ivo-boudewijn.rietveld@rouen-univ.fr)      Tél : 02 3514 6458

**4. Description du sujet (2000 caractères maximum, espaces inclus) :**

En français :

Dans une étude doctorale précédente dans le laboratoire SMS, il a été découvert qu'un polymorphe métastable, la forme  $\gamma$ , du principe actif pharmaceutique pyrazinamide (PA ; contre la tuberculose) est très spécifiquement stabilisé par la diméthylurée (DMU). Depuis 3 ans, un échantillon en forme  $\gamma$  n'a pas changé tandis que sans DMU la transformation a lieu en une semaine. Aucune cause n'a encore été mise en évidence, mais il semble que le DMU se comporte comme une clé coincée dans les défauts de surface des cristaux et ainsi empêche la transition de phase. L'objectif de ce projet de

thèse est d'expliquer le mécanisme de stabilisation original, car cela peut conduire à de nouvelles démarches brevetables pour stabiliser les phases métastables et améliorer la biodisponibilité des médicaments.

Le diagramme de phase pression-température (P-T) de trois polymorphes de PA,  $\alpha$ ,  $\gamma$  et  $\delta$  sera construit. Des mesures à haute pression à cet effet seront réalisées en collaboration avec un groupe à Barcelone (UPC Prof. Dr J-L Tamarit). Cela donnera au doctorant l'opportunité d'obtenir un label européen pour sa thèse. Du temps de faisceau sera demandé au synchrotron pour des études cristallographiques du pyrazinamide sous différentes températures et pressions.

Des études préliminaires de la stabilisation de la phase  $\gamma$  suggèrent une interaction de surface qui pourrait prendre la forme d'une épitaxie par l'entremise de liaisons hydrogènes. Un diagramme binaire de PA et DMU incluant les équilibres métastables pourrait mettre en évidence des composés moléculaires (cocristaux) liés à ces interactions.

Pour étudier les interactions entre les deux molécules à l'interface, des couches minces de DMU et de PZA seront réalisées par spin-coating ou drop-casting. Une caractérisation microstructurale des films minces sera effectuée en fonction de leurs conditions de mise en œuvre et une comparaison sera faite avec les conditions de production lors du spray drying. Des outils de modélisation moléculaire seront aussi utilisés.

English:

In a previous PhD study of the SMS laboratory, it has been discovered that a metastable polymorph, form  $\gamma$ , of the active pharmaceutical ingredient pyrazinamide (PA; for the treatment of tuberculosis), is very specifically stabilized by dimethylurea (DMU). This polymorph normally transforms within one week, but so far one batch of form  $\gamma$  has been unchanged for three years. No obvious reason for this stabilization has been found so far, but it is suspected that DMU functions as a key fitting in the superficial crystal defects blocking the onset of any phase transformation. The objective of this PhD project is therefore to elucidate the stabilization mechanism, as this may lead to new approaches for the pharmaceutical industry to stabilize metastable phases, which may improve the bioavailability of drugs and which may be patentable.

To define the polymorph stability domains, the unary pressure – temperature (P-T) phase diagram of three polymorphs of PA,  $\alpha$ ,  $\gamma$ , and  $\delta$  will be constructed. High-pressure thermal analysis will be carried out in collaboration with a group in Barcelona (UPC Prof. Dr. J-L Tamarit). This will give the student the opportunity to obtain a European label for his PhD. Beam time may be requested at a synchrotron facility for crystallographic investigations as a function of pressure and temperature.

Preliminary studies on the  $\gamma$  phase stabilization pointed out the possible epitaxial relationship and hydrogen bond interactions between PA form  $\gamma$  and DMU. Therefore, the binary phase diagram of PA and DMU should be explored to investigate whether any molecular compounds (co-crystals) exist, which could be linked to the epitaxial interactions.

To investigate the interaction at the DMU-PZA interface, thin films of DMU and PZA will be studied that have been deposited by spin coating or drop casting. Microstructural characterization of those films will be carried out and related to the processing



conditions. This will be compared to interfaces obtained by spray drying and related production conditions.

**5. Expérience et formation souhaitées du candidat/desired profile or skills  
(5 lignes) :**

En français :

Le candidat doit avoir obtenu un diplôme de master en chimie, physique-chimie, physique ou pharmacie avec une spécialisation en chimie physique, en chimie analytique ou en analyse des solides. Ayant de l'expérience avec les mesures calorimétriques, la diffraction des rayons X ou l'analyse de surface est un plus. Une connaissance en cristallogénèse et en diagrammes de phases serait également appréciée.

English:

The candidate must have graduated at master level in chemistry, physical chemistry, physics, or pharmacy with a specialization in physical chemistry, analytical chemistry or solid-state analysis. Having experience with calorimetric measurements, X-ray diffraction or surface analysis is a plus. Knowledge of crystal growth and phase diagrams will be appreciated.

**6. Contact(s) :**

**Ivo Rietveld ou Gabin Gbabode**

E-Mail : ivo-boudewijn.rietveld@univ-rouen.fr, gabin.gbabode@univ-rouen.fr

tél. : 02 3514 6458 ou 02 35 52 24 29

website : <http://labsms.univ-rouen.fr>