

Potentiel Electrostatique d'un Agent Antitumoral Puissant: le Busulfan

N. Bouhaida^a, A. Layre^b, A. Spasojevic -de Biré^c, R. Gref^b, P. Couvreur^b et N.E. Ghermani^{b,c}

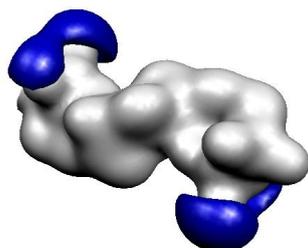
^aLaboratoire des Sciences des Matériaux (LSM), Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad, Boulevard Prince Moulay Abdallah, BP2390, 40000 Marrakech, Maroc

^bLaboratoire Physico-Chimie, Pharmacotechnie, Biopharmacie, (PPB) UMR 8612 CNRS, Faculté de Pharmacie, Université Paris-SUD, 5 rue JB Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France

^cLaboratoire Structures Propriétés et Modélisation des Solides, (SPMS) UMR 8580 CNRS, Ecole Centrale Paris, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry Cedex, France

Une mesure de diffraction haute résolution a été menée sur un diffractomètre Brücker CCD à 100 K avec la radiation du MoK α . 46878 réflexions ont été collectées jusqu'à une résolution de 0.40 Å conduisant à 5421 réflexions indépendantes telles que $I > 3\sigma(I)$ ($R_{int} = 0,0244$). La molécule de busulfan ($\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-O-C}_4\text{H}_8\text{-O-SO}_2\text{-CH}_3$) cristallise dans le groupe d'espace $P\bar{1}$ ($V = 244,17(1) \text{ \AA}^3$) avec une molécule dans la maille.

Les affinements structuraux et de densité électronique ont été menés en utilisant le programme Molly (modèle de Hansen et Coppens^[1]) et ont convergés vers des facteurs d'accord $R(F) = 0,0164$ et $GOF = 0,89$. L'environnement de l'atome de soufre présente des liaisons fortement différentes ($\text{S-O1} = 1.4251(3) \text{ \AA}$, $\text{S-O2} = 1.4302(3) \text{ \AA}$, $\text{S-O3} = 1.5648(3) \text{ \AA}$ and $\text{S-C1} = 1.7460(3) \text{ \AA}$). La figure ci-dessous illustre le potentiel moléculaire électrostatique^[2], la partie sombre représentant le potentiel négatif



Le moment dipolaire du fragment méthyle-sulfonate est de 4.24 D. Cette valeur importante conduit à un empilement des molécules où les distances S ... S sont relativement courtes, et les directions des moments dipolaires antiparallèles. Cette forte interaction explique la très grande facilité du busulfan à cristalliser ce qui conduit à deux effets majeurs: la haute toxicité de cet agent (la maladie veino-occlusive du foie est due à la très forte tendance du busulfan à cristalliser) et l'extrême difficulté à encapsuler cette molécule dans des nanosphères furtives. Ces résultats nous ont conduit à explorer de nouvelles pistes afin de définir une nouvelle formulation pour la voie intraveineuse.

[1] Hansen N. and Coppens P., Acta Crystallogr. 1978, A34, 909

[2]Ghermani N.E., Bouhaida N. and Lecomte C., Internal report UMR CNRS 7036, Université H. Poincaré, Nancy 1, UMR CNRS 8612, Université Paris XI and Université Cadi Ayyad, Morocco