

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice de fin d'étude
présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : juillet 2022

Intitulé :

**LE POLYMORPHISME DES MEDICAMENTS :
ORIGINES, CONSEQUENCES ET METHODES D'ETUDES.**

Présentée par :

- Sonia MAALEG .

Encadrée par :

- Dr. Farah BELAIDI : Maître Assistante en Chimie Analytique .

Devant le jury :

-Dr.A.BOUCHEKHCHOUKH : Maître Assistante en Chimie Minérale.

Présidente du jury.

-Dr.L.AZZOUZ : Maître Assistante en Chimie Analytique.

Examinatrice.

2021 / 2022

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice de fin d'étude
présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : juillet 2022

Intitulé :

**LE POLYMORPHISME DES MEDICAMENTS :
ORIGINES, CONSEQUENCES ET METHODES D' ETUDES.**

Présentée par :

- Sonia MAALEG .

Encadrée par :

- Dr. Farah BELAIDI : Maître Assistante en Chimie Analytique .

Devant le jury :

-Dr.A.BOUCHÉKHCHOUKH : Maître Assistante en Chimie Minérale.

Présidente du jury.

-Dr.L.AZZOUZ : Maître Assistante en Chimie Analytique.

Examinatrice.

2021 / 2022

REMERCIEMENT

*Avant tous, nous tenons à remercier **ALLAH**, le tout puissant pour m'avoir protégé et guidé depuis le commencement de ma vie, pour l'intelligence gratuite à pouvoir rédiger ce mémoire.*

*Nous tenons à remercier vivement **Dr. Belaidi**, notre promotrice, pour la confiance qu'elle nous a témoignée d'avoir consenti à diriger et orienter ce travail, avec bienveillance et rigueur, ainsi que pour ses conseils, sa bienséance, sa modestie, ainsi que son sens de responsabilité, qui ont permis à ce travail d'arriver à sa fin.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Dr. Bouchekhchoukh** et **Dr. Azzouz**, pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.*

Enfin, nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à nos parents et nos proches, qui nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail avec une grande fierté :

*A mon très cher père **ABD EL KADER**, et ma très chère mère **FATIMA**, qui ont œuvré pour ma réussite, de par leur amour, leur soutien, leur tendresse, tous les sacrifices consentis et leur précieux conseils, pour toute leur assistance et leur présence dans ma vie.*

Que Dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je suis puisse vous combler de bonheur.

J'espère qu'un jour, je pourrai leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi .

*A mon chère frère **MOHAMED NADIR** et mes belles sœurs **IBTISSEM**, **SOUMIA**, **AMEL**. Pour leurs encouragements et pour leur soutien moral et physique.*

*A mes yeux : **ANFAL**, **RARTIL**, **BIDJED**, **AMINA**, **ADAM MELESSA** et **CHAHD***

Que Dieu leur prête tout le bonheur et réussite.



A tous ce qui ont enseigné moi au long de ma vie scolaire .Pour tout leur amour, leur soutien, leur encouragement, leur assistance et leur présence dans ma vie.

*A toute mes proches : **ABD EL HADI , IBRAHIM ,
MOURAD, KHALED .***

Merci de votre présence, soutien et de m'avoir encouragée à aller plus loin .

A tous les autres que je n'ai pas cités mais à qui je pense aussi.

SONIA MAALEG



Table des matières

REMERCIEMENT	I
Dédicace	II
Liste des tableaux	VI
Liste des figures	VI
Abréviations	VIII
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : LE MEDICAMENT	3
I.1. Définition d'un médicament.....	3
I.2. Développement des médicaments.....	4
I.3. Stabilité et pureté des médicaments.....	6
I.4. Cadre réglementaire (Stabilité du médicament).....	7
I.5. Importance de la solubilité sur la biodisponibilité des médicaments.....	8
CHAPITRE II : LE POLYMORPHISME	11
II.1. Historique.....	11
II.2 Définitions.....	13
II.2.1. le polymorphisme et allotropie	13
II.2.2.Habitus ou faciès d'une particule solide	15
II.2.3. Polymorphisme de conformation.....	16
II.3. Importance de la détection du polymorphisme.....	17
II.4. Cadre réglementaire.....	18
II.5. Facteurs provoquant le polymorphisme	18
II.6. La cristallisation dans l'industrie pharmaceutique	19
II.7. Impact polymorphe sur la biodisponibilité et la stabilité des médicaments peu solubles	19

II.8. Effet du polymorphisme sur la qualité du médicament	21
II.9. Le contrôle du polymorphisme.....	23
CHAPITRE III : LES TECHNIQUES ANALYTIQUES POUR LA CARACTERISATION DES POLYMORPHES.....	28
III.1. La cristallographie : Étude de l'arrangement cristallin.....	28
III.1.1. Diffraction aux rayons X sur un monocristal.....	28
III.1.2. Rayons X sur des poudres (Powder X.R.D).....	31
III.2. Spectroscopie : Étude de l'arrangement moléculaire.....	33
III.2.1. Spectroscopie Infra-Rouge et Raman	33
III.2.2 Spectroscopie RMN à l'état solide	36
III.3. Microscopie : Étude du faciès	37
III.3.1 Microscopie Photonique.....	37
III.3.2 Microscopie Électronique	38
III.4. Analyses Thermiques : Étude des transitions.....	39
CHAPIRE IV : LE POLYMORPHISME DU PARACETAMOL.....	41
IV. Historique	41
IV.2. Le paracétamol	43
IV.3. Le polymorphisme du paracétamol	47
IV.3.1. Le contrôle de transformation polymorphe dans le paracétamopar.....	47
spectroscopie NIR lors d'un processus de cristallisation par refroidissement	
IV.3.1.1. Le principe.....	48
IV.3.1.2. Les méthodes	48
CONCLUSION	54
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	55
RESUME.....	62

Liste des tableaux

Table 1 : Solubilités aqueuses selon la pharmacopée européenne.....	9
Table 2 : Résumé du polymorphisme de plusieurs médicaments	23

Liste des figures

Figure 1 : Principales phases de la conception d'un médicament	4
Figure 2 : Formes cristallines du carbone	13
Figure 3 : Différentes formes sous lesquelles une substance peut exister.....	14
Figure 4 : Représentation schématique des principaux types d'habitats.....	16
Figure 5 : Les trois possibilités d'arrangement des différents conformères..... (cis et trans) dans un cristal.	17
Figure 6 : <i>Description schématique d'opération de dissolution et d'absorption</i>	22
Figure 7 : Arbre décisionnel étudiant la nécessité de fixer des critères d'acceptation pour le polymorphisme dans la substance médicamenteuse.....	27
Figure 8 : Arbre décisionnel étudiant la nécessité de fixer des critères d'acceptation pour le polymorphisme dans le produit fini.....	29
Figure 9 : Réflexion des rayons X incident à la surface plane réticulaire espacés d'une distance d	29
Figure 10 : Diffractomètre sur monocristal	31
Figure 11 : Diffractomètre sur poudre.....	32
Figure 12 : Image obtenue en exposant d'un monocristal à un faisceau de rayons X.....	33
Figure 13 : Image obtenue en exposant d'une poudre cristalline à un	34
faisceau de rayons X .	
Figure 14 : Spectromètre Raman et IR	35
Figure 15 : Spectres IR des formes I, II et III du flurbiprofen.....	36
Figure 16 : Spectres Raman des formes I et II du flurbiprofen.....	37

Figure 17 : Microscope photonique.....	40
Figure 18 : Microscope électronique.....	41
Figure 19 : La calorimétrie différentielle a balayage (DSC).....	41
Figure 20 : Thermogravimétrie (TG)	42
Figure 21 : Structure chimique du paracétamol.....	44
Figure 22 : Synthèse du paracétamol.....	44
Figure 23 : Appareil expérimental , NIR.....	49
Figure 24 : Modèles XRD de poudre pour la forme I et la forme II du paracétamol.....	51
Figure 25 : Spectres NIR de la forme I et de la forme II du paracétamol et b Spectres NIR pour l'ensemble du processus de cristallisation	51
Figure 26 : Micrographies optiques de poudres de paracétamol : a échantillon 1,b échantillon 2 et c échantillon 3	53

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché .

Cp : La concentration plasmatique .

CYP3A4 : CytochromeP3A4 .

CYP2C8 : CytochromeP2C8.

DSC : Calorimétrie différentielle à balayage.

DRXP : La diffraction des rayons X sur poudre .

FDA : The United States Food and Drug Administration.

J : La cinétique de dissolution .

ICH : The International Conference on Harmonisation .

InGaAs : Détecteur dans le spectromètre NIR .

IR : Infrarouge .

GI : Gastro-intestinal.

LFTC : Cristalliseur tubulaire à flux laminaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P : la perméabilité intrinsèque.

PA : Le principe actif .

PAT : Technologie d'analyse des processus.

PID : Régulateur de température.

RX : Rayons X .

TG : Thermogravimétrie.

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Le développement de médicaments pour une cible thérapeutique donnée passe par plusieurs étapes permettant de sélectionner des substances actives et de démontrer leur efficacité thérapeutique et leur sécurité toxicologique. Ces deux critères définissent la qualité du médicament.

Les études de stabilité sont basées sur la caractérisation de ces propriétés, ainsi que sur l'étude de la sensibilité des substances aux facteurs environnementaux pouvant altérer les propriétés intrinsèques des substances.[8]

Dans le développement industriel de nouvelles substances médicamenteuses et/ou de nouveaux produits, les candidats médicaments à faible solubilité dans l'eau posent des problèmes considérables car cette propriété est associée à une faible biodisponibilité. La recherche et le développement adoptent diverses approches pour améliorer la solubilité et/ou la vitesse de dissolution des médicaments faiblement solubles dans l'eau, augmentant ainsi la biodisponibilité orale[10]. Dans ce cadre, l'étude du polymorphisme revêt une grande importance .

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à cristalliser sous des structures cristallines différentes mais chimiquement identiques.

Dans le domaine pharmaceutique, le polymorphisme revêt une importance majeure. Chaque polymorphe est en effet considéré comme un produit différent puisque la biodisponibilité diffère d'un polymorphe à un autre. Aussi, si la phase produite industriellement n'est pas celle déposée et brevetée auprès des autorités réglementaires (FDA), elle sera considérée comme un principe actif différent et ne sera donc pas commercialisée tant que sa bioéquivalence ne sera pas prouvée.

Cela peut causer l'arrêt de la commercialisation d'un traitement suivi par des milliers, voir des millions, de patients et infliger de grandes pertes financières à l'entreprise. On peut citer à ce sujet la mésaventure d'Abbot avec Novir®(Ritonavir). [24]

Par conséquent, le criblage de tous les polymorphes d'un principe actif avant sa production et sa commercialisation apparaît comme une étape cruciale.

Comme les polymorphes diffèrent par leurs structures cristallines, et que les propriétés physiques ou chimiques varient d'une forme à l'autre, il existe un portefeuille de techniques analytiques pour caractériser les polymorphes d'une substance, parmi eux : la spectrométrie de diffraction des rayons X, l'analyse thermique différentielle, la spectrométrie infrarouge, la thermomicroscopie .[40]

Pour mieux comprendre ce phénomène nous nous sommes basés dans notre travail sur l'exemple du Paracétamol, qui est sujet au polymorphisme.

en effet, ce dernier présente trois phases polymorphiques qui influent sur la compressibilité de cet antalgique.

CHAPITRE I :

LE MEDICAMENT

CHAPITRE I : LE MEDICAMENT

I.1. Définition d' un médicament :

- ✓ **Pour un scientifique :** Il s'agit d' une entité moléculaire ou supramoléculaire , voire cellulaire , qui après une administration à un organisme , interfère avec des processus biologiques ou pathologiques de telle sorte que l'effet final présente un intérêt thérapeutiques . Ces entités sont appelées principes actifs .
- ✓ **Pour un pharmacien :** C' est une forme pharmaceutique (galénique) contenant un ou plusieurs principes actifs , accompagnée d'excipients ou adjuvants destinés à obtenir une forme administrable .
- ✓ **Pour un médecin :** C' est un des outils thérapeutiques à sa disposition [1].

En Algérie , le médicament est défini par la loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé , dans son article 208 , est considéré comme médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques » .

De la même loi , selon l'article 209 , « Sont considérés également comme médicaments, notamment :

- les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine .
- les produits stables dérivés du sang .
- les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale .
- les gaz médicaux » [2] .

I.2. Développement des médicaments :

Il s'agit d'un ensemble d'études qui suivent la découverte ou la conception d'une molécule médicamenteuse et qui aboutissent à la demande d'**Autorisation de Mise sur le Marché** (AMM) auprès des autorités réglementaires.

Le cadre de développement d'un nouveau médicament est défini par L'environnement réglementaire pharmaceutique dont les objectifs sont de :

- La qualité .
- L'efficacité .
- La sécurité .

Le développement d'un médicament, de la validation d'une hypothèse scientifique à la commercialisation, prend en moyenne 10 à 15 ans. Cette période est généralement scindée en 3 étapes. (Figure 1) .

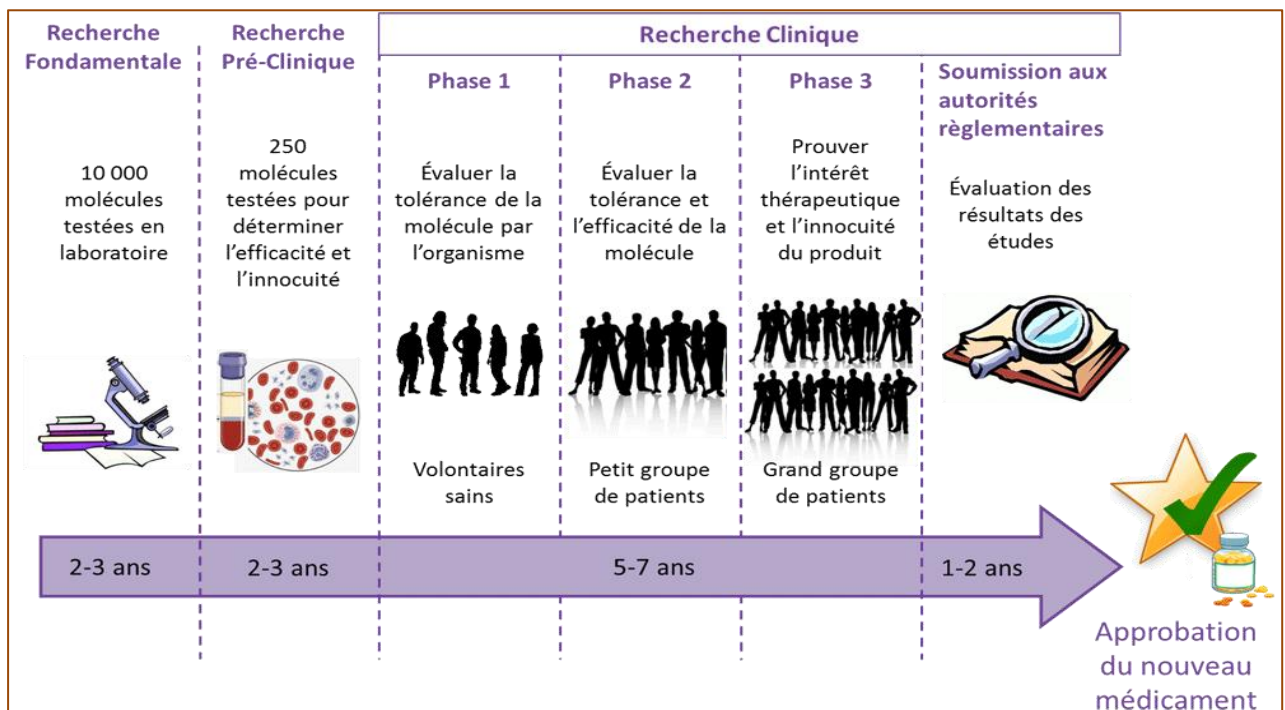


Figure 1: Principales phases de la conception d'un médicament [3] .

➤ **L'étape de criblage ou « screening » :**

Cette phase de recherche vise à découvrir des médicaments candidats, c'est-à-dire à savoir les composés qui vont agir le plus efficacement sur une pathologie définie[4].

➤ **Le développement préclinique :**

Les études précliniques permettent d'obtenir les premières connaissances sur le comportement d'un candidat médicament, et sont nécessaires avant les essais chez l'homme. Les expérimentations sont essentiellement réalisées sur l'animal.

Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études sont menées afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie. Ces études seront ensuite intégrées au dossier de demande d'**Autorisation de Mise sur le Marché** du futur médicament, délivrée par les autorités de santé.

- **Les études de pharmacologie** : Elles visent à vérifier le mécanisme d'action et mesurer l'activité du candidat médicament .
- **Les études de pharmacocinétique** : permettent de décrire le comportement et aussi le devenir du composé dans un organisme vivant .
- **Les études de toxicologie** : visent à établir quels sont les organes cibles et les doses toxiques du candidat médicament .

A partir des résultats de ces études, les doses à administrer chez l'homme (lors des essais cliniques) seront déterminées afin de réduire les risques au maximum.

Enfin, une partie du développement préclinique, appelée évaluation du risque environnemental , vise à mesurer l'impact de la mise sur le marché d'un nouveau médicament pour l'environnement.[5].

➤ **Le développement clinique :**

Les essais cliniques sont les essais systématiques d'un médicament chez l'homme afin

d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'efficacité et la sécurité d' utilisation .

Cette étape de développement correspond à 4 types d'études conduites sur l'homme :

- **Les études cliniques de phase 1** : elles sont réalisées sur un petit nombre de volontaires sains et visent à étudier la tolérance (capacité de l'organisme à tolérer la prise d'un médicament sans effets nocifs) et le devenir du médicament dans l'organisme .
- **Les études cliniques de phase 2** : elles sont réalisées sur des petits effectifs de patients et visent à déterminer la dose optimale en termes d'efficacité et de tolérance du candidat médicament .
- **Les études cliniques de phase 3** : elles sont réalisées sur un grand nombre de patients volontaires et visent à répondre à une question sur le bénéfice du médicament pour le patient ainsi qu'à identifier les risques potentiels. Le but ultime, est d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Si un traitement de référence existe déjà , des études comparatives sont menées entre le candidat médicament et le traitement de référence.
- **Les essais cliniques de phase 4** :Elles sont réalisées après la mise sur le marché du médicament (post-AMM) et permettent souvent d'améliorer les conditions d'utilisation du médicament [6].

I.3. Stabilité et pureté des médicaments :

Deux critères auxquels les médicaments fabriqués doivent répondre, l'efficacité et l'innocuité. Ces deux critères doivent alors être garantis pendant toute la durée de validité du médicament .Ils sont évalués par des études de stabilité qui concernent avant tout le principe actif en tant que matière première puis le médicament en tant que produit fini .

Selon les recommandations et définitions de l' ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) , la stabilité d'un médicament est son aptitude à conserver ses propriétés chimiques,

physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. Les études de stabilité ont alors pour objectif d'évaluer la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux et de donner des informations sur la façon dont leur qualité varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux [7].

L'étude de la pureté et de la stabilité des principes actifs à l'état solide est essentielle pour la fabrication de médicaments « de qualité ». Ces études sont principalement basées sur les propriétés physiques et chimiques de ces substances, ce qui permet de bien les connaître et de maîtriser les transformations ou altérations pouvant affecter la « qualité » du produit fini.

La caractérisation chimique concerne la réactivité chimique de la substance active en solution et consiste à évaluer sa pureté, à rechercher des substances apparentées ou des produits de dégradation sous conditions de stress, à caractériser les éventuelles impuretés présentes et créer un schéma de dégradation de cette substance [8].

I.4. Cadre réglementaire (Stabilité du médicament) :

En 1979, Un comité de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a présenté un rapport sur les garanties de qualité des systèmes d'approvisionnement en produits pharmaceutiques. Dans l'annexe de ce rapport, il est noté que le stockage constitue un des aspects importants de l'assurance de la qualité. Il y est précisé qu'un stockage défectueux peut conduire à la détérioration physique et à la dégradation chimique des produits, entraînant une perte d'activité et une formation de produits de dégradation éventuellement nocifs. Plus tard, on a commencé à envisager d'autres aspects, tels que l'instabilité microbiologique et la perte de biodisponibilité [7].

Les principaux facteurs qui peuvent influencer sur le degré et la vitesse de détérioration des médicaments sont les suivants :

- Facteurs environnementaux : chaleur, humidité, lumière, oxygène de l'air et différentes formes d'agressions et de modifications physiques (tels que : vibration, congélation).
- Facteurs intrinsèques, notamment :
 - Propriétés chimiques du principe actif et des excipients utilisés (par exemple

présence de certaines impuretés, polymorphe ou forme cristalline, granulométrie, présence éventuelle d'eau ou d'autres solvants).

- Forme pharmaceutique et sa composition.
- Procédé de fabrication.
- Nature du récipient et de tout autre matériau de conditionnement avec lequel le produit peut être en contact direct ou qui peut affecter sa stabilité d'une autre manière.

La stabilité du produit final dépend dans une large mesure de la stabilité de la substance médicamenteuse qu'il contient. Il convient également de noter que la composition et le conditionnement peuvent avoir un effet positif ou négatif sur la stabilité du principe actif [7].

Le guide ICH Q1A, relatif à la stabilité des substances actives et des produits finis, stipule que la stabilité de la substance active fait partie intégrante de l'approche systématique pour l'évaluation de la stabilité d'un médicament [8].

Les directives de surveillance de stabilité des produits médicaux et pharmaceutiques sont proposées par l'ICH (Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme). Les orientations définitives sur les essais de stabilité ont été adoptées dans toute l'Europe, au Japon et aux États-Unis.

En outre, dans le 21 CFR Partie 203, la FDA stipule que les fabricants, distributeurs agréés de médicaments et leurs représentants doivent stocker et traiter tous les échantillons de médicaments conformément aux « conditions favorables à la préservation de leur stabilité, de leur intégrité et de leur efficacité » tout en s'assurant que les échantillons de médicaments soient exempts de toute contamination, détérioration et falsification [9].

I.5. Importance de la solubilité sur la biodisponibilité des médicaments :

La solubilité est la capacité d'un soluté à se dissoudre dans un solvant pour former une solution homogène du soluté dans le solvant. Cette propriété est affectée par la température et la pression. Les solubilités aqueuses typiques sont indiquées dans nombreuses pharmacopées,

y compris la pharmacopée européenne .(Tableau 1) [10]

Tableau 1 : Solubilités aqueuses selon la pharmacopée européenne,2005.

Librement soluble	100-1000 mg/ml
Soluble	33-100 mg/ml
Peu soluble	10-33 mg/ml
Légèrement soluble	1-10 mg/ml
Très légèrement soluble	0,1-1 mg/ml
Pratiquement soluble	< 0,1 mg/ ml

La solubilité est une propriété essentielle des médicaments, car ils doivent se dissoudre pour être absorbés à travers les membranes et atteindre le site d'action. Par conséquent, la solubilité est l'un des paramètres les plus critiques et les plus importants influençant la biodisponibilité des médicaments, c'est-à-dire la capacité d'un médicament à être disponible à une concentration appropriée au site d'action,quels que soient la forme pharmaceutique et la voie d'administration. .

La mauvaise solubilité aqueuse est l'un des problèmes majeurs rencontrés lors du développement de nouvelles substances médicamenteuses et/ou de nouveaux produits médicamenteux ; Jean-Paul Garnier, PDG de Glaxo Smith Kline, a déclaré qu' « environ 50 % des candidats-médicaments qui entrent dans les essais cliniques échouent en raison de problèmes d'efficacité et de sécurité, et les 40 % restants échouent en raison de problèmes de brevets et de problèmes tels que la solubilité et l'interaction médicamenteuse »[11].

Le BCS (le système de classification biopharmaceutique), un cadre scientifique de classification des substances médicamenteuses en fonction de leur solubilité aqueuse et de leur perméabilité intestinale; Prend en compte trois facteurs majeurs qui régissent le taux et l'étendue de l'absorption du médicament à partir des formes posologiques orales solides à libération immédiate : la dissolution ; solubilité; et la perméabilité intestinale.

Selon le BCS, les substances médicamenteuses sont classées comme suit :

Classe 1 : haute solubilité – haute perméabilité .

Classe 2 : faible solubilité – haute perméabilité.

Classe 3 : haute solubilité – faible perméabilité.

Classe 4 : faible solubilité – faible perméabilité.[12]

CHAPITRE II : **LE POLYMORPHISME**

CHAPITRE II : LE POLYMORPHISME

II.1. Historique :

En 1788, Claproth remarque que le carbonate de calcium cristallise sous deux formes différentes : l'aragonite et la calcite.

En 1809, Humphry Davy suggère que le diamant et le graphite correspondent à deux arrangements différents du carbone dans la phase solide. C'est Mitscherlich en 1821 qui fait part de ses observations dans une publication publiée en français concernant l'existence de diverses formes cristallines de phosphate monosodique et introduit le terme **polymorphisme**. Puis très rapidement, il met en évidence deux formes allotropiques du soufre. Dès lors, la découverte de formes cristallines pour des molécules données va se multiplier.

En 1832, Wöhler et Liebig découvrent deux formes cristallines différentes de la benzamide. Il s'agit du premier cas publié d'un polymorphisme d'une molécule organique.

C'est en 1870 que Lehman montre que les formes allotropiques du soufre peuvent réversiblement transformés les uns dans les autres. [13]

Dans le domaine de la cristallographie, le terme de polymorphisme (Greek: *poly* = plusieurs, *morph*= forme) a été utilisé pour la première fois par Mitscherlich en 1822 qui a montré que le soufre (un corps simple) peut exister dans deux types de cristaux différents. Plus tard, Macron (1965), entre autres, reprend cette observation et identifie le polymorphisme comme «**a solid crystalline phase of a given compound resulting from the possibility of at least two different arrangements of the molecules of that compound in the solid state**».

Un système est dit polymorphique si les structures cristallines sont différentes mais conduisent aux mêmes états liquide et gazeux. La définition de McCrone a été simplifiée par Rosenstein et Lamy (1969) qui ont donné au polymorphisme la définition suivante «**when a**

substance can exist in more than one crystalline state it is said to exhibit polymorphism».

Cette définition a été immédiatement adoptée par Burger (1983) qui a dit «**If these [solids composed of only one component] can exist in different crystal lattices, then we speak of polymorphism ».**

Reinke et al ont utilisé le langage de la chimie supramoléculaire pour définir le polymorphisme comme suit « **the phenomenon where supermolecular structures with different, well-defined physical properties can be formed by chemically uniform species both in the liquid and solid state »** .[14]

II.2 Définitions :

II.2.1. le polymorphisme et allotropie :

Le polymorphisme est l'aptitude des molécules à exister à l'état solide sous différentes formes cristallines. Ces différentes formes issues d'une même molécule peuvent présenter des propriétés physico-chimiques très éloignées. Le polymorphisme est un phénomène très répandu qui concerne la plupart des molécules organiques et inorganiques.[15]

Dans le cas particulier des corps simples (atomes), on utilise pour des raisons historiques le terme **allotropie**.(concept introduit par le chimiste suédois Berzelius).

Exemple : allotropie du soufre, allotropie du carbone (graphite - diamant).

Un cas d'allotropie célèbre, celle de l'atome de carbone (Figure 2) qui peut exister sous forme de diamant, de graphite, de noir de charbon amorphe et maintenant sous des formes obtenues artificiellement comme les fullerènes et autres nanotubes .[13]

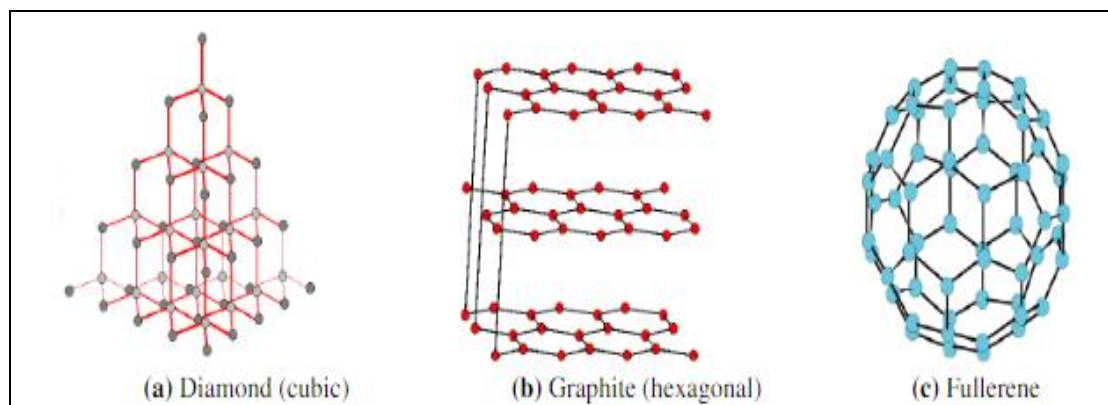


Figure 2. Formes cristallines du carbone [16].

En effet, la forme cristalline initialement obtenue peut évoluer en subissant des transitions solide-solide incluant des transformations polymorphiques, pseudopolymorphiques (formation d'hydrates ou de solvates) ou devenir amorphe[15] :

➤ **Un polymorphe :**

Est la phase cristalline solide d'un composé ayant la possibilité de s'arranger, au moins, sous deux réseaux cristallins différents .

➤ **Pseudopolymorphisme (Hydrates/Solvates) :**

Une molécule est dite présenter un pseudopolymorphisme si elle incorpore dans sa structure cristalline des molécules de solvants (solvates) ou d'eau (hydrates) en quantités séparées [13].

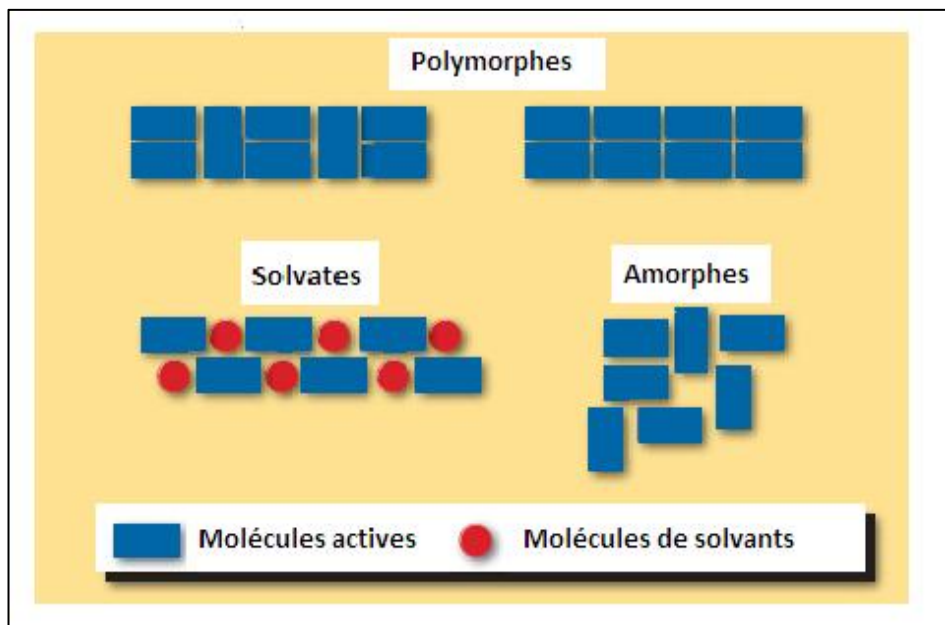


Figure 3. Différentes formes sous lesquelles une substance peut exister[17].

Un désolvate est obtenue lorsque les molécules de solvant sont ensuite retirées d'un solvate cristallin et que le réseau cristallin conserve la structure originale de la forme solvatée, avec des espaces vides là où se trouvaient les molécules de solvant . Les solvates et les désolvates peuvent également être polymorphes.

Lors du criblage de nouvelles formes solides, les solvates et les désolvates sont généralement détectés aux premières étapes du développement d'un médicament. Les processus de préparation de ces formes suivent souvent les méthodologies générales fondées sur des

techniques de cristallisation de base courantes qui sont bien connues de la personne versée dans l'art dans le domaine respectif . [18]

Le phénomène du **pseudopolymorphisme** dans la majorité des cas est réversible. En effet, Les pseudopolymorphes obtenus par un simple chauffage peuvent évoluer en fonction des conditions de température de séchage et récupérer leurs formes initiales [19].

➤ **Forme amorphe :**

Le terme «amorphe» a choisi par les scientifiques pour désigner une substance non cristallisée. Le différence clé entre solide amorphe et cristallin est que les solides cristallins ont ont un arrangement ordonnée de molécules à longue distance dans la structure,tandis que les solides amorphes manquent d'arrangement ordonné à longue portée [17].

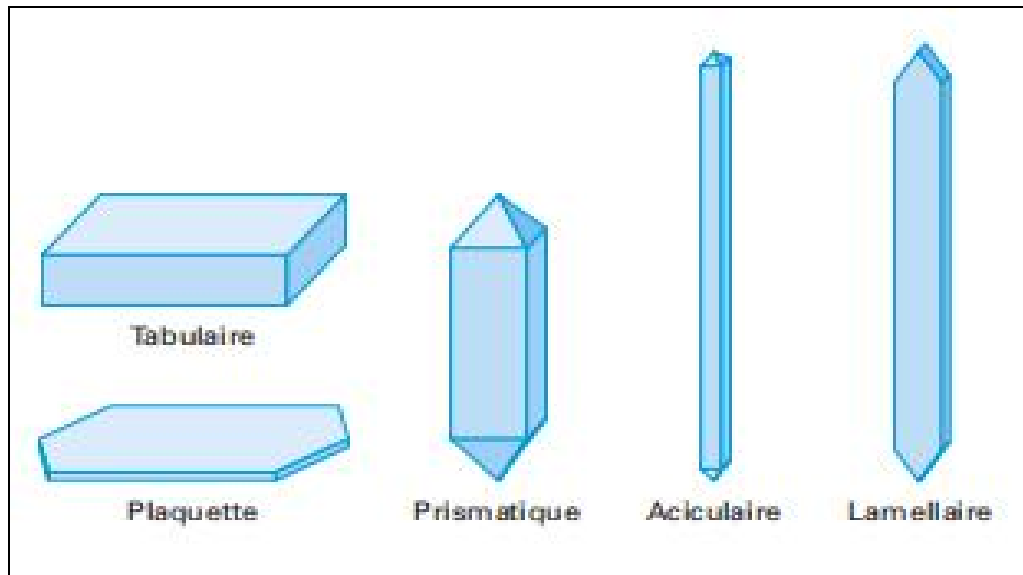
Lors des opérations de fabrication et/ou de stockage, les formes amorphes peuvent se transformer en formes cristallines stables ou métastables . Pour toutes ces raisons, ces formes amorphes ne sont généralement pas commercialisées à l'exception de certains ingrédients actifs, tel le cas de la Novobiocine (antibiotique bactériostatique), commercialisée sous sa forme amorphe, qui permet d'atteindre des concentrations plasmatiques adéquates [7].

Une étude récente a estimé que 80 à 90% des composés organiques sont capables d'exister sous différentes formes cristallines [20] .

II.2.2.Habitus ou faciès d'une particule solide :

Les termes « habitus » ou « faciès » désignent l'aspect extérieur des particules qui résulte de la croissance différenciée des différentes faces caractéristiques de la morphologie de base. Une même morphologie de base pourra présenter finalement des faciès différents suivants les conditions dans lesquelles s'opère la croissance cristalline (par exemple, présence d'impuretés apparentées bloquant la croissance de certaines faces cristallines)[21].

La figure (4) recense certains types d'habitats qu'il rencontre couramment .



II.2.3. Polymorphisme de conformation :

Le polymorphisme de conformation apparaît lorsque plusieurs conformations moléculaires peuvent être stabilisées à l'état solide .Ce qui entraîne des complications supplémentaires lors de la cristallisation. En revanche, il est possible qu'il existe un grand nombre de structures et que les polymorphes résultant diffèrent non seulement par la façon dont les molécules sont assemblées au sein de la maille cristalline mais aussi par leurs conformations moléculaires .

La cristallisation de telles molécules est plus difficile car en solution les molécules existent sous différents conformères d'énergie équivalentes. Et donc le système doit sélectionner les différents conformères qui peuvent cristalliser (Figure 5).[22]

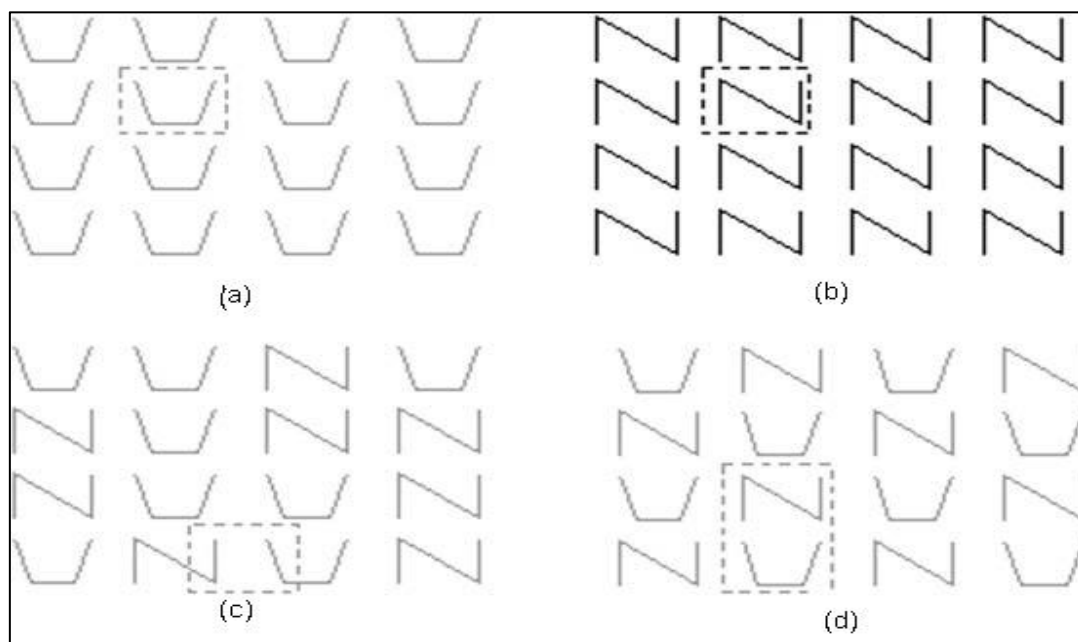


Figure 5. Les trois possibilités d'arrangement des différents conformères (cis et trans) dans un cristal [22].

Le rectangle en pointillé représente une maille cristalline potentielle.

Avec:

(a) et (b) Polymorphes de conformation.

(c) Isomorphisme de conformation.

(d) Synomorphisme de conformation.

II.3. Importance de la détection du polymorphisme :

Lorsqu'un composé donné possède plusieurs phases polymorphiques, une seule phase est stable, les autres phases sont dites métastables. Chaque phase polymorphique présentant des propriétés physico-chimiques différentes, le polymorphisme revêt alors une grande importance dans l'industrie pharmaceutique où chaque polymorphe est considéré comme un produit différent[23].

Donc il est crucial de cribler tous les polymorphes d'un principe actif avant le dépôt d'un brevet, et le passage à l'étape de production.

En effet, si un polymorphe plus stable apparaît au milieu du processus de production, cela peut entraîner une perte financière colossale pour la compagnie pharmaceutique, la mésaventure d'Abott concernant les polymorphes du Ritonavir en est un très bon exemple. La production industrielle de ce principe actif a dû être arrêtée suite à l'émergence inattendue d'une phase plus stable, il a alors été impossible de reproduire la phase initiale pour laquelle un brevet avait été déposé engendrant une perte estimée, par Abott, à 250 M\$[24].

II.4. Cadre réglementaire :

La FDA regroupe sous le terme générique «formes polymorphes» les formes amorphes et cristallines, les hydrates et les solvates. Elle précise que les formes polymorphes d'une substance active présentent des propriétés physiques et chimiques différentes incluant le point de fusion, la réactivité chimique, la solubilité apparente, la vitesse de dissolution, les propriétés optiques et mécaniques, la pression de vapeur et la densité.

Ces propriétés peuvent avoir un impact direct sur la fabrication de la substance active ou le médicament, mais aussi sur la stabilité, la dissolution et la biodisponibilité. Par conséquent, le polymorphisme peut affecter la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.[25] Selon le guide technique pour l'élaboration des monographies des Pharmacopées, les propriétés à l'état solide comprennent la cristallinité et le polymorphisme, ainsi que la taille des particules et la surface spécifique des solides. Ces propriétés, notamment le polymorphisme et le pseudo-polymorphisme (formation des solvates), peuvent affecter la biodisponibilité de la substance et la fabrication du médicament[26].

II.5. Facteurs provoquant le polymorphisme :

Lors du processus de fabrication, plusieurs paramètres peuvent contribuer à la survenance du polymorphisme. Dans le but de préparer des gélules ou des comprimés, le principe actif peut subir l'effet de différentes opérations mécaniques incluant : le broyage, le compactage et la

compression.

Toutes ces opérations mécaniques peuvent apporter de l'énergie au système concerné par :

- un échauffement pouvant conduire à la fusion de certaines entités du mélange .
- un changement de la structure cristalline en favorisant soit l'apparition d'une nouvelle forme cristalline soit l'amorphisation plus au moins complète du principe actif et/ou des excipients. Il est important de noter que même si le taux global de phases amorphes est faible et parfois indétectable. Ces phases se retrouvent souvent à la surface des particules .
- par la création de défauts cristallins qui sont des zones localisées des énergies élevées pouvant favoriser les processus de recristallisation en des phases plus stables.[19]

II.6. La cristallisation dans l'industrie pharmaceutique :

Dans l'industrie pharmaceutique, la cristallisation est une opération importante qui permet de préparer les formes cristallines des produits actifs . Au cours de cette opération, le produit obtenu peut être sous forme solvatée. C'est le cas de certains types de médicaments tels que les sulfamides, les stéroïdes, et les antibiotiques. Plusieurs substances actives sont commercialisées sous forme d'hydrate en raison de l'utilisation fréquente de l'eau dans les processus de cristallisation [27].

II.7. Impact polymorphe sur la biodisponibilité et la stabilité des médicaments peu solubles :

Parmi les différentes techniques utilisées pour améliorer la solubilité des médicaments peu solubles figurent les modifications physiques et chimiques du médicament et des méthodes telles que la réduction de la taille des particules, la dispersion solide, la formation de sel, l'utilisation de surfactant et la complexation [28] .

La sélection d'une méthode d'amélioration de la solubilité dépend :

- de la propriété du médicament.
- du site d'absorption .
- des caractéristiques de la forme posologique souhaitée .[29]

Cinétiquement, la solubilité des polymorphes métastables est plus élevée que celle d'un polymorphe plus stable, offrant, du moins en théorie, une solution aux problèmes de biodisponibilité[30].

un polymorphe peut offrir une légère amélioration de la solubilité par rapport au composé d'origine, cet avantage peut être compensé par le fait qu'il est également moins stable que l'original, et donc il peut n'y avoir aucun avantage à choisir ce polymorphe par rapport au composé d'origine [31].

En fait, les formes métastables et plus solubles ont tendance à se transformer en la forme plus stable . La présence de certains excipients spécifiques, ou de procédés chimiques et/ou technologiques particuliers peuvent accélérer le passage à l'état solide [32].

❖ Les pseudo-polymorphismes (solvates/hydrates) :

La solubilité et la vitesse de dissolution d'un médicament peuvent varier considérablement pour différents solvates, et en particulier les hydrates.

- Les hydrates peuvent avoir une vitesse de dissolution plus lente que la forme anhydre, peut-être parce qu'il y a moins de sites de la molécule de médicament disponibles pour interagir avec l'eau pendant la dissolution. L' exemple classique est la théophylline (bronchodilatateur) anhydratée, qui se dissout plus rapidement que sa forme hydratée .[33]
- Dans d'autres cas, la forme hydratée présente une vitesse de dissolution plus rapide que sa forme anhydre : par exemple, le dihydrate d'érythromycine (antibiotique antibactérien) s'est avéré présenter une vitesse de dissolution beaucoup plus rapide que celle des formes monohydratée et anhydre [34].
- Le glibenclamide (antidiabétique) a été isolé sous forme de solvates de pentanol et de toluène, et ces solvates ont montré une solubilité et un taux de dissolution plus élevés que les deux polymorphes non solvatés [35] .

La stabilité physique des hydrates et des formes anhydres dépend fortement de l'humidité relative et/ou de la température de l'environnement , les transitions d'une forme à l'autre qui se

produisent à la suite des variations des conditions de stockage et/ou des traitements technologiques .

En particulier, des transitions anhydre vers hydrate peuvent se produire lors de la dissolution à l'interface médicament/milieu et peuvent affecter la vitesse de dissolution et peut-être la biodisponibilité.[36]

II.8. Polymorphisme / cinétique de dissolution et biodisponibilité :

C'est un aspect fondamental lié à tous les médicaments absorbés par voie orale tels que les comprimés, les gélules et les suspensions. , dans la plupart du temps, Le principe actif (PA) sous forme cristalline, est mélangé avec des excipients, eux aussi la se présentant sous forme de poudres plus ou moins cristallines. Généralement, Le mélange résultant est soumis à des opérations de granulation aqueuse, de séchage et de compression c'est-à-dire autant de conditions mettant en jeu des températures, de la pression et de l'eau. Il existe plein de raison d'influer sur la nature cristalline des entités présentes dans la formulation[37].

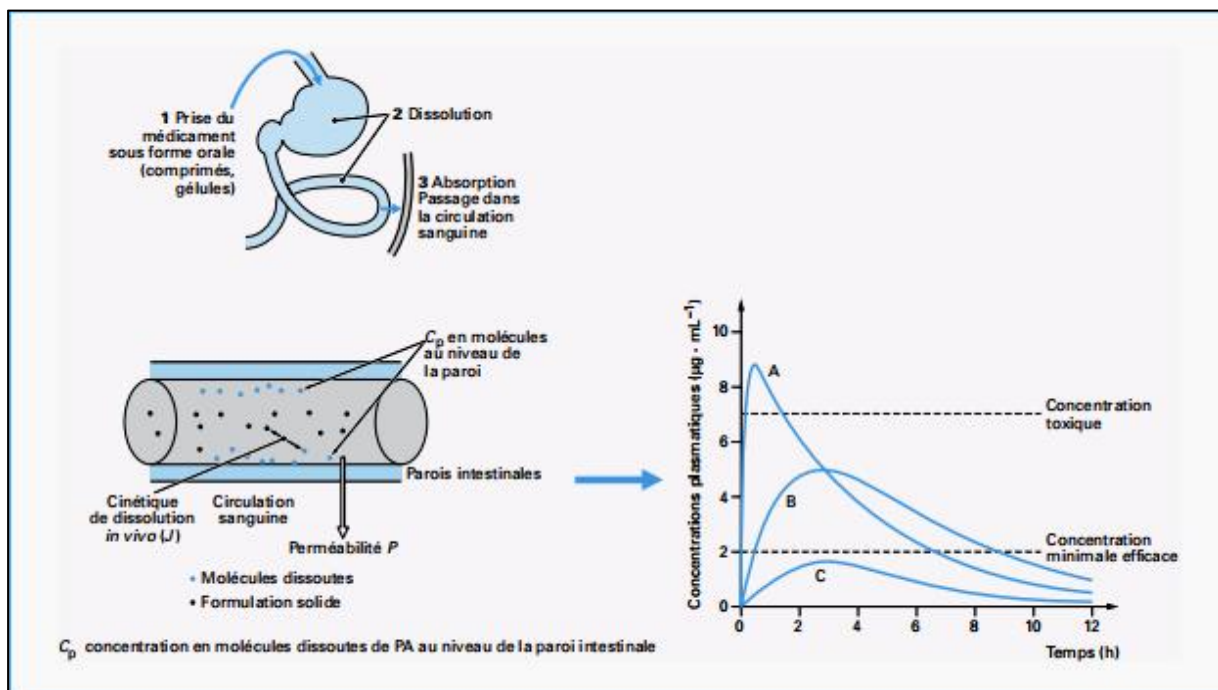


Figure 6. Description schématique d'opération de dissolution et d'absorption d'une forme orale dans le tractus GI (Schéma de gauche). Conséquences en termes de concentration plasmatique (Courbe de droite).[38]

La figure 6 résume le processus in vivo de dissolution et d'absorption d'un PA à partir d'une forme orale solide (comprimés, gélule,...) le long du tractus gastro-intestinal (GI) et de son passage dans le flux sanguin. Hormis le cas d'actions locales, il est bien **nécessaire que le PA pénètre dans la circulation sanguine pour être transporté vers ses sites d'action.** Une fois absorbé par la bouche, le comprimé par exemple, atteindra dans l'estomac (son contenu peut être simulé à partir de solutions d'acide chlorhydrique $\text{pH}=12-4.0$) où il va se désagréger en petites particules contenant le PA cristallisé.

Le PA va progressivement se dissoudre à partir de ces agrégats d'abord dans l'estomac puis tout le long de l'intestin (dont leur contenu peut être simulé par un liquide aqueux de pH allant de 4.0 à 6.5). La remarque essentielle est que seules les molécules de PA à l'état dissous dans le système GI pourront diffuser à travers les parois bi-lipidiques séparant le tractus GI des vaisseaux sanguins.

Plus la concentration en molécule dissoute du côté de la paroi du système GI est élevée, plus de molécules ont de chances de diffuser et donc d'arriver dans la circulation sanguine

La concentration plasmatique C_p est fonction :

— de la concentration au niveau des parois, est elle-même dépendante de la cinétique de dissolution in vivo (J) de la molécule en dehors de sa formulation .

— de la perméabilité intrinsèque (P) de la molécule en tant que telle à travers la paroi bi-lipidique.

En particulier pour les molécules peu solubles dans le milieu aqueux, on peut avoir les trois états représentées sur la partie droite de la figure précédente (Figure 6):

— Le cas A, correspond à une cinétique de dissolution trop rapide menant à des C_p dépassant le seuil de toxicité.

— Le cas C, correspond au contraire à une cinétique trop lente conduisant à une valeur de C_p trop faible pour permettre au médicament d'être efficace.

Il est donc indispensable de connaître précisément les facteurs susceptibles de moduler la cinétique de dissolution in vivo. Ils sont pour le moins au nombre de deux :

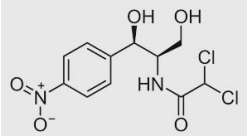
— La cinétique intrinsèque de dissolution in vitro de la forme cristalline sélectionnée pour le PA.

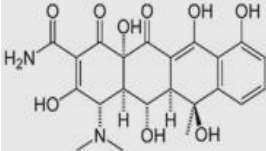
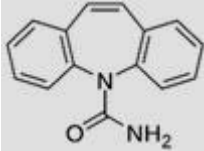
— La forme externe ou habitus des particules de PA, ainsi qu'à leur distribution granulométrique. Ce dernier aspect joue un rôle au moins aussi important que le précédent au niveau de la cinétique de dissolution sans oublier son importance sur l'aptitude à la fabrication industrielle (par exemple: coulabilité dans les trémies d'alimentation).[37,38]

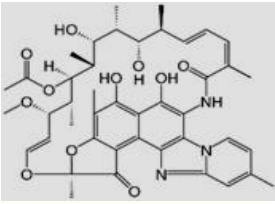
II.9. Effet du polymorphisme sur la qualité du médicament :

plusieurs exemples de médicaments peu solubles pour lesquels les problèmes de polymorphisme se sont avérés importants. Un résumé est donné dans le tableau 2.[10]

Tableau 2 : Résumé du polymorphisme de plusieurs médicaments .

Substance médicamenteuse	Aspect du polymorphisme	Problèmes de biodisponibilité
Palmitate de chloramphénicol 	Le palmitate de chloramphénicol est une prodrogue du chloramphénicol aux propriétés antibiotiques . Le palmitate de chloramphénicol existe sous trois formes polymorphes : (A, B, C), la forme stable A (modification biologiquement inactive), la forme métastable B (modification active) et la forme instable C .	La forme B (β) se dissout plus rapidement que la forme A (α) et a une solubilité beaucoup plus élevée . De faibles taux sériques pour le polymorphe A stable ont été observés.

	<p>Les trois formes cristallines étaient également appelées α, β et γ.</p>	
<p>Oxytétracycline</p> 	<p>L'oxytétracycline est un antibiotique à large spectre. Il existe sous deux polymorphes différents .</p>	<p>L'oxytétracycline a montré des différences dans les taux sanguins des patients ou des différences dans la dissolution in vitro des comprimés en raison de différences dans les formes polymorphes.</p>
<p>Carbamazépine</p> 	<p>La carbamazépine est utilisée dans le traitement de l'épilepsie et de la névralgie du trijumeau. Différentes formes polymorphes ont été décrites . Quatre polymorphes anhydres ont été caractérisés : I, II, III et IV, respectivement identifiés comme triclinique, trigonal, monoclinique et monoclinique .</p>	<p>Bien que différentes études aient démontré une pharmacocinétique similaire chez l'homme des formes anhydre et dihydratée de la carbamazépine et aucune différence de biodisponibilité entre un produit générique à base de carbamazépine et un produit innovant , plusieurs échecs cliniques ont été rapportés concernant la carbamazépine , en particulier avec les comprimés génériques de carbamazépine . Plus récemment, il est confirmé que la vitesse de dissolution initiale de la carbamazépine est de l'ordre de forme III > forme I > dihydrate, tandis que l'ordre des valeurs d'ASC est forme I > forme III > dihydrate. Cet écart peut être</p>

		attribué à la transformation rapide de la forme III en dihydrate dans les liquides gastro-intestinal.
<p>Rifaximine</p> 	<p>La rifaximine est un dérivé synthétique de la rifamycine, avec une très faible absorption gastro-intestinale, mais affichant toujours un large spectre d'activité antibactérienne .</p> <p>La rifaximine présente un polymorphisme cristallin (polymorphes α, β, γ, δ, ϵ) . Le polymorphe α est la forme la plus thermodynamiquement stable et la plus commerciale.</p>	<p>Des études <i>in vitro</i> montrent différents taux de dissolution et de solubilité pour ces polymorphes, et des études <i>in vivo</i> chez le chien ont révélé différents schémas pharmacocinétiques, les polymorphes δ et γ affichant la biodisponibilité systémique la plus élevée .</p> <p>La plupart des paramètres PK étaient significativement plus élevés après l'administration de rifaximine générique, en raison de la présence à la fois de rifaximine-α et de formes amorphes.</p>

II.10. Le contrôle du polymorphisme :

Pour l'approbation d'un nouveau médicament, la directive sur les substances médicamenteuses de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis souligne l'importance de contrôler la forme cristalline d'une substance médicamenteuse au cours des différentes étapes de développement du produit.[10]

Le guide Q6A de la Conférence Internationale on Harmonization (ICH) propose des arbres décisionnels pour aider à contrôler le polymorphisme dans la substance médicamenteuse ainsi que dans le produit fini. (Figure 7 et 8) .[39]

➤ Dans la substance médicamenteuse : (principe actif)

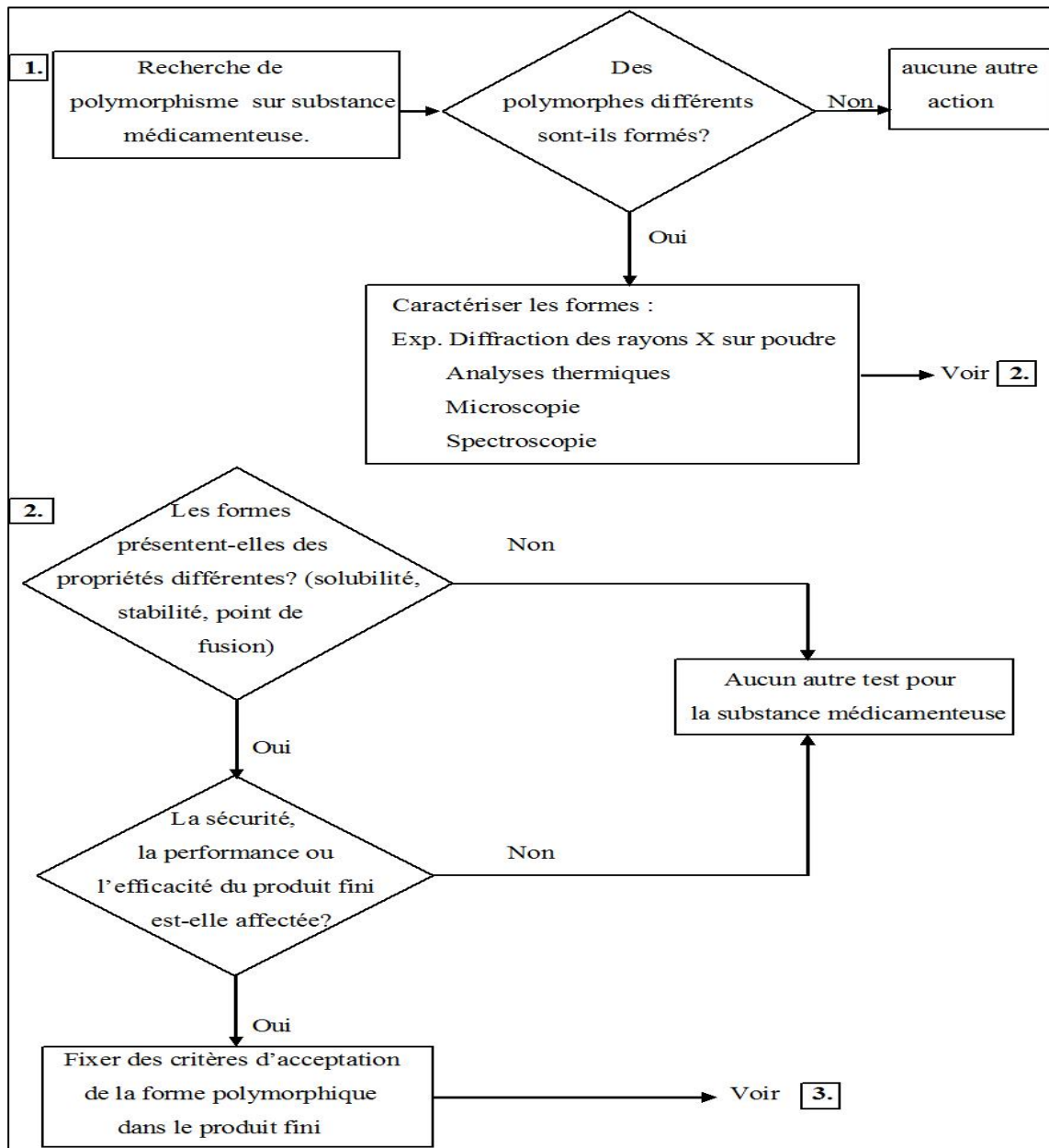


Figure 7. Arbre décisionnel étudiant la nécessité de fixer des critères d'acceptation pour le polymorphisme dans la substance médicamenteuse[39] .

➤ Dans le produit fini :

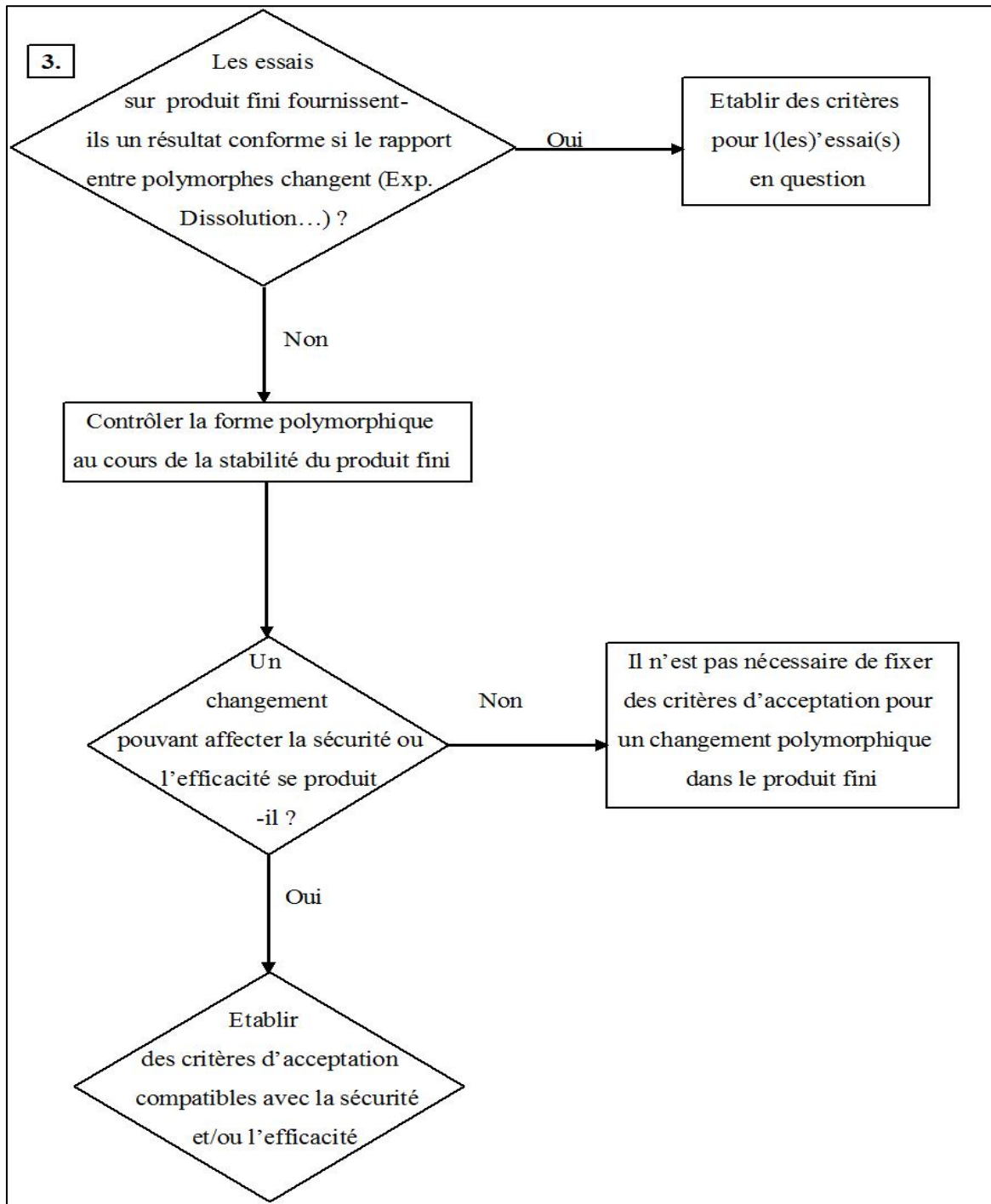


Figure 9 : Arbre décisionnel étudiant la nécessité de fixer des critères d'acceptation pour le polymorphisme dans le produit fini[39].

CHAPITRE III :

LES TECHNIQUES ANALYTIQUES POUR LA CARACTERISATION DES POLYMORPHES

CHAPITRE III : LES TECHNIQUES ANALYTIQUES POUR LA CARACTERISATION DES POLYMORPHES.

III. Techniques de caractérisation des polymorphes :

Étant donné que les polymorphes diffèrent par leurs structures cristallines, et que les propriétés physiques ou chimiques diffèrent d'une forme à l'autre, toute technique mesurant les propriétés des solides peut en principe être suffisante pour leur détection et leur caractérisation .

Cependant parmi tous les outils disponibles, la diffraction des rayons X, la microscopie , les analyses thermiques, et la spectrométrie sont clairement les méthodes les plus appropriées pour étudier les polymorphes et les solvates.

III.1. La cristallographie : Étude de l'arrangement cristallin

La cristallographie aux rayons X est la méthode de référence, dans la mesure où son application aux mono-cristaux permet d'obtenir la structure cristalline, ainsi que la preuve absolue de la structure tridimensionnelle de la molécule à l'état solide (telle que le Paracétamol).

L'autre méthode est la diffraction des rayons X sur poudre (DRXP) qui permet d'obtenir une « empreinte digitale » de la forme cristalline comme le flurbiprofène . [37]

III.1.1. Diffraction aux rayons X sur un monocristal:

L'arrangement tridimensionnel des atomes dans une structure cristalline est capable de diffuser une lumière dont la longueur d'onde est du même ordre de grandeur que la longueur périodique du réseau moléculaire. Cette période est de l'ordre de 10^{-10} m et correspond à la longueur d'onde des rayons X.

Toutes des techniques de diffraction des rayons X sont basées sur la loi de Bragg qui décrit la diffraction d'un rayon X monochromatique incident à la surface d'un plan composée d'atomes voir (Figure 9)[22] :

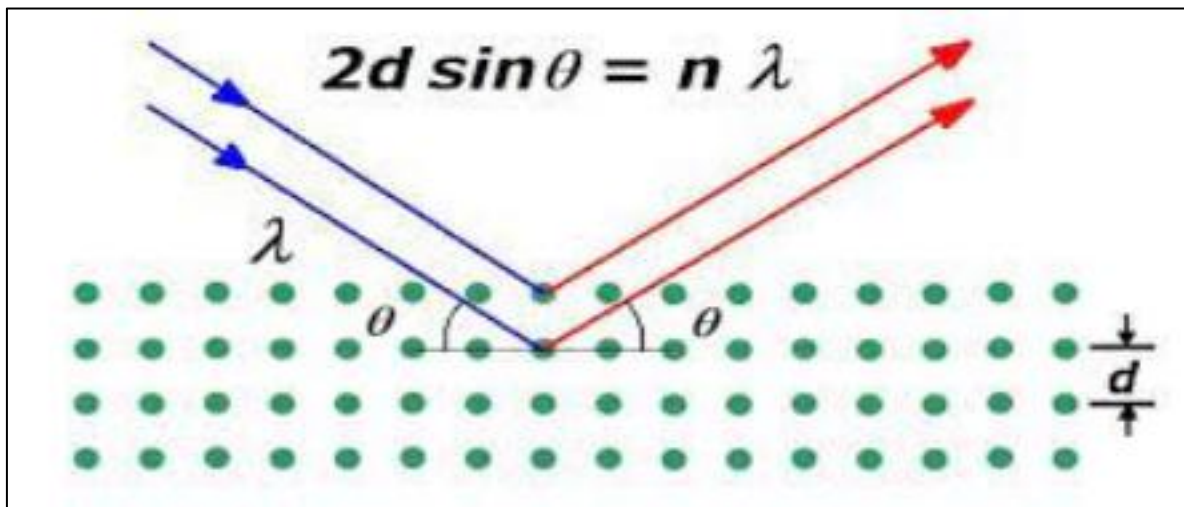


Figure 9. Réflexion des rayons X incident à la surface plane réticulaire espacés d'une distance d [40].

Loi de Bragg : $n\lambda = 2d \sin(\theta)$

Avec :

n : Ordre du réseau de diffraction,

λ : Longueur d'onde du faisceau incident,

d : Distance entre les plans cristallins,

θ : Angle du faisceau de diffraction.

La détermination expérimentale des angles de réflexion et de diffraction permet de calculer les paramètres de maille du réseau cristallin, et les intensités associées permettent de déterminer la structure atomique du cristal. Ainsi la cristallographie aux rayons X sur un cristal isolé donne accès à des informations très précises sur la structure du cristal :

- Densité,
- Paramètres de la maille unitaire,
- Désordre cristallin,
- Conformation moléculaire,
- Empilement moléculaire,
- Réseau des liaisons hydrogène.

Chapitre III: Les techniques analytiques pour la caractérisation des polymorphes

Dans la littérature on peut trouver de nombreux exemples d'utilisation des rayons X pour caractériser non seulement les différentes structures cristallines mais aussi pour déterminer les origines de ces différences : liaisons hydrogène , arrangement de différents conformères , nitrofurantoïne, conformation moléculaire, faible différence de conformation pour le spironlactone .[22,40;41.]

Cependant, bien que cette méthode soit la plus précise, la nécessité d'obtenir un échantillon de très bonne qualité «cristal parfait» limite son champs d'applications aux cristaux isolés de haute pureté (monocristaux). Pour cette raison, la plupart du temps, à des techniques alternatives pour caractériser des solides qui ne sont pas parfaitement cristallins ou purs (Powder XRD, RMN, Spectroscopie ...).[22,40,41,42]

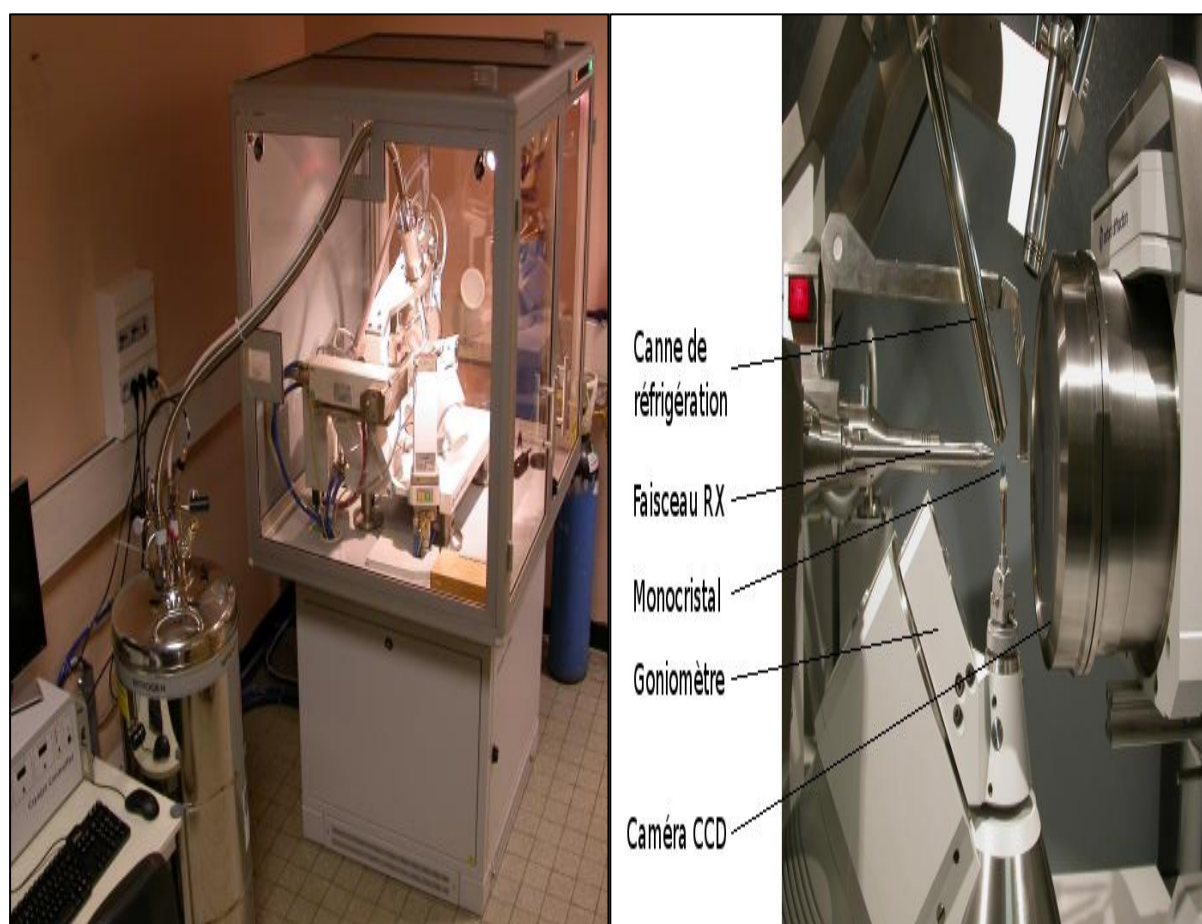


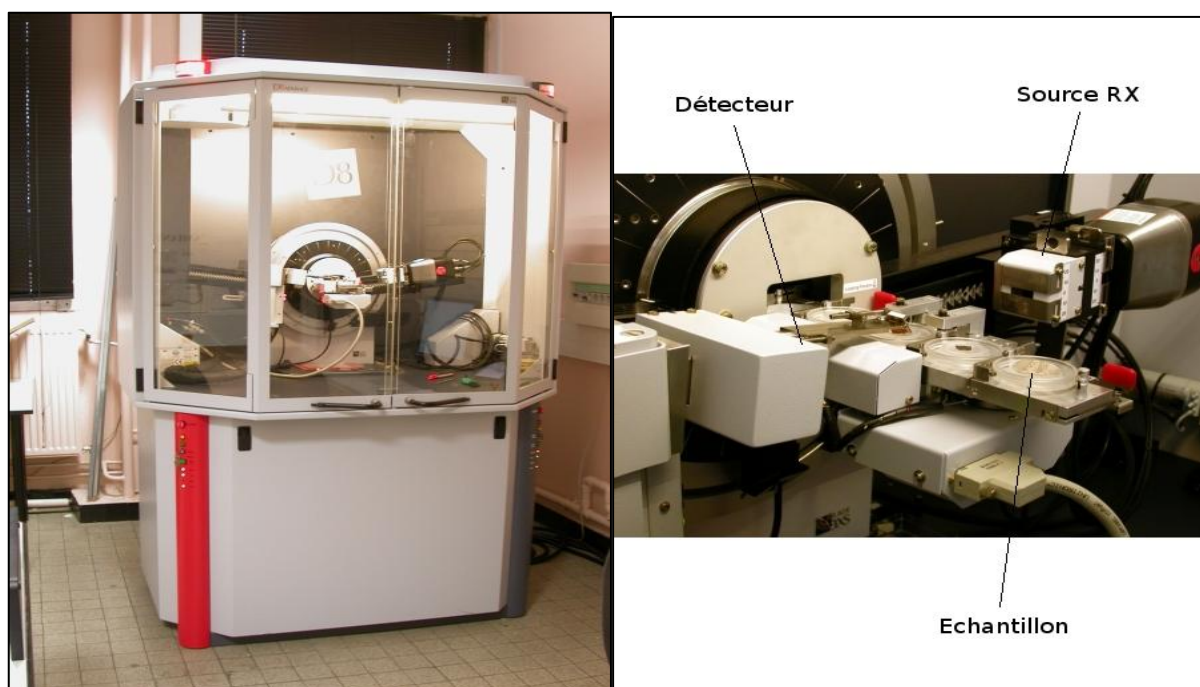
Figure 10. Diffractomètre sur monocristal [40].

III.1.2. Rayons X sur des poudres (Powder X.R.D):

La diffraction aux rayons X sur des poudres, c'est la technique prédominante pour étudier des structures polycristallines : elle est utilisée comme méthode systématique pour caractérisation des polymorphes et solvates.

Les rayons X sur poudres sont parfois utilisés pour identifier le degré de cristallinité d'un échantillon. En effet, si les clichés à 100% et 0% de cristallinité d'un solide peuvent être déterminés, alors l'intégration de l'intensité des pics peut être utilisée pour déduire le pourcentage de cristallinité de l'échantillon. Ces méthodes ont été utilisées pour mesurer le degré de cristallinité de la digoxine et du gluceptate de calcium.

En outre, l'utilisation d'une source de rayons X plus brillante et plus intense, telle que le rayonnement synchrotron, permet d'obtenir des clichés RX plus fins et donc une connaissance plus précise de la structure de l'échantillon. Cependant, cette technique est peu utile car elle est très onéreuse et complexe à mettre en œuvre.[22,43]



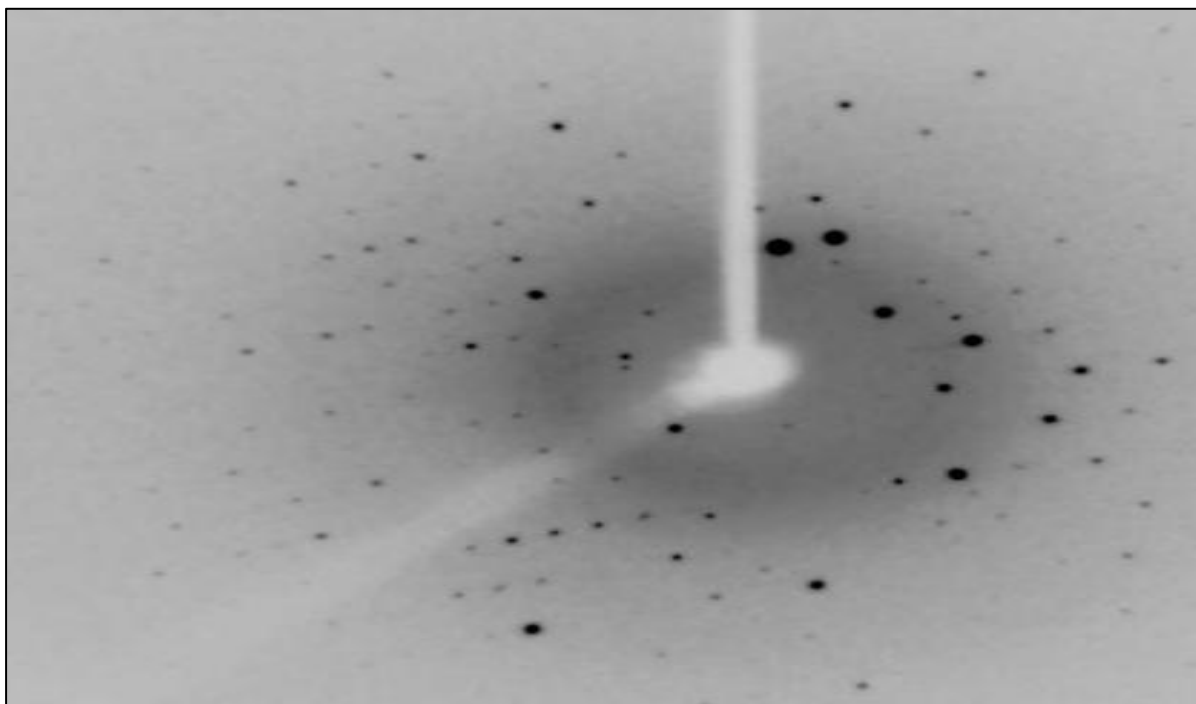


Figure 12. Image obtenue en exposant d'un monocristal à un faisceau de rayons X[40] .

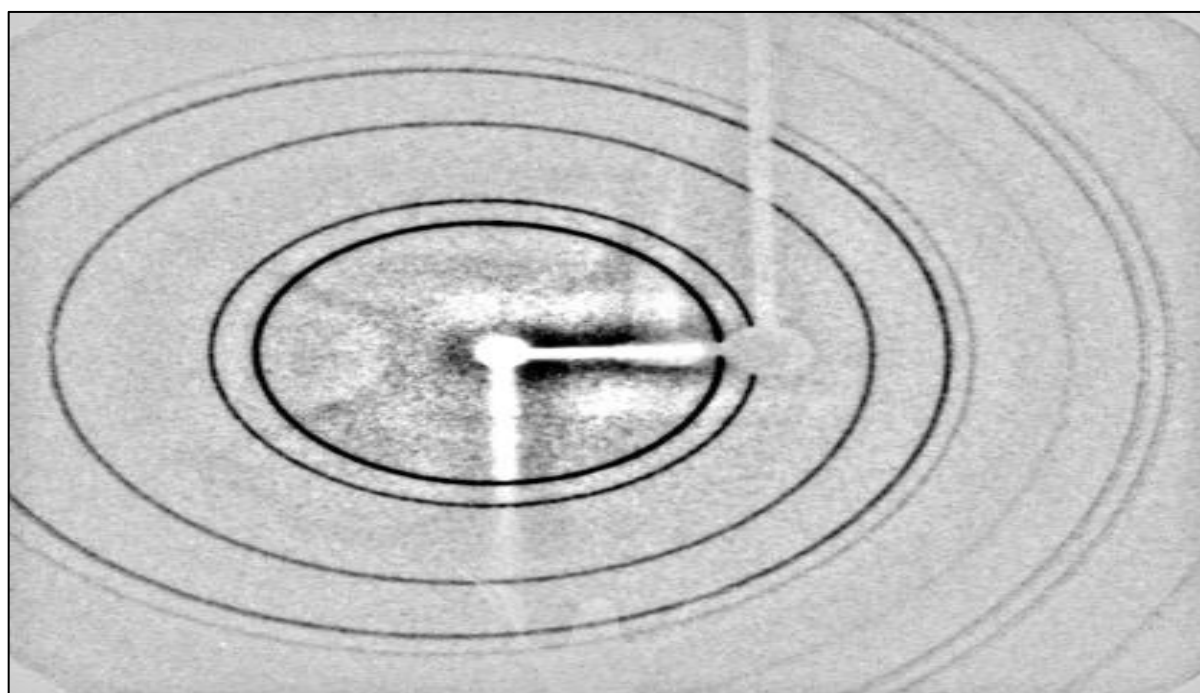


Figure 13. Image obtenue en exposant d'une poudre cristalline à un faisceau de rayons X[40] .

III.2. Spectroscopie : Étude de l'arrangement moléculaire

La spectroscopie est l'analyse des rayonnements émis, absorbés ou diffusés par les molécules. En complément des méthodes de diffraction aux rayons X, sensibles aux interactions à «longues échelles» ([paramètres de mailles unitaires](#)), la spectroscopie est sensible aux interactions «courtes échelles» ([l'effet de la maille unitaire sur les liaisons](#)) dans les solides moléculaires[22,44].

III.2.1. Spectroscopie Infra-Rouge et Raman :

Ces spectroscopies sont basées sur l'interaction d'ondes électromagnétiques, dont les longueurs d'onde λ sont comprises entre $0,5 \mu\text{m}$ et $100 \mu\text{m}$, avec les électrons de liaison interatomiques des molécules. Ces liaisons sont le siège de vibrations caractérisées par des fréquences très précises, dites fréquences propres de la molécule.

Lorsque les fréquences de vibrations du rayonnement électromagnétique correspondent aux fréquences propres de vibration de la molécule, il y a une absorption d'énergie du rayonnement par la molécule.[47;48]

La spectroscopie infrarouge (IR) basée sur l'existence de moments dipolaires à l'intérieur de la molécule, tandis que la spectroscopie Raman repose sur la polarisabilité et la variabilité des liaisons pendant la vibration. Ces techniques sont également utilisées pour la caractérisation des formes polymorphes.[47]

Il faut aussi savoir que les spectromètres IR et Raman d'aujourd'hui sont fondés sur l'utilisation de la transformée de Fourier. Si les spectres obtenus sont suffisamment différents d'une forme cristalline à l'autre, il est possible de développer des méthodes de dosage quantitatif, notamment en utilisant la possibilité de dérivation des spectres afin d'augmenter la sélectivité.[45,46]

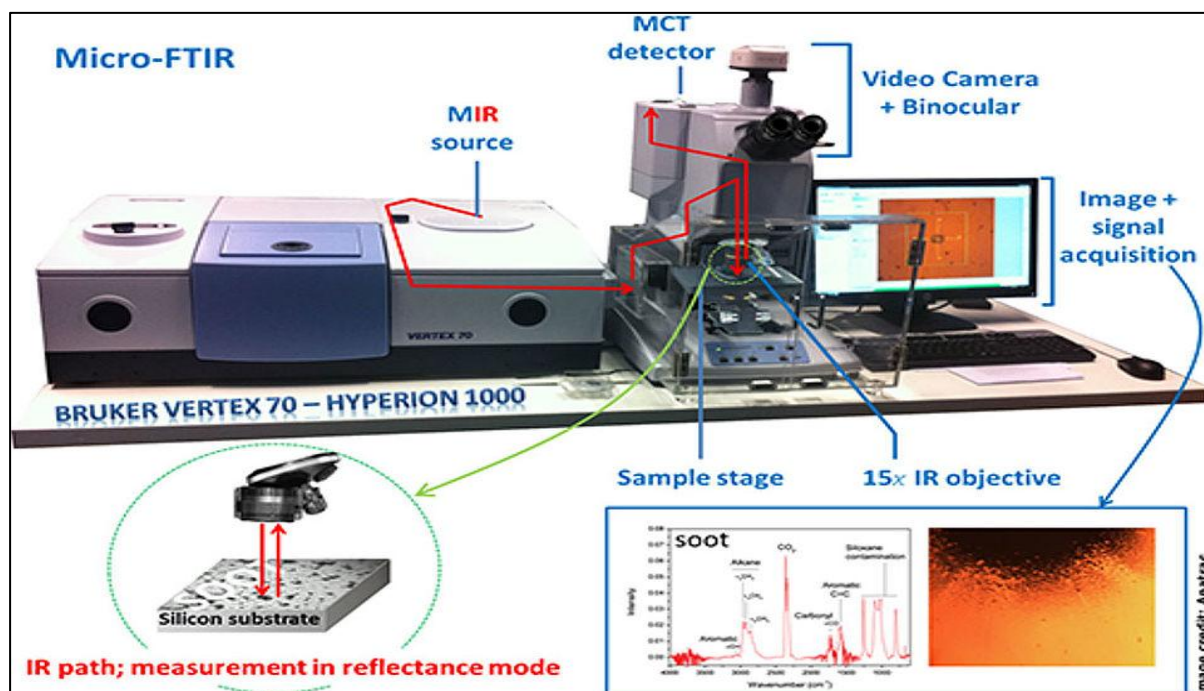


Figure 14. Spectromètre Raman et IR [46].

La figure suivante montre les spectres IR des formes I, II et III du flurbiprofen (matière première).

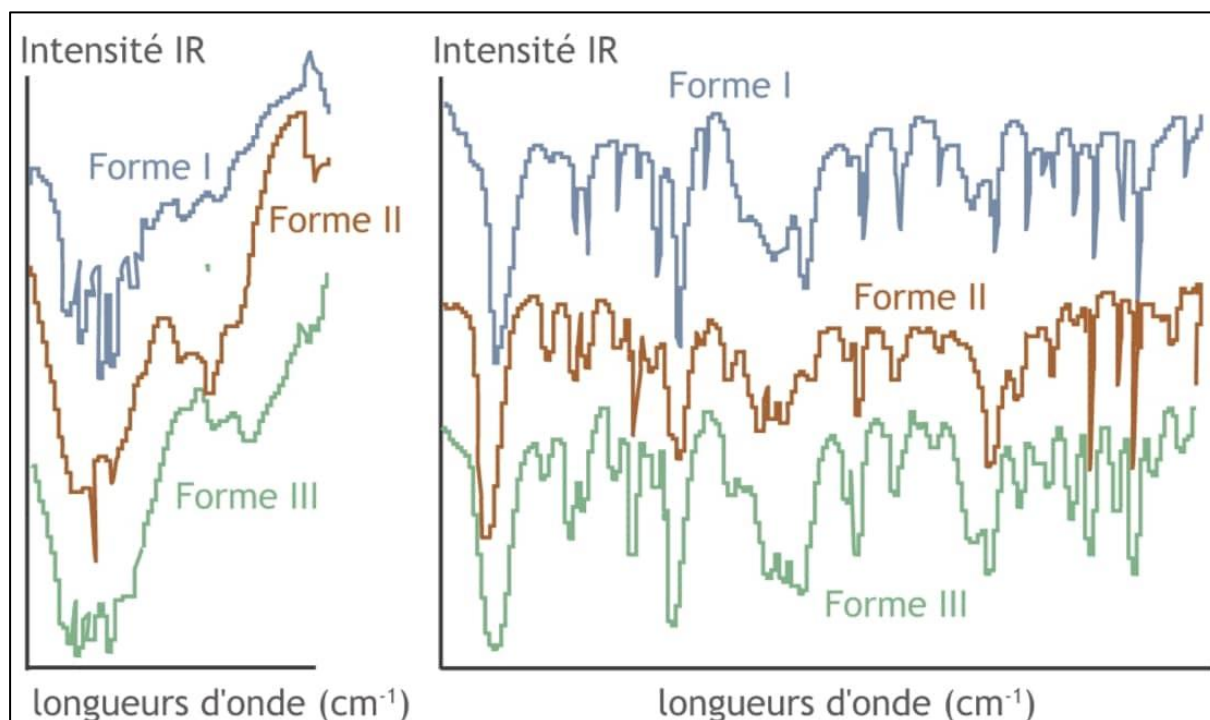


Figure 15. Spectres IR des formes I, II et III du flurbiprofen[37].

Tandis que celle-ci donne les spectres Raman des formes I et II du flurbiprofen (matière première) :

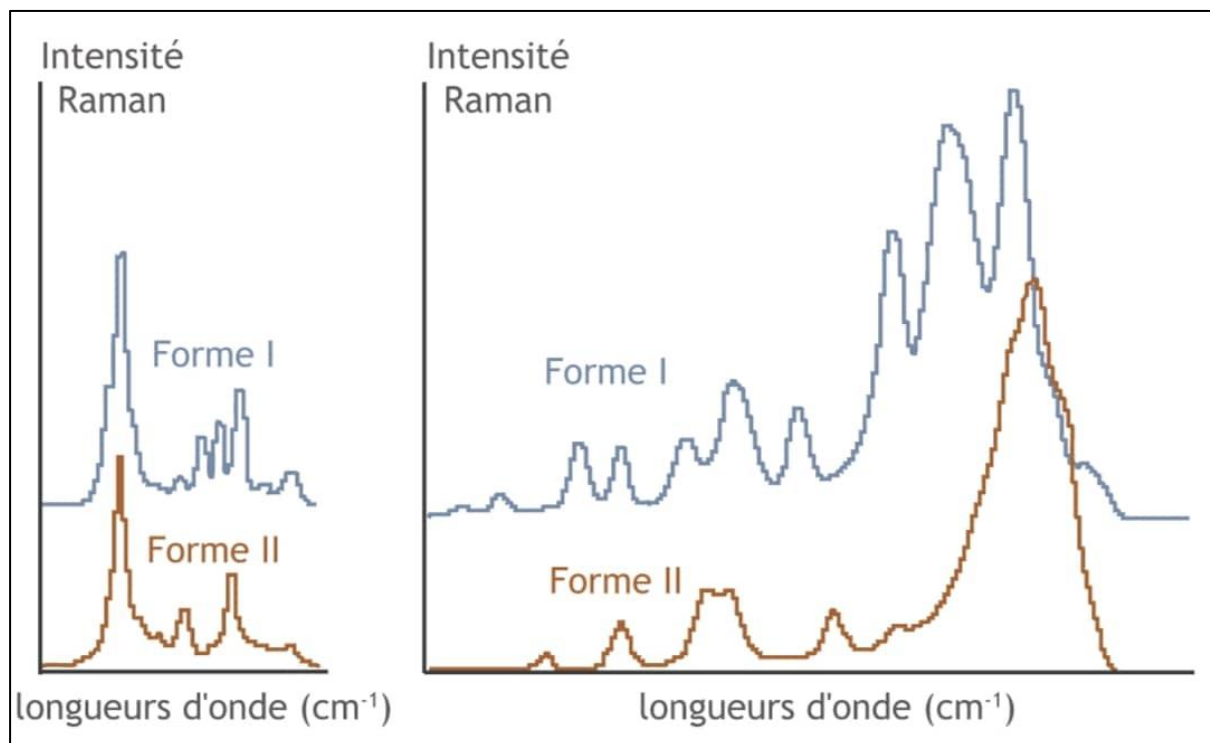


Figure 16. Spectres Raman des formes I et II du flurbiprofen[37].

On voit à quel point les spectres sont différents dans ce cas,. Cela permet d'expliquer que les caractéristiques physico-chimiques de deux formes polymorphes (répartition spatiale différente des molécules à l'état solide) d'une même entité peuvent être différentes, avec l'impact potentiel sur leur aptitude à la fabrication de produits pharmaceutiques solides (comprimés, gélules, suspension...)[37].

Les bandes de diffusion de Raman sont souvent très fines, cette technique offre donc une meilleure définition spectrale que celle obtenue avec la spectroscopie Infra-Rouge (peu de chevauchement entre les bandes d'absorption).

De par sa capacité à mesurer des vibrations à basse fréquences, la spectroscopie Raman donne également accès aux modes de vibrations du réseau cristallin. De tels travaux ont été menés sur les diverses formes de l'ampicilline et de la griseofulvine, et des informations précieuses ont été obtenues quant à la nature des formes solvatées[22.44].

Autres techniques spectroscopiques : La spectroscopie proche infrarouge, et la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire à l'état solide sont également des techniques utilisées pour la caractérisation des formes polymorphes.

Dans tous les cas, les spectres obtenus pour les différentes formes présenteront des différences assez importantes[45].

III.2.2 Spectroscopie RMN à l'état solide :

C'est une technique de plus en plus utilisée pour la caractérisation des solides d'intérêt pharmaceutique. Elle se situe à mi-chemin entre la spectroscopie IR et la diffraction de rayons X. Tandis que la spectroscopie IR met en évidence des différences d'environnement moléculaire entre polymorphes et que la diffraction de rayons X donne des informations sur les différences de structure cristalline, la RMNS fournit des informations sur l'environnement de chaque atome dans la maille cristalline.

Les polymorphes se distinguent par leur structure cristalline et éventuellement par leur conformation moléculaire, (l'environnement d'au moins un atome est varié d'une forme à l'autre), ainsi ces différences peuvent être détectées à l'état solide par RMN.

L'utilisation de cette technique pour caractériser les solides d'intérêt pharmaceutique présente plusieurs avantages. D'une part, le signal n'est pas affecté par la granulométrie de l'échantillon, et d'autre part, son intensité est directement proportionnelle au nombre de noyaux (atomes C ou H) dont il est composé.

Par conséquent, la présence d'un mélange de polymorphes peut être détectée (superposition des différents spectres) et un dosage quantitatif peut être réalisé. Cependant, lors de la mesure, l'échantillon peut être soumis à des contraintes mécaniques importantes qui peuvent conduire à un échauffement local de la poudre, suffisant pour provoquer des transitions de phases.[40,49;50]

III.3. Microscopie : Étude du faciès :

La microscopie est un outil très important pour la caractérisation des polymorphes, un cristal est un polyèdre solide délimité par des faces planes, définies par leur indices de Miller, l'empilement des mailles élémentaires suivant les trois directions de l'espace donne la morphologie du cristal. Les microscopies photonique et électronique respectivement ont un très large champ d'application dans la caractérisation des polymorphes et des solvates.

Bien que le grossissement du microscope optique soit relativement faible, son utilisation est simple et rapide à mettre en œuvre. L'utilisation de lumières polarisées augmente considérablement le champ d'application de cette technique.[50,51;52]

Le chimiste américain McCrone (qui était considéré comme un expert de premier plan en [microscopie](#)) a mené de nombreuses études grâce à l'utilisation de la microscopie sur des cristaux . Il conclut que la microscopie électronique donne des informations précises sur la topographie et la forme des cristaux, tandis que la microscopie photonique (couplée avec des lumières polarisées) donne des informations sur les propriétés optiques des cristaux [53].

III.3.1 Microscopie Photonique :

La microscopie photonique définit les propriétés optiques (biréfringence, indices de réfraction, dispersion des couleurs ...) et les propriétés morphologiques des particules. Cette technique est basée sur l'observation au microscope du comportement des cristaux lors du refroidissement ou du réchauffement de quelques grammes d'échantillons. À partir de cette technique, il est possible de déterminer entièrement le diagramme de phase des cristaux[54].

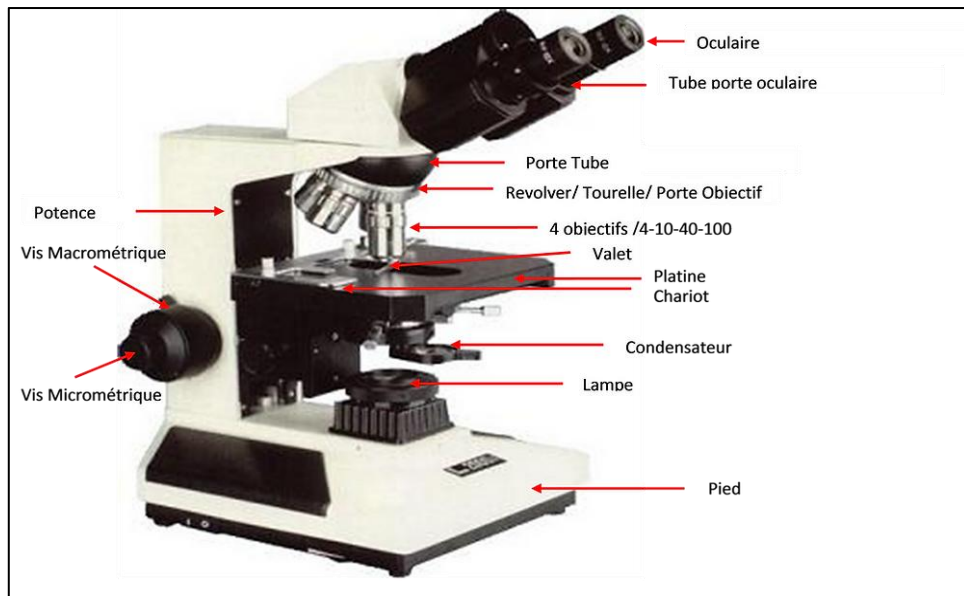


Figure 17. Microscope photonique[55] .

III.3.2 Microscopie Électronique :

La microscopie électronique permet des résolutions plus importantes que le microscope optique. C'est une technique de plus en plus utilisée pour les études de faciès. L'inconvénient principal de cette technique est que l'échantillon doit être placé dans une enceinte et bombardé d'un faisceau d'électrons ; ces conditions peuvent influencer la structure de certains matériaux [22,50].



Figure 18. Microscope électronique[56] .

III.4. Analyses Thermiques : Étude des transitions

L'analyse thermique regroupe un ensemble de techniques analytiques, qui permet de mesurer une propriété physique (perte de masse, propriétés dimensionnelles, flux de chaleur, conductivité thermique...) en fonction de la température et du temps. L'échantillon est soit chauffé, soit refroidi, soit maintenu à une température constante lorsque ses propriétés thermophysiques sont étudiées. L'analyse thermique peut être employée pour caractériser les propriétés et les composants suivants [57] :

- Pureté,
- Polymorphisme et métastabilité,
- Diagrammes de phases,
- Cinétique,
- Dosage des hydrates,
- Influence des additifs,
- Étude de l'état amorphe,
- Dénaturation des protéines...

Les deux techniques les plus employées pour la caractérisation des solides en milieu pharmaceutique sont la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et la Thermogravimétrie (TG). La DSC mesure la réponse de l'échantillon en terme de flux de chaleur, tandis que la thermogravimétrie mesure la perte de masse en fonction de la température et du temps.

Le couplage entre DSC et TG est particulièrement important. La DSC donne des informations sur un changement de flux thermique (du par exemple, à un changement de capacité calorifique) et des enthalpies de transitions. En plus, la TG donne la perte de masse associée à la disparition d'un composé volatil (solvants par exemple) ainsi que le changement de masse attribué aux transitions.[58,59]

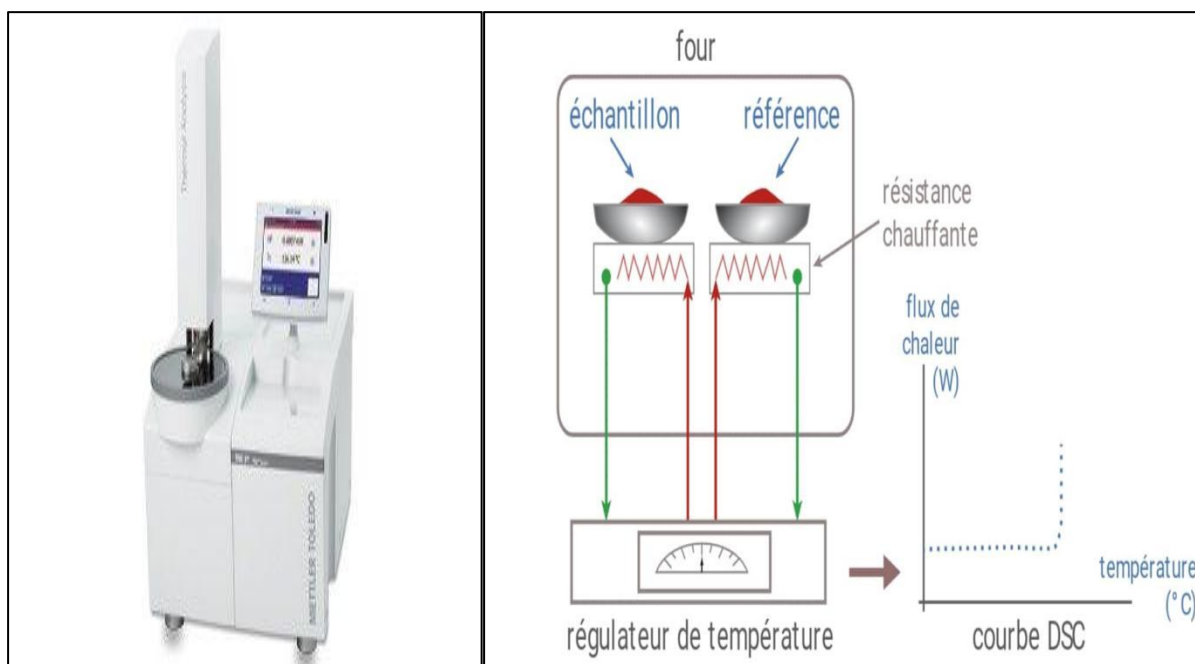


Figure 19. La calorimétrie différentielle a balayage (DSC)[59,60] .

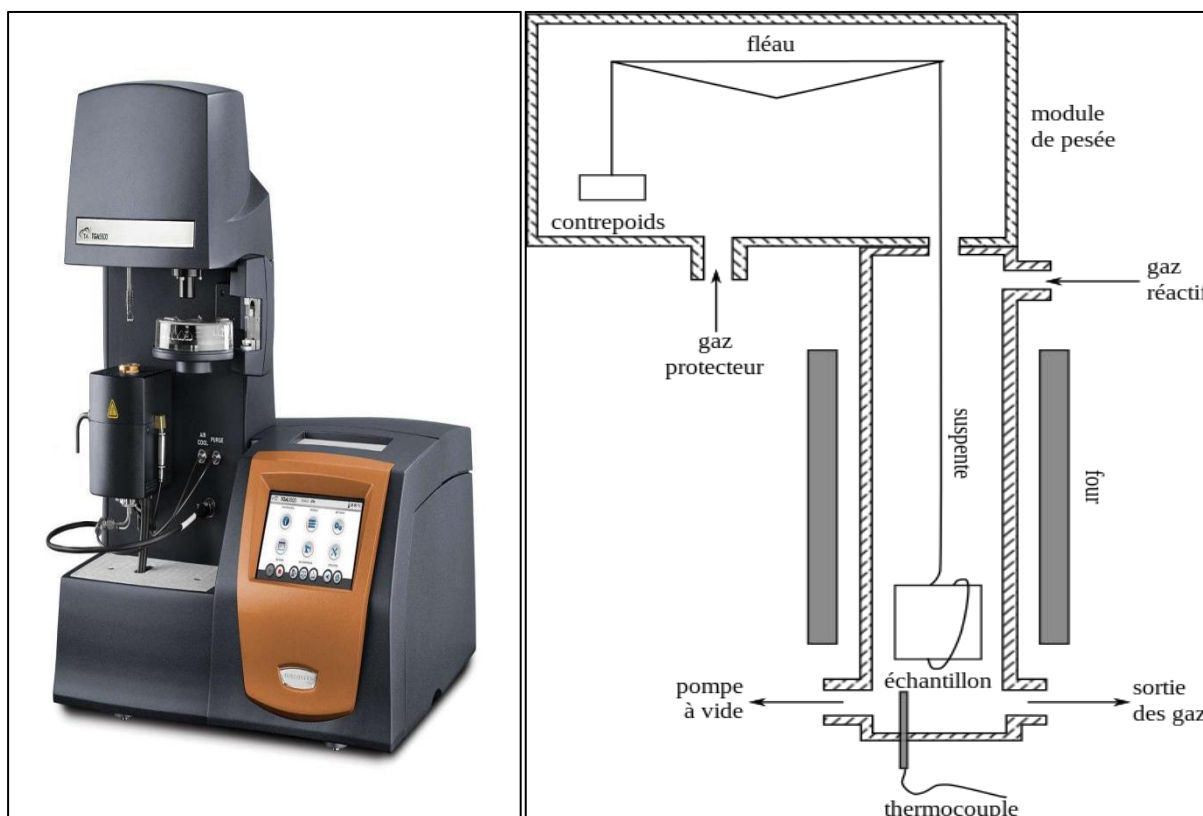


Figure 20. Thermogravimétrie (TG) [61].

CHAPIRE IV :
LE POLYMORPHISME DU
PARACETAMOL

CHAPIRE IV : LE POLYMORPHISME DU PARACETAMOL

IV. Historique :

Le paracétamol, utilisé au quotidien pour traiter la fièvre et la douleur à été découvert par hasard à la fin du XIX ème siècle. Mais ce n'est que 60 ans plus tard que sa commercialisation débute, d'abord aux Etats-Unis, en 1955, puis en France deux ans plus tard.

Sa découverte découle d'une erreur d'approvisionnement ! En effet, deux médecins strasbourgeois qui étudiaient l'effet du naphtalène comme antiparasitaire, se trouvèrent en rupture de naphtalène. Pour poursuivre leurs études, ils décidèrent alors de passer commande chez un pharmacien de la ville.

Or, à leur grande surprise, ce « naphtalène » ne présentait aucune propriété antiparasitaire. Ils testèrent alors ce « naphtalène » et découvrirent les propriétés antipyrétiques de cette molécule, qui s'avéraient être de l'acétanilide et non du naphtalène. L'acétanilide donna naissance à deux molécules, la phénacétine et le paracétamol.

En 1893, un médecin compara l'efficacité et la toxicité des ces deux molécules. Selon lui, le paracétamol était beaucoup plus toxique pour le rein que la phénacétine, ce qui ramena le paracétamol aux oubliettes.[62]

En 1948-49 lorsque les chercheurs américains B.B.Brodie, F.B.Flinn et A.E.Axelrod découvrent que l'acétanilide et la phénacétine sont dégradés par l'organisme en divers produits dont le paracétamol. Ils démontrent ensuite que seul le paracétamol est la molécule active contre la douleur et la fièvre et que les autres produits de dégradation induisent les effets toxiques observés. La phénacétine est retiré du marché, le paracétamol obtient son autorisation de mise sur le marché en 1955.

Cet oubli pendant un demi-siècle s'explique par l'erreur du médecin qui compara l'efficacité des deux molécules en 1893 et par le fait qu'à cette époque les essais cliniques étaient inexistants.[63]

Le paracétamol est une drogue analgésique connu par trois phases polymorphiques cristallines [64] :

- La phase I, monoclinique est le polymorphe le plus stable , ayant un faciès en octaèdre.
- La phase II, orthorhombique est un polymorphe métastable , il présente un faciès en aiguille.
- La phase III, monoclinique est le polymorphe le plus instable des trois, son faciès n'a jamais pu être observé.

La phase polymorphique métastable II est préférée en industrie pharmaceutique car elle contient des plans de glissement bien définis dans sa structure cristalline, ce qui peut faciliter la compression directe pour la production de comprimés [65] .

IV.2. Le paracétamol :

IV.2.1. Présentation du médicament :

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, est un composé chimique utilisé comme antalgique (anti-douleur) et antipyrétique (anti-fièvre), qui figure parmi les médicaments les plus communs, utilisés et prescrits au monde.

Il est indiqué dans le traitement des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association avec d'autres analgésique opioïdes. Il est très populaire car il a moins de contre-indications que les autres antalgiques et jouit d'une bonne image auprès du public.

Le paracétamol, qui entre dans la composition d'une soixantaine de spécialités pharmaceutiques, peut se présenter sous différentes formes ou conditionnements : sirops, poudre à diluer, suppositoires, gélules, cachets, comprimés effervescents...[66]

IV.2.2. Descriptions de la molécule :

La formule moléculaire du paracétamol est $C_8H_9NO_2$,

Formule chimique :

Hydroxy-4'acétanilide ou acétaminophène

$CH_3-CO-NH-C_6H_4-OH$

Elle appartient à deux classes chimiques:

-Acetanilide

-Anilide

Sa structure chimique (Figure 21) compose d' un noyau benzénique et une fonction alcool et amide.[67]

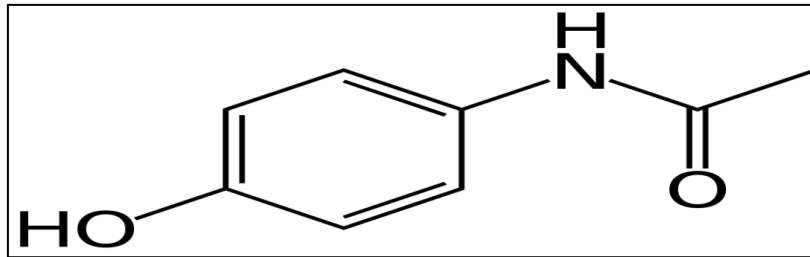


Figure 21. Structure chimique du paracétamol[67] .

IV.2.3. Synthèse de la molécule :

Synthèse du paracétamol : l'acylation du para-aminophénol avec l'anhydride acétique donne du paracétamol et de l'acide acétique. (Figure 22)

Équation de la synthèse : $C_4H_6O_3 + C_6H_7NO \rightarrow C_8H_9NO_2 + CH_3COOH$

Dans un erlenmeyer on dissout le 1-amino-4-hydroxybenzène dans de l'acide acétique tout en agitant et en chauffant à 80°C au bain-marie jusqu'à ce que tout soit dissout. On refroidit alors la solution et on ajoute le $(CH_2-CO)_2$. On plonge le tout dans un bain de glace et le paracétamol formé précipite sous forme de cristaux.

On recristallise dans l'eau bouillante puis on filtre et sèche à l'étuve.[68]

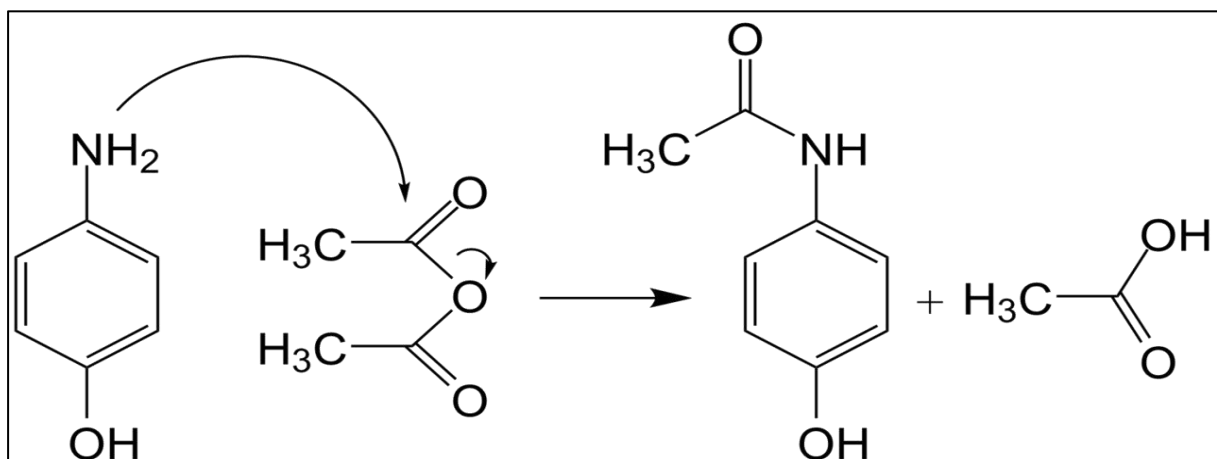


Figure 22. Synthèse du paracétamol [67].

IV.2.4. Propriétés pharmacologiques :

C'est un analgésique qui est peu soluble dans l'eau et qui a un léger goût amer. Il est aussi utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de nombreux produits. Il inhibe la production des prostaglandines (substances qui déclenchent un signal de douleur transmis au cerveau) et donc bloque l'influx nerveux qui génère la sensation de douleur dans l'encéphale. Il est utilisé dans le traitement contre fièvre.

Il existe trois façons de l'utiliser :

- analgésique: effet se développant 20 min après la prise orale d'une dose de 500 mg à 1 gramme et durant environ 4 heures.
- analgésique périphérique: effet se développant 20 min après la prise orale d'une dose de 500 mg à 1 gramme et durant environ 4 heures.
- antipyrétique : pour une dose de dix milligrammes par kilogramme :soit par forme orale ,soit par forme suppositoire.[67,68]

IV.2.5. Pharmacocinétique :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide : le maximum de concentration plasmatique est atteint entre 15 minutes (comprimé effervescent) et 30–60 minutes (comprimé et poudre) après ingestion.

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma.

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Il existe une voie métabolique moins importante catalysée par le Cytochrome p450 (plus précisément par les isoenzymes CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4), qui aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif toxique, la N-acétyl-p-benzoquinone imine ou NAPQI.[69]

Il est normalement rapidement éliminé par réaction avec le glutathion réduit puis évacué dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique .

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %) et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.[70]

IV.2.6. Contre-indications / Précautions d'emploi :

- l'hypersensibilité au paracétamol .
- l'insuffisance hépato-cellulaire sévère et la porphyrie .
- Dans certaines formes commerciales,on peut retrouver de l'aspartame, dans ce cas le médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie .
- * Précautions d'emploi : Toxicité hépatique à fortes doses .
- * Antidote : N-acétylcystéine .[67,69]

IV.2.7. Effets secondaires :

- Très rarement : éruption cutanée avec éruption urticarienne
 - Controversé : hépatite aiguë cytolytique , et insuffisance rénale chronique .
 - De façon ponctuelle : hypotension, choc anaphylactique, syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson,purpura vasculaire,ulcération rectale.
 - Une toxicité sur le foie à dose thérapeutique ne peut également être exclue chez certaines personnes à risques.
 - Chez le très jeune enfant, l'administration de paracétamol pourrait augmenter le risque de survenue d'un asthme .
 - A la dose de 4 grammes par jour, le paracétamol semble augmenter légèrement la pression artérielle, sans preuve d'une conséquence médicale .
 - In vitro, le paracétamol pourrait présenter un effet tératogène qui n'est pas présent in vivo. -
- La molécule n'est donc pas contre-indiquée chez la femme enceinte .[67,69,71]

IV.3. Le polymorphisme du paracétamol :

- **Les critères de choix :**

- Avoir un nombre de polymorphe restreint : afin de diminuer le degré de complexité de l'étude et de la modélisation de la cristallisation des phases polymorphes, il est préférable de choisir un produit dont le nombre de polymorphes ne dépasse pas trois .
- Ne pas présenter de risque particulier : le danger d'exposition au composé choisi et aux solvants associés doit être minimal.

Le paracétamol est connu pour avoir trois polymorphes : la forme stable I (monoclinique), la forme métastable II (orthorhombique) et la forme instable III .[64]

La forme monoclinique I utilisée dans le commerce est la **plus stable** et a une température de fusion d'environ 167 à 169 ° C. La forme II est **métastable** et fond à environ 156 °C . Il existe plusieurs procédures rapportées pour obtenir ces deux formes cristallines :

- Soit à partir de la solution par refroidissement, le solvant le plus utilisé est l'éthanol .
- Soit à partir de la masse fondue par des traitements thermiques . [72]

Le troisième polymorphe du paracétamol (**forme III**) est **instable** et généralement inaccessible en cas de prélèvements massifs. Cette forme n'est retrouvée que dans des situations particulières où le paracétamol est confiné entre des plaques de verre ou dans de fins capillaires de verre soit à partir de la masse fondue par des traitements thermiques[64;72].

Le paracétamol est préparé par un cristalliseur tubulaire à flux laminaire (LFTC) avec un refroidissement discontinu rapide. Dans un court laps du temps, LFTC a introduit des cristaux plus petits par rapport au processus de cristallisation discontinue [73].

L'un des problèmes clés des procédés de cristallisation pharmaceutique est une reproductibilité relativement faible, qui peut être améliorée par de nouvelles méthodologies

permettant un contrôle plus précis. Récemment, la FDA et d'autres agences mondiales ont encouragé la mise en œuvre de la technologie d'analyse des processus (PAT) en tant que « cadre pour le développement, la fabrication et l'assurance qualité de produits pharmaceutiques innovants » [74].

IV.3.1. Le contrôle de transformation polymorphe dans le paracétamol par spectroscopie NIR lors d'un processus de cristallisation par refroidissement :

IV.3.1.1. Le principe :

La surveillance fiable des processus pharmaceutiques est considérée comme un outil principale pour la mise en œuvre complète de la technologie d'analyse des processus. La spectroscopie proche infrarouge (NIR) est utilisée comme méthode de surveillance du processus de cristallisation par refroidissement du paracétamol. La poudre de médicament est dissoute dans un co-solvant à base d'éthanol à 60°C et est refroidie à 1°C/min pour la cristallisation[74]. Les spectres NIR acquis par mesure sont interprétés par analyse en composantes principales combinée à des caractérisations par la diffraction des rayons X, la microscopie optique et la microscopie électronique à transmission. Un polymorphe de forme II métastable du paracétamol est formé et transformé en polymorphe de forme I stable sur le chemin de la croissance de la forme I pure par cristallisation par refroidissement .

V.3.1.2. Les méthodes :

Deux types d'études est recensées concernant la cristallisation du paracétamol. Ces études ont porté sur la caractérisation des polymorphes et le suivi des processus de cristallisation.

Pour la première étude, la spectroscopie Raman à transformée de Fourier est utilisée pour une méthode d'analyse quantitative simple et rapide des mélanges de polymorphes dans la poudre de paracétamol.

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) détectée par Raman est utilisée pour

surveiller les thermodiagrammes DSC pendant la surfusion du paracétamol. Lorsque Raman et DSC sont combinés pour la caractérisation, des transitions polymorphes thermiques sont attribuées sans ambiguïté .[72,75]

IV.3.1.2.1. Spectroscopie infrarouge proche :

Un spectromètre FT-NIR équipé d'une source tungstène-halogène et d'un détecteur InGaAs est utilisé pour la surveillance en ligne. L'appareil expérimental contient une sonde à fibre optique qui est connectée au spectromètre NIR, , qui est illustré à la Figure 23.

Les spectres NIR sont collectés en temps réel pendant tout le processus de cristallisation via une sonde à réflexion diffuse à fibre optique. Chaque spectre est acquis en faisant la moyenne de 48 balayages . L'acquisition d'un spectre complet prend environ 6 s.[72,74]

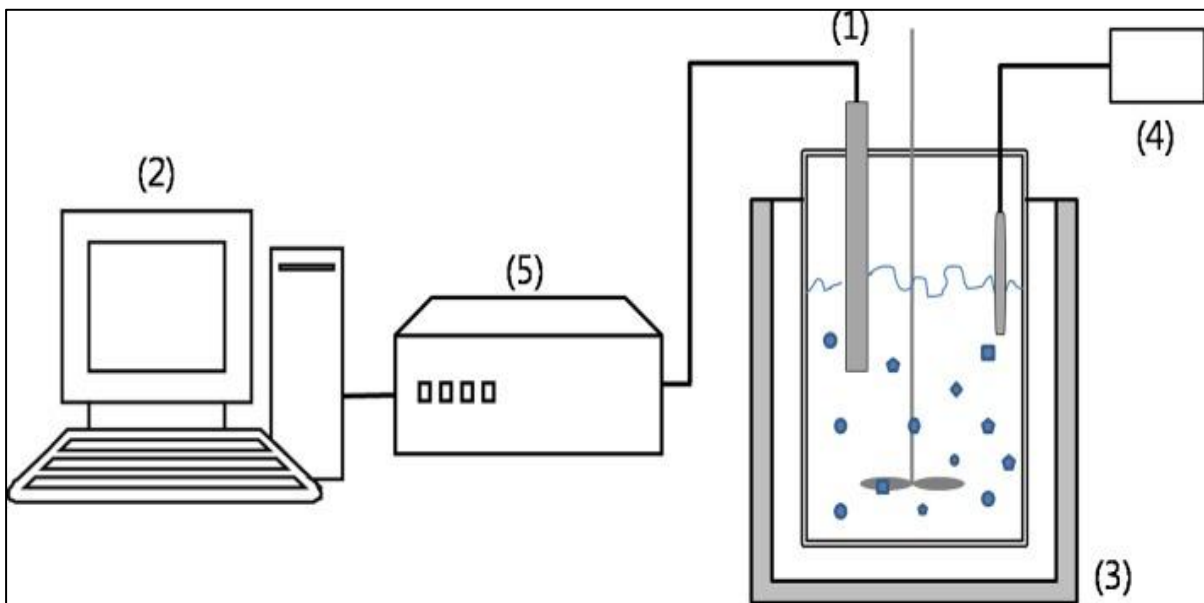


Figure 23. Appareil expérimental : (1) sonde à fibre optique NIR, (2) système informatique, (3) bain de réacteur de cristallisation, (4) régulateur de température PID et (5) détecteur NIR .[74]

IV.3.1.2.2. Caractérisation des poudres de paracétamol :

Une analyse XRD de poudre est réalisée pour différencier les deux polymorphes, la forme I et

la forme II. La différenciation de deux polymorphes est confirmée par des mesures de calorimétrie différentielle à balayage . Des échantillons d'environ 5 mg chacun (forme I, forme II, échantillon 1 et échantillon 2) sont chauffés de 50°C à 200°C à 10°C/min sous atmosphère d'azote.

Une analyse par microscopie optique est réalisée pour déterminer la morphologie et la granulométrie des poudres de paracétamol .

La microscopie électronique à transmission est réalisée à une tension d'accélération de 50 à 300 kV pour permettre l'identification de la phase transitoire (forme II) par des diagrammes de diffraction électronique .[72,75,77]

IV.3.1.3. La détection des formes polymorphes du paracétamol :

IV.3.1.3.1. Analyse XDR de poudre :

La forme I et la forme II (synthétisée) du paracétamol ont des schémas XRD distinctement différents, comme le montre la Figure 24.

En termes de position de pic et de profil d'intensité de pic, deux schémas XRD concordent bien avec ceux rapportés dans la littérature . La preuve du polymorphe transitoire (forme II) est clairement détectée par analyse XRD de poudre .[77]

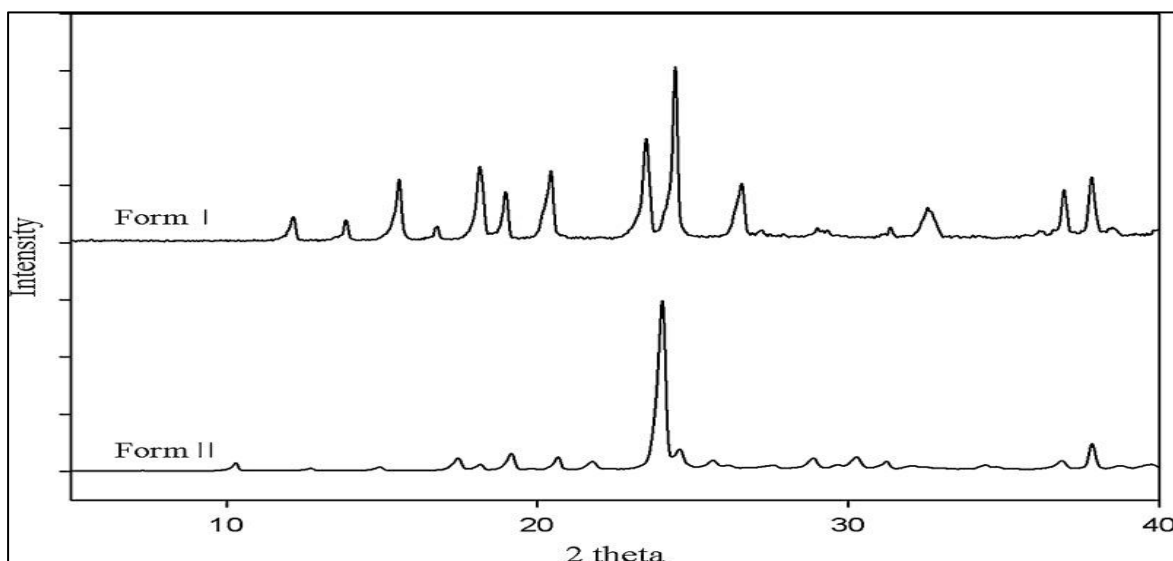


Figure 24. Modèles XRD de poudre pour la forme I et la forme II du paracétamol[77] .

IV.3.1.3.2 Surveillance en ligne NIR :

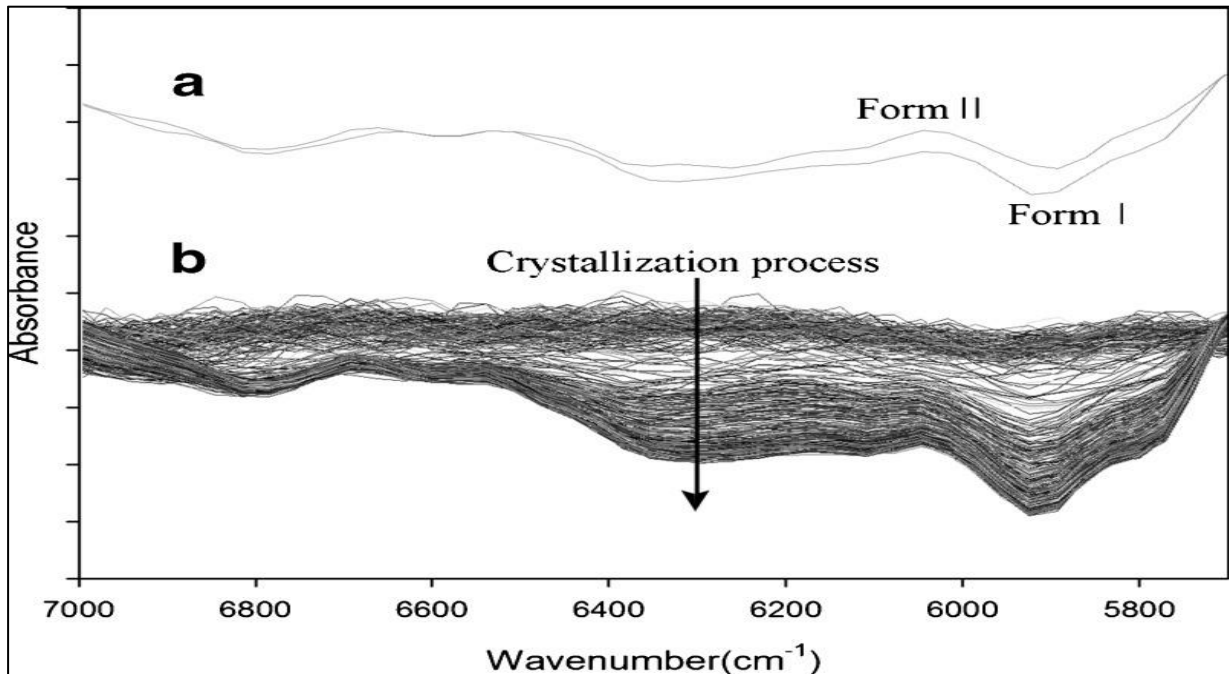


Figure 25. Spectres NIR de la forme I et de la forme II du paracétamol et b Spectres NIR pour l'ensemble du processus de cristallisation .[74]

- ✓ **Figure 25 (a)** illustre les spectres NIR typiques des deux poudres de référence. La méthode de la dérivée seconde est utilisée pour prétraiter chaque spectre. Comme prévu par les caractéristiques intrinsèques de la spectroscopie NIR, les deux spectres sont hautement reproductibles. Comme l'illustre la figure, les deux polymorphes de référence se distinguent distinctement dans la plage de 6 400 à 5 700 cm^{-1} .
- ✓ **Figure 25 (b)** montre un exemple typique de la variation spectroscopique de masse NIR en ligne pendant tout le processus de cristallisation, qui continue dans le sens de la flèche. Les spectres d'une solution de paracétamol à un stade précoce apparaissent comme un profil horizontal avec quelques ondulations. Ils se développent au fur et à mesure de la cristallisation par refroidissement progressif. Les spectres NIR en partie basse sont similaires à ceux observés pour la poudre de référence du premier modèle.[72,74]

IV.3.1.3.3. Caractérisation pour l'étalonnage hors ligne :

La calorimétrie différentielle a balayage (DSC) n'est généralement pas informative pour les études de polymorphisme dans le paracétamol, en particulier lorsqu'il est cristallisé dans des solutions, il n'y a pas de différence appréciable entre les polymorphes en termes de température de fusion[75,76].

La microscopie optique :

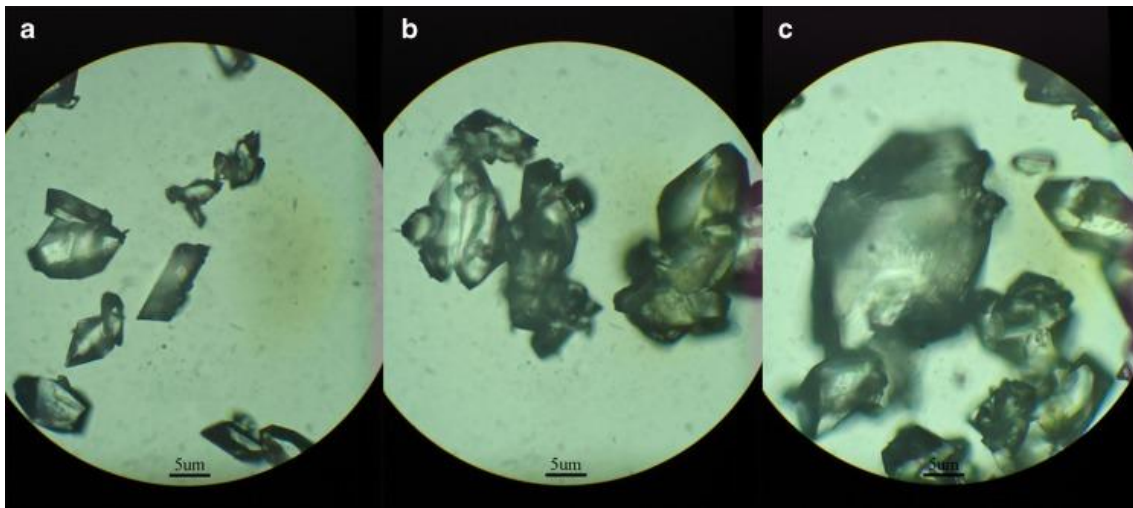


Figure 26. Micrographies optiques de poudres de paracétamol : a échantillon 1, b échantillon 2 et c échantillon 3 .[74]

Figure 26 illustre des micrographies optiques typiques de diverses poudres d'échantillons :

a : échantillon 1

b : échantillon 2

c : échantillon 3

Comme le montre la figure 26 (a) , l'échantillon 1 est une poudre de paracétamol d'une granulométrie de 5 à 15µm et est un mélange d'octaèdres et de particules en forme de bâtonnet.

Les particules en forme de bâtonnet impliquent l'existence du polymorphe de forme II.

Au fur et à mesure que la cristallisation de refroidissement progresse, les particules en forme de bâtonnet disparaissent et la taille des particules augmente ,comme le montre la figure 26 (b)

et (c). La taille de certaines particules dépasse 40 μm sur la figure 26 (c).

La dernière étape de la cristallisation par refroidissement du paracétamol est caractérisée par la transformation de la forme II en forme I, puis la croissance cristalline ultérieure de la forme pure I. En termes de granulométrie, l'échantillon 1 variait de 5 à 15 μm tandis que l'échantillon 3 semblait être de 20 à 40 μm . [74,78]

CONCLUSION

CONCLUSION :

l'étude des propriétés chimiques et surtout physiques s'est avérée nécessaire car elle utile beaucoup dans plusieurs étapes du développement du médicament. Elle permet de fournir des données nécessaires aux l' études de préformulation, au procédé de fabrication , les conditions de stockage,et à la demande de mise sur le marché (AMM) et à la caractérisation physique, essentielles pour la prise de brevet.

En plus, l'étude du polymorphisme d'un médicament montre qu'il est important, dès sa découverte, d'en rechercher les polymorphes éventuels, de déterminer laquelle de plus ses formes la cristal est de définir son domaine de stabilité .

Les transitions de phase dans le médicament lui-même peuvent entraîner une non-conformité dans le contrôle du produit fini, entraînant le retrait de lots de médicaments.

Si la nouvelle forme est plus stable que la forme initialement mise sur le marché, un nouveau brevet peut être déposé pour protéger le développement d'une nouvelle forme cristalline de la substance active.

Dans cette recherche bibliographique nous avons basé sur le paracétamol (médicament analgésique et antipyrétique) comme étant exemple du polymorphisme .

Ce travail nous a permis de conclure, que Le paracétamol présente un polymorphisme et existe sous trois formes. Il s'agit des formes monoclinique (Forme I, stable), orthorhombique (Forme II, métastable) et Forme III (instable et non encore caractérisée). La plupart des échantillons de médicament à base de paracétamol appartiennent à la forme monoclinique, qui est le polymorphe le plus stable. Le produit résultant est caractérisé par le point de fusion et des techniques spectroscopiques, telles que la spectroscopie NIR, cette dernière permettant de surveiller le processus de cristallisation en refroidissant l'acétaminophène. Sur la base de la caractérisation hors ligne via la diffraction des rayons X, DSC et microscopie optique .

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Cours complets de Pharmacologie UE6, Université de Strasbourg , Consulté en février 2022.
- [2] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé. Titre V, chapitre 2 (articles : 208,209) ,Consulté en février 2022 .
- [3] Institut de cardiologie de Montréal, Canada ;consulté en mars 2022.Disponible sur :<https://colcot.mhicc.org/recherche.php?lang=fr> .
- [4] <http://www.leem.org/article/recherche-cognitive-aux-origines-de-tout-0>; consulté en mars 2022.
- [5] <http://www.leem.org/article/developpement-preclinique-premiere-evaluation-0> ; consulté en mars 2022.
- [6] <http://www.leem.org/article/developpement-clinique-prelude-mise-sur-marche-0> ; consulté en mars 2022.
- [7] Gana,I.(2015). " Caractérisation physique et chimique des substances à activité thérapeutique. Application aux études de profil de stabilité et de préformulation " thèse de doctorat. Université de Monastir et l'université paris Descartes .
- [8] ICH harmonized tripartite guideline stability testing of new drug substances and products. Q1A(R2), Current Step 4 version dated 6 February 2003 .
- [9] Garantir de meilleures études de stabilité : conformité du monitoring environnemental et des cartographies selon les directives FDA/ICH. B211261FR-A .Vaisala.2013;consulté en mars 2022.Disponible sur :<https://www.vaisala.com/sites/default/files/documents/CEN-LSC-EMEA-Better-Stability-Studies-Application-note-B211261FR-A-LOW.pdf> .
- [10] Roberta .C; Di Martino.p.2015 Oct. Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs,20(10): 18759–18776. doi : [10.3390/molecules201018759](https://doi.org/10.3390/molecules201018759) .

- [11] Eun HeeLee.2014.A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection ,9(4), 163-175. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.002> .
- [12] Leslie Z. Benet.2010.Predicting Drug Disposition via Application of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System .Basic Clin Pharmacol Toxicol ,106(3), 162–167.
- [13] Cristallisation et polymorphisme . AF3640 .Disponible sur:www.techniquesingenieur.fr .
- [14] Bernstein, J; 2002. Polymorphism in Molecular Crystals. International Union of Crystallography. Monographs on crystallography, 14.
- [15] Sherry L ,Stephen..S ,Douglas.L , Michael J.Cima, et Örn Almarsson;2003 .Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization, 100 (5), 2180-2184.
- [16] Oueslati.H.2019. Congrès international du LNCM .Bioéquivalence.
- [17] Rodriguez-Spong.B;Price.C.P; Jayasankar.A;Matzger, A.J;Rodriguez-Homedo,N.2004. General principles of pharmaceutical solid polymorphism : a supramolecular perspective. Adv. Drug Deliv,56, 241-274.
- [18] Biotechnologie et inventions médicales.Chapitre17. 2018. Disponible sur :Office de la propriété intellectuelle du Canada.
- [19] Wiem.D.2013. "Etude des interactions physicochimiques des bétabloquants avec les excipients" thèse de doctorat .INSAT - Diplôme National d'ingénieur .
- [20] Stahly.G.2007. Diversity in single-and multiple-component crystals. The search for and prevalence of polymorphs and cocrystals. Cryst. Growth & Des,7, 1007-1026.
- [21] Cristallisation et polymorphisme.2109 .Disponible sur :www.techniques-ingenieur.fr
- [22] Teychené.S.2004."Maîtrise du Polymorphisme dans les Procédés de Cristallisation de Produits d'intérêts Pharmaceutiques .Application à La Cristallisation de l'Eflucimibe"thèse de doctorat.INSA Toulouse.

- [23] Vippagunta S.R;Brittain H.G;Grant.D.J.W.2001.Crystalline solids. *Adv. Drug Deliv*,48,3–26.
- [24] Bauer, J; Spanton, S; Henry, R; Quick, J; Dziki, W; Porter, W; Morris, J; 2001. Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. *Pharm. Res.* 18, 859– 866.
- [25] Guidance for industry. ANDAs : pharmaceutical solid polymorphism. Chemistry, manufacturing and controls information. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2007.
- [26] Pharmacopée Européenne, 6 èmeédition, 2011.
- [27] Prohens,R;Puigjaner.C; 2007. Polimorfismo en la industria farmacéutica. *ElFarmaceutico* 373, 58-68.
- [28] Williams H.D; Trevaskis N.L et al .2013.Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol*,65,315–499.
- [29] Savjani K.T; Gajjar A.K; Savjani J.K.2012.Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharm.*
- [30] Hilfiker R; Blatter F; von Raumer M.2006.Relevance of solid-state properties for pharmaceutical products polymorphism.
- [31] Dubbini A; Censi R et al .2014. Influence of pH and method of crystallization on the solid physical form of indomethacin. *Int. J. Pharm*,473,536–544.
- [32] Censi R; Rascioni R; di Martino P.2015. Changes in the solid state of anhydrous and hydrated forms of sodium naproxen under different grinding and environmental conditions: Evidence of the formation of new hydrated forms. *Eur. J. Pharm. Biopharm*,92,192–203.
- [33] Shefter E;Higuchi T.1963.Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. *J. Pharm.* ,52,781–791.

- [34] Allen P.V;Rahn P.D;Sarapu A.C; Vanderwielen A.J. 1978.Physical characterization of erythromycin: Anhydrate, monohydrate, and dihydrate crystalline solids. *J. Pharm*,67,1087–1093.
- [35] Datta S;Grant D.J.W.2004. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering. *Nat. Drug Discov*,3,42–57.
- [36] Di Martino P; Barthélémy C; Palmieri G.F; Martelli S.2001. Physical characterization of naproxen sodium hydrate and anhydrate forms. *Eur. J. Pharm.* ,14,293–300.
- [37] Espitalien.F; Baillon.F; Schwartzentruber.J et *al.*2021.Les Fondamentaux de la Cristallisation et de la Précipitation.
- [38] Conséquences essentielles du polymorphisme dans le domaine pharmaceutique .AF3642 .Disponible sur :www.techniques-ingenieur.fr .
- [39] ICH Q6A, 2000. Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products,Chemical substances. International conference on harmonization.
- [40] Christophe. A;Erwann. J.2009.Techniques et études des structures cristallines. Diffraction des rayons X.
- [41] Capobianco.N; Roisine.G.2017.Le siècle de la cristallographie : de la diffraction des rayons X à la cristallographie (2/2).
- [42] Lenertz.M.2012.Diffraction des rayons X, Chimie des Matériaux Inorganiques(DCMI).
- [43] Gravereau.P.2011. Introduction à la pratique de la diffraction des rayons X par les poudres. 3rd cycle.Diffraction des rayons X par les poudres,Université Bordeaux 1, France, pp.209.
- [44] Pironon.J;Barres.O;Camille Caumon.M.Spectroscopies moléculaires.Disponible sur :<https://georessources.univ-lorraine.fr> .

- [45] Poilblanc.R;Crasnier.F.Spectroscopies Infra Rouge et Raman.Parc d'Activité de Courtabœuf .BP 112 91944. Les Ulis Cedex A. France.
- [46] Spectromètres Raman et Infrarouge.PhLAM UMR 8523.Université de Lille.
- [47] Yaqoob.Y; Bernkop-Schnürch.A.2021.Mucoadhesive Polymers: Gateway to Innovative Drug Delivery.Spectroscopic Technique
- [48] Charles P;Poole.Jr; Richard J.2014.Spectroscopic properties..Spectroscopic Technique.
- [49] Gajan.D;Lapadula.G; Schwarzwälder.L;Copéret.C.2012.Un outil clé pour la compréhension moléculaire des catalyseurs hétérogènes bien définis.La RMN à l'état solide.n° 364-365.
- [50] Veessler.S;Puel.F; Fevotte.G.2003.Polymorphisme dans les procédés de cristallisation en solution.13(2).
- [51] Ernst.D.2021.La caractérisation des faciès de rupture par MEB.
- [52] Lafferrere, L.2002. Nucléation et transitions de phases. Thèse de doctorat, Faculté des sciences et techniques de Saint Jérôme.
- [53] McCrone;Walter C.1993.Keynote Paper: The Scanning Electron Microscope (SEM) Supplemented by the Polarized Light Microscope (PLM), and Vice Versa.Scanning Microscopy,7(1).
- [54] Lafferrere, L.2002. Nucléation et transitions de phases. Thèse de doctorat, Faculté des sciences et techniques de Saint Jérôme.
- [55] Semmame.O.La microscope.Technique d'analyse de laboratoire,génétique moléculaire.
- [56] Microscope Électronique.Pôle Matériaux et Structures (MAS).Université Lyon.
- [57] Mino.R;Caira.Ph.D.2012.Thermal Analysis in the Characterization of Pharmaceutically Relevant Supramolecular Systems.

- [58] Thakur; Singh.S.2011."Introduction to Pharmaceutical Thermal Analysis: a Teaching Tool".ETD Archive. 745.
- [59] Bauer.B.2021.Introduction au polymorphisme de l'état solide des atomes et molécules.Techniques thermiques.
- [60] Analyseur calorimétrique différentiel(DSC).Instruments DSC hautes performances pour la recherche publique et le développement industriel.
- [61] Granados.D.A;Hector I.V;Chejne.F.J.2014.Energetic and exergetic evaluation of residual biomass in a torrefaction process.
- [62] Meunier.H.2020.L'histoire du paracétamol,la découverte du paracétamol.
- [63] <http://chemphys.u-strasbg.fr/mpb/teach/paracetamol2/paracetamol2.html>.
- [64] Brittain.H.G.2009. Polymorphism in pharmaceutical solids. Informa Healthcare, New York,192.
- [65] Nichols, G., Frampton, C.S., 1998. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. J. Pharm.
- [66] NCBI. Acétaminophène . PubChem.2018.Disponible:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983#section=Top>.
- [67] Paracétamol - Définition et Explications.Disponible sur :
<https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Paracetamol-page-4.html>.
- [68] Cornillon.F.2020.Paracétamol : composition, effets indésirables et dangers.
- [69] ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Doliprane.2018. Disponible:
<http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60234100&typedoc=R&ref=R0189465>. htm.
- [70] Vincent.D.2017.Pharmacocinétique,l'élimination du paracétamol.Université Grenoble Alpes.

- [71] Le Figaro Santé. Le paracétamol. Effets indésirables. Disponible sur :
<https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/analgésiques-paracétamol/effets-indésirable>.
- [72] Perlovich.L.G;Volkova.V.T;Bauer.B.A.2007.Polymorphism of paracetamol;89(3),
767-774
- [73] Mendez del Rio JR; Rousseau R.W.2006. Batch and tubular-batch crystallization of paracetamol: crystal size distribution and polymorph formation. Cryst Growth ,6,1407–14.
- [74] In-Chun Wang;Min-Jeong Lee.2011.Polymorph Transformation in Paracetamol Monitored by In-line NIR Spectroscopy During a Cooling Crystallization Process,12(2),
764–770.
- [75] Nichols .G;Frampton.C.S.1998. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution.
- [76] Ledru.J;Pulham.C.R; Céolin.r;Imrie.C.T; Hutchinson.J.M.2007.Études de calorimétrie à balayage différentiel à haute pression sur la dépendance à la pression de la fusion des polymorphes de paracétamol I et II.
- [77] Nichols .G; Frampton. C.S.1998.Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. J Pharm,87,684–93.
- [78] Barthe .S.C;Grover .M.A; Rousseau. R.W.2008.Observation of polymorphic change through analysis of FBRM data: transformation of paracetamol from form II to form I. Cryst Growth.

RÉSUMÉ :

Le polymorphisme se définit comme la capacité d'une molécule à exister à l'état solide sous différentes formes cristallines. Ces différentes formes d'une même molécule peuvent avoir des propriétés physiques et chimiques très différentes. Les polymorphismes dans l'évolution du contrôle de la qualité des médicaments et les relations possibles entre les polymorphismes et la biodisponibilité des médicaments sont démontrés. Des techniques de caractérisation de polymorphes sont décrites.

Dans notre recherche bibliographique, nous nous sommes intéressés à l'étude du polymorphisme du paracétamol, ce dernier présente trois phases polymorphiques.

La spectroscopie proche infrarouge est utilisée comme méthode de surveillance du processus de cristallisation par refroidissement du paracétamol.

Mots clés : Polymorphisme , biodisponibilité , caractérisation , paracétamol , contrôle .

ABSTRACT :

Polymorphism is defined as the ability of a molecule to exist in the solid state in different crystalline forms. These different forms of the same molecule can have very different physical and chemical properties. Polymorphisms in the evolution of drug quality control and possible relationships between polymorphisms and drug bioavailability are demonstrated. Techniques for characterizing polymorphs are described.

In our bibliographic research , we have been interested in the study of polymorphism of paracetamol, the latter has three polymorphic phases.

Near-infrared spectroscopy is used as a method for monitoring the cooling crystallization process of paracetamol.

Keywords: Polymorphism , bioavailability , characterization , paracetamol , control

المخلص :

يُعرّف تعدد الأشكال على أنه قدرة الجزيء على الوجود في الحالة الصلبة بأشكال بلورية مختلفة. يمكن أن يكون لهذه الأشكال المختلفة من نفس الجزيء خواص فيزيائية وكيميائية مختلفة جدًا. تم توضيح تعدد الأشكال في تطور مراقبة جودة الدواء والعلاقات المحتملة بين تعدد الأشكال والتوافر البيولوجي للأدوية. تم وصف تقنيات توصيف الأشكال المتعددة. لقد اهتمنا في بحثنا البيولوجي بدراسة تعدد أشكال الباراسيتامول , هذا الأخير له ثلاث مراحل متعددة الأشكال يستخدم التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء القريبة كطريقة لمراقبة عملية تبلور التبريد للباراسيتامول.

الكلمات المفتاحية: تعدد الأشكال ، التوافر البيولوجي ، التوصيف ، الباراسيتامول ، التحك

SONIA MAALEG

mlgsonia9@gmail.com

RÉSUMÉ :

Le polymorphisme se définit comme la capacité d'une molécule à exister à l'état solide sous différentes formes cristallines. Ces différentes formes d'une même molécule peuvent avoir des propriétés physiques et chimiques très différentes. Les polymorphismes dans l'évolution du contrôle de la qualité des médicaments et les relations possibles entre les polymorphismes et la biodisponibilité des médicaments sont démontrés. Des techniques de caractérisation de polymorphes sont décrites.

Dans notre recherche bibliographique, nous nous sommes intéressés à l'étude du polymorphisme du paracétamol, ce dernier présente trois phases polymorphiques.

La spectroscopie proche infrarouge est utilisée comme méthode de surveillance du processus de cristallisation par refroidissement du paracétamol.

Mots clés : Polymorphisme , biodisponibilité , caractérisation , paracétamol , contrôle .

ABSTRACT :

Polymorphism is defined as the ability of a molecule to exist in the solid state in different crystalline forms. These different forms of the same molecule can have very different physical and chemical properties. Polymorphisms in the evolution of drug quality control and possible relationships between polymorphisms and drug bioavailability are demonstrated. Techniques for characterizing polymorphs are described.

In our bibliographic research , we have been interested in the study of polymorphism of paracetamol, the latter has three polymorphic phases.

Near-infrared spectroscopy is used as a method for monitoring the cooling crystallization process of paracetamol.

Keywords: Polymorphism , bioavailability , characterization , paracetamol , control

