

N° D'ORDRE :

THESE
présentée

Devant l'Université Paul SABATIER de TOULOUSE (SCIENCES)

en vue de l'obtention

DU DIPLOME UNIVERSITAIRE DE RECHERCHE (DUR)



par
ALAIN GEHENOT



**METHODOLOGIE ET APPROCHE DU POLYMORPHISME
EN PHARMACIE : CONTRIBUTION DE LA DIFFRACTION
DES RAYONS X SUR POUDRES ET MONOCRISTAUX A
L'ETUDE ET AU SUIVI DU PRINCIPE ACTIF.**

soutenue le 4 décembre 1992 devant la commission d'examen

J. CROS, professeur à l'université Paul Sabatier Toulouse Président
R. ENJALBERT, ingénieur de recherche CNRS Toulouse
M. GACHON, directeur des services communs SANOFI RECHERCHE
J. GALY, directeur de recherche CNRS Toulouse
R. RAO, PhD, responsable section du solide SANOFI RECHERCHE

Laboratoire CEMES/LOE (CNRS)
29 rue Jeanne Marvig 31055 Toulouse Cedex.
Laboratoire Analyses Générales (SANOFI RECHERCHE)
195 route d'Espagne 31036 Toulouse Cedex

SOMMAIRE

TITRE: METHODOLOGIE ET APPROCHE DU POLYMORPHISME EN PHARMACIE.
CONTRIBUTION DE LA DIFFRACTION DES RAYONS X SUR POUDRES ET
MONOCRISTAUX A L'ETUDE ET AU SUIVI DU PRINCIPE ACTIF.

1. Avant-propos.
2. Propriétés physiques des poudres organiques
 - 2.1. Nature de l'espèce considérée.
 - 2.2. Facteurs influençant la conversion polymorphique.
3. Méthodes utilisées:
 - 3.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).
 - 3.2. Thermogravimétrie (TG).
 - 3.3. Spectrophotométrie dans l'Infra-Rouge.
 - 3.4. Thermomicroscopie.
 - 3.5. Diffractométrie RX sur poudre.
 - 3.6. Diffractométrie RX sur monocristal.
 - 3.7. Complémentarité de la diffractométrie RX sur poudre et sur monocristal.
4. Un cas typique d'étude d'une poudre présentant différentes formes polymorphes: le Valpromide.
Influence de la compression, du broyage, du chauffage (effets mécaniques et thermiques).
 - 4.1. Caractérisation des espèces:
 - 4.1.1. Calorimétrie.
 - 4.1.2. Thermogravimétrie.
 - 4.1.3. Thermomicroscopie.
 - 4.1.4. Spectrophotométrie dans l'Infra-Rouge.
 - 4.1.5. Diffractométrie RX sur poudre.
 - 4.2. Conclusion.
5. Apport de la diffraction des RX sur monocristaux:
 - 5.1. Déterminations de deux structures polymorphiques et identification de la poudre : relation poudre (diffractogramme expérimental) - cristal (données structurales).

cas du chlorhydrate d'Amiodarone: $C_{25}H_{29}I_2NO_3, HCL$.

5.2. Mise en évidence de la structure d'un diastéréoisomère:

cas du MR 889: $C_{12}H_{13}NO_3S_3$

5.3. Mise en évidence de la structure R ou S d'un composé par précipitation d'un autre sel et obtention d'un monocrystal:

cas du SR25990: $C_{16}H_{16}NO_2Cl$.

5.4. Structure de la Ticlopidine: $C_{14}H_{14}NS, HCl$. (PCR 5332C).

5.5. Etude des composés thiéno-pyridiniques:
Ticlopidine et Clopidogrel.

6. Etude de la compatibilité des excipients choisis dans la fabrication du SR 25990 hémisulfate (Clopidogrel) comprimé.

7. Conclusion.

8. Bibliographie.

9. Annexes.

Le thème de ce mémoire s'inscrit dans le cadre de l'étude du polymorphisme sur les composés organiques à usage pharmaceutique. La contribution des techniques de diffraction des RX sur poudre et sur monocristal à la connaissance de la phase cristalline y est soulignée.

L'ensemble des techniques décrites permet d'étudier les différentes espèces polymorphiques connues ainsi que de lever l'ambiguïté présentée par certaines phases cristallines, particulièrement grâce à l'apport de la diffractométrie RX sur monocristaux.

Pour la recherche et le développement dans l'industrie pharmaceutique, l'utilisation des différentes techniques décrites est nécessaire à plusieurs niveaux:

- Connaissance de la matière première, mise en évidence et caractérisation d'une ou plusieurs formes polymorphes par diffractométrie des RX sur poudre et DSC.

- Recherche et étude des différentes formes polymorphes par recristallisations dans divers solvants, et leurs caractérisations.

- Choix de la phase cristalline la plus stable.

- Etude de la structure cristalline du composé choisi (préparation du monocristal, détermination de la structure et contrôle sur la poudre par diffractométrie de RX).

- Contrôle de sa stabilité dans le temps.

- Choix des excipients dans la forme galénique solide choisie.

- Suivi de la stabilité dans le temps du médicament ainsi obtenu (forme finale).

Enfin, l'étude systématique et complète par diffractométrie des RX sur monocristaux est un complément nécessaire. En effet, elle permet de connaître de manière absolue, la configuration spatiale du composé retenu, et par là même d'orienter la recherche vers des molécules ayant une distribution atomique spatiale voisine, donc de tenir compte des relations structure/activité. La reconstitution du diffractogramme des RX sur poudre à partir des données cristallographiques constitue une fiche d'identification exacte du principe actif. Ceci permet ensuite d'effectuer un suivi analytique précis des diverses formes galéniques solides.