

Colloque VIA : Composés d'intérêts pharmacologiques

Jean DOUCET

Laboratoire de Physique des Solides, Bât 510 Centre Universitaire Paris-Sud F-91405 ORSAY

Cristallinité et médicaments. Une vieille science pour de nouveaux défis technologiques

La majorité des principes actifs pharmaceutiques (PA) sont des composés organiques se présentant sous forme de poudres cristallines. La cohésion de tels édifices cristallins étant surtout assurée par des forces moléculaires, donc faibles, il arrive souvent qu'une même conformation moléculaire donne naissance à des édifices cristallins différents selon les conditions de cristallisation. Par ailleurs, la forte propension des molécules de PA au polymorphisme conformationnel peut également conduire au polymorphisme cristallin, tout comme différents états de solvatation et d'hydratation. Enfin, les procédés mis en jeu lors des différentes étapes de fabrication des médicaments (atomisation, broyage, mise en suspension, compression etc.) sont susceptibles de modifier les caractéristiques des cristaux ou des agrégats cristallins, allant même parfois jusqu'à leur amorphisation.

Or, la qualité cristalline d'un médicament, aux échelles des assemblages de cristallites, de leur morphologie/faciès, de la conformation des molécules/solvants, de leur taux de cristallinité et même des contraintes internes des cristallites, revêt une grande importance pratique car elle affecte directement ses propriétés physico-chimiques, surtout la vitesse de dissolution et donc, par voie de conséquence, la biodisponibilité et l'effet même du médicament. Il est donc indispensable pour l'industrie pharmaceutique de maîtriser et de contrôler les caractéristiques cristallines des poudres, non seulement pour le développement de nouveaux médicaments, mais également pour la fabrication de génériques. L'identité de deux médicaments passe aussi par une identité des caractéristiques cristallines, ces notions intègrent progressivement les réglementations.

Les méthodes les plus couramment employées pour caractériser la cristallinité des produits sont l'analyse thermique, les techniques de granulométrie, la spectroscopie infrarouge et la diffraction de rayons X. Bien qu'encore sous-utilisée, la diffraction des rayons X, tend à se développer. Cet essor est favorisé par l'apparition des centres de rayonnement synchrotron de troisième génération dont les équipements permettent de détecter des phénomènes de polymorphisme très ténus, de travailler sur des cristaux uniques de dimensions micrométriques ou bien encore de suivre des cinétiques en temps réel.

Ainsi, les caractéristiques cristallines jouent un rôle important tout au long de la chaîne d'un médicament sous forme de poudre cristalline, de la recherche de nouveaux principes actifs (recherche amont, brevet) jusqu'à sa mise sur le marché (contrôle de qualité, AMM) en passant par les stades successifs de fabrication. Elle nécessite de remettre au goût du jour des disciplines presque oubliées aujourd'hui comme l'analyse de la morphologie et du faciès des cristallites.