

Le polymorphisme des médicaments et son approche technologique*

R. BOUCHE

Laboratoire d'Analyse des Médicaments, Université Catholique de Louvain, avenue E. Mounier 73, 1200 Bruxelles, Belgique

Abstract: Polymorphism in the evolution of quality control of drugs is discussed and the possible relationship between polymorphism and bioavailability of drugs demonstrated. The advantages and limitations of the techniques used for the characterization of polymorphs are described.

Keywords: *Polymorphism; drug analysis; differential thermal analysis; X-ray powder diffraction; infrared spectrometry.*

Le polymorphisme doit être restitué dans le cadre du contrôle de la qualité du médicament. En effet, nous avons connu, ces dernières décades, une véritable révolution liée d'une part à l'explosion des techniques physico-chimiques et d'autre part à l'évolution de la nature même du médicament et de sa conception. Pendant des siècles, la qualité toute relative des préparations magistrales reposait essentiellement sur l'origine végétale, animale ou minérale de drogues et sur les qualités mises en oeuvre.

Bien que la morphine ait été isolée en 1817 par Serturner, la quinine en 1821 par Pelletier et Caventon et la digitaline cristallisée en 1868 par Nativelle, il faut attendre Domagk et 1935 pour voir se développer la chimiothérapie et, avec elle, le notion de structure, de conformité et de pureté chimique. Après la seconde guerre mondiale, "la conformité chimique à la formule déclarée" devient une exigence légale explicite dans presque tous les pays industrialisés.

Néanmoins, la qualité d'un médicament n'est pas seulement liée à sa structure et à sa pureté chimique. Pour être actif, le médicament doit être résorbé. La notion de 'biodisponibilité' qui s'est faite jour vers les années 1960 a conduit les galénistes à vérifier l'incidence des excipients et de la formulation sur la libération du principe actif des formes sèches qui sont de loin les plus utilisées en pharmacie. Après ces vérifications systématiques, de nombreux problèmes de dissolution subsistent et Langenbucher, lors d'un symposium sur la biodisponibilité tenu à Stockholm en 1976, avait déjà affirmé que la plupart des problèmes de biodisponibilité non résolus devaient trouver leur solution au niveau de la structure physique des principes actifs.

Actuellement, les normes de bonne pratique de fabrication, qui ne sont d'ailleurs pas encore standardisées sur le plan international, représentent un progrès certain pour

* Presented at the 1st International Symposium on Drug Analysis, June 1983, Brussels, Belgium.

l'obtention de médicaments de qualité. Elles ne sont cependant qu'un stade préalable et conditionnel; elles n'excluent d'aucune façon le contrôle du produit fini qui se développe notamment dans le sens d'une meilleure régularité des doses unitaires et d'une biodisponibilité optimale et constante.

L'incidence du polymorphisme a été clairement démontrée dans le cas du palmitate de chloramphénicol, de la méthylprednisolone, de la novobiocine et du pentobarbital. Pour de nombreux autres produits, les auteurs se limitent à signaler des différences de solubilité ou de dissolution, considérant ces paramètres physiques comme le facteur limitant la résorption.

De fait, la novobiocine existe sous deux formes, amorphe et cristalline: La forme métastable amorphe est blanche, soluble et thérapeutiquement active, alors que la forme cristalline est jaune, insoluble et thérapeutiquement inactive. C'est la raison pour laquelle on préfère l'utiliser sous forme de sel de sodium.

De même, l'hydroxyde d'aluminium, fraîchement préparé, est un gel amorphe qui cristallise lentement en fonction des conditions de préparation et de conservation; la forme amorphe neutralise rapidement l'acidité gastrique, alors que la vitesse de neutralisation de la forme cristalline est insuffisante pour lui assurer un pouvoir antiacide efficace.

En ce qui concerne les excipients, les galénistes connaissent bien les problèmes de polymorphisme rencontrés dans la préparation et la conservation de suppositoires à base de beurre de cacao, qu'ils préfèrent d'ailleurs éviter; en effet, le beurre de cacao peut se présenter sous quatre formes polymorphes différentes fondant respectivement à 18°, 22°, 28° et 34.5°C. Cette dernière forme, la plus stable, n'est obtenue à l'état pur qu'après fusion du produit à une température aussi basse que possible, ne dépassant pas 33°C, et ce, de façon à préserver les germes de cristallisation.

La pharmacopée et le formulaire américains prescrivent, pour certaines matières premières, tantôt un spectre de diffraction des rayons X sur poudre, tantôt un test de dissolution, tantôt le relevé d'un spectre IR en phase solide sans dissolution préalable de l'échantillon. Quelques exemples: la carbamazépine, le sulfate de méthicaine, le chlorhydrate de cyclopentamine, la fluprednisolone, le magalabrate, l'acétate de paraméthasone et le napsylate de dextropropoxyphène.

Mais qu'est-ce que le polymorphisme et comment peut-il avoir une incidence sur la biodisponibilité et l'effet thérapeutique d'un médicament? Le polymorphisme, c'est la propriété, pour une même substance chimique, de se présenter sous des formes physiques, cristallines ou amorphes, différentes avec chacune leurs propriétés physiques et thermodynamiques. Ce concept n'est pas nouveau, puisqu'en 1809, Humphrey démontrait que le carbone pouvait se présenter sous forme de diamant cubique ou de graphite hexagonal.

Pour comprendre la structure de la matière, la notion d'ordre et de désordre est indispensable. Dans un solide parfait, les molécules sont parfaitement ordonnées. Par contre, dans un gaz parfait, les molécules sont complètement indépendantes les unes des autres. Elles s'entrechoquent suivant les lois du hasard. En phase solide, tous les états intermédiaires se rencontrent. Un produit amorphe contient souvent de nombreux germes cristallins. D'autre part, il est très difficile d'obtenir des cristaux sans impuretés et sans défauts.

Pour une même molécule portant deux ou plusieurs groupements polaires ou polarisables, des groupements protons donneurs ou protons accepteurs, on comprend aisément que des possibilités d'interactions ou d'associations moléculaires différentes

conduisent, en phase solide, à l'obtention de formes cristallines différentes. A cet égard, aucune règle prévisionnelle n'est établie, car l'apparition de formes polymorphes dépend essentiellement de leur stabilité, de leur cinétique de formation et du solvant de cristallisation qui, par son interaction avec l'un ou l'autre groupement fonctionnel, peut favoriser certains arrangements moléculaires et générer ainsi préférentiellement une forme cristalline déterminée.

La résorption d'un médicament au niveau de la paroi gastro-intestinale étant un phénomène dynamique, on comprend dès lors que des différences relativement peu importantes des vitesses de dissolution puissent entraîner des différences sensibles dans la résorption et donc dans l'activité thérapeutique du médicament. Inversement, quand la concentration du principe actif dans le liquide gastro-intestinal ne représente pas le facteur limitant de sa résorption, des différences sensibles de solubilité ou de vitesse de dissolution resteront sans effet. Ainsi, pour qu'un test de dissolution soit thérapeutiquement significatif, il faut que les résultats en soient confirmés par un essai de biodisponibilité chez l'homme. A cet égard, on peut regretter que la plupart des travaux effectués ne soient pas publiés.

Le but de cet exposé n'est pas de faire une énumération exhaustive des cas de polymorphisme qui ont été décrits dans la littérature; ce serait trop long et fastidieux. Nous préférons nous limiter ici aux questions qui sont le plus fréquemment posées.

Elles proviennent en général de différents stades de l'élaboration du médicament:

- (a) du laboratoire de pharmacie galénique qui observe, pour une préparation déterminée, une dissolution ou une biodisponibilité anormale du principe actif;
- (b) du département de production industrielle qui, brusquement, pour un lot de fabrication déterminé, rencontre des difficultés relatives à des différences de propriétés physiques et mécaniques d'un constituant: tension superficielle et fluidité de la poudre, morphologie, dureté, densité des cristaux.
- (c) du laboratoire de biologie où des essais pharmacologiques, effectués sur plusieurs lots de matière première d'une même substance chimique, conduisent à des résultats significativement différents.
- (d) du laboratoire de synthèse même, qui tient à s'assurer de l'absence de polymorphisme d'une molécule qu'il vient de réaliser et s'il en existe, de connaître la stabilité des différentes formes?

En réponse à cette dernière question, seul, dans les cas d'isomères de conformation, le calcul effectué selon le procédé Psilo peut donner des indications sur les niveaux énergétiques des conformères et sur les barrières de potentiel qui les séparent, comme c'est le cas pour la spipérone. Mis à part quelques cas particuliers, la cinétique de transformation solide-solide, le comportement d'une forme à la compression, sa stabilité en présence d'excipients ou d'humidité, sont difficilement prévisibles. Seule une expérimentation bien menée peut donner une réponse satisfaisante à un problème déterminé. Jusqu'à présent, tout problème de polymorphisme d'une substance doit être considérée comme un cas d'espèce. C'est d'ailleurs une attitude trop simpliste comme la plus stable dans les conditions habituelles de fabrication et de conservation, la forme dont le point de fusion est le plus élevé.

Il en est par contre tout autrement en ce qui concerne la caractérisation et l'identification de formes polymorphes. La cristallographie n'est pas une science récente, puisque la loi sur les troncatures universelles de Hauy date de 1781 et l'hypothèse des 14 réseaux de Bravais, de 1854. Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée 80 ans plus tard par Bragg avec l'utilisation de la diffraction des rayons X. Commence alors une période

où des techniques physiques nouvelles permettent de pénétrer la structure interne du cristal. Bien que d'application très limitée, la microscopie électronique est à cet égard spectaculaire.

En pratique, dans l'étude du polymorphisme, les techniques actuellement les plus utilisées, avec leurs avantages et leurs limites respectifs sont les suivantes: la spectrométrie de diffraction des rayons X, l'analyse thermique différentielle, la spectrométrie infrarouge, le thermomicroscopie, les tests de dissolution. Ce dernier test est peut-être le plus significatif à l'égard de la biodisponibilité d'un produit ou d'une préparation galénique. Mais nous savons tous de quelles précautions il doit être accompagné.

La thermomicroscopie est une technique très abordable et très rapide. Sans donner de valeurs quantitatives précises, elle permet cependant de visualiser certains phénomènes et représente à ce titre un apport positif comme technique complémentaire à la diffraction des rayons X, à l'analyse thermique et à la spectrométrie infrarouge.

La spectrométrie infrarouge présente l'avantage d'un appareillage très accessible, donne sur la structure certaines informations précises et permet, dans certains cas, de déterminer la proportion de formes polymorphes en mélange. C'est la méthode qu'ont retenue les pharmacopées, dans la monographie du palmitate de chloramphénicol, pour estimer la teneur de la forme A. Par contre, les risques de transformation solide-solide de formes amorphes, polymorphes ou pseudopolymorphes, lors de la compression, ne sont pas exclues. Le polymorphisme de l'androstadione a été mis en doute parce que tous les spectres infrarouges étaient identiques: il y a retransformation de la forme II dans la forme I. Il en est de même pour le méprobamate pour lequel il est impossible d'obtenir le spectre de la forme II sans utiliser d'agent stabilisant. Un autre exemple: la mopérone amorphe cristallise à la compression. La littérature a également signalé l'échange d'anions en milieu KBr ainsi que la protonation de certaines amines tertiaires lorsqu'elles sont préalablement dissoutes dans le méthanol.

L'analyse thermique différentielle, pour la mesure des énergies de transition ou des chaleurs latentes, est un moyen très efficace utilisé dans la caractérisation des formes polymorphes. Elle permet en outre une très grande précision dans la détermination du point de fusion et du degré de pureté d'une substance organique. Par contre, des points de fusion trop élevés, la thermolabilité d'un certain nombre de substances organiques en limitent souvent l'emploi. D'autre part, il est très difficile de différencier des formes polymorphes de points de fusion trop voisins, de différencier certains mélanges de formes d'une forme pure ou de percevoir des transitions très peu énergétiques. Enfin, l'interprétation d'un thermogramme est difficile et les erreurs sont assez fréquentes. Par exemple, le thiamphénicol présente, aux environs de 100°C, un léger exotherme qui a été considéré comme une transition polymorphe, alors qu'il correspond en fait à l'accroissement du réseau dans une dimension. La transition de la forme II de la mopérone en forme I, qui se produit aux environs de 90°C, est invisible sur le thermogramme parce que cette transition est trop lente et le pic correspondant trop élargi.

La diffraction des rayons X sur poudre est certainement le moyen le mieux adapté à la caractérisation et à l'identification des formes amorphes, polymorphes ou pseudopolymorphes. Elle permet aussi, à partir des spectres des formes pures, de déterminer, souvent avec succès, la proportion de formes cristallines en mélange. Les inconvénients majeurs de cette technique résident dans l'absence complète d'information en ce qui concerne la structure chimique du produit et dans l'impossibilité de distinguer *à priori* une forme pure d'un mélange.

En résumé: actuellement, la prévision de polymorphisme et du comportement des formes polymorphes ne peut pas encore être établie *a priori*. Pour aboutir à des conclusions valables, chaque cas particulier requiert un travail expérimental correctement mené. Pour ce faire, nous disposons d'outils suffisamment performants: la spectrométrie infrarouge, l'analyse thermique et la diffraction des rayons X. Pour obtenir une sécurité maximum, il est indispensable de les utiliser conjointement. La thermomicroscopie, la solubilité et les vitesses de dissolution peuvent procurer des informations complémentaires qui, souvent, ne sont pas dénuées d'intérêt.

[Received 8 June 1983]