

N° d'ordre :07/2009-M/CH

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
« HOUARI BOUMEDIENE »
FACULTE DE CHIMIE



Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de : Magister

En : Chimie

Spécialité : Chimie Physique et Théorique

Par : DJELLOULI Fayrouz ép. NEBBAK

Sujet :

*Mesure de solubilité et détermination
de la pureté de composés organiques.*

Soutenu publiquement, le 13 décembre 2009 devant le jury composé de :

Mr Chelghoum Chabane
Mr Dahmani Abdallah
Mme Belaribi Ghenima
Mr Khimeche Kamel

Professeur à l'USTHB
Professeur à l'USTHB
Professeur à l'USTHB
Maître de Conférences à l'EMP

Président
Directeur de Mémoire
Examinatrice
Examinateur

Cette étude a été réalisée au laboratoire de thermodynamique et modélisation moléculaire de la Faculté de chimie de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur Dahmani Abdallah Pr, qui m'a proposé ce sujet, pour son soutien et la confiance dont il a fait preuve à mon égard. Il m'est particulièrement agréable d'exprimer mes plus vifs remerciements à, Monsieur le Professeur Chelghoum Chabane pour l'honneur qu'il nous fait en président ce jury.

Madame le Professeur Belaribi Ghenima a bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury.

Nous remercions vivement Monsieur Khimeche Kamel, MC à l'EMP qui s'est intéressé à ce travail, pour son aide précieuse et l'honneur qu'ils nous fait en participant à ce jury.

Nous adressons nos remerciements aux collègues de L'EMP avec lesquels nous avons eu le plaisir de collaborer.

Enfin je tiens à remercier tous mes amis qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
-----------------------------	---

CHAPITRE I : Partie bibliographique

I.1- Le polymorphisme
1. Corps pur	4
2. Le polymorphisme	6
2.1 Aspects thermodynamiques	7
2.1.1 La stabilité des polymorphes	7
2.1.2 Enantiotropie et monotropie	8
2.1.3 Equilibre entre polymorphes	10
2.1.3.1 Loi de variance de Gibbs	10
2.1.3.2 Les différentes transformations polymorphiques	10
2.2 Aspects cinétiques	11
2.2.1 Les polymorphes concomitants	12
2.2.2 Le polymorphisme de conformation	13
I.2. Méthodes et techniques analytiques pour la caractérisation des polymorphes
1. Introduction	14
2. La cristallographie : étude de l'arrangement cristallin	15
2.1 Diffraction aux rayons X sur un monocristal	15
2.2 Rayons X sur des poudres (powder X.R.D)	16
3. Spectroscopie : étude de l'arrangement moléculaire	17
2.3.1 Spectroscopie infra-rouge	17
2.3.2 Spectroscopie Raman	18
2.3.3 Spectroscopie RMN à l'état solide	18
3. Microscopie	19
3.1 Microscopie photonique	19
3.2 Microscopie électronique	20
4. Analyses thermiques	20
4.1 Differential scanning calorimetry (DSC)	21
4.2 Thermogravimétrie	21
4.3 Facteurs influençant les courbes de DSC et de TG	22
5. Conclusion	23

CHAPITRE II : Partie experimentale

II.1 Etude du polymorphisme du trimethoprime (TMP)	
1. Introduction.....	25
2. Caracterisation des formes polymorphes.....	26
2.1 Diffraction des rayons X sur poudre.....	27
2.2. Spectroscopie infrarouge.....	28
2.3 Microscopie Photonique.....	30
2.4 Analyses Thermiques.....	32
2.4.1 Thermogravimétrie.....	32
2.4.2 Calorimétrie Différentielle à Balayage - DSC.....	33
2.5 Résultats et discussion	37
3. Conclusion.....	38
II.2 - Determination de la pureté.....	39
1. Types d'impuretes.....	39
2. Exploitation des resultats de la dsc pour la determinaton de la purete	39
2.1 Principes de mesure	41
2.2 Conditions opératoires.....	43
3. Exploitation des thermogrammes.....	44
3.2 Correction de la ligne de base	45
3.3 Mesure de la fraction fondue f_i	45
3.4 Delimitation de la zone d'exploitation.....	46
3.5 Linearisation de l'equation de van't hoff.....	46
3.6 Determination de la purete	48
CHAPITRE III : Diagrammes de phases et modelisation	
<hr/>	
III.1- Détermination des équilibres liquide-solide	
1. Introduction.....	54
2. Principe de la methode.....	54
3. Etalonnage	55
4. Mode operatoire	55
5. Resultats	56
III.2 Modélisation	
1 Introduction.....	63
2. Les modeles thermodynamiques.....	63
2.1 Modèle UNIFAC :(universal functional group activity coefficient model)	65
A)Version originale	65
B)Version modifiée (Lyngby)	67
C)Version modifiée (Dortmund)	68
3. Résultats et discussion.....	73
CONCLUSION.....	74

Chapitre I : Partie bibliographique

I.1- Polymorphisme

I.2- *Méthodes et techniques analytiques pour la caractérisation des polymorphes*

1. Corps pur

En examinant le diagramme (P; T) d'un corps pur quelconque, possédant une seule forme des trois phases solide, liquide et vapeur représenté par la figure I.1, il apparaît que la courbe de vaporisation (liquide-gaz) présente un point d'arrêt: le point critique de coordonnées (P_c; T_c). Au delà de la température critique, T_c, on ne fait plus de distinction entre le liquide et le gaz. Le point critique caractérise l'apparition d'un état intermédiaire entre le liquide et le gaz, appelé l'état supercritique.

La ligne OC donne l'équilibre des deux phases. La ligne OB donne la température d'ébullition en fonction de la pression, et la courbe OA donne la température de sublimation.

Le point O est appelé le point triple. Les pentes de ces courbes sont données par l'équation de Clapeyron :

$$dP/dT = \Delta H/T\Delta V \quad (\text{I.1})$$

où ΔH est la variation d'enthalpie et ΔV est la variation du volume.

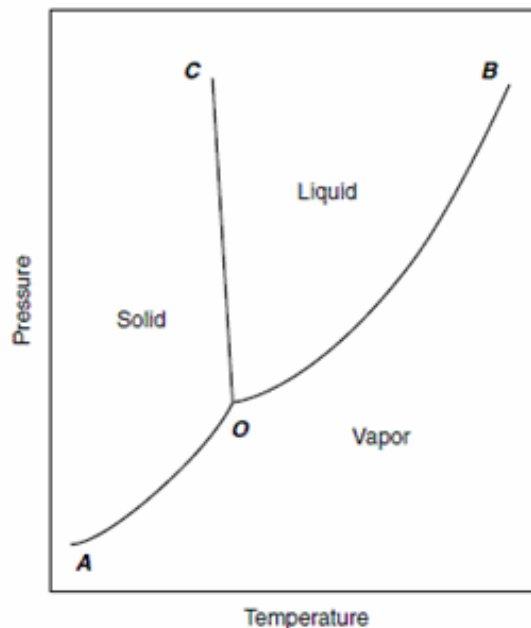


Figure I.1 Diagramme (P,T) d'un corps pur

La Figure I.2 est le diagramme (P,T) de l'eau à hautes pressions [10]. Ce diagramme montre six formes polymorphiques de la glace : la glace I (glace ordinaire), glace II, glace III, glace V, VI, et VII .

Un autre exemple est celui du carbone qui existe sous deux formes polymorphiques: le carbone graphite qui est thermodynamiquement la forme la plus stable et le carbone diamant qui est la forme métastable

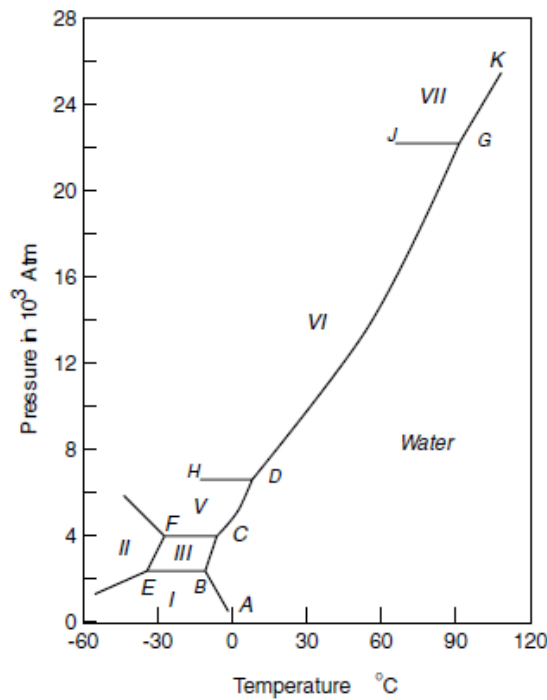


Figure I.2. Diagramme Pression-température de l'eau à haute pression, montrant six polymorphes.

2 Le polymorphisme

La notion de polymorphisme a été introduite pour la première fois par Martin Heinrich Klaproth (1788) à propos du carbonate de calcium CaCO_3 qui cristallise sous trois formes différentes : la vaterite (maille hexagonale), l'aragonite (maille orthorhombique) et la calcite (forme stable, maille rhomboédrique). Mais d'un point de vue cristallographique la première définition du polymorphisme est créditée à Mitscherlich (1822), qui identifia différentes structures cristallographiques des sels d'arséniate, de phosphate et de soufre. Le premier exemple de polymorphisme de composé organique fut découvert en 1832 par Wolmer et Liebig lors de leurs travaux sur la benzamide [10]. Mais ce n'est qu'en 1965, qu'une définition rigoureuse du polymorphisme fut donnée par Mc Corne qui définit le polymorphisme comme la

possibilité qu'ont les molécules d'exister sous au moins deux structures cristallines distinctes. Cette définition inclut les polymorphes de conformation dans lesquels les molécules flexibles peuvent adopter différentes conformations [12]. Cependant, il faut compléter cette définition en précisant que les systèmes polymorphes possèdent des états liquide et vapeur identiques et que lorsque les mailles cristallines incorporent des molécules de solvant, ces polymorphes sont considérés comme des pseudo-polymorphes (solvates). Les divers modes d'arrangement ou de conformation des solides cristallins sont représentés schématiquement sur la figure I.3.

Dans le domaine pharmaceutique, le polymorphisme concerne un grand nombre de molécules de principe actif [1]. Les différences de propriétés physico – chimiques engendrées par les différences de structures peuvent avoir des conséquences dramatiques en termes de biodisponibilité, processabilité galénique, stabilité... C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique porte un intérêt croissant sur la compréhension des relations entre les propriétés de l'état solide et les comportements des principes actifs.

En outre, le besoin d'une grande pureté ainsi que d'une production élevée nécessite d'opérer loin de l'équilibre, ce qui provoque la formation de structures polymorphes, qui pour une température et une pression données, ne sont pas les plus stables. De telles structures peuvent éventuellement subir, par la suite, une transformation vers la phase la plus stable. L'objectif de cette partie est de présenter les différents mécanismes de cette transformation ainsi que les aspects thermodynamiques des systèmes polymorphes.

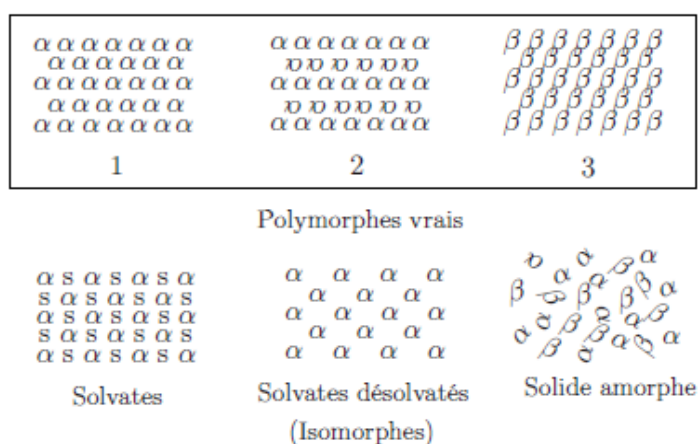


Figure I.3: Différentes formes des solides cristallins. α : molécule organique, β : même molécule organique mais de conformation différente. s : molécule de solvant. Polymorphes vrais : les formes 1 et 2 diffèrent par l'empilement ; les formes 1 et 3 diffèrent par la conformation moléculaire. Solvates : co-cristal constitué par la molécule organique et le solvant. La désolvatation des solvates provoque la formation de cristaux de faible densité qui garde la structure du solvate initial (isomorphe). Solide amorphe : arrangement aléatoire des molécules.

2.1 Aspects Thermodynamiques

2.1.1 La stabilité des polymorphes

Pour comparer les propriétés thermodynamiques de deux polymorphes (notés A et B), les variations respectives d'enthalpie libre, d'entropie et d'enthalpie peuvent être considérées :

$$\Delta G_{AB} = G_B - G_A \quad (I.2)$$

$$\Delta S_{AB} = S_B - S_A \quad (I.3)$$

$$\Delta H_{AB} = H_B - H_A \quad (I.4)$$

Afin de déterminer la stabilité des polymorphes, ainsi que le sens de la transformation polymorphique (à température et pression constante), il faut étudier la variation d'enthalpie libre donnée par l'équation :

$$\Delta G_{AB} = \Delta H_{AB} - T \Delta S_{AB} \quad (I.5)$$

La figure I.4 représente l'évolution des grandeurs thermodynamiques G et H avec la température pour deux polymorphes notes A et B. Les courbes d'enthalpie libre se croisent en un point T_{tr} (température de transition). En ce point, les enthalpies libres sont identiques et les deux polymorphes sont à l'équilibre ($\Delta G = 0$) ; pour cette même température, $H_B > H_A$ et donc, suivant les équations I.4 et I.5, $S_B > S_A$.

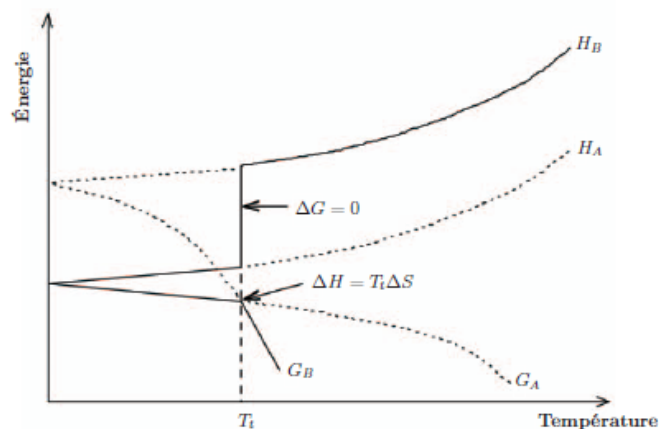


Figure I.4: *Evolution de l'enthalpie libre G et de l'enthalpie H (à pression constante) en fonction de la température T, pour un système constitué de deux polymorphes.*

En dessous de la température T_{tr} , le polymorphe A est le plus stable (car $G_A < G_B$); par contre au delà de cette température, c'est le polymorphe B le plus stable ($G_B < G_A$). Par conséquent, pour des conditions de température et de pression définies, il ne peut exister qu'un seul polymorphe stable, et les autres sont dits instables. Cependant, si la vitesse de transformation de la phase instable vers la phase stable est infiniment lente, alors ce

polymorphe est dit métastable. La variation d'enthalpie libre peut aussi être exprimée, pour les solides et les liquides, en terme d'activité (considérée, en première approximation, proportionnelle à la solubilité), soit [13] :

$$\begin{aligned}\Delta G_{AB} &= RT \ln a_A / a_B \\ &= RT \ln \gamma_A x_A / \gamma_B x_B\end{aligned}\quad (I.6)$$

En résumé, le polymorphe le plus stable est celui dont l'enthalpie libre, l'activité, la solubilité, la vitesse de décomposition ... sont les plus faibles.

Si les différences de solubilité sont suffisamment grandes, les données de solubilité peuvent servir pour déterminer les régions de stabilité thermodynamique des polymorphes. En revanche, si les courbes de solubilité sont pratiquement identiques, l'observation des transitions en fonction du temps, à différentes températures, donne des informations sur la stabilité relative des polymorphes.

2.1.2 Énantiotropie et monotropie

D'après les considérations précédentes, et en se reportant à la figure I.4, le polymorphe A est stable en dessous de la température de transition (i.e. il a la plus faible enthalpie libre), tandis qu'au delà de cette température, c'est le polymorphe B le plus stable. On dit que ces deux polymorphes sont énantiotropes. Pour un tel système, la transformation est réversible. En effet, à une certaine température, les courbes d'enthalpie libre des deux polymorphes se croisent avant que le point de fusion ne soit atteint.

Toutefois, un polymorphe peut être stable sur toute la gamme de température, et par conséquent, tous les autres polymorphes sont instables. Le système formé par ces différentes phases solides est dit alors monotrope. Pour un tel système, les courbes d'enthalpie libre ne se croisent pas en dessous du point de fusion. La forme polymorphe dont l'enthalpie libre et la solubilité sont les plus élevées est donc toujours instable.

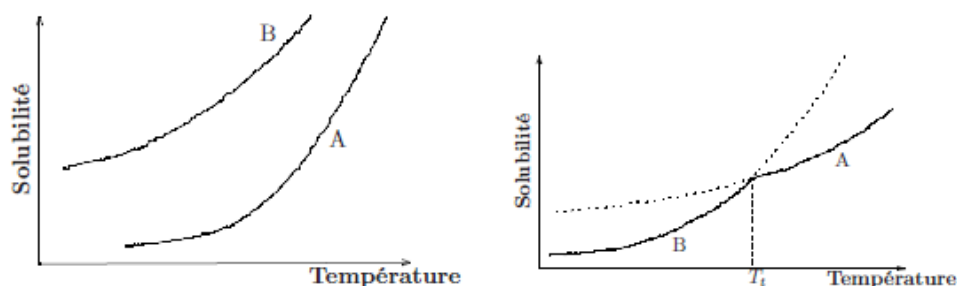


Figure I.5: Solubilités des systèmes constitués de deux polymorphes monotropie (a) et énantiotropie (b))

en terme de solubilité. Pour un système monotrope, la stabilité relative des deux polymorphes est indépendante de la température (les courbes de solubilité ne se croisent pas).

Pour les systèmes énantiotropes, la température de transition peut être considérée comme une discontinuité au point d'intersection des deux courbes de solubilité.

Pour faciliter la différenciation entre les systèmes monotropes et énantiotropes, des règles thermodynamiques [12] ont été développées. Leur champ d'application a été ensuite élargi [13]. Les deux règles les plus utilisées sont :

– La règle sur l'enthalpie de transition : si la transition entre deux polymorphes est endothermique, alors les deux polymorphes sont énantiotropes. De la même manière si la transition entre deux polymorphes est exothermique, les deux polymorphes sont monotropes.

– La règle sur l'enthalpie de fusion : si le polymorphe, dont la température de fusion est la plus élevée, a l'enthalpie de fusion la plus faible, alors les deux polymorphes sont énantiotropes. Par contre, si ce polymorphe a l'enthalpie de fusion la plus grande alors, les deux polymorphes sont monotropes.

Pour des systèmes présentant le phénomène d'énantiotropie, l'enthalpie libre de la transformation de A vers B est nulle au point de transition et T_t peut être déterminée, à partir des enthalpies de solution, des données sur les solubilités ou des vitesses intrinsèques de dissolution.

De manière générale, les températures de transition déterminées par ces méthodes (données de solubilité, enthalpie de fusion, enthalpie de solution) donnent des résultats similaires. En effet, toutes ces méthodes sont basées sur l'extrapolation de la variation avec la température de la différence d'enthalpie libre des deux polymorphes, à partir de l'équation de Gibbs - Helmholtz. Ces trois modèles reposent sur l'hypothèse que la différence de capacité calorifique entre les polymorphes est négligeable.

2.1.3 Équilibre entre polymorphes

2.1.3.1 Loi de variance de Gibbs

Deux polymorphes d'un constituant donné, forment deux phases solides distinctes. De plus si elles sont en équilibre, elles doivent obéir à la loi de la variance de Gibbs :

$$F = C - P + 2 \quad (I.7)$$

avec C le nombre de constituants (ici égal à 1), P nombre de phases (ou nombre de polymorphes) et F la variance ou degré de liberté du système.

Donc si $C = 1$ et $P = 2$, le système n'a qu'un degré de liberté. Par conséquent, à pression constante, l'équilibre entre les polymorphes n'est possible qu'à une seule température. De la même manière, à température constante, il ne peut exister qu'à pression fixée. De plus, comme F ne peut être négatif, pas plus de trois polymorphes ne peuvent être en équilibre simultanément. Maintenant, en regardant les diagrammes de phases (par exemple ceux présentés sur la figure I.5), il est possible de préparer les formes métastables des polymorphes soit par cristallisation rapide pour les systèmes monotropes, soit par changement de température pour les systèmes énantiotropes. La formation de solides métastables sera suivie par la transformation en composé le plus stable, puisque le système aura tendance à atteindre un état d'équilibre.

2.1.3.2 Les différentes transformations polymorphiques

Durant cette transformation, les molécules de la phase solide subissent un changement de position afin d'établir une nouvelle structure dont l'enthalpie libre est plus faible (Plus stable). A ce stade deux types de transformation ont été mis en évidence [14]:

Transformations par reconstruction: Dans ce cas, les structures cristallines étant totalement différentes, la transition se traduit par la désintégration du polymorphe métastable et ensuite par la reconstruction du nouveau. Généralement, cette transformation est catalysée si les cristaux sont en contact avec leur solution saturée. Elle s'opère, schématiquement en trois étapes :

1. Dissolution de la phase métastable,
2. Nucléation de la phase stable,
3. Croissance cristalline de la phase stable.

Transformation par déplacement : Cette transformation se passe à l'état solide et peut se dérouler en l'absence de solvant. Des molécules d'une structure peuvent être déplacées pour donner naissance à une nouvelle structure. Un exemple d'une telle transformation est la transition entre les polymorphes A et B de l'acide téréphtalique, dans lequel le réseau des liaisons hydrogène glisse et pivote afin de former une structure plus stable. Cette transition s'effectue sans détruire le cristal parent. Cette transformation s'effectue en trois étapes :

1. Relâchement et brisure des forces intermoléculaires du polymorphe métastable,
2. Formation d'un solide désordonné (forme amorphe locale),
3. Formation de nouvelles forces intermoléculaires, donnant naissance à la forme cristalline stable.

La variation d'enthalpie libre liée à la transformation polymorphique peut être écrite suivant l'équation I.5. Elle peut être endothermique ou exothermique tant que ΔG reste négatif. Pour une transformation endothermique ($\Delta H > 0$), la variation d'entropie est nécessairement positive et donc la nouvelle phase formée est plus désordonnée. Cette transition est appelée transition ordre-désordre.

L'utilisation des grandeurs thermodynamiques, pour caractériser et comprendre les phénomènes liés au polymorphisme, semble être indispensable. Cependant, lors d'expériences de cristallisation, le polymorphe obtenu (en respectant les contraintes thermodynamiques), ne correspond pas forcément à la forme la plus stable. De plus, si c'est la forme métastable qui représente un intérêt industriel, il est nécessaire de déterminer et de maîtriser les vitesses de conversion d'une forme à l'autre ainsi que les phénomènes qui catalysent ces transformations. C'est pourquoi l'étude de la cinétique des systèmes polymorphes représente aussi un intérêt majeur.

2.2 Aspects Cinétiques

Dans l'industrie pharmaceutique, les différents polymorphes sont habituellement préparés par cristallisation en solution en utilisant différents solvants, et différents modes de création de sursaturation. La sursaturation nécessaire pour la cristallisation peut être obtenue par évaporation du solvant, refroidissement de la solution (ou réchauffement si la solution possède une solubilité inverse avec la température), addition d'un anti-solvant (ou précipitant), variation de pH... Ces procédés obéissent non seulement aux lois thermodynamiques, mais ils sont aussi gouvernés par la cinétique.

Bien que la plupart des transformations se fassent lorsque le solide cristallin est en suspension, l'étude des transitions polymorphiques solide-solide (en l'absence de solvant) est importante à considérer [14]. En effet, l'apparition ou la disparition subite d'une forme cristalline peut causer des problèmes dans les procédés de fabrication

(transport, filtration...), et peut engendrer des dangers pharmaceutiques, si la transformation a lieu lorsque le principe actif est sous sa forme finale.

Ces transformations peuvent être observées en l'absence de solvant (pendant la phase de maturation ou lors du stockage, conditionnement...) et les étapes de nucléation et de croissance se déroulent au sein même du cristal de la forme instable.

2.2.1 Les polymorphes concomitants

Dans certains cas, les conditions cinétiques et thermodynamiques provoquent soit la superposition des domaines d'apparition des polymorphes soit l'apparition simultanée des différentes formes. Il en résulte que le procédé de cristallisation peut produire plus d'une forme polymorphe pour des conditions expérimentales identiques. De nombreux auteurs se sont intéressés à la détermination précise des structures cristallines de tels polymorphes [11-15]. Ces études montrent que dans la majorité des cas, les polymorphes concomitants proviennent de la formation de structures cristallines iso-énergétiques, c'est-à-dire que l'environnement chimique et les interactions moléculaires, au sein des cristaux, sont identiques même si ces molécules cristallisent dans des systèmes cristallins différents.

D'un point de vue thermodynamique, les différents polymorphes ne peuvent coexister qu'à la température de transition ($\Delta G_{A-B} = 0$). La probabilité de réaliser une cristallisation à une telle température est faible et par conséquent si des polymorphes concomitants sont produits lors de la cristallisation, alors la cinétique joue dans ce cas un rôle prépondérant. Cependant si de tels systèmes restent en solution suffisamment longtemps, la forme métastable va subir une transformation vers la forme la plus stable. Cette technique, appelée maturation est couramment employée pour produire la forme la plus stable [16,17].

Ce phénomène est très répandu et de nombreux exemples sont disponibles dans la littérature [11,15-16]. Ces études montrent à quel point il est délicat de développer une procédure de cristallisation rigoureuse pour contrôler la forme polymorphe désirée. La méthode la plus courante est la détermination empirique des domaines de prédominance des formes en fonction des conditions opératoires (température, concentration, solvant, vitesse de refroidissement, semences...). Les polymorphes concomitants proviennent de la superposition de ces domaines et le contrôle du procédé de cristallisation nécessite la définition précise de leurs frontières.

2.2.2 Le polymorphisme de conformation

Le polymorphisme de conformation apparaît lorsque plusieurs conformations moléculaires peuvent être stabilisées à l'état solide [10]. Ceci induit deux complications supplémentaire lors de la cristallisation. D'une part, un grand nombre de structures sont possibles et les polymorphes résultant différent non seulement par le mode d'assemblage des molécules au sein de la maille cristalline mais aussi par les conformations moléculaires.

La cristallisation de telles molécules est plus difficile car en solution les molécules existent sous différents conformeraiis d'énergie équivalentes. Le système doit donc sélectionner les différents conformères qui peuvent cristalliser, ce problème est identique à la cristallisation d'énantiomères a partir d'un mélange racémique [16].

D'un point de vue thermodynamique, les conformeres qui cristallisent sont ceux qui peuvent s'assembler de manière à minimiser l'énergie du système ($G = H - TS$). Le terme enthalpique (H) domine généralement à faible température et conduit à la formation de structures denses et très organisées. En revanche, le terme entropique (TS) devient plus important aux températures élevées ce qui favorise la formation de structures plus désordonnées ou moins cristallines. D'un point de vue moléculaire, ce type de polymorphisme peut provenir des différentes forces inter ou intramoléculaires : interactions ioniques, forces de van der Waals [13], interactions dipôle-dipôle, liaisons hydrogène [17]

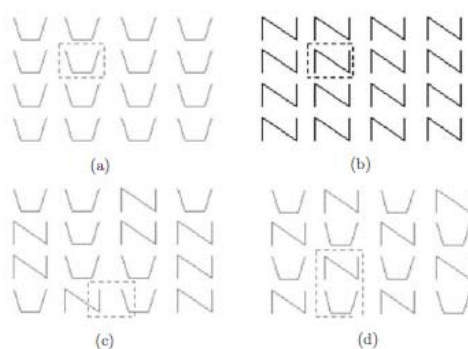


Fig. I.6: Représentation schématique des trois possibilités d'arrangement des différents conformères (cis et trans) dans un cristal. Le rectangle en pointillé représente une maille cristalline élémentaire possible. (a) et (b) Polymorphes de conformation, (c) Isomorphisme de conformation ; (d) Synomorphisme de conformation

Pour ce type de molécules, typiquement rencontrées dans l'industrie pharmaceutique, il est impossible de prédire quel conformère va cristalliser, car il résulte en général de la

compétition entre les différentes forces inter ou intra moléculaires et des conditions thermodynamiques. De plus, le nombre important de structures possibles ne facilite pas la cristallisation et conduit à d'autres formes de solidification (forme amorphes ou solvates).

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 thermo microscopie, 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.

1. Introduction

Comme les polymorphes diffèrent par leurs structures cristallines, et que les propriétés physiques ou chimiques varient d'une forme à l'autre, n'importe quelle technique qui mesure les propriétés des solides peut en principe suffire pour les détecter et les caractériser.

Cependant parmi tous les outils disponibles, il est clair que la diffraction des rayons X, la microscopie, les analyses thermiques, la spectrométrie et la Résonance Magnétique Nucléaire sont les méthodes les plus appropriées pour étudier les polymorphes et les solvates.

Bien qu'une approche universelle et systématique de caractérisation serait nécessaire et indispensable, les différents types de polymorphisme impliquent l'utilisation de stratégies et techniques différentes suivant les cas étudiés (solvates ou polymorphes vrais, petites ou grosses molécules, mélanges de polymorphes ou forme pure...).

Cette partie est donc consacrée exclusivement à la description et à l'application des techniques et des méthodes les plus fréquemment utilisées lors de la caractérisation des polymorphes.

2. La cristallographie : Étude de l'arrangement cristallin

La cristallographie aux rayons X, réalisée soit sur un cristal isolé soit sur une poudre, permet essentiellement d'analyser la structure élémentaire du cristal, c'est donc une technique particulièrement appropriée pour l'étude des polymorphes et des solvates.

2.1 Diffraction aux rayons X sur un monocristal

L'arrangement tridimensionnel des atomes dans une structure cristalline est capable de diffracter 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 les 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 constitué d'atomes.

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.

La cristallographie aux rayons X sur un cristal isolé permet donc d'avoir accès à des informations très précises sur la structure du cristal : Paramètres de la maille unitaire, densité, désordre cristallin, conformation moléculaire, réseau des liaisons hydrogène.

C'est pourquoi l'utilisation de cette technique s'est largement répandue. On peut trouver dans la littérature de nombreux exemples d'utilisation des rayons X pour caractériser non seulement les différentes structures cristallines mais aussi pour identifier les origines de ces différences : liaisons hydrogène [16], arrangement de différents conformères (probutol [18], nitrofurantoïne [19], conformation moléculaire, torsion de liaisons (torsion autour de la liaison C-N pour le lomeridine dihydrochloride [20], faible différence de conformation pour le spironlactone [21].

Cependant, bien que cette méthode soit la plus précise, la nécessité d'avoir un échantillon de très bonne qualité limite son champ d'applications à des cristaux isolés de grande pureté (monocristaux). C'est pourquoi on a recours, la plupart du temps, à des techniques alternatives pour caractériser des solides qui ne sont pas parfaitement cristallins ou purs (Powder XRD, RMN, Spectroscopie ...).

2.2 Rayons X sur des poudres (Powder X.R.D.)

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

Le matériau est bombardé par un faisceau de rayons X monochromatiques et parallèles de longueur d'onde connue, produit grâce à une anticathode de cuivre. Le rayonnement émis est défini par un système de fentes (fentes Soller) et de fenêtres situées avant et après l'échantillon.

Ce dernier est étalé sous forme de poudre sur une lame de verre qui tourne d'un mouvement uniforme autour d'un axe situé dans son plan (cercle goniométrique), permettant ainsi d'augmenter le nombre d'orientations possibles des plans réticulaires. Les particules étant orientées au hasard, il y aura toujours une famille de plans donnant lieu à la diffraction, de telle sorte que l'on obtiendra simultanément tous les faisceaux susceptibles de diffracter: ces faisceaux forment des cônes de demi-angle au sommet 2θ . Un détecteur ou compteur (Geiger-Muller ou compteur à scintillation) mesure l'intensité du rayonnement X diffracté dans certaines directions. Il tourne autour du même axe mais à une vitesse double de celle de l'échantillon. Pour un angle d'incidence θ , l'angle mesure par le déplacement du compteur sera donc 2θ . Un diaphragme à

couteau permet d'éliminer l'effet parasite du faisceau incident dans les petits angles ($2\theta < 10^\circ$). L'enregistrement réalisé est la courbe de l'intensité des rayons X diffractés en fonction des angles de diffraction.

Le cliché XRPD (X ray Powder Diffraction) est donc constitué d'une série de pics détectés pour chaque angle caractéristique. Ces angles et leurs intensités relatives peuvent être corrélés, à partir de la loi de Bragg à l'espacement des plans cristallins pour fournir une caractérisation cristallographique complète de l'échantillon.

En outre, la diffraction des rayons X sur les poudres est très utilisée pour les analyses quantitatives de mélanges de phases solides. Les rayons X sur poudres sont parfois utilisés pour déterminer 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 dioxine [16] et du gluceptate de calcium [16].

En outre, l'utilisation d'une source de rayons X plus brillante et plus intense, tel 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 assez peu utilisée car elle est très onéreuse et complexe à mettre en œuvre.

2.3. Spectroscopie : Étude de l'arrangement moléculaire

La spectroscopie est l'analyse de radiations émises, absorbées ou diffusées 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 à courtes échelles (influence de la maille unitaire sur les liaisons) dans les solides moléculaires.

2.3.1 Spectroscopie Infra-Rouge

La spectroscopie IR est basée sur le fait que toutes les liaisons d'une molécule vibrent. Ces vibrations peuvent être excitées par l'absorption de radiations électromagnétiques et l'observation des fréquences d'absorption donne des informations précieuses sur l'identité de la molécule et fournit des informations quantitatives sur la flexibilité des liaisons.

Les méthodes spectroscopiques sont non destructrices et peuvent être utilisées en complément d'autres techniques classiques (TGA, microscopie, DSC, XRD) pour les analyses quantitatives des poudres.

Les nombres d'ondes associés aux divers modes de vibrations des composés chimiques sont compris entre $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$. Ces modes peuvent être directement observables sur leur spectre infrarouge. Le spectre IR d'un solide reflète donc les détails de la structure cristalline.

L'acquisition d'un spectre de grande qualité nécessaire à la caractérisation des polymorphes et des solvates est réalisée grâce aux méthodes FTIR (Fourier Transform InfraRed). Cette approche minimise les problèmes de transmission et d'atténuation du faisceau. De manière générale tous les spectromètres FTIR utilisent un interféromètre de Michelson. La radiation entrant dans l'interféromètre est divisée en deux faisceaux. La recombinaison de ces deux faisceaux produit un spectre d'interférences et la propriété de destruction ou de reconstruction des ondes donne un signal de type sinusoïdal.

Quelquefois, les spectres FTIR de composés polymorphiques sont très similaires, indiquant que le mode de vibration des molécules n'est pas directement affecté par les différences de structures cristallines. Des exemples de ces comportements sont mis en évidence par des études réalisées sur l'etoposide [22], le tegafur [23], le loromeridine dichlorique [20] et le carbamazépine [24].

Dans la majorité des cas, les spectres FTIR des systèmes polymorphes diffèrent de manière significative et cette technique a été proposée pour réaliser un suivi en ligne de la cristallisation des polymorphes [25].

Contrairement à la diffraction des rayons X, qui donne l'arrangement des molécules au sein du réseau cristallin, la spectroscopie vibrationnelle IR donne des informations sur l'influence du réseau cristallin sur les différents modes de vibration des liaisons de la molécule. Il en résulte donc souvent un recouvrement de la majorité des pics caractéristiques des composés pharmaceutiques. Cependant, si des bandes d'absorption non équivalentes peuvent être identifiées alors l'intensité des bandes peut être utilisée pour des analyses quantitatives sur des mélanges contenant différentes formes polymorphes

De toutes les méthodes spectroscopiques d'analyse quantitative, la spectroscopie à infrarouge est probablement la méthode la plus facile à mettre en œuvre pour des analyses en continu, discontinu et pour le contrôle qualité [26].

2.3.2 Spectroscopie Raman

Les modes de vibration d'une molécule peuvent être aussi étudiés au moyen de la spectroscopie Raman, qui mesure la diffusion non élastique d'une radiation par un milieu non absorbant [27]. L'effet Raman est induit par les interactions entre le moment dipolaire de la molécule et le champ vectoriel électrique de la radiation incidente. Les spectres Raman sont obtenus à partir de l'observation de la lumière diffusée perpendiculairement ou rétrodiffusée d'un rayon laser éclairant un échantillon à analyser.

Bien que les spectroscopies Raman et IR soient sensibles aux mêmes modes de vibration, les différentes lois gouvernant l'intensité des pics, pour les différents types de spectroscopie, peuvent donner des informations complémentaires. En effet, pour des structures de faible symétrie, fréquemment rencontrées dans les molécules d'intérêt pharmaceutique, toutes les bandes de vibrations seront actives soit en Raman soit en absorption IR.

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

De par sa capacité à mesurer des vibrations de faibles fréquences, la spectroscopie Raman permet d'avoir également accès aux modes de vibrations du réseau cristallin. De tels travaux ont été effectués sur les diverses formes de l'ampicilline et de la griséofulvine [28], et des informations précieuses ont été obtenues quant à la nature des solvates formes.

2.3.3 Spectroscopie RMN à l'état solide

Cette technique est de plus en plus utilisée pour la caractérisation des solides d'intérêt pharmaceutique [29-31]. Elle se situe à mi-chemin entre la spectroscopie IR et la diffraction de rayons X. Alors 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 donne des informations sur l'environnement de chaque atome dans la maille cristalline.

Les polymorphes se différencient par leur structure cristalline et éventuellement par leur conformation moléculaire, ces différences sont ainsi détectables en RMN du solide.

L'utilisation de cette technique pour la caractérisation de solides d'intérêt pharmaceutique présente de nombreux avantages. D'une part, le signal n'est pas influencé par la granulométrie de l'échantillon ; et d'autre part, son intensité est directement proportionnelle au nombre de noyaux (atomes C ou H) qui le constituent. Par conséquent, la présence de mélange de formes polymorphes peut être détectée (superposition des différents spectres) [8] et un dosage quantitatif peut être réalisé. Cependant, lors de la mesure, l'échantillon peut être soumis à un stress mécanique important pouvant entraîner un échauffement local de la poudre, suffisant pour provoquer des transitions de phases.

3. Microscopie

Les microscopies photonique et électronique respectivement ont un champ d'application très vaste dans la caractérisation des polymorphes et des solvates. Bien que le grossissement du microscope optique soit relativement faible, son utilisation est facile et rapide à mettre en œuvre. L'utilisation de lumières polarisées augmente de manière considérable le champ d'application de cette technique. Ces deux méthodes sont complémentaires. De nombreuses études [15] ont été menées à bien grâce à l'utilisation de la microscopie sur des cristaux et montre que la microscopie électronique fournit des informations précises sur la topographie et la forme des cristaux, alors que la microscopie photonique (couplée avec des lumières polarisées) fournit des informations sur les propriétés optiques des cristaux.

3.1 Microscopie Photonique

La microscopie photonique détermine les propriétés optiques (biréfringence, indices de réfraction, dispersion des couleurs ...) et les propriétés morphologiques des particules.

Combinée avec des méthodes thermiques, c'est un outil très puissant pour la découverte de nouveaux polymorphes et pour la détermination de leur stabilité. Cette technique est basée sur l'observation au microscope du comportement des cristaux pendant le refroidissement ou le réchauffement de quelques grammes d'échantillons. Il est donc

possible de déterminer entièrement le diagramme de phase des cristaux à partir de cette technique. La microscopie thermique permet ainsi de déterminer précisément les points de fusion des cristaux, et à partir de cycles de refroidissement et de chauffage, il est possible de déterminer la nature des transitions [16].

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.

4. Analyses Thermiques

L'analyse thermique comprend une famille 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 température constante lorsque l'on étudie ses propriétés thermo physiques. L'analyse thermique peut être utilisée pour caractériser les propriétés suivantes [2]:

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

Les deux techniques les plus utilisées 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 termes 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 fournit des informations sur un changement de flux thermique (dû 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.

4.1 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

La DSC est une technique de mesure dans laquelle le flux de chaleur absorbé ou dégagé par un échantillon est suivi en fonction du temps et/ou de la température.

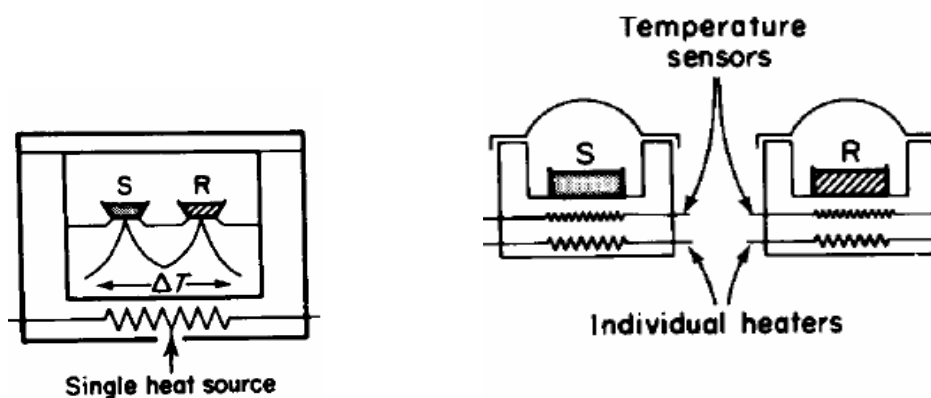
La DSC est basée sur une méthode différentielle de mesure. Cette méthode consiste à mesurer les différences de propriétés (physiques, chimiques...) entre l'échantillon à analyser et un échantillon de référence. Pour permettre de telles mesures, les appareils de DSC sont constitués de deux compartiments jumeaux. L'avantage principal de cette méthode de mesure est que, en première approximation, une perturbation, comme la variation de température dans le système environnant, affecte de la même manière l'échantillon et la référence.

La DSC permet de mesurer rapidement et avec suffisamment de précision des chaleurs de réaction, de transition, de fusion ... ainsi que les températures associées, en utilisant de petites quantités d'échantillon.

Comme les méthodes d'analyses thermiques peuvent être adaptées pour répondre aux spécifications des échantillons et aux besoins des procédés, deux technologies d'appareils de DSC sont disponibles [32-34] :

Heat Flux DSC : (Fig.I.(a)) Cet appareil appartient à la catégorie des calorimètres à échange de chaleur. Le signal mesure est une différence de température, qui décrit l'intensité de l'échange, cette différence est proportionnelle à la densité de flux de chaleur _.

Power compensation DSC : (Fig.I.(b)) Il appartient à la famille des calorimètres à compensation de chaleur. La quantité de chaleur qui doit être mesurée est compensée (presque totalement) par une énergie électrique, en augmentant ou en diminuant l'effet Joule.



a- DSC à flux de chaleur

b- DSC à compensation de chaleur

Figure I.7: Les deux technologies d'appareil de DSC. S : Échantillon, R : Référence

4.2 Thermogravimétrie

La thermogravimétrie (TG) mesure la perte de masse d'un échantillon, induite thermiquement, en fonction de la température appliquée. Par conséquent, les analyses de TG sont restreintes aux transitions provoquant des pertes ou des gains de masse et sont largement utilisées pour étudier les processus de solvation et de décomposition thermique.

La TG est un outil intéressant lorsque qu'elle est utilisée avec d'autres méthodes thermiques : le couplage TG–DSC ou TG–DTA permet d'identifier les différents événements thermiques observés. En effet, les processus de désolvation ou les réactions de décomposition sont accompagnés par un changement de masse, qui se traduit sur les courbes de TG par une perte de masse dans la même gamme de température. Par contre, les transitions entre phases (solide–solide ou liquide–solide), ne se traduisent pas par une variation de masse et donc les thermogrammes obtenus ne font rien apparaître lors de ces transitions.

Le principe des mesures de thermogravimétrie est simple : la masse d'un échantillon chauffé (ou refroidi) dans un creuset est enregistrée en continu. Cette masse est mesurée, en général, au moyen d'une microbalance qui permet d'enregistrer des variations au milligramme près. L'enceinte de mesure est construite de telle manière que l'atmosphère peut être contrôlée (par ventilation ou par un écoulement gazeux).

Même si la thermogravimétrie est une méthode simple, la précision des mesures dépend fortement de l'échantillon et de l'appareillage. La vitesse de chauffe (ou de refroidissement) du creuset affecte significativement les températures de transition,

alors que l'atmosphère gazeuse de l'enceinte de mesure peut influencer la nature des réactions thermiques. L'échantillon lui-même joue un rôle important sur la qualité des données obtenues. En effet, les paramètres comme la quantité d'échantillon, la nature des gaz dégagés, la répartition granulométrique des particules, et la conductivité thermique influencent les thermogrammes obtenus.

Les courbes obtenues par TG sont indispensables pour éviter de mauvaises interprétations de ces courbes DSC.

4.3 Facteurs influençant les courbes de DSC et de TG

Les facteurs influençant les courbes de DSC et de TG ont été responsables d'erreurs d'interprétations importantes, comme le soulignent de nombreux auteurs [1,16].

La vitesse de chauffe en DSC et TG mais aussi la masse de l'échantillon ont une influence directe sur la résolution des événements thermiques, et cette influence est très dépendante de l'instrumentation.

Mises à part quelques exceptions (tolbutamide par exemple), la vitesse de chauffe influence fortement, non seulement la cinétique des transitions, mais aussi la résolution des pics. Une vitesse de chauffe rapide permet d'obtenir la fusion de la forme polymorphique dont le point de fusion est le plus faible. Si cette vitesse est trop importante, ne laissant pas le temps à la transition polymorphique d'avoir lieu, un seul pic de fusion correspondant à la forme dont le point de fusion est le plus faible est obtenu. [1-3]. Plus la quantité d'échantillon est faible, meilleure est la résolution des pics et plus les transitions sont rapides.

Il est parfois possible que les transitions solide-solide n'apparaissent pas car l'enthalpie de transition est trop faible. Dans ces cas de figure, la diminution de la vitesse de chauffe entraîne la transformation totale vers la forme polymorphique la plus stable sans que cette transition ne soit détectée sur les courbes de DSC.

La taille des particules, la géométrie des cristaux, les impuretés et les nucléés des polymorphes sont les principaux facteurs influençant les cinétiques des transitions de phase.

De manière générale, la présence d'impuretés a tendance à modifier la forme des pics et à diminuer la température de fusion du cristal. Si les pics de fusion sont très proches, la DSC ne permet pas, dans ce cas, d'identifier les différentes formes polymorphiques.

Pour distinguer les polymorphes, la thermomicroscopie est ici un outil complémentaire indispensable.

Les limitations de la DSC apparaissent à travers plusieurs exemples. Le mannitol est un excipient souvent utilisé comme additif de cristallisation. Les auteurs ont obtenu quatre formes polymorphiques, et ont identifié trois d'entre elles à partir des données de la bibliographie (DSC, IR, rayons X...). Les courbes de DSC des trois polymorphes sont identiques, et l'analyse de DSC n'est capable de distinguer qu'une seule forme parmi les quatre obtenues [2].

Si les composés étudiés, comme le midodrin hypochloreux [12], se décomposent mais ne font pas apparaître de point de fusion, la DSC ne convient pas pour étudier ce type de polymorphisme.

De plus, les analyses DSC réalisées sur des mélanges de polymorphes obtenus en laboratoire peuvent être totalement différentes de celles réalisées sur un mélange obtenu industriellement après stockage. Le plus souvent, à cause des paramètres cinétiques, le thermogramme est mal défini et les pics ne sont pas séparés, rendant l'interprétation des courbes impossible.

5. Conclusion

Dans ce chapitre, les différents aspects du polymorphisme, rencontrés en milieu pharmaceutique ont été présentés. La problématique du polymorphisme occupe une place prépondérante dans chaque étape de la chaîne de fabrication du solide. Il apparaît donc primordial de bien identifier, dans un premier temps, les polymorphes susceptibles d'apparaître ou de disparaître lors de ces différentes étapes, et, dans un deuxième temps, de maîtriser à chaque instant la nature et la quantité des formes présentes.

Etant donnée la complexité chimique des composés organiques synthétisés dans les industries pharmaceutiques, chaque système polymorphe présente son propre challenge. C'est pourquoi une étape préliminaire de caractérisation est indispensable. L'utilisation conjointe des différentes techniques d'analyse, présentées dans ce chapitre, doit permettre d'appréhender correctement les divers problèmes.

Dans un deuxième temps, une fois le polymorphe à produire est identifié et caractérisé, une étude de stabilité thermodynamique doit être effectuée. Celle-ci permet de déterminer comment les différentes formes polymorphes sont reliées entre elles (énantiotrope ou monotropie) ainsi que leur domaine respectif de stabilité. Cette étape nécessite la connaissance détaillée des diagrammes de phases, réalisés à partir de mesures de calorimétrie ou de solubilité. Toutefois, la description et la compréhension de tels systèmes ne peuvent se limiter à une étude thermodynamique. Etant donnés les mécanismes mis en jeu (nucléation, croissance, transition de phases...), les aspects cinétiques doivent être pris en considération.

Enfin, une fois que toutes les contraintes liées à la nature des différentes formes cristallines ont été déterminées, le procédé de fabrication des cristaux polymorphes peut être étudié. En s'appuyant sur les considérations précédentes, la mise au point d'un procédé robuste de cristallisation industrielle, nécessite une étude approfondie de l'influence des paramètres du procédé (type de cristallisation, vitesse d'agitation, technique d'ensemencement, création de la sursaturation...) sur la qualité et la quantité des formes polymorphes générées.

Chapitre II : Partie expérimentale

**II.1- Etude du polymorphisme du Triméthoprime
(TMP)**

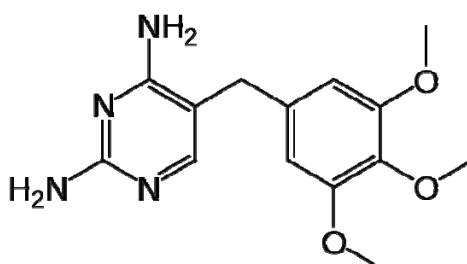
II.2- Détermination de la pureté

1.Introduction

Le triméthoprime est un antibiotique de la famille des diaminopyrimidines. c'est un agent antimicrobien et antiparasitaire. Bien que présenté comme un agent antipaludéen, il est aujourd'hui essentiellement utilisé comme un agent antibactérien, surtout en combinaison avec le sulfaméthoxazole il rend l'inhibition de la croissance des bactéries plus efficace. ...

Ces deux antibiotiques associés sont souvent utilisés dans le traitement d'infections urinaires ou prostatiques, quand l'utilisation d'antiseptiques usuels n'est pas appropriée. Dans le cadre de l'infection due au virus HIV, ils sont utilisés en particulier dans le traitement préventif de la pneumocystose pulmonaire et de la toxoplasmose cérébrale, ainsi que dans le traitement curatif de la pneumocystose.

Le Triméthoprime est un produit fourni par Sidal, N° du lot 200804118, date de péremption 2015.



2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidine

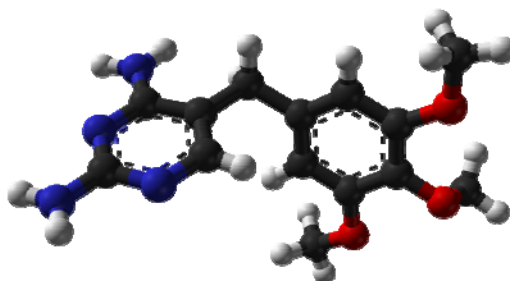


Figure II.1: Formule développée du Triméthoprime

Le polymorphisme cristallin peut affecter les propriétés chimiques, biologiques et pharmaceutiques d'un principe actif, c'est pourquoi il est très important de déterminer les différentes formes polymorphes du solide cristallin. En vue de la cristallisation industrielle des poudres du Triméthoprime, il est aussi très important de mettre au point des méthodes de caractérisation fiables et rapides permettant de suivre la qualité des cristaux formés.

L'objectif de ce chapitre est dans une première partie de caractériser les polymorphes du Triméthoprime, en mettant en œuvre les techniques décrites au chapitre I. Dans une deuxième partie, la détermination de la pureté par HPLC et DSC est présentée.

La première partie de ce chapitre concerne donc l'utilisation conjointe des techniques de caractérisation telles que la diffraction des rayons X sur poudre (XRPD), l'analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC), la spectroscopie infrarouge, et la résonance magnétique nucléaire en phase solide (RMNS). Ces techniques ont permis de décrire le polymorphisme rencontré au cours de cette étude ainsi que la nature des transitions observées.

2. Caractérisation des formes polymorphes

Le Triméthoprime a pour formule brute $C_{14}H_{18}N_4O_3$ et pour masse moléculaire $290.32 \text{ g.mol}^{-1}$. Tous les échantillons étudiés se présentent sous la forme d'une poudre microcristalline blanche. Leur pureté chimique, évaluée par chromatographie en phase liquide haute performance est supérieure à 99 %.

2.1 Diffraction des rayons X sur poudre

La cristallographie aux rayons X, réalisée soit sur un cristal isolé soit sur une poudre, permet essentiellement d'analyser la structure élémentaire du cristal, c'est donc une technique particulièrement appropriée pour l'étude des polymorphes et des solvates.

Les clichés obtenus lors des études de diffractions de rayons X hautes définitions sont présentés sur la figure II.2 (a) pour le Triméthoprime à température ambiante (forme A), et (b) pour le Triméthoprime obtenu après chauffage à 100°C pendant une heure (forme B).

Il apparaît clairement sur ces clichés que les deux formes diffractent, qu'elles présentent des pics larges et qu'au-delà de $30^\circ 2\theta$, aucun pic de diffraction n'est observée pour la forme A alors que la forme B présente plusieurs pics au delà de $10^\circ 2\theta$.

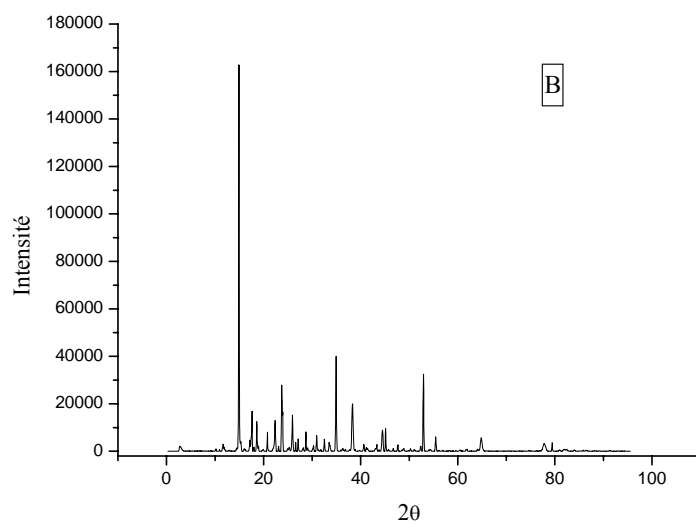
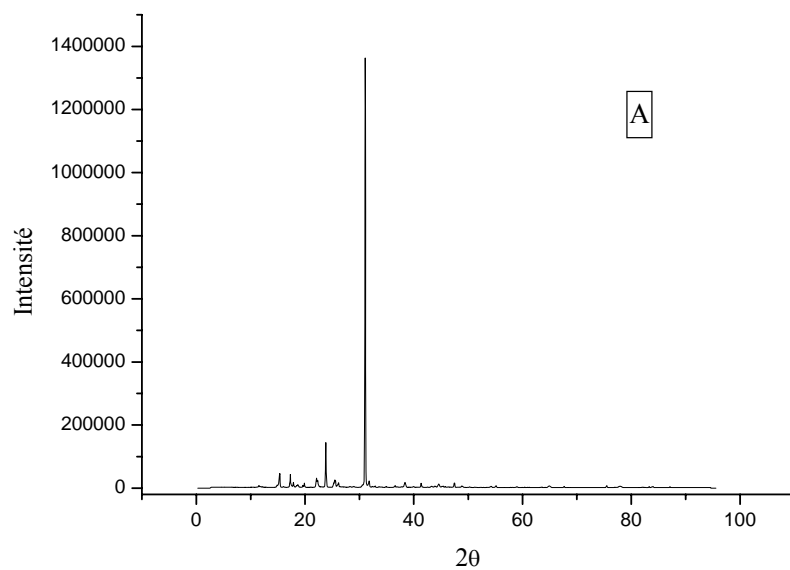


Figure II.2 : Clichés RX sur poudre obtenus pour le Triméthoprime.

(a) Triméthoprime ; (b) Triméthoprime après chauffage à 100°C pendant une heure

L'examen des diffractogrammes de poudre obtenus à température ambiante et à 100°C (figure.II.2) fait apparaître deux formes cristallines.

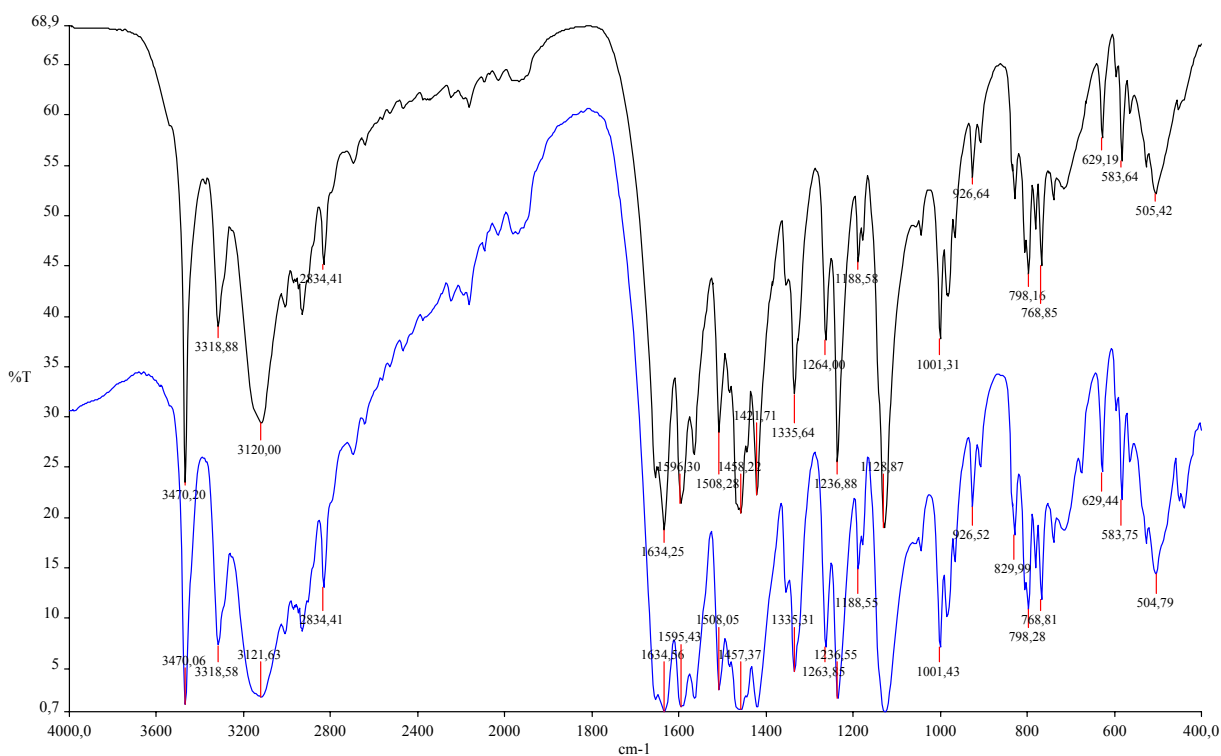
2.2. Spectroscopie infrarouge

Les spectres IR sont enregistrés à température ambiante sur un spectromètre Perkin Elmer. Les échantillons ont été finement broyés et mélangés en présence de bromure de potassium. Les spectres sont enregistrés de 4000 à 400 cm^{-1} avec une résolution de 2 cm^{-1} .

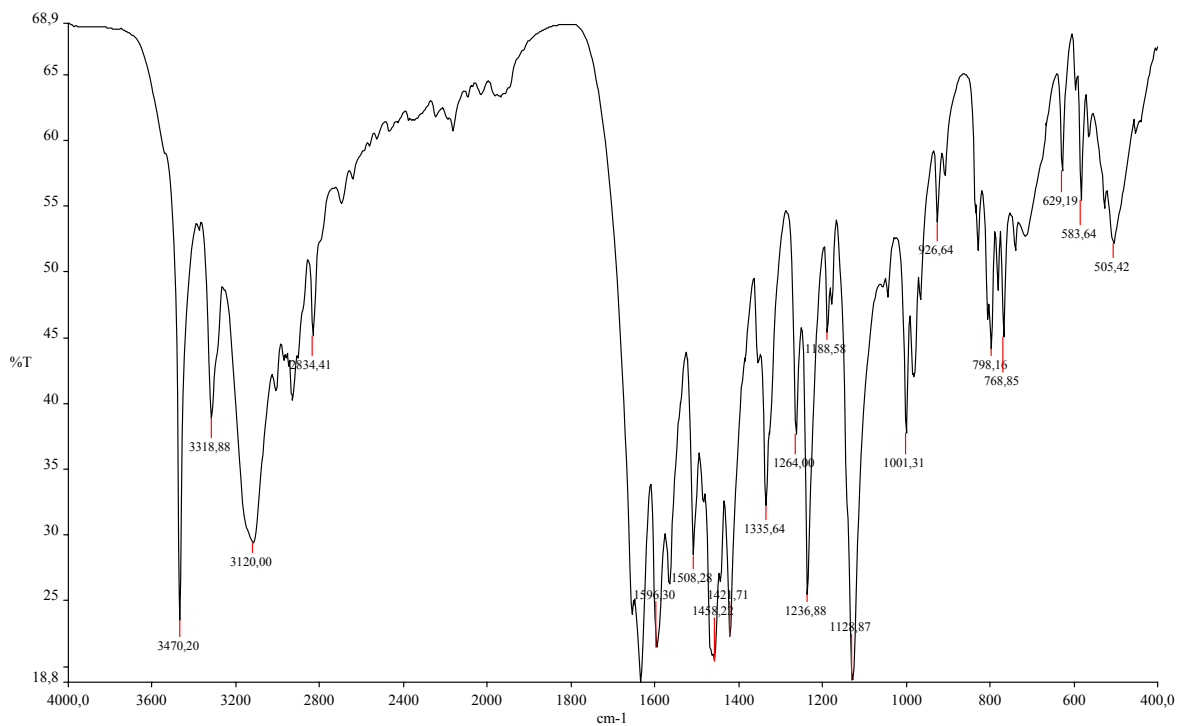
Les deux formes polymorphes présentent des spectres très voisins dans le domaine de l'IR moyen (figure II.3).

L'examen de la zone spectrale comprise entre 3500 et 3000 cm^{-1} fait clairement apparaître la présence de liaisons hydrogène intermoléculaires. La vibration de valence du groupe NH_2 qui s'étale de 3500 à 3400 cm^{-1} est révélatrice de l'association entre plusieurs molécules. En effet, si seulement deux molécules étaient impliquées dans cette association, les liaisons hydrogènes intermoléculaires conduiraient à des bandes d'absorption beaucoup plus fines.

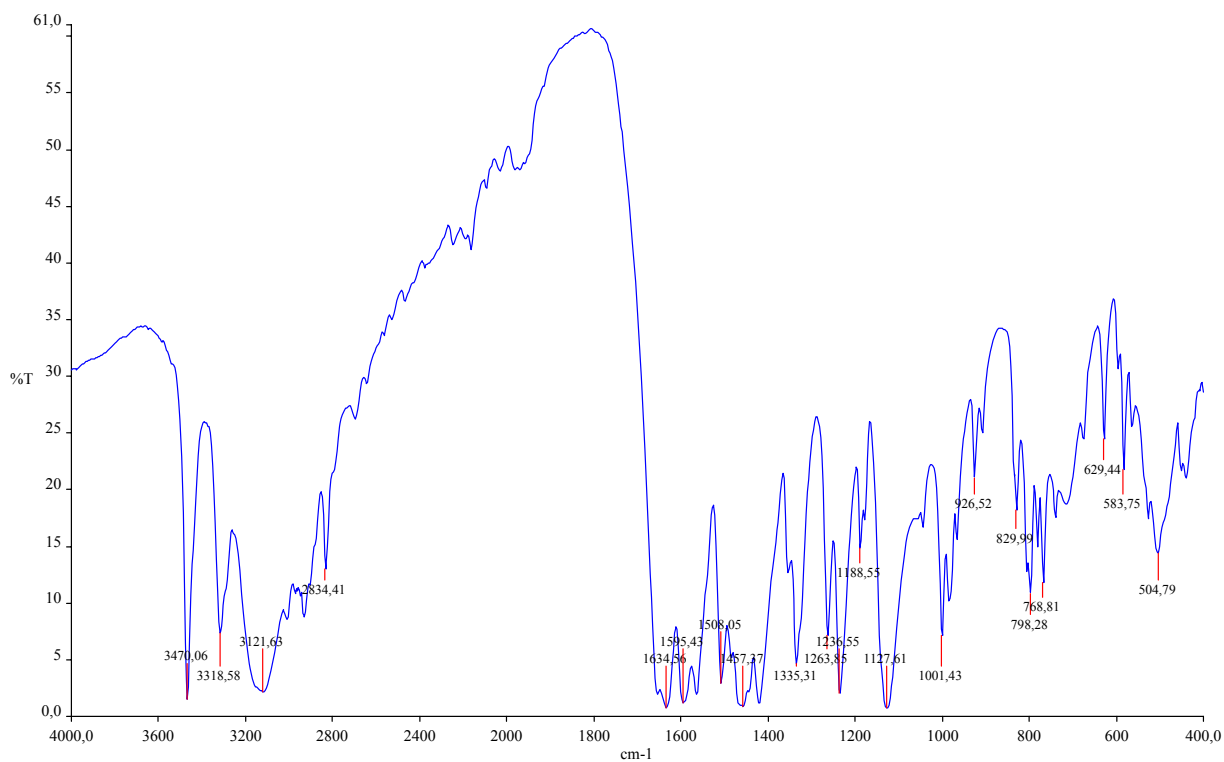
Entre les deux variétés polymorphes, une différence significative de la fréquence de vibration de la bande de déformation du groupe NH_2 est observée.



a : Trimethoprim non chauffé et chauffé



b : TMP non chauffé



c : TMP chauffé

Figure II.3: Spectre FTIR du Triméthoprime.

2.3 Microscopie Photonique

La microscopie est un outil très important pour la caractérisation des polymorphes.

Un cristal est un polyèdre solide délimité par des faces planes, identifiées par leurs 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 champ d'application très vaste dans la caractérisation des polymorphes et des solvates.

Des études complémentaires de caractérisation ont été réalisées notamment au microscope photonique. Un microscope à transmission ZEISS (4730 30-9906) a été utilisé.

Dans tous les cas étudiés, les deux formes cristallines du Triméthoprime présentent des faciès différents. Cet outil ne se révèle donc pas d'une grande aide pour discriminer les polymorphes. En revanche, ces visualisations permettent de mettre en évidence l'organisation des cristaux comme le montre la figure II.4.



Figure II.4: Photographies réalisées au microscope optique des formes A et B du Triméthoprime.

2.4 Analyses Thermiques

2.4.1 Thermogravimétrie

La thermogravimétrie (TG) mesure la perte de masse d'un échantillon, induite thermiquement, en fonction de la température appliquée.

L'analyse thermogravimétrie, utilisée pour déterminer le domaine de stabilité du Triméthoprim, a été réalisée à l'aide d'une thermo balance de type Netzsch STA 449 C. L'échantillon (5 mg environ) est mis dans une nacelle de platine maintenue sous balayage d'azote. Le domaine de température exploré est compris entre 25 et 400 °C à une vitesse de chauffe de 5 °C.min⁻¹. L'échantillon étudié ne montre aucune perte de masse pour des températures inférieures à 150 °C (Figure II.5). Sous atmosphère d'azote, la décomposition de la substance fondue apparaît vers 200 °C. Ces résultats montrent d'une part que les différentes formes polymorphes ne sont pas dues à la présence de solvates et d'autre part que notre composé peut être étudié par DSC.

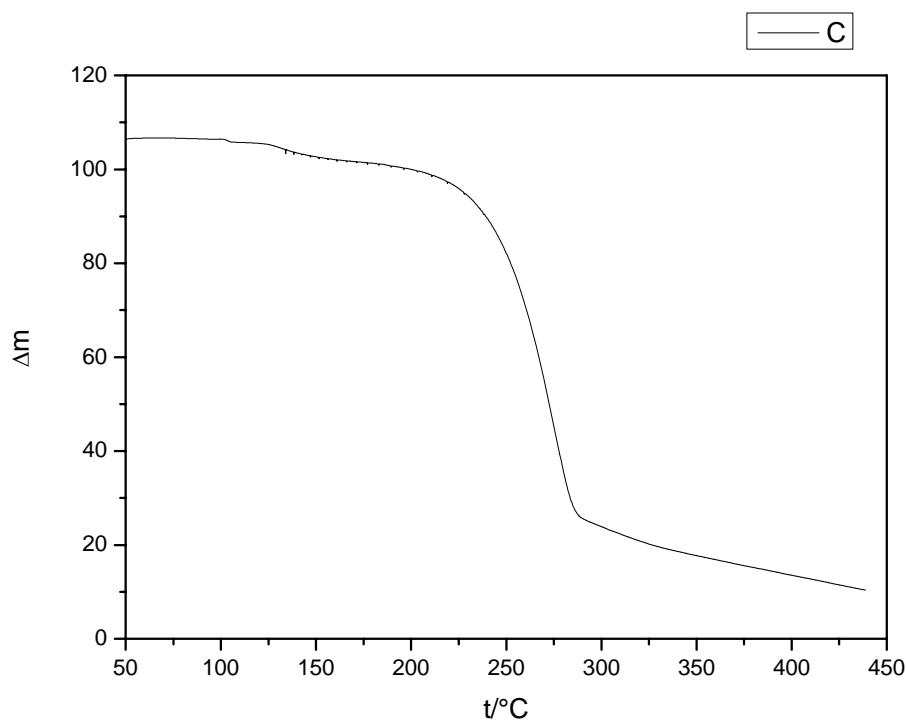


Figure II.5: thermogramme obtenu par TG du Triméthoprim.

2.4.2 Calorimétrie Différentielle à Balayage - DSC

Si les différentes variétés polymorphes du Trimethoprim ont été identifiées et caractérisées par diffraction de rayons X, cette méthode reste lourde à mettre en œuvre. Il est donc intéressant de disposer d'une technique plus simple et plus rapide pour qualifier les produits issus du procédé de cristallisation. La DSC (calorimétrie différentielle à balayage), méthode thermique, permet d'atteindre cet objectif. Cependant, la mise au point d'une méthodologie de caractérisation, grâce à la DSC, nécessite des expériences préliminaires permettant de vérifier que les événements thermiques observés en DSC (transitions de phases, ordre de ces transitions, et fusion) sont en accord avec ceux obtenus lors des mesures de diffraction de rayons X sur poudre.

Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un appareil DSC Netzsch type 204F1 Phoenix, préalablement étalonné. Les incertitudes sur les mesures varient de ± 0.1 K. La vitesse de chauffage est de 5K/mn et sous atmosphère d'azote. Les masses ont été pesées avec une incertitude de $\pm 2 \cdot 10^{-4}$ g.

Une des caractéristiques remarquables de cet appareil est d'atteindre, à l'aide d'un module complémentaire, des températures basses. Ceci permet d'une part de s'assurer de la congélation totale de l'échantillon (et éventuellement du solvant résiduel) et d'autre part de détecter des transitions de phase bien en dessous de la température ambiante.

Deux échantillons de masses différentes : 4.8 et 5.12 mg sont pesés dans une nacelle d'aluminium sertie. Ce creuset est ensuite placé dans un four balayé par un flux d'azote à un débit d'environ 20 ml.min⁻¹. Des cycles de refroidissement- chauffage, sans atteindre la fusion, ont également été mis en œuvre pour vérifier la réversibilité des événements thermiques observés.

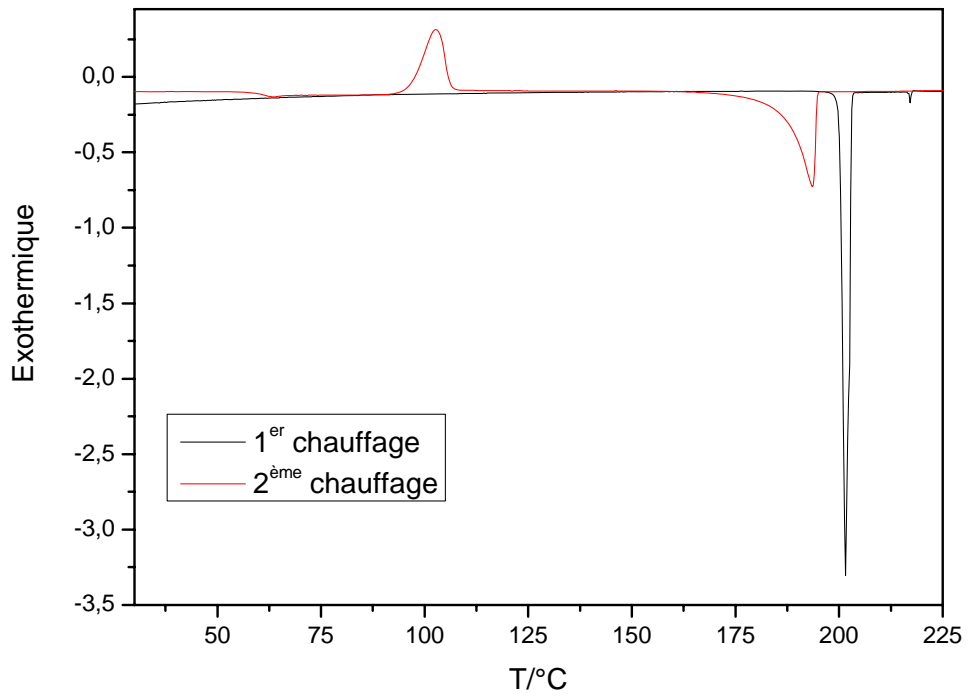


Figure II.6: Thermogramme DSC Trimethoprime
m= 5.12 mg V=2°C/mn

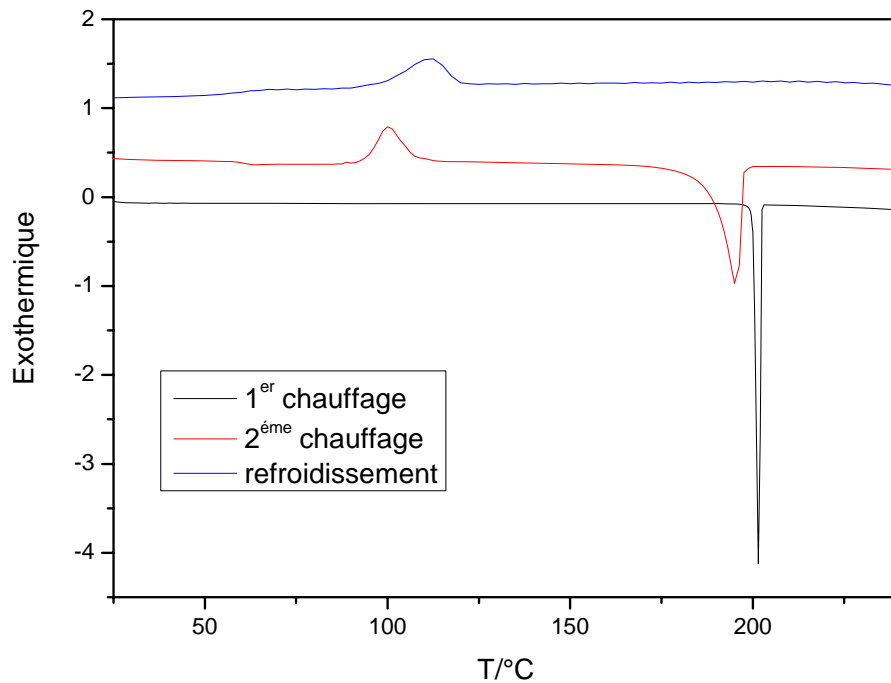


Figure II.7: Thermogramme DSC Trimethoprime
m= 4.8 mg 1^{er} chauffage v = 2K/mn
2^{ème} chauffage v = 5K/mn

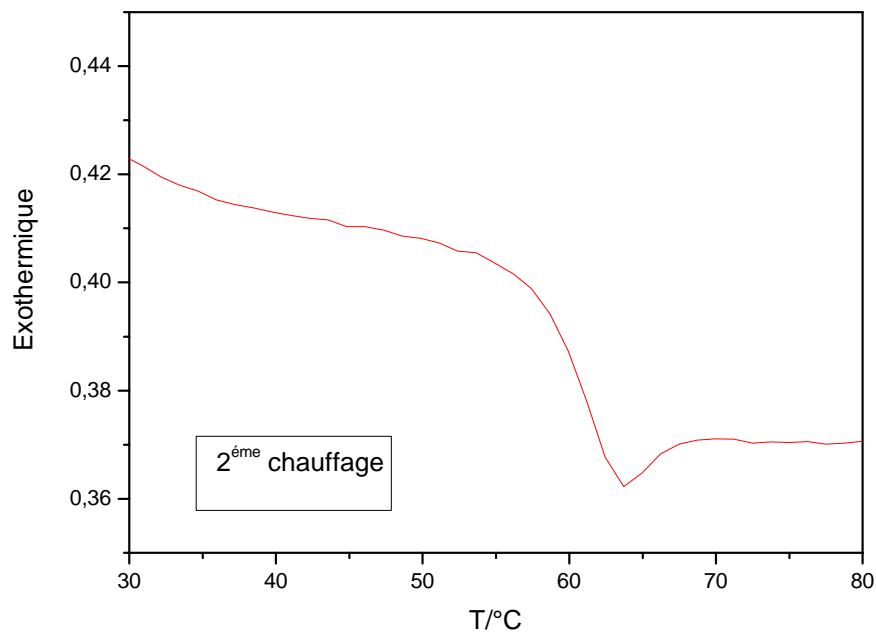


Figure II.8: Transition vitreuse du Trimethoprime $m= 4.8 \text{ mg}$ $v = 5K/mn$

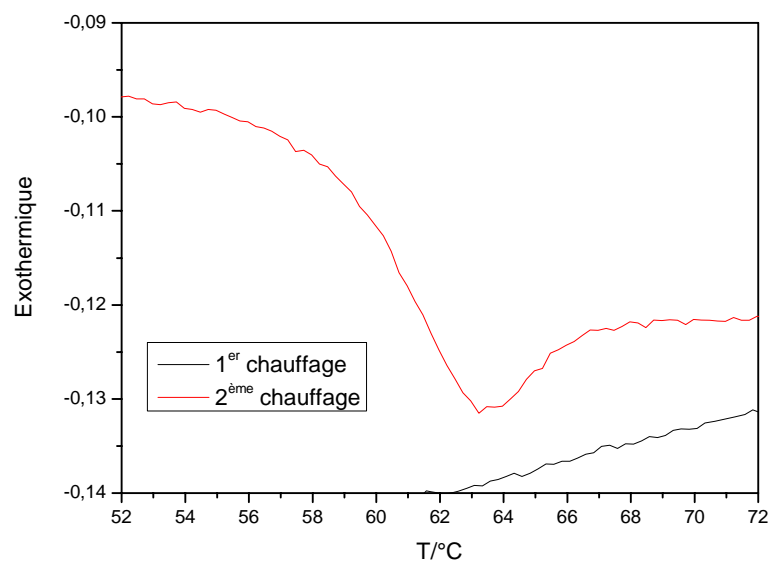


Figure II.9 : Transition vitreuse du Trimethoprime $m= 5.12 \text{ mg}$ $v = 2K/mn$

2.2 Résultats et discussion

Les cycles de refroidissement – chauffage ont permis de mettre en évidence la réversibilité totale des événements thermiques.

Les Figures II.6 et II.7 montrent les thermogrammes du Triméthoprime obtenus en faisant varier la masse ($m = 4.8$ mg et 5.12 mg) de l'échantillon, la vitesse de chauffage et de refroidissement ($v = 2$ K/mn et $v = 5$ K/mn).

Les résultats confirment la température de fusion de la forme A qui est $T_f = 200.1$ °C alors que la forme B est obtenue après la cristallisation de la forme amorphe à une température égale à 88.5 °C et présente un pic de fusion à 169.4 °C.

pour les formes A et B pures montrent que les points de fusion des deux polymorphes sont discernés, l'analyse thermique permet donc de conclure sur la stabilité relative des deux polymorphes en terme d'énantiotrope et de monotropie. Cependant, elle peut fournir quelques informations sur la stabilité des deux formes.

Les cycles de refroidissement - chauffage mis en œuvre comme illustrés par les Figures II.8 et II.9 ont mis en évidence que la transition vitreuse observée vers 60 °C est totalement réversible et pratiquement instantanée.

Comme les résultats obtenus en diffraction de rayons X et en DSC sont en parfait accord et comme les thermogrammes des deux polymorphes diffèrent de manière significative (au moins deux pics différents), cette méthode peut être utilisée pour caractériser les polymorphes.

Spectroscopie RMN en phase solide

Les spectres RMN- ^1H et RMN- C^{13} dans le DMSO- d_6 ont été enregistrés sur un spectromètre RMN Bruker AM 300, Genève (UNIGE).

Les spectres sont enregistrés à 25 °C. Les spectres obtenus pour la forme polymorphe A sont représentés sur les figures II.10 et II.11.

Nous n'avons pas pu faire la RMN pour la forme B qui aurait pu en comparant les spectres nous renseigner sur la nature du polymorphisme.

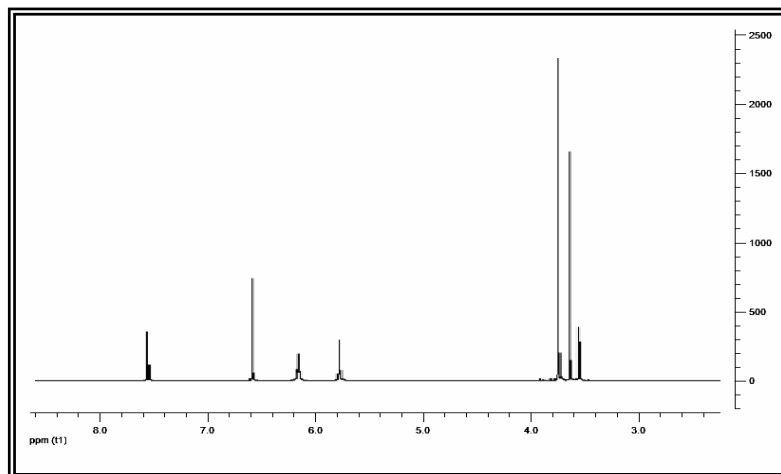


Figure II.10 : Spectre RMN- ^1H dans $\text{DMSO } d_6$

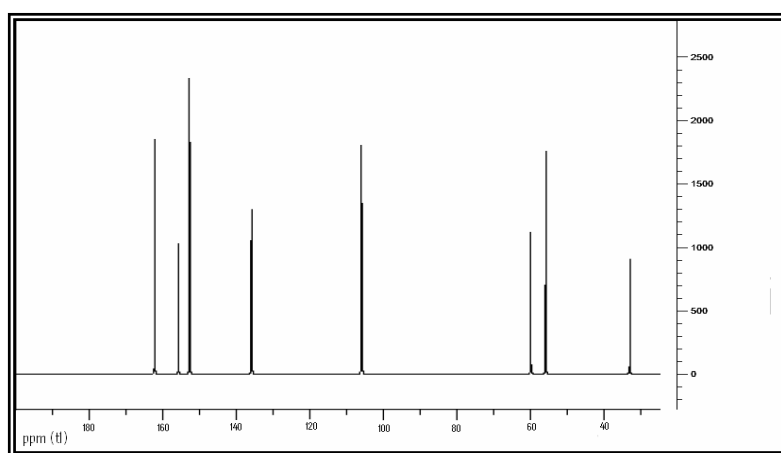


Figure II.11. Spectre RMN- C^{13} dans $\text{DMSO } d_6$

3. Conclusion

A l'issue de l'étude du polymorphisme du Triméthoprime, deux formes polymorphes, respectivement notées A et B sont apparues. Bien que les techniques de caractérisation n'aient pas permis de déterminer les paramètres de maille de ces deux formes cristallines, un résultat important est à noter. Tout d'abord, il semblerait que compte tenu de la forme de la molécule du Triméthoprime, le polymorphisme observé est un polymorphisme de conformation. D'autre part, la forme B serait la forme métastable.

II.2- Détermination de la pureté

1. Types d'impuretés

Les impuretés dans les produits pharmaceutiques sont les produits chimiques indésirables qui restent avec les ingrédients pharmaceutiques actifs après synthèse ou lors processus de fabrication et / ou le stockage du médicament. En général, les impuretés peuvent être classées dans les catégories suivantes [33-37]:

- Impuretés organiques
- Impuretés inorganiques
- Solvants résiduels.

Les impuretés organiques peuvent apparaître durant le processus de fabrication et / ou le stockage des médicaments. (Matières premières, Sous-produits, Intermédiaires, Produits de dégradation, Réactifs, ligands et des catalyseurs.)

Les impuretés inorganiques (Réactifs, ligands et catalyseurs Les métaux lourds, Sels inorganiques)

Les solvants sont des substances inorganiques ou organiques liquides utilisés comme véhicules pour la préparation de solutions ou de suspensions dans la synthèse d'une nouvelle substance pharmaceutique. Ils sont généralement de toxicité connue.

La présence de ces produits chimiques indésirables, même en petites quantités, peut influencer l'efficacité des produits pharmaceutiques. Les pharmacopées différentes (la Pharmacopée Européenne et celle des USA incorporent des limites à des niveaux admissibles d'impuretés présentes dans les API ou des formulations.

2. Exploitation des résultats de la DSC pour la détermination de la pureté

En principe, lorsqu'un matériau est chauffé lentement à travers la région de fusion dans un DSC, la forme du profil de fusion peut être utilisée pour déterminer la pureté de la substance à l'égard de celles des impuretés organiques qui forment un mélange eutectique avec la substance. Dans la pratique, c'est souvent le cas pour les précurseurs et les sous-produits qui résultent du processus de fabrication et qui restent en petites quantités. Cette méthode simple et rapide pour l'estimation de la pureté est donc une application importante, mais il s'agit d'une approche empirique et son utilisation est limitée par des interférences avec d'autres événements qui se produisent simultanément à la fusion, affectent la forme du pic et le calcul de pureté.

Un grand soin est nécessaire lorsque la technique est appliquée à une gamme d'échantillons inconnus, mais il peut très bien fonctionner lorsqu'elle est appliquée comme méthode de contrôle de qualité à un matériau qui est connu pour n'avoir pas d'interférences.[38]. La figure II.12 montre que la forme du pic de fusion est affectée par l'impureté.

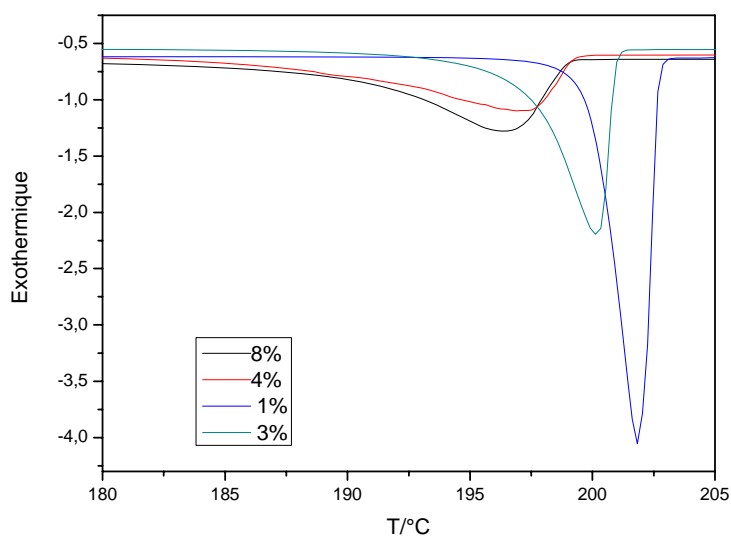


Figure II.12 : Thermogrammes DSC du Triméthoprime avec impuretés :

L'analyse de la pureté par DSC peut être appelée "Super détermination du point de fusion, qui supprime de plus en plus les méthodes classiques de détermination des points de fusion car elle fournit des résultats plus nombreux et plus précis ; elle est essentiellement utilisée dans le domaine pharmaceutique et l'industrie chimique de base [39-43].

On parle d'impureté quand celle-ci possède une fraction molaire très petite par rapport au composé pur ; dans ce cas on dira que le composé est le solvant et l'impureté, le soluté.

La détermination de la pureté par DSC est basée sur l'utilisation de l'équation de van't Hoff.

Si à l'état liquide, le soluté et le solvant forment une solution idéale où la miscibilité est totale et si à l'état solide, ils sont totalement non miscibles.

A la fusion ; la condition d'équilibre s'écrit comme suit :

$$\mu_1^0(s) = \mu_1(l) \quad (\text{II.1})$$

Or

$$\mu_1(l) = \mu_1^0(l) + RT \ln a_1 \quad (\text{II.2})$$

Donc

$$\ln a_1 = \frac{\Delta \bar{H}_f}{R} \left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T} \right) \quad (\text{II.3})$$

Pour une solution idéale $a_1 = x_1$

$$\ln x_1 = \ln(1 - x_2) = \frac{\Delta \bar{H}_f}{R} \left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T} \right) \quad (\text{II.4})$$

Or

$$\ln(1 - x_2) \approx -x_2 \quad (\text{pour des faibles fractions}) \quad (\text{II.5})$$

Donc

$$x_2 = \frac{\Delta \bar{H}_f}{R} \left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T} \right) = \frac{\Delta \bar{H}_f}{R} \left(\frac{T_0 - T_m}{T_0 T_m} \right) \quad (\text{II.6})$$

Comme

$$T_0 \approx T_m \Rightarrow T_0 \cdot T_m = T_0^2$$
$$\Rightarrow x_2 = \frac{\Delta \bar{H}_f}{R} \left(\frac{T_0 - T_m}{T_0^2} \right) \quad (\text{Equation van 't Hoff}) \quad (\text{II.7})$$

2.1 Principes de mesure

La DSC ne mesure pas des impuretés qui sont solubles dans le solide ou celles qui ne sont pas solubles dans le liquide. La méthode est aussi inapplicable pour les

composés qui se décomposent à leur point de fusion ou ceux qui ont des hautes pressions de vapeur.

L'impureté doit former un eutectique simple avec le composé majoritaire.

L'utilisation de l'équation de van't Hoff suppose que la solution contenant les impuretés au delà de la température de fusion est idéale, et que le système solide-liquide est dans un vrai équilibre thermodynamique. Si ces conditions ne sont pas réunies, cela conduit à des résultats erronés. Donc par DSC, on mesure la pureté quand la fraction molaire de l'impureté est très petite (solution infiniment diluée). x_2 présente vraiment la fraction molaire de l'impureté dans l'échantillon seulement si l'échantillon est totalement fondu ($T \geq T_m$; dans ce cas $x_2 = x_2^*$).

$T < T_m \Rightarrow x_2 > x_2^*$ donc il faut passer par le calcul de la fraction fondue F et cela par la méthode de l'horizontale [34] :

avec n_s : nombre de moles dans la phase solide

n_l : nombre de moles dans la phase liquide

Si F est la fraction fondue à T et en supposant la solution idéale au voisinage du corps pur.

$$F = \frac{n_l}{n_l + n_s} = \frac{x_2^*}{x_2} \quad (\text{II.8})$$

On aura donc

$$F = \frac{x_2^*}{x_2} = \frac{T_0 - T_m}{T_0 - T^*} \quad (\text{II.9})$$

Or

$$x_2 = \frac{\Delta H_{fl}}{R} \left(\frac{T_0 - T_m}{T_0^2} \right) \Rightarrow T_0 - T_m = \frac{RT_0^2 x_2}{\Delta H_{fl}} \quad (\text{II.10})$$

$$\Rightarrow T_0 - T^* = \frac{RT_0^2 x_2^*}{\Delta H_{fl}} \times \frac{1}{F} \quad (\text{II.11})$$

$$\Rightarrow T^* = T_0 - \frac{RT_0^2 x_2^*}{\Delta H_{fl}} \times \frac{1}{F} \quad (\text{II.12})$$

En supposant ΔH_{f1} constant, la courbe $T^* = f(1/F)$ doit être une droite. Donc mesurer la pureté revient à connaître la pente de cette droite.

2.2 Conditions opératoires

Un respect rigoureux des conditions opératoires ainsi qu'un traitement particulier des thermogrammes DSC sont exigés pour une meilleure précision dans la détermination de la pureté.

Il est important que la résistance thermique par rapport au creuset soit petite, ce que l'on obtient plus facilement avec les poudres fines qu'avec les gros agglomérats. La poudre fine est de plus un échantillon représentatif de la substance à mesurer. C'est pour cela qu'il est préférable de broyer la substance à analyser dans un mortier d'agate propre avec une pression pas trop importante (une trop grande pression peut dégrader le réseau cristallin de certaines substances).

La chaleur de fusion des substances organiques, de 150 J/g environ, est relativement importante. La masse initiale des échantillons peut donc être petite. Les gradients de température dans l'échantillon, qui perturbent la mesure, sont ainsi également réduits. Les masses de 1 à 3 mg constituent des valeurs optimales. Trois mesures sont souvent préférées à une seule afin d'avoir des informations sur l'homogénéité.

Les creusets standards en Al, de 40 μ l, sont généralement employés car ils peuvent être fermés hermétiquement. Les creusets légers en Al, de 20 μ l, sont considérés comme très bien adaptés par leur forme et leur faible capacité calorifique mais ils ne peuvent pas être fermés hermétiquement. Il arrive alors qu'un peu de substance fondue remonte par le joint entre le couvercle comprimé et la paroi du creuset (risque de contamination du capteur DSC).

La température initiale doit être de 10 à 30 °C en dessous du point de fusion de la substance pure. La température finale doit être de 5 °C environ au-dessus du point de fusion de la substance pure.

Les vitesses de chauffage doivent être faibles afin de s'approcher des conditions d'équilibre. La vitesse de chauffe optimale est de 0,5 - 1 °C/min pour les substances très pures, de 1 - 2 °C/min pour une teneur en impuretés de 2 % en mole environ et de 2 à 5 °C/min pour une teneur supérieure à 5 % en mole.

Un balayage d'azote de 50 ml/min environ est normalement pratiqué afin d'empêcher une dégradation par oxydation et éventuellement de permettre l'élimination de substances générées hors de la cellule DSC.

3 Exploitation des thermogrammes

3.1 Correction de la température

La résistance au flux de chaleur entre la coupelle de l'échantillon et la tête de mesure de l'appareil, R_0 , provoque un retard entre la température de l'échantillon et la température de la tête de mesure. Le retard thermique peut être calculé en enregistrant le thermogramme de fusion d'un composé très pur comme l'indium (fig. II.13), la pente du début de l'endotherme résultant est (R_0).

$$T^* = T_p - R_0 \times \frac{dH}{dt} \quad (\text{II.13})$$

T^* : température corrigée

T_p : température donnée par DSC

Avec R_0 ($^{\circ}\text{C}/\text{mW}$) = $\frac{\Delta T}{\Delta Y}$ et T_p : température programmée.

ΔT : variation de température

ΔY : variation du flux thermique correspondant à ΔT

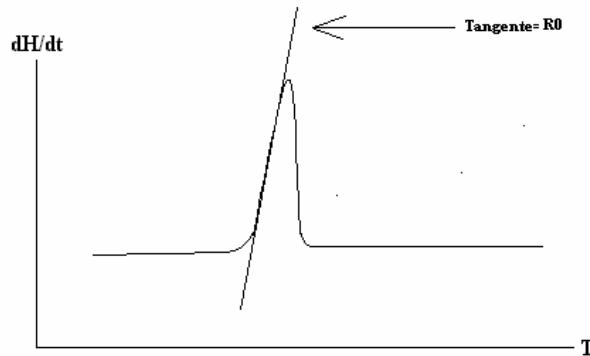


Figure II.13 : Thermogramme de fusion de l'indium pur (99.99%) et calcul de la résistance thermique

3.2 Correction de la ligne de base

La vraie ligne de base « isotherme » correspond à un échantillon de chaleur spécifique zéro. L'intersection avec cette ligne (figure II.14) nous donne des températures plus exactes.

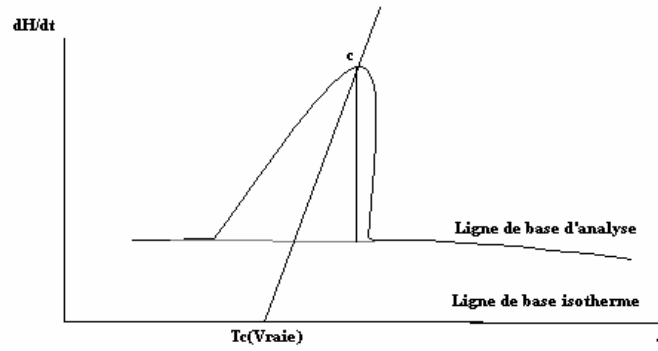


Figure II.14 : Correction de la ligne de base

3.3 Mesure de la fraction fondue F_i

La fraction fondue F_i est obtenue en divisant à chaque fois l'aire partielle correspondant à une température corrigée T_i sur l'aire totale du pic endothermique [12]

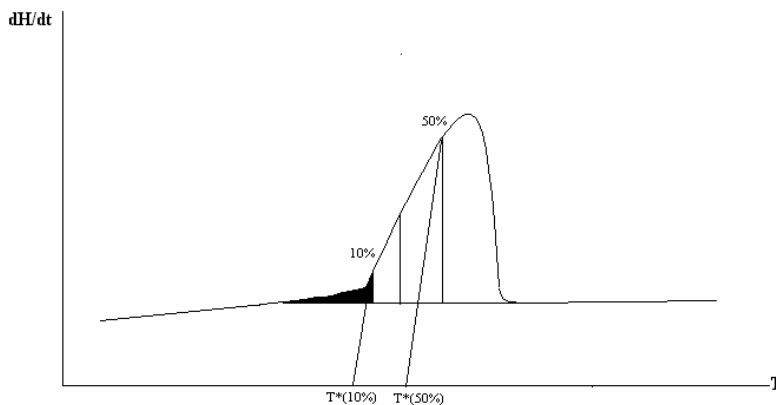


Figure II.15 : Mesure de la fraction fondue par DSC

3.4 Délimitation de la zone d'exploitation

L'exploitation proprement dite est faite dans une partie sélectionnée de la courbe de fusion, en général entre 10 et 50 % de l'aire du pic. La limite inférieure permet d'exclure les trop hautes concentrations d'impuretés dans la phase liquide au tout début de la fusion. La limite supérieure exclut les données qui ont été saisies loin des conditions d'équilibre. Cette méthode a aussi ses avantages si le pic eutectique est très près du pic de fusion (l'exploitation ne peut être naturellement effectuée que sur ce dernier).

3.5 Linéarisation de l'équation de van't Hoff

En pratique, la fonction $T^* = f(1/F)$ n'est jamais une droite (Figure II.16). La liquéfaction commence au point eutectique qui peut être bien loin en dessous de l'intervalle de température de fusion de l'échantillon à analyser.

Avec une très faible quantité d'impureté eutectique, la chaleur de liquéfaction d'eutectique est difficile même impossible à déterminer.

Plusieurs méthodes de correction de la chaleur ont été donc suggérées afin de linéariser l'équation de van't Hoff ; la plus fréquente d'entre elle est basée sur le calcul graphique, sachant que le calcul direct de ces chaleurs est souvent difficile à réaliser.

Bien que l'équation de van't Hoff suppose que l'enthalpie molaire de fusion d'un composé reste invariante et indépendante de la quantité d'impuretés ; en réalité on a un déficit en chaleur de fusion correspondant à la chaleur indéterminée notée ΔH_d .

Elle est égale à la différence entre l'enthalpie molaire de fusion du composé pur et celle obtenue avec le composé contaminé.

$$\Delta H_d = \Delta \bar{H}_f - \Delta H^i_f$$

ΔH^i_f : Chaleur molaire de fusion du composé contaminé.

$\Delta \bar{H}_f$: Chaleur molaire de fusion du composé pur.

Donc la correction apportée est de telle façon que : $F_i = (A_p + \Delta H_d) / (\Delta H_f^i + \Delta H_d)$
 A_p : l'aire partielle à une température T^* .

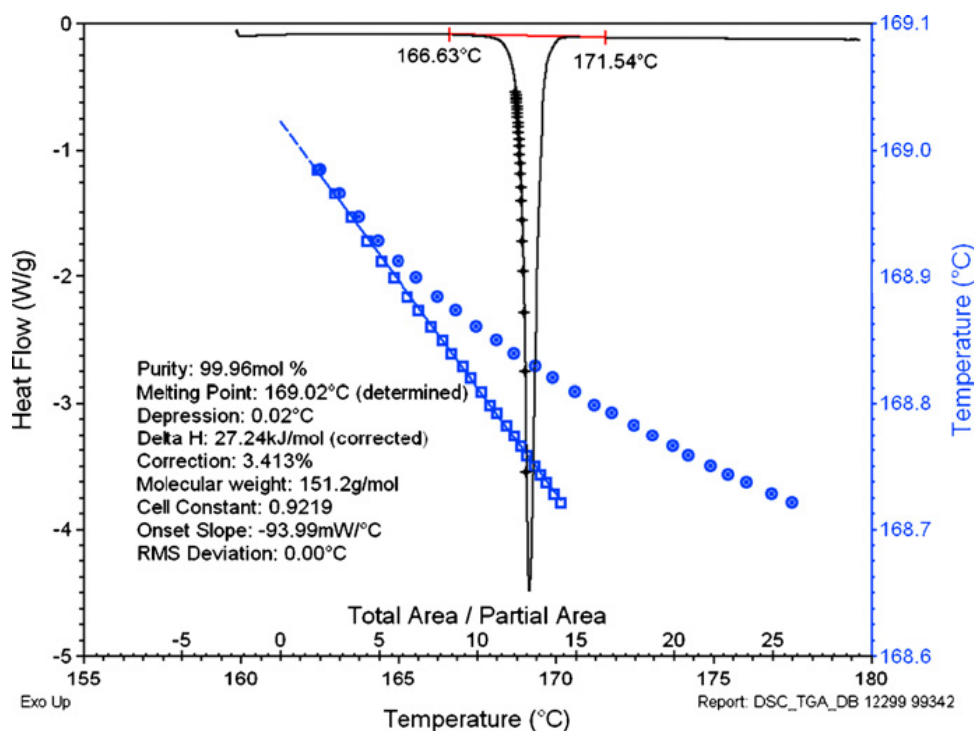


Figure II.16: Analyse de la pureté : exemple de l' Acetaminophene [35]
 La droite est $T^* = f(1/F)$

3.6 Détermination de la pureté

Afin d'exploiter les mesures par DSC pour déterminer la pureté, nous avons préparé quatre échantillons à partir du mélange Triméthoprime(1) + Acide benzoïque (2) avec les concentrations suivantes en acide benzoïque : 0.63% ; 3.1% ; 4.3% ; 7.9% La figure II.16 donne les thermogrammes des mélanges étudiés.

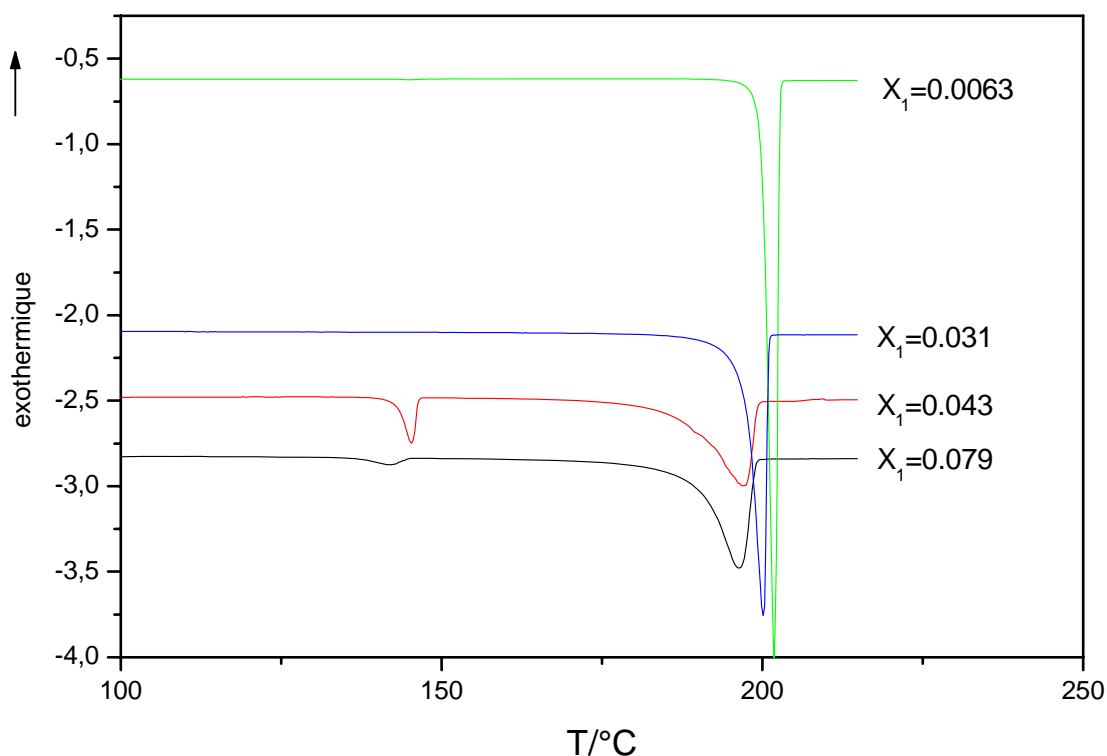


Figure II.16 Thermogramme DSC du mélange: TMP (1) + Acide benzoïque (2)

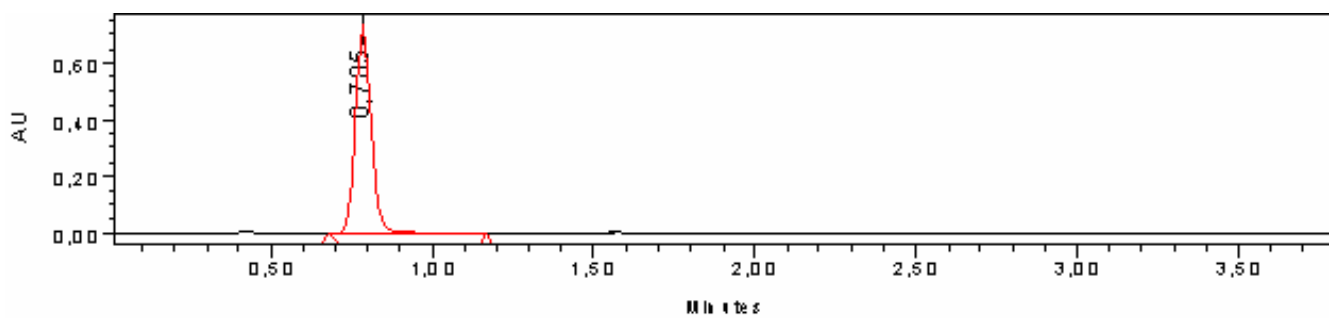
Plusieurs techniques sont utilisées pour la détermination de la pureté des médicaments . Nous avons analysé par HPLC (Waters) le Triméthoprime pur et les quatre échantillons, les conditions opératoires sont les suivantes :

Colonne : support de gel de silice avec groupements octadécyls greffés (C18) ;

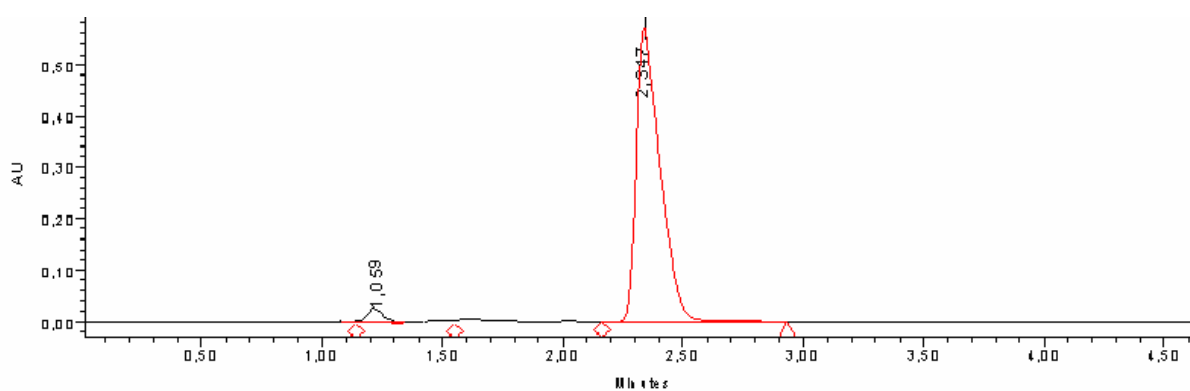
La phase mobile : constituée, en volume, de 60% d'eau et 40% d'acétonitrile

Détecteur : UV à 255 nm Débit : 1 ml/mn

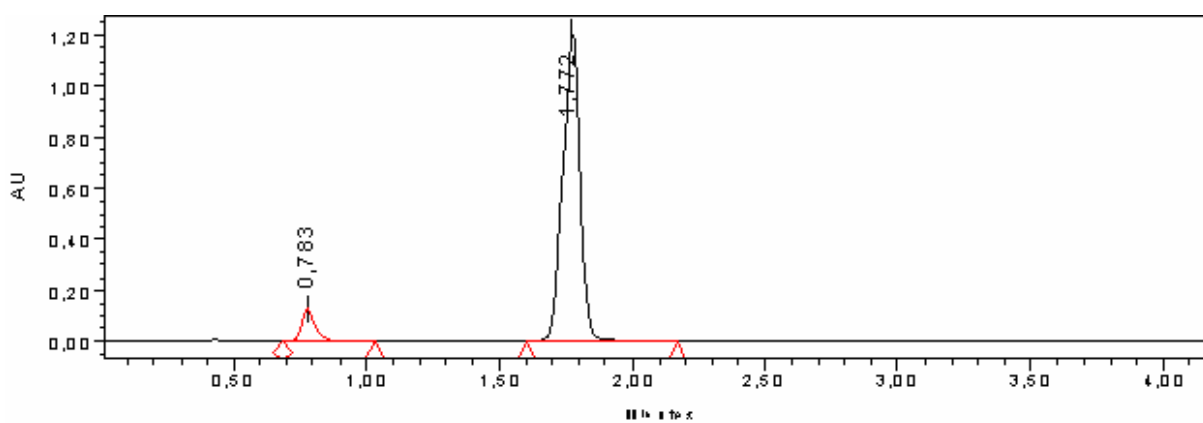
La figure II.17 donne les chromatogrammes. Le tableau II.1 résume les résultats obtenus par DSC et HPLC.



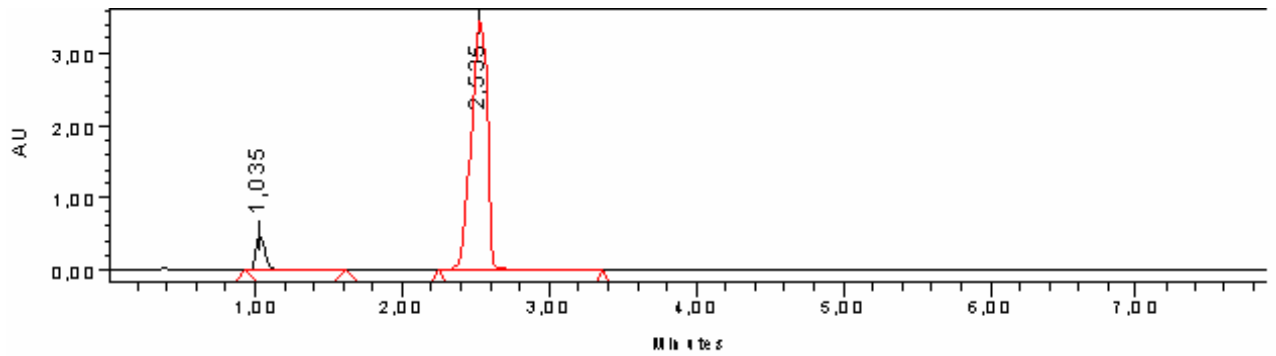
a- Triméthoprime pur



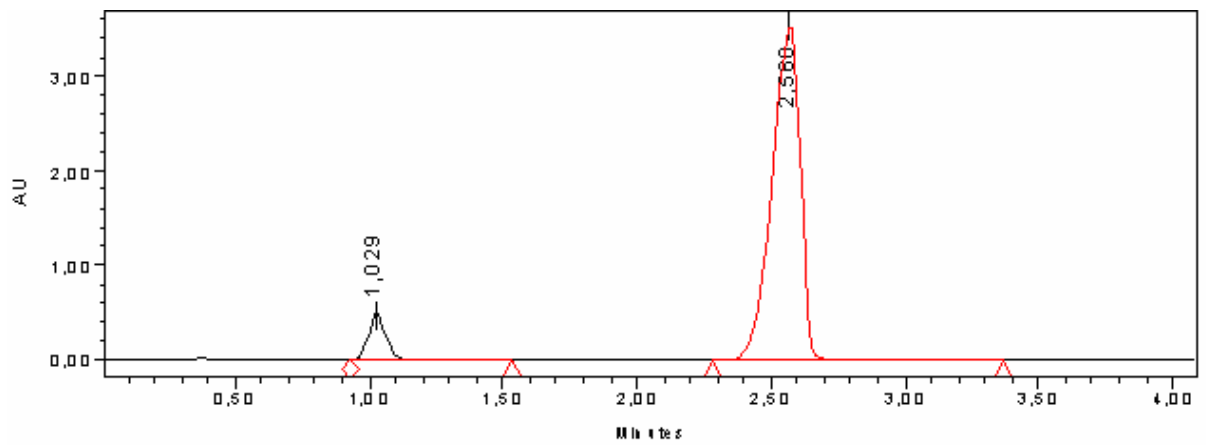
b-Triméthoprime + Acide benzoïque (0.63%)



c- Triméthoprime + Acide benzoïque (3.1%)



d- Triméthoprim + Acide benzoïque (4.3%)



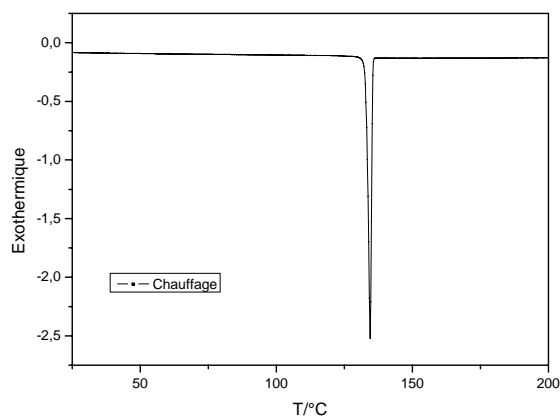
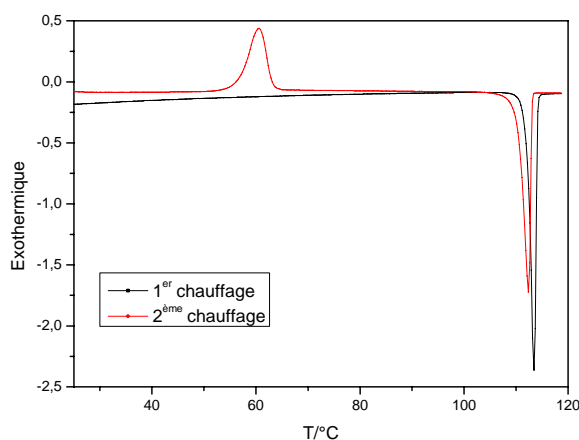
d- Triméthoprim + Acide benzoïque (7.9%)

Figure II.17 : Chromatogrammes HPLC

**Tableau II.1 : Comparaison de la pureté
TMP + Acide Benzoïque**

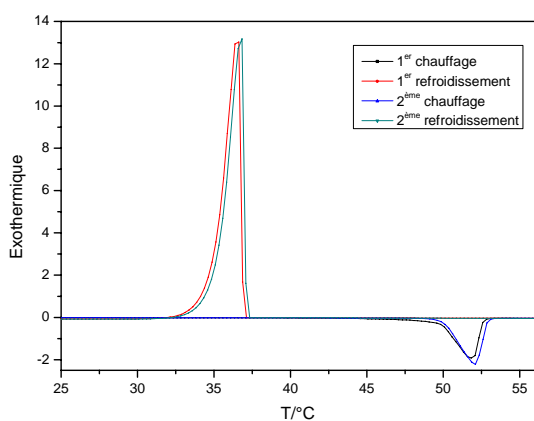
<i>% impureté</i>	<i>HPLC</i>	<i>DSC</i>
0.63%	99,23	99,23
3.1%	95,06	99,23
4.3%	94,74	99,23
7.9%	89,27	99,23

Dans la pratique, les fabricants d'appareils fournissent des logiciels pour effectuer des calculs de pureté, mais il y a encore beaucoup de soins nécessaires dans la méthode. Tout d'abord il est à noter que les gradients thermiques dans un échantillon ont une incidence sur le taux de fusion. Pour cette raison, la taille des échantillons doit être petite, d'environ 1 mg, et le taux de balayage lent, de 1°C / min. Nous avons analysé par DSC plusieurs produits pharmaceutiques, la figure II.18 donne les thermogrammes des corps purs

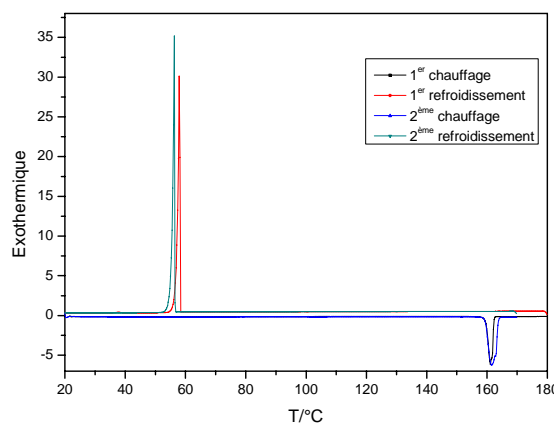


Repaglinide

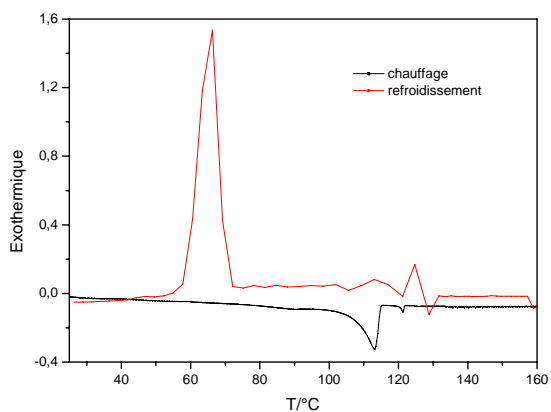
Dexchlorphéniramine



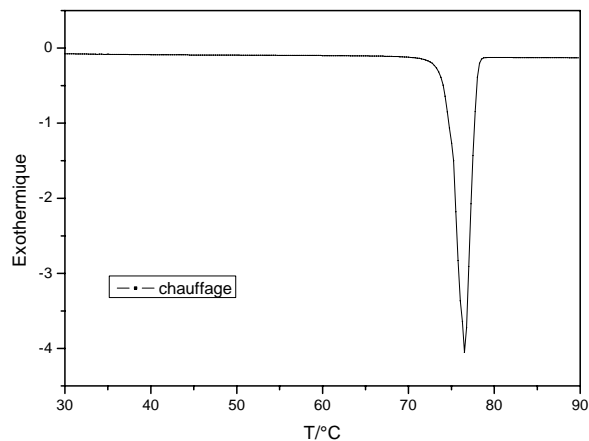
Trimethylphloglucinol



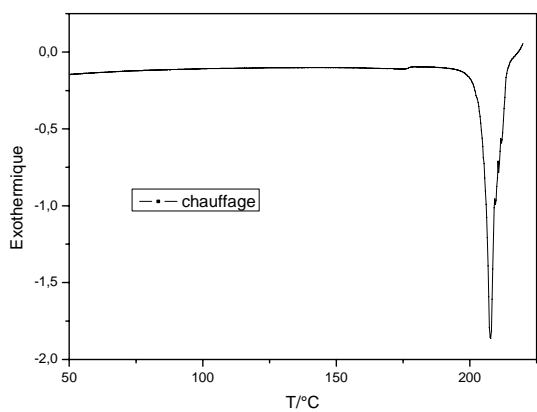
Metronidazole



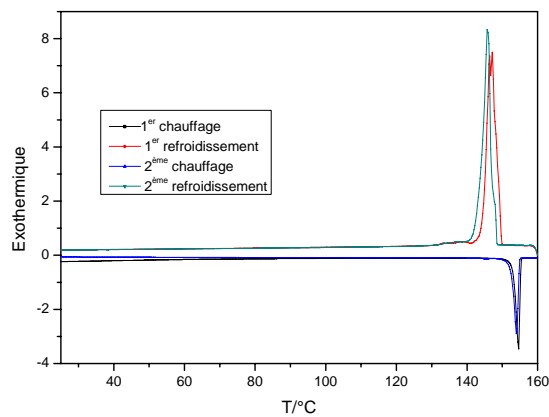
Ramipril



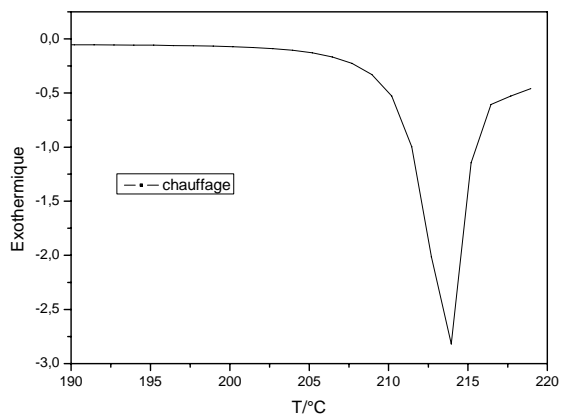
Ibuprofène



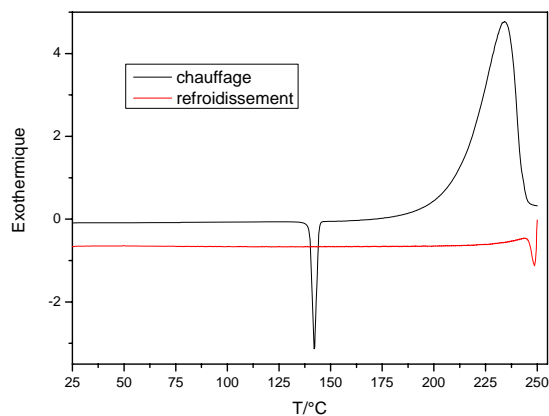
Terbinafine



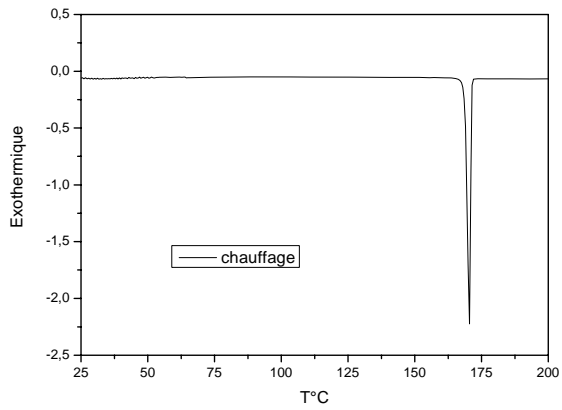
Atenololum



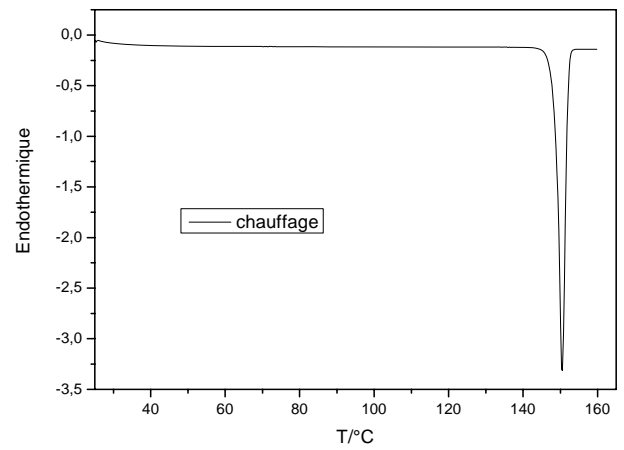
Glimpiride



Molsidomine



Sulfaméthoxazole



Ketokonazole

Figure II.18 : Thermogrammes DSC des corps purs

Le Tableau II.2 rassemble les propriétés physiques mesurées des corps purs.

Tableau II.2 Propriétés physiques des corps purs

Chapitre II : Partie expérimentale

<i>Composé</i>	T_{cr} (°C)	ΔH_{cr} (kJ/mol)	T_f (°C)	ΔH_f (kJ/mol)	ΔC_{pf}
Molsidomine			140.0	24.116	4.24
Sulfamethoxazole			168.9	25.157	0.373
(SMX)			168.8	34.446	0.162
Ramipril			108.3	25.344	
Ketokonazole			148.7	48.304	0.232
Trimethop rime	<i>Forme A</i>		200.1	47.609	
(TMP)	<i>Forme B</i>	88.5	18.006	169.4	30.975
Terbinafine			205.6	92.074	0.897
Glimipiride			213	96.54 J/g	
Ibuprofene			75.1	33.724	0.330
Atenololum			153.1	38.320	0.282
			(152.5)	(35.018)	(1.072)
Dexchlorpheniramine			112.2	35.978	0.152
		56.5	68.15	34.766	0.358
Trimethylphloroglucinol			50.0	18.756	0.502
			(49.7)	(18.921)	(0.378)
Repaglimide			133.1	48.834	0.752
Metronidazole			159.6	37.430	0.227

Chapitre III : Diagramme de phases

**III.1- Détermination des équilibres
liquide-solide**

III.2- *Modélisation*

III.1- Etablissement des équilibres liquide-solide

1. Introduction

Durant l'élaboration de tout produit pharmaceutique, la formule finale est tenue de démontrer la stabilité chimique acceptable lors de la distribution, les conditions de stockage et durée de conservation. Tous les médicaments sont formulés avec une gamme d'excipients, tels que liants, des charges, des lubrifiants, etc. Il est important que le médicament ne réagit pas avec l'un des excipients d'une manière qui est susceptible de réduire son efficacité, par conséquent, la compatibilité avec l'excipient est importante lorsque l'on considère la stabilité des médicaments.

Il existe de nombreuses façons de mener une vérification de la compatibilité avec l'excipient. Dans tous les cas, cependant, la méthode de base est la même - mélanger deux ou plusieurs matériaux entre eux et de surveiller toute réaction ultérieure.

Nous nous proposons d'établir expérimentalement les équilibres liquide-solide des mélanges binaires ci-dessous par DSC :

Ibuprofène (1) + Triméthylphloroglucinol (2)

Triméthoprim(1) + Sulfaméthoxazole (2)

2. Principe de la méthode

Dans la technique par compensation de puissance, l'échantillon et la référence sont chauffés par deux sources distinctes mais identiques afin de maintenir leurs températures égales, mais aussi afin que les températures augmentent (ou diminuent) de manière linéaire.

Dans la calorimétrie différentielle à flux de chaleur. On mesure la différence des flux de chaleur entre l'échantillon et la référence pendant que l'on augmente (ou diminue) la température de manière linéaire.

Bien que ces deux méthodes fournissent les mêmes informations, leur appareillage est tout à fait différent. Le thermogramme obtenu exprime le flux de chaleur échangé en fonction de la température;

3. Etalonnage

L'étalonnage s'effectue à l'aide d'un matériau de pureté 99.999% qui est l'Indium. $\Delta H_{(fusion)}=28.45\text{J/g}$, point de fusion= 156.60°C ; cinq à dix milligrammes sont pesé dans une capsule en aluminium à l'aide d'une microbalance, et un thermogramme de fusion est enregistré à une vitesse d'enregistrement sélectionnée.

La ligne de base est tracée avant et après l'analyse. Il est important pour un travail précis de s'assurer que les vitesses de chauffages utilisées pour l'étalon et l'échantillon sont les mêmes afin que la résistance thermique reste constante.

Pour des gammes de températures plus élevées, l'appareil peut être étalonné par un autre standard par exemple le Zinc de pureté 99.999%, après avoir réalisé l'étalonnage par l'Indium.

4. Mode opératoire

Des séries de mélanges binaires sont préparées par un chauffage dans un bêcher proche de la température de fusion de composé majoritaire, l'échantillon liquéfié est ensuite refroidit à l'air libre tout en agitant afin d'homogénéiser l'échantillon.

5-10 mg de solide est étalé sur toute la surface de la capsule pour avoir un bon contact thermique afin d'obtenir un pic étroit et bien résolu; puis elle est recouverte avec son couvercle, ensuite sertie à l'aide d'un dispositif de sertissage spécifique ou universel.

La capsule par suite est portée et mise dans le four correspondant; une autre capsule de même type mais vide est placée dans le four de la référence, chaque capsule est couverte d'un couvercle en platine troué pour servant de purge, les deux fours sont fermés d'un couvercle extérieurs et l'analyse est prête pour le commencement.

Les échantillons sont portés à une vitesse de chauffage constante de 1K/min sous atmosphère d'azote (20 ml/min).

Lorsque l'analyse se termine, on aura un enregistrement des pics, le traitement de ces derniers se fera à l'aide d'un logiciel de calcul approprié pour déterminer le point de la transformation et les paramètres thermodynamiques et cinétiques (onset: température de la transformation)

5. Résultats

Les thermogrammes obtenus sont présentés dans les figures III.1 et III.3.

Les tableaux III.1-III.2 illustrent les résultats expérimentaux des systèmes binaires mesurés.

Les propriétés thermodynamiques des composés purs Tableau III.3 sont en accord avec les données de la littérature.

Tableau III.3: Températures et enthalpies de fusion des corps purs étudiés.

	$T_{exp}(K)$	$T_{lit}(^{\circ}C)$ [8]	$\Delta H_{f,exp}(kJ/mol)$	$\Delta H_{f,lit}(kJ/mol)$ [8]
TMP	200.1	199.4	47.609	49.4
SFD		257.6		43.7
SMZ	168.9	170.3	34.446 25.157	170.3
Acide Benzoïque		122		17.2
TMP-SMZ		180.3		41.4

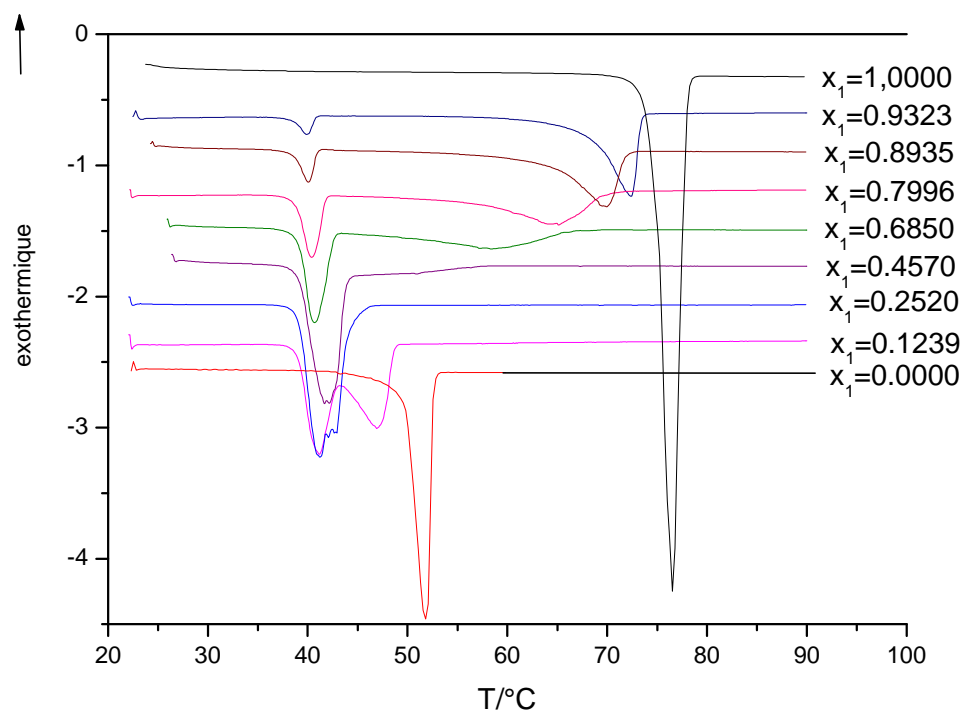


Figure III.1 : Thermogrammes DSC du système
Ibuprofène (1) + Triméthylphloroglucinol (2)

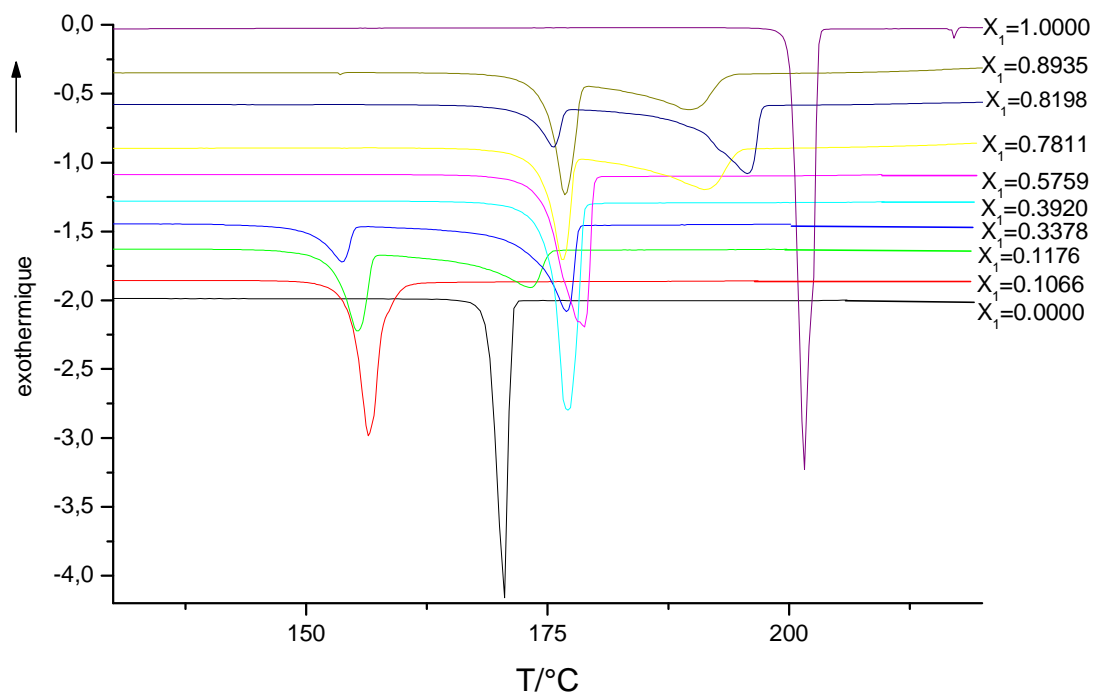


Figure III.2 : Thermogrammes DSC du système Trimethoprim (1) + Sulfamethoxazole (2)

Tableau III.1 : Equilibre liquide-solide du système binaire
Ibuprofene(1) + Triméthylphloroglucinol (2)

X_1	$T_f / ^\circ\text{C}$	$T_e / ^\circ\text{C}$
0.000	50	
0.1239	44.1	39
0.2520	42.5	39.1
0.4570	42.1	
0.6850	56.7	39.2
0.7996	62.3	38.5
0.8935	66.4	38.9
0.9323	68.3	38.6
1.000	75.1	

Tableau III.2 : Equilibre liquide-solide du système binaire
Triméthoprime(1) + Sulfaméthoxazole (2)

X_1	$T / ^\circ\text{C}$	$T_f / ^\circ\text{C}$
0.000		169
0.1066	154.5	
0.1176	155.3	173.2
0.3378	150.7	173.3
0.3920	175.2	
0.5759	171.4	
0.7811	173.5	185.5
0.8198	173.8	189.2
0.8935	172.9	194.5
1.000		200

6. Détermination des diagrammes de phase

L'utilisation de la DSC a été proposée comme une méthode rapide pour évaluer les interactions physico-chimiques entre les deux composantes et peut fournir des informations rapides et fiables sur les éventuelles incompatibilités physiques ou chimiques entre les composants de la formulation par l'apparition, au déplacement ou la disparition de endothermes ou exothermes et / ou des variations dans les valeurs des effets thermiques [8-10]. Toutefois, l'interprétation des résultats de la DSC n'est pas toujours facile, et une évaluation attentive est nécessaire pour éviter toute mauvaise interprétation.

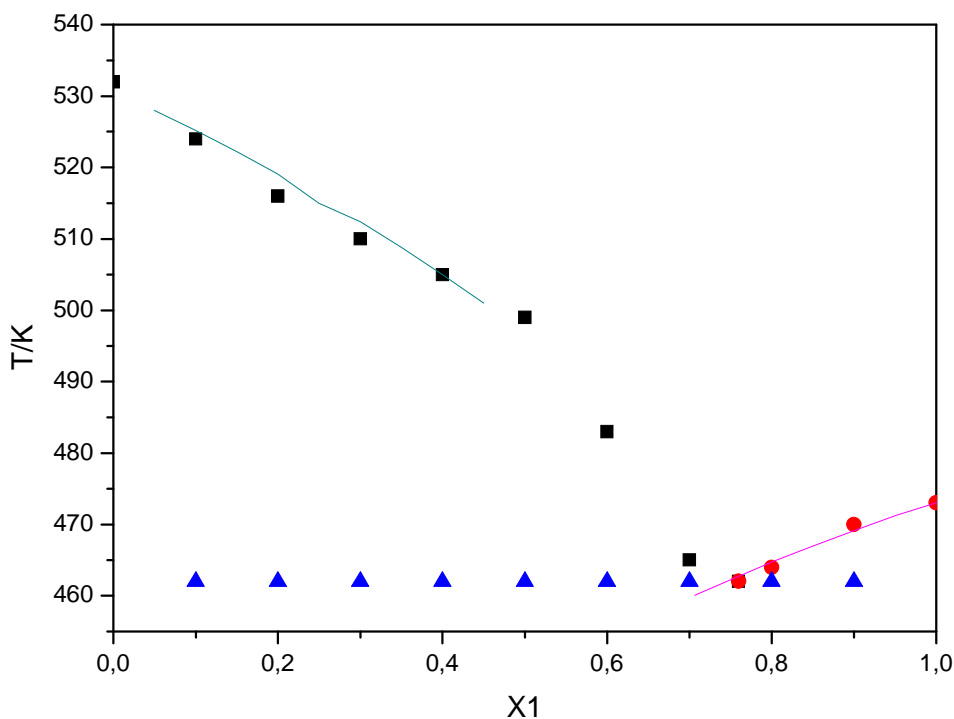


Figure III.3 : Système Triméthoprime (1) + Sulfadiazine. (2)

□, points expérimentaux; —, modèle idéal; Δ température du point eutectique

Chapitre III : Diagramme de phases

Les sulfamidés sont des substances bactériostatique, qui sont surtout utilisés dans le traitement des coccidioses ou des infections urinaires et digestives.

Le triméthoprime est aussi une substance bactériostatique active. Actuellement, les sulfamidés sont souvent associés au triméthoprime en raison d'effets synergiques. Ces combinaisons, souvent dans un rapport de 5/1, deviennent bactéricides.

On peut citer comme exemple les combinaison suivantes commercialisées :

DUPHATROXIM *solution injectable*

sulfadiazine: 200 mg/ml

triméthoprime: 40 mg/ml

EMDOTRIM 10 % sol

sulfadiazine: 83,3 mg/ml

triméthoprime: 16,7 mg/ml

EQUIBACTIN

sulfadiazine: 333,3 mg/g

triméthoprime: 66,7 mg/g

Le diagramme liquide-solide du système Triméthoprime (1) + Sulfadiazine. (2) est un système à eutectique simple [16] ; les coordonnées du point eutectique sont $t = 189\text{ °C}$ et $x_{TMP} = 0.8$. Ce système comme le montre la figure III.3 est presque idéal.

Nous constatons que toutes les combinaisons commercialisées se trouvent toutes du côté de la branche de la sulfadiazine

Dans le cas d'un mélange de deux composants (médicament et excipient), généralement on effectue une analyse d'un mélange équimolaire à l'aide de la DSC. Le profil de la fusion des deux composants est ensuite comparé à l'analyse du mélange. Idéalement, si aucune interaction ne se produit alors le mélange doit montrer la transition équivalente à celle des composants individuels. Si ce n'est pas le cas, une certaine interaction est indiquée.

Des problèmes surviennent parce que les interactions physiques se produisent, qui n'ont rien à voir avec les interactions chimiques, qui sont la cause fondamentale de préoccupation,

L'acide benzoïque est un conservateur qui est utilisé dans l'agroalimentaire et dans l'industrie pharmaceutique comme excipient.

L'établissement d'un diagramme liquide-solide du système Triméthoprime (1) + Acide benzoïque (2) montre que ce système est plus complexe et présente la formation d'une solution associée à $t = 146\text{ °C}$: $TMP-AB$ et à $t = 126\text{ °C}$: $TMP-(AB)_2$

Ce système comme le montre la figure III.4 n'est pas à eutectique simple et présente la formation de composés associés.

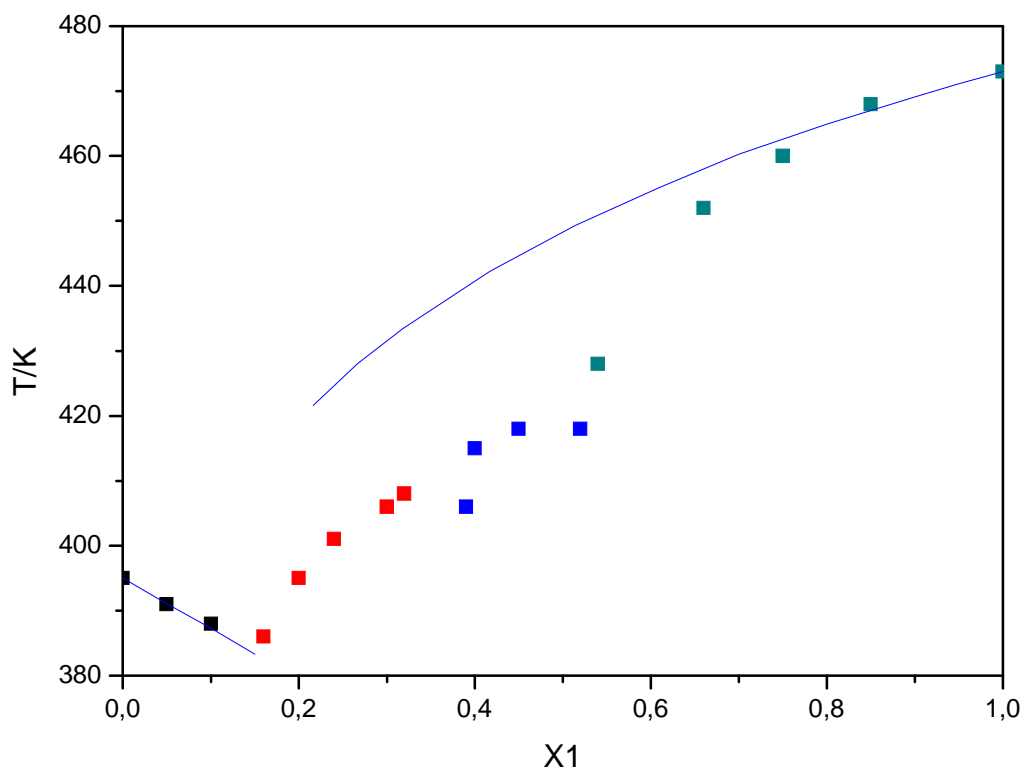


Figure III.4 : Système Triméthoprime (1) + Acide benzoïque (2)

□, points expérimentaux; —, modèle idéal; • température du point eutectique

1 Introduction

L'étude des équilibres liquide-solide des mélanges binaires fournit des informations sur les forces intermoléculaires entre le solvant et le soluté et éventuellement sur la formation et la nature des composés intermoléculaires dans la phase solide. D'ailleurs à partir de point de vue de la thermodynamique pure, les données des équilibres liquide-solide peuvent être utilisées à examiner la cohérence thermodynamique des différentes données expérimentales.

L'existence d'interaction au sein de mélange se traduit par un écart à l'idéalité dont l'importance est directement liée à la grandeur de ces interactions. Il est possible d'évaluer par un modèle la contribution de ces forces. Notre recherche nous a permis de constater qu'un nombre élevé de modèles théoriques ont été élaborés ou souvent améliorés pour palier à une absence partielle et parfois totale de données expérimentaux.

Les liaisons physiques résultent des forces intermoléculaires s'exerçant entre atomes ou molécules distincts, en contraste avec les liaisons chimiques qui mettent en jeu les forces intramoléculaires. Les propriétés thermodynamiques des substances pures et des mélanges, dépendent des forces intermoléculaires mais aussi de la nature des constituants

La connaissance de la structure des molécules ainsi que les interactions moléculaires mises en jeu facilite le choix du modèle thermodynamique adéquat.

2. les modèles thermodynamiques

La modélisation d'un système physique repose sur la connaissance d'un certain nombre de propriétés de corps purs et des binaires. Ces propriétés servent de base à la détermination des points thermodynamiques de transfert et des équilibres entre phases.

Ainsi la qualité des résultats est directement liée aux données corps purs et binaires et aux modèles choisis pour représenter le comportement thermodynamique du système considéré. Le choix du modèle thermodynamique est principalement dicté par le souci de rigueur, de fiabilité et validité dans le domaine opératoire considéré.

on distingue deux catégories:

- Les modèles semi prédictifs
- Les modèles prédictifs

Les méthodes de calcul prédictif sont très utilisées dans de nombreux domaines d'application, tels que le génie chimique, la sécurité des procédés ou la conception de matériaux énergétiques.

Le développement de ces méthodes peut se faire selon deux approches complémentaires : les contributions de groupe, et la simulation moléculaire.

La première approche consiste à découper la molécule en groupements apportant chacun une contribution aux propriétés moléculaires. Chaque contribution de groupe est indépendante de la molécule elle-même, et peut donc être calculée à partir de données expérimentales existantes. La somme des contributions de tous les groupes formant la molécule permet alors de calculer les propriétés d'une molécule en connaissant uniquement sa formule chimique.

Selon la deuxième approche, les propriétés énergétiques sont calculées en résolvant la structure électronique moléculaire par des méthodes semi-empiriques basées sur la théorie quantique.

Chacune de ces méthodes possède ses avantages et ses inconvénients. Elles donnent des résultats semblables en termes de précision [6].

L'énergie libre molaire d'excès partielle est la somme de deux contributions, la première correspond aux différences de taille et de forme des constituants du mélange, la seconde correspond aux interactions entre les groupes fonctionnels.

- La contribution due aux différences de taille et de forme est donnée par la relation de Flory-Huggins:

$$\ln \gamma_i^c = \ln \frac{\phi_i}{x_i} + 1 - \frac{\phi_i}{x_i} \quad (\text{III.1})$$

- la contribution due aux interactions entre les groupements fonctionnels est donnée par:

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k v_{ki} (\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^*) \quad (\text{III.2})$$

Γ_k : le coefficient d'activité du groupe k dans le mélange.

Γ_k^* : le coefficient d'activité du groupe k dans le composé pur.

2.1 Modèle UNIFAC :(Universal Functional Group Activity Coefficient Model)

Le modèle de contribution de groupe UNIFAC développé par Fredenslund et al (1975) est fréquemment utilisé dans l'industrie chimique pour la détermination des coefficients d'activités de la phase des systèmes multi composants.

Cette méthode découle directement du formalisme défini par Wilson et de la méthode UNIQUAC.

Le coefficient d'activité du composant i dans un mélange de multi constituants, comme dans le modèle UNIQUAC ,est séparé en deux termes un terme combinatoire associé aux différences de taille et de forme moléculaire et un terme résiduel émanant des interactions entre groupements structuraux moléculaires.

$$Ln\gamma_i = Ln\gamma_i^c + Ln\gamma_i^r \quad (III.3)$$

Avec

$$Ln\gamma_i^r = v_{ki} \left[Ln\Gamma_k - Ln\Gamma_k^{(i)} \right] \quad (III.4)$$

v_{ki} : désigne le nombre de groupes k dans la molécule du constituant i.

Γ_k est le coefficient d'activité du groupe k dans le mélange.

$\Gamma_k^{(i)}$ est le coefficient d'activité du groupe k dans une solution contenant seulement les molécules de type i.

Plusieurs versions ont été proposées, selon les expressions du coefficient d'activité du terme combinatoire et celui du terme résiduel.

a. Version originale

Dans cette version le terme combinatoire $Ln\gamma_i^c$ est donné par l'expression suivante:

$$Ln\gamma_i^c = Ln\frac{\phi_i}{x_i} + \frac{z}{2} q_i Ln\frac{\theta_i}{\phi_i} + I_i - \frac{\phi_i}{x_i} \sum x_j I_j \quad (III.5)$$

$$I_i = (z/2)(r_i - q_i)(r_i - 1)$$

Z: nombre de coordination est pris égal à 10.

Chapitre III : Diagramme de phases

Où $\phi_i, \theta_i, x_i, r_i, q_i$ sont respectivement: la fraction volumique, la fraction de surface, la fraction molaire, le volume relatif et la surface relative du constituant i , ils sont définis par:

$$\begin{aligned} \phi_i &= \frac{x_i r_i}{\sum_j x_j r_j} & \theta_i &= \frac{x_i q_i}{\sum_j x_j q_j} \\ r_i &= \sum_k v_{ki} R_k & q_i &= \sum_k v_{ki} Q_k \\ x_i &= \frac{n_i}{\sum_j n_j} \end{aligned} \quad (\text{III.6})$$

Où n_i est le nombre de moles du constituants i

v_{ki} est le nombre de groupe de type K dans la molécule i .

R_k et Q_k représentent les paramètres de volume et de surface du groupe k , ils sont obtenus à partir du volume V_{wk} et de la surface A_{wk} donnés par Bondi [20].

$$R_k = V_{wk}/15.17 \quad Q_k = A_{wk}/2.5 \times 10^9$$

Les facteurs de normalisations «15.17» et « $2,5 \times 10^9$ » représentent le volume et l'aire de surface externe de l'unité CH_2 dans le polyéthylène.

Le logarithme népérien du coefficient d'activité du groupe k , soit dans le mélange soit dans le corps pur i , est donné par:

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left[1 - \ln \left(\theta_m^g \Psi_{mk} \right) \right] - \sum_n \frac{\theta_m^g \Psi_{km}}{\sum_n \theta_n^g \Psi_{nm}} \quad (\text{III.7})$$

La fraction de surface du groupe m est calculée de la même façon que θ_i

$$\theta_m^g = \frac{x_m^g Q_m}{\sum_n x_n^g Q_n} \quad (\text{III.8})$$

Où X_m^g est la fraction molaire du groupe m dans le mélange.

$$X_m^g = \frac{\sum_j x_j^v v_{jk}}{\sum_j x_j^v v_j} \quad (\text{III.9})$$

Où v_i : le nombre des groupes de tous les types de surfaces dans le constituant i.

Ψ_{nm} : le paramètre d'interaction entre les groupes n et m.

$$\Psi_{nm} = \exp(-(U_{nm} - U_{nm})/RT) = \exp(-a_{nm}/T) \quad (\text{III.10})$$

Où : U_{nm} : est l'énergie d'interaction entre les groupes n et m.

a_{nm} : paramètres d'interaction évalués à partir des résultats expérimentaux.

Avec $a_{nm} \neq a_{mn}$.

b) Version modifiée (Lyngby)[5]

Dans cette version, le terme combinatoire est donné par la relation suivante:

$$\text{Ln} \gamma_i^c = \text{Ln} \left(\frac{\omega_i}{x_i} \right) + 1 - \left(\frac{\omega_i}{x_i} \right) \quad (\text{III.11})$$

$$\omega_i = \frac{x_i r_i^{2/3}}{\sum_j x_j r_j^{2/3}} \quad (\text{III.12})$$

Par contre, l'expression du coefficient d'activité du groupe k est donnée par:

$$\text{Ln} \Gamma_k = \left(\frac{z}{2} \right) Q_K \left[1 - \left(\frac{\sum_m \theta_m \psi_{mk}}{m} \right) - \sum_n \frac{\theta_n \psi_{kn}}{\sum_n \theta_n \psi_{nm}} \right] \quad (\text{III.13})$$

La variation du paramètre d'interaction avec la température est donnée par :

$$\Psi_{nm} = \exp(-a_{nm}/T) \quad (\text{III.14})$$

$$\text{Avec } a_{nm} = a_{1nm} + a_{2nm}(T - T_0) + a_{3nm}(T \cdot \text{Ln}(T_0/T) + T - T_0) \quad (\text{III.15})$$

Et $T_0 = 298.15 \text{ K}$

a_{1nm} , a_{2nm} , a_{3nm} désignent les paramètres d'interaction entre les groupes n et m.

c) Version modifiée (Dortmund)[6]

Dans cette version, le terme combinatoire est décrit par l'expression ci- dessous:

$$\ln \gamma_i^C = 1 - \phi_i' + \ln \phi_i' - 5q_i \left[1 - \left(\frac{\phi_i}{\theta_i} \right) + \ln \left(\frac{\phi_i}{\theta_i} \right) \right] \quad (\text{III.16})$$

Avec:
$$\phi_i' = \frac{r_i^{3/4}}{\sum_j x_j r_j^{3/4}} \quad (\text{III.17})$$

$$\phi_i = \frac{r_i}{\sum_j x_j r_j} \quad (\text{III.18})$$

L'expression du coefficient d'activité du groupe est la même que celle décrite dans la version originale.

La dépendance des paramètres d'interaction avec la température est donnée par l'expression suivante:

$$\Psi_{nm} = \exp(-a_{nm}/T) \quad (\text{III.19})$$

$$a_{nm} = a_{1nm} + a_{2nm} T + a_{3nm} T^2 \quad (\text{III.20})$$

L'application des deux modèles nécessite les paramètres géométriques (Tableaux III.3 et III.4) ainsi que les paramètres d'interaction (Tableaux III.5 et III.6) .En utilisant ces paramètres nous avons calculé le diagramme liquide-solide du système Ibuprofene(1)- Trimethylphluroglucinol (2) , nous constatons comme le montre la figure III.5 que le système est un système à eutectique simple alors que le système Triméthoprime (1)- Sulfaméthoxazole (2) représenté par la figure III.6 est plus complexe.

Tableau III.3 : Paramètres géométriques UNIFAC Larsen

<i>groupe</i>		<i>Rk</i>	<i>z/2 Qk</i>
1	CH ₃	<i>0.9011</i>	<i>0.848</i>
	CH ₂	<i>0.6744</i>	<i>0.54</i>
	CH	<i>0.4469</i>	<i>0.228</i>
3	AC	<i>0.3652</i>	<i>0.12</i>
	ACH	<i>0.5313</i>	<i>0.4</i>
10	OCH ₃	<i>1.145</i>	<i>0.9</i>
17	COOH	<i>1.3013</i>	<i>1.224</i>

Tableau III.4 : Paramètres géométriques UNIFAC Dortmund

<i>groupe</i>		<i>Rk</i>	<i>Qk</i>
1	CH ₃	<i>0.6325</i>	<i>1.0608</i>
	CH ₂	<i>0.6325</i>	<i>0.3554</i>
	CH	<i>0.6325</i>	<i>0.7081</i>
3	AC	<i>0.3763</i>	<i>0.4321</i>
13	OCH ₃	<i>1.1434</i>	<i>1.6022</i>
20	COOH	<i>0.8</i>	<i>0.9215</i>

Tableau III.5 : Paramètres d'interaction UNIFAC Gmehling

a_{ij}	1	3	13	20
1	0 0 0	114.2 0.0933 0.	233.1 -0.3155 0.	1182.2 -3.2647 $9.198 \cdot 10^{-3}$
3	16.07 -0.2998 0.	0 0 0	-87.07 -0.1859 0.	69.561 1.8881 0.
13	-9.654 -0.0324 0.	179 0.0562 0.	0 0 0	521.48 0 0.
20	2017.7 -9.0933 $1.024 \cdot 10^{-2}$	613.32 -1.595 0.	-310.82 0 0	0 0 0

Tableau III.6 : Paramètres d'interaction UNIFAC Larsen

a_{ij}	1	3	10	17
1	0 0 0	62.88 -0.2493 1.103	230.5 -1.328 -2.476	664.1 1.317 -4.904
3	-1.447 -0.5638 -1.612	0 0 0	82.86 0.6106 -0.7392	537.4 0. 0.
10	369.4 -1.542 -3.228	125.3 -1.09 0.589	0 0 0	286.6 0. 0.
17	171.5 -1.463 0.6759	62.32 0 0	-248.1 0 0	0 0 0

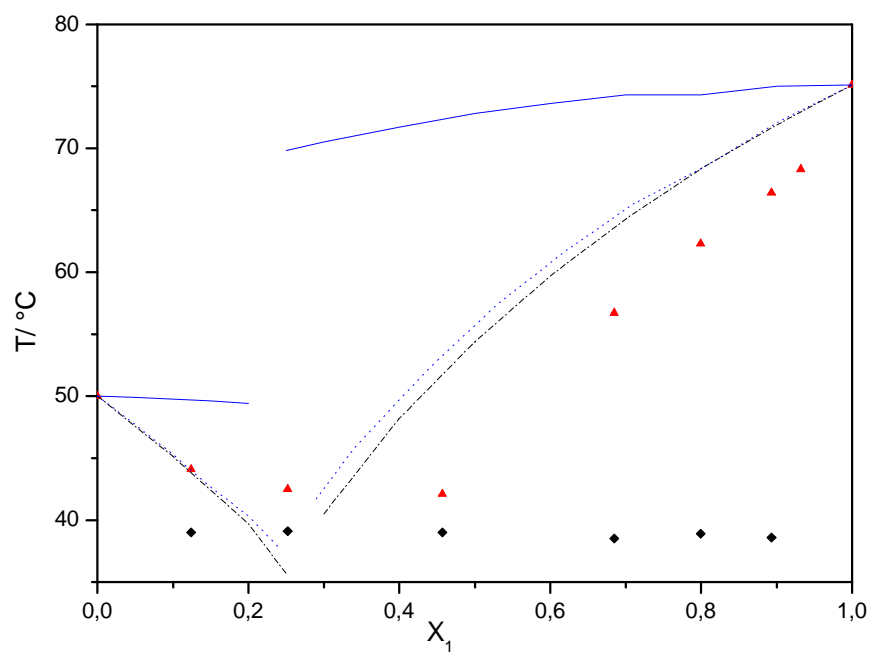


Figure III.5. Diagramme de phase solide-liquide du système Ibuprofene(1)-Trimethylphluroglucinol (2) \blacktriangle , points expérimentaux; —, UNIFAC modifié (Gmehling);, UNIFAC modifié(Larsen);-----, modèle idéal; \blacklozenge température du point eutectique.

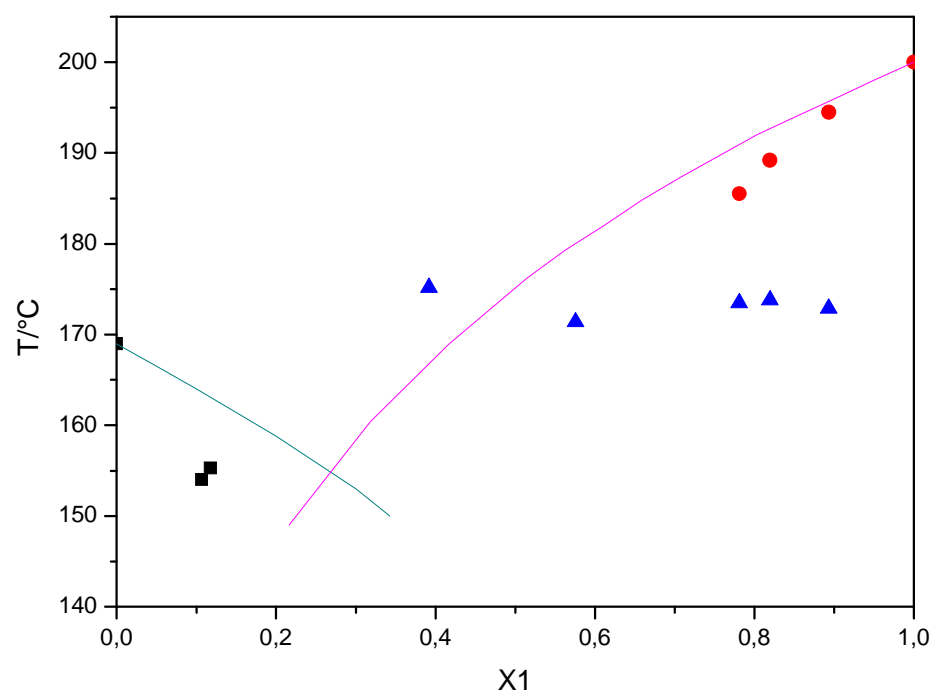


Figure III.6. Diagramme de phase solide-liquide du système Triméthoprim (1)- Sulfaméthoxazole (2) ▲, points expérimentaux; -----, modèle idéal; ♦ température du point eutectique.

2.2 Résultat et Discussion

La fabrication des médicaments implique souvent la préparation des systèmes multicomposants, ainsi que des combinaisons avec les excipients.

L'établissement des diagrammes de phases est d'un grand intérêt, il nous renseigne sur les eutectiques stables et métastables, la formation des solutions solides, etc... ces informations sont utiles pour la stabilité, la formulation et les problèmes de biodisponibilité.

L'utilisation de modèles thermodynamiques permet de retracer, à partir d'un nombre limité de mesures expérimentales de prévoir le diagramme de phase théorique [1, 21].

De cette façon, des informations sur l'idéalité du mélange étudié peuvent être obtenues en donnant des indications utiles sur la stabilité de système en cours d'examen. Il semble utile d'ajouter que les systèmes binaires ici rapportées incluent des combinaisons thérapeutiques d'intérêts concernés, l'exemple du diagramme de phase du système binaire TMP-SFD montre que ce système à eutectique simple est presque idéal.

Pour le système Ibuprofene(1)- Triméthylphluroglucinol (2) , le modèle UNIFAC version Larsen représente mieux le système que le modèle UNIFAC version Gmehling. Ceci est du à des effets intramoléculaires présents dans les deux molécules qui constituent la faiblesse des méthodes de contribution de groupes. L'écart à l'idéalité est du aux interactions par pont hydrogène

Alors que dans le cas du système Triméthoprim (1)- Sulfaméthoxazole (2), ce système possède des groupements dont les paramètres d'interactions ne sont pas disponibles dans les banques de données des deux versions. .

L'écart à l'idéalité est important, le Triméthoprim (TMP) interagit avec la sulfaméthoxazole comme dans le cas de l'acide benzoïque donnant des solutions associées. Cette association affecte de manière significative les propriétés des suspensions [7], des comprimés [8] et suppositoires [9].

Conclusion

La maîtrise du polymorphisme lors d'un procédé de synthèse constitue un enjeu essentiel pour l'industrie pharmaceutique. En effet, selon la forme polymorphe sélectionnée, les propriétés du médicament peuvent être totalement différentes.

C'est pourquoi une étape préliminaire de caractérisation est indispensable. L'utilisation conjointe des différentes techniques d'analyse, présentées dans cette étude, doit permettre d'appréhender correctement les divers problèmes.

L'analyse par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) appuyée par des vérifications aux rayons X, microscopie, FTIR nous a permis de caractériser des forme A et B du Trimethoprime.

Récemment, la Pharmacopée européenne (Ph.Eur.) a ajouté un chapitre nouveau qui fournit des directives pour l'établissement de normes de référence. Comme indiqué dans la Ph.Eur précitée, la pureté des étalons de référence primaires assignées en utilisant la chromatographie ou la spectroscopie doivent être vérifiées de manière indépendante par des méthodes telles que la DSC.

La calorimétrie différentielle à balayage a été utilisée dans ce travail pour l'étude du polymorphisme et la détermination de la pureté.

La fabrication des médicaments implique souvent la préparation des systèmes multi composants, ainsi que des combinaisons avec les excipients. La compatibilité avec l'excipient est importante lorsque l'on considère la stabilité des médicaments.

La DSC peut être proposée comme une méthode rapide pour évaluer les interactions physico-chimiques entre les deux composants et peut fournir des informations sur les éventuelles incompatibilités physiques ou chimiques entre eux.

Des problèmes surviennent parce que les interactions physiques se produisent, qui n'ont rien à voir avec les interactions chimiques, qui sont la cause fondamentale de préoccupation.

L'établissement des diagrammes de phases est d'un grand intérêt, il nous renseigne sur les eutectiques stables et métastables, la formation des solutions solides, etc... Ces informations sont utiles pour la stabilité, la formulation et les problèmes de biodisponibilité.

L'utilisation de modèles thermodynamiques permet, à partir d'un nombre limité de mesures expérimentales de prévoir le diagramme de phase théorique. Un calcul théorique basé sur le modèle UNIFAC a permis d'avoir accès aux ELS

Conclusion

De cette façon, des informations sur l'idéalité du mélange peuvent être obtenues en donnant des indications utiles sur la stabilité de système. Il semble utile d'ajouter que les systèmes binaires ici rapportés incluent des combinaisons thérapeutiques intéressantes.

Alors que le système binaire Ibuprofene –Triméthylphloroglucinol est à eutectique simple, le TMP interagit aussi bien avec SMZ et SMPD donnant des solutions associées. Cela affecte de manière significative les propriétés des suspensions, des comprimés et suppositoires.

La principale conclusion de notre étude est d'avoir caractériser les deux polymorphes du Triméthoprimine qui n'est pas mentionné dans la littérature à notre connaissance.

Références bibliographiques

- [1] Giron, D. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis* Vol. 4, No. 6. pp. 755-770. 1986
- [2] Giron, D. (1994). *Thermochimica Acta*, 248, 1-59.
- [3] Giron, D., C. Goldbronn, J. *Therm. Anal.* 44 (1995) 217
- [4] D. Giron, J. *Therm. Anal. Calorim.* 68 (2002) 353.
- [5] I.M. Vitez, J. *Therm. Anal. Calorim.* 78 (2004) 33.
- [6] B.L. Larsen, P. Rasmussen, A. Frenndeslund, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 26 (1987) 2274-2286.
- [7] J. Gmehling, J. Li, M. Schiller, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 32 (1993) 178-193.
- [8] G. P. Bettinetti, C. Caramella, F. Giordano, A. La Manna, C. Margheritis and C. Sinistri, *J. Thermal Anal. and Cal.* 28, 285-294 (1983).
- [9] Anwar, J., Tarling, S. & Barnes, P. (1989). *Journal of Pharmaceuticals Science*, 78 (1), 337-642.
- [10] K.Drozdowska, V.Kestens, G.Roebben, T.Linsinger, *J.Therm. Anal.Calorim.* 88 (2007)757.
- [11] Berstein, J. (2002). *Polymorphism in molecular cristal*. New York, USA : Oxford University Press.
- [12] Berstein, J. & Goldstein, E. (1988). *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 164 (1), 213–229.
- [13] Burger, A. & Ramberger, R. (1979). *Mikrochemica Acta [Wein]*, II, 259-271.
- [14] Yu, L., Stephenson, G., Mitchell, C., Bunnell, C., Snorek, S., Bowyer, J. et coll. (2000). *Journal of the American Chemical Society*, 122 (2), 585–591.
- [15] Davey, R., Blagden, N., Plotts, G. & Docherty, R. (1997b).*J.Am.Chem.Soc.*, 119, 1767-1772.
- [16] McCrone, W. (1965). *Physics and chemistry of the organic solid state*.New York.
- [17] S. Teychené Thèse de Doctorat INP Toulouse 2004,
- [18] Eugene Y. Cheung, Matthew L. Peterson *Thermochimica Acta* 482 (2009) 57–61
S.R. Desai, M.M. Shaikh, S.R. Dharwadkar *Thermochimica Acta* 399 (2003) 81–89
- [19] Pienaar, E., Caira, M. & Lotter, A. (1993). *J. Cryst. Spect. Res.*, 23, 785 –792.
- [20] Pienaar, E., Caira, M. & Lotter, A. (1993). *J. Cryst. Spect. Res.*, 23, 739 –746.
- [21] Hiramatsu, Y., Suzuki, H., Kuchiki, A., Nakagawa, H. & Fuji, S. (1996).
Journal of Pharmaceutical Sciences, 85, 761–766.

- [22] Agafonov, V., Legendre, B., Rodier, N. & Wouessidjewe, D. (1991). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80 (2), 181-185.
- [23] Jasti, B., Du, J. & Vasavada, R. (1995). *International Journal of Pharmaceutics*, 118 (2), 161–167.
- [24] Uchida, T., Yomnemochi, E., Oguchi, T., Tereda, K., Yamamoto, K. & Nakai, Y. (1993). *Chem.Pharm. Bul.*, 41, 1632–1635.
- [25] Kitamura, M. (2002). *Journal of Crystal Growth*, 237, 2205–2214.
- [26] Fevotte, G. (2002). *International Journal of Pharmaceutics*, 241, 263–278.
- [27] Stephenson, G., Forbes, R. & Reutzel-Edens, S. (2001). *Adv. Drug Deliv. Revs*, 48, 67–90.
- [28] Grassely, J., Snavely, M. & Bulkin, B. (1981). *Chemical applications of raman spectroscopy*. New York.
- [29] Panagiotopoulos, N., Jeffrey, G., LaPlaca, S. & Hamilton, W. (1974). *Acta Crystallogrphy B*, 30 (1), 1421–1430.
- [30] Britain, H. G. (1997). *Journal of Pharmaceutics Science*, 86, 405–412.
- [31] Brittain, H., Morris, K., Bugay, D., Thakur, A. & Serajuddin, A. (1993). *J. Pharm. Biomed. Anal*, 11, 1063–1070.
- [32] Bugay, D. (1993). *Pharmaceutics Research*, 10, 317–327.
- [33] Frank, T., Downey, J. & Gupa, S. (1999). *Chemical Engineering Progress*, 95 (12), 41–61.
- [34] D.G. Archer, J. *Therm. Anal. Calorim.* 85 (2006) 131.
- [35] S. Mathkar, S. Kumar, A. Bystol, K. Olawoore, D. Min, R. Markovich, A. Rustum
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 49 (2009) 627–631
- [36] K. Khimeche, Y. Boumrah, Benziane, A. Dahmani, *Thermochimica Acta*, (2006) 166-172
- [37] F. Djellouli, K. Khimeche, A. Dahmani, *JNC15, Hammamet (Tunisie)* 28-27 Dec. 2008
- [38] Kitamura, M. & Nakamura, K. (2002). *Journal of Crystal Growth*, 236, 676–686.
- [39] Reid, R., Prausnitz, J. & Poling, B. (1987). *The properties of gaz and liquids*, 4th edition. New York, USA : Mc Graw Hill.
- [40] R.B. Cassel, *Purity Determination and DSC*, TA Instruments Internal Technical Publication TA295a, 2002.
- [41] R.L. Blaine, C.K. Schoff (Eds.), *Purity Determinations by Thermal Methods*, ASTM Special

Références bibliographiques

[42] Blagden, N. (2001). Powder Technology, 121, 46-52.

[43] Blagden, N., Davey, R., Rowe, R. & Roberts, R. (1998). International journal of pharmaceutics, 172, 169-177.

.