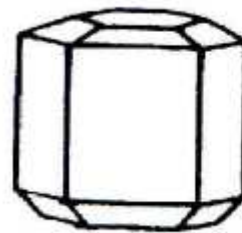
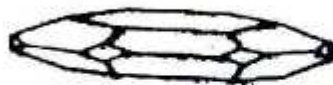


V- Développement chimique

i- cristallisation, états de solide

Polymorphisme : Selon les conditions de croissance la taille et la morphologie peuvent varier considérablement (pour un même polymorphe)

- Habitus : morphologie, forme externe du cristal (plaquettes, prisme, aiguilles...)
- Granulométrie : taille des cristaux



V- Développement chimique

i- cristallisation, états de solide

Trois états peuvent exister :

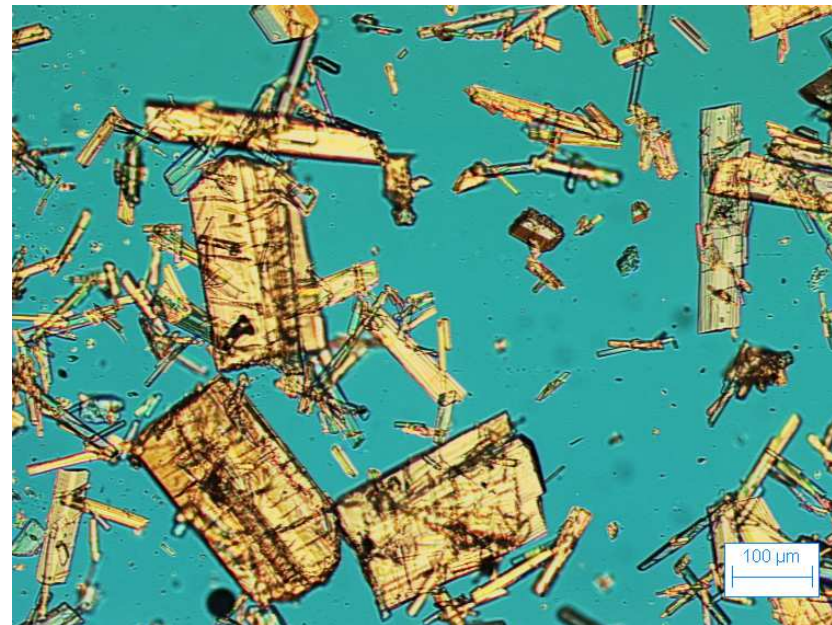
- **Amorphes**
solide non cristallisé
(Ex: cas d'un produit obtenu par lyophilisation)
- **Pseudo-amorphes**
Solides de compositions différentes
(Ex: Produit cristallisé sous forme d'hydrate ou solvate)
- **Polymorphes**
Propriété d'une substance à exister sous au moins deux formes distinctes, c'est-à-dire: mêmes compositions, variation de l'arrangement spatial des atomes, ions ou molécules qui constituent le réseau cristallin
(Ex: Le carbone existe sous 2 formes polymorphiques
charbon et diamant)

V- Développement chimique

✓ La morphologie des cristaux (HABITUS)

Elle est représentée par l'ensemble des faces.

Pour une même forme cristalline, il peut exister des morphologies différentes (aiguilles, plaquettes, prismes)



V- Développement chimique

✓ La morphologie des cristaux (HABITUS)/ Granulométrie

- Structure interne du cristal est la même
- Taille et forme du cristal différentes
- Filtration de particules très fines => pb en scale-up :
 - i-temps de filtration
 - ii-efficacité des lavages (qualité)
 - iii-temps, efficacité du séchage (grumeau, coloration)

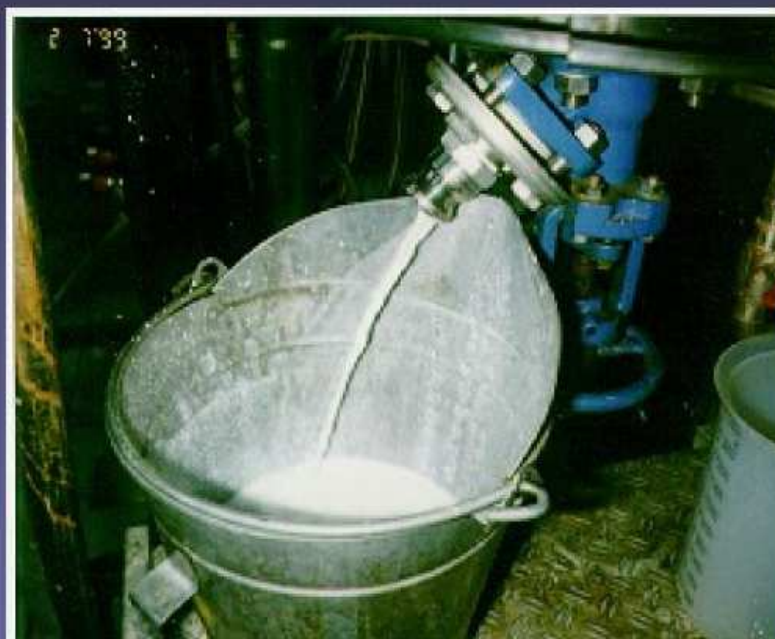
V- Développement chimique

- ✓ La morphologie des cristaux (HABITUS)/ Granulométrie

- Validation sur une OP de 50L : gain sur la vidange



MO Initiale



Après optimisation

V- Développement chimique

✓ La morphologie des cristaux (HABITUS)/ Granulométrie

- Validation sur une OP de 50L : gain sur la filtration



MO initiale



Après optimisation

V- Développement chimique

✓ Polymorphisme : définition et caractérisation

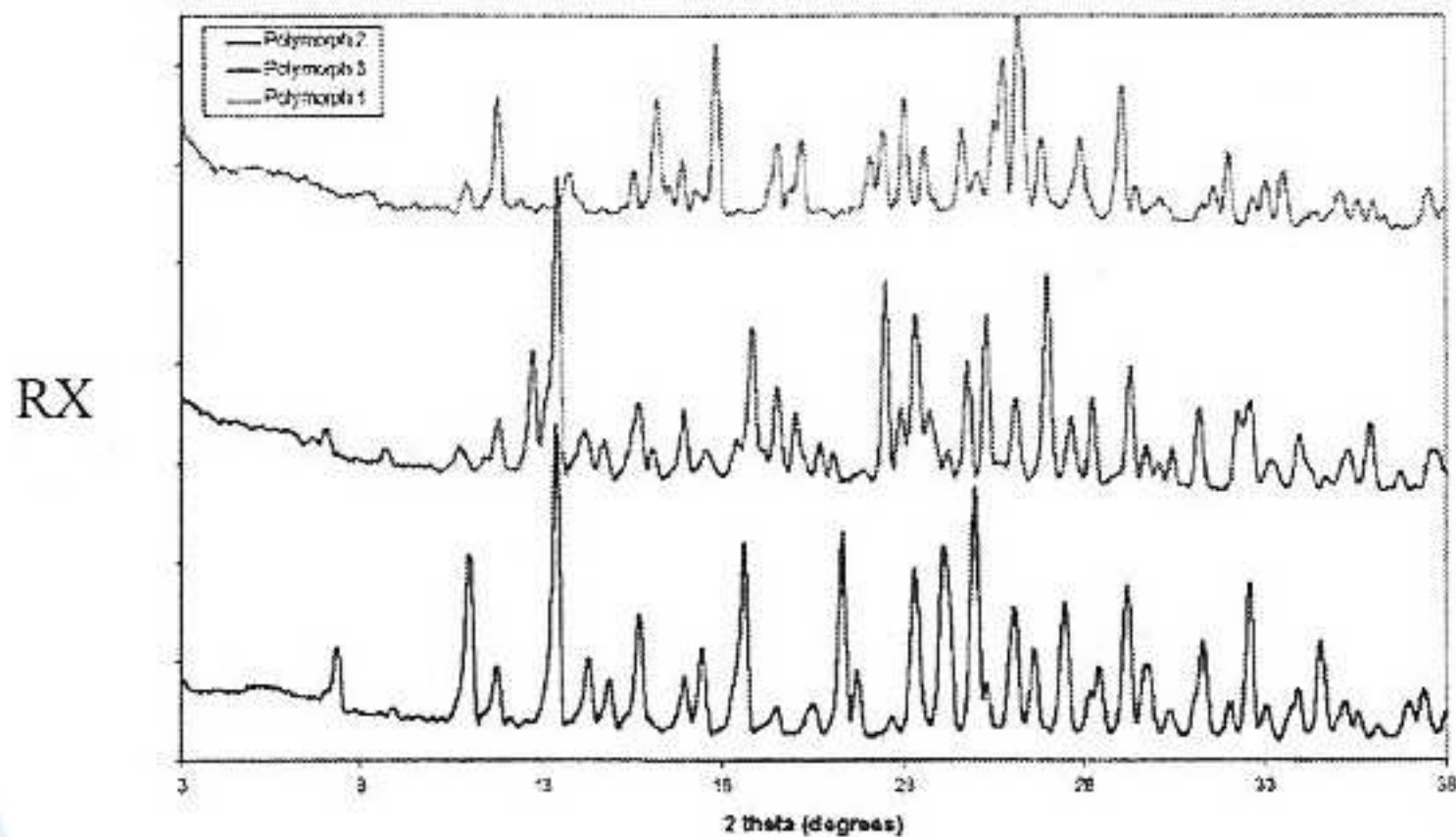
Définition : existence d'une substance donnée sous plusieurs formes cristallines. Arrangement différent des molécules dans le réseau cristallin, différences dûes à :

- i- propriété des molécules de pouvoir changer de conformation
- ii- liaisons hydrogènes, force de Van der Waals, liaisons ioniques

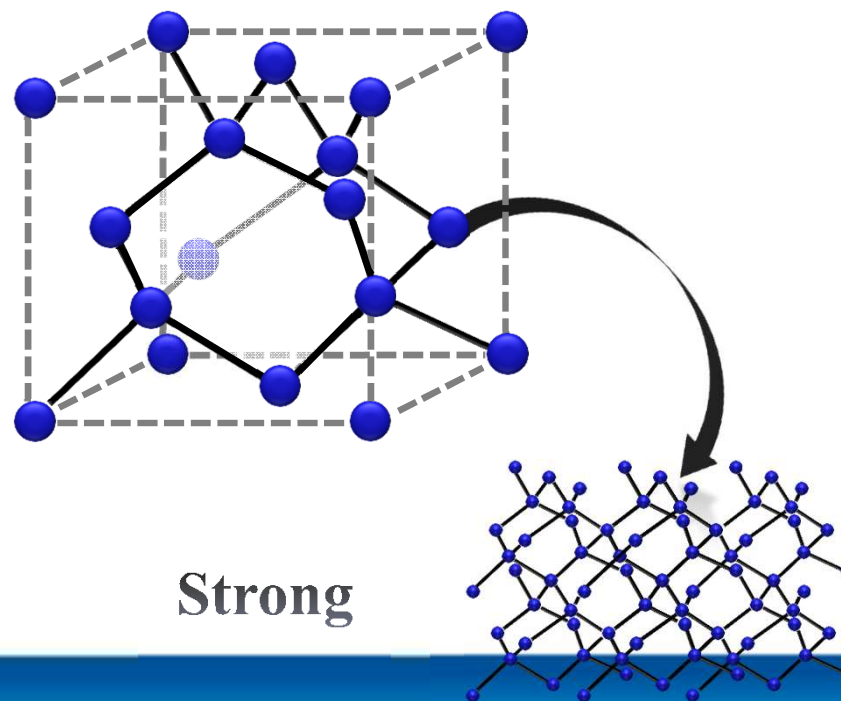
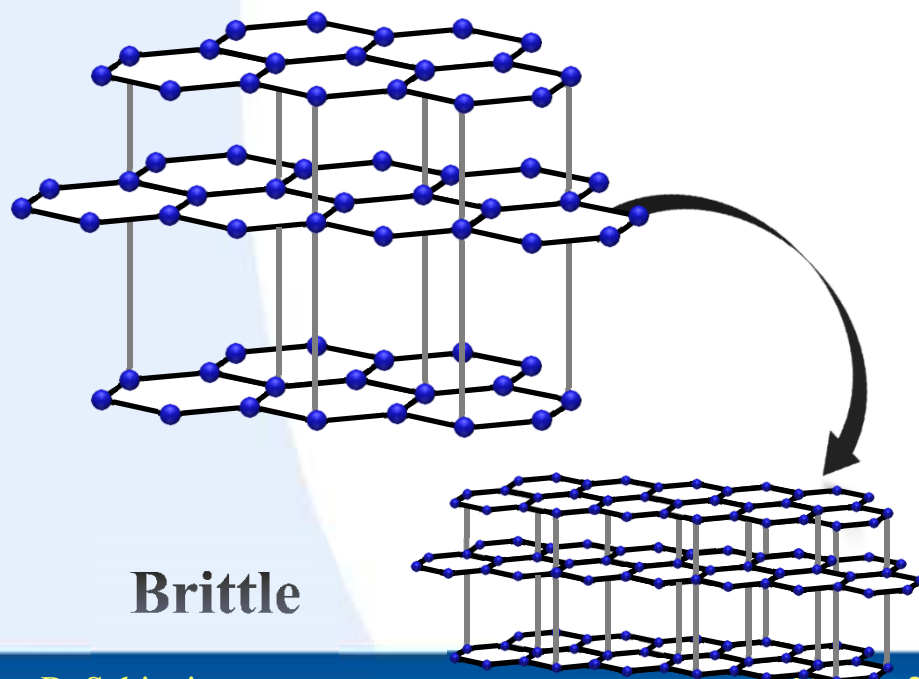
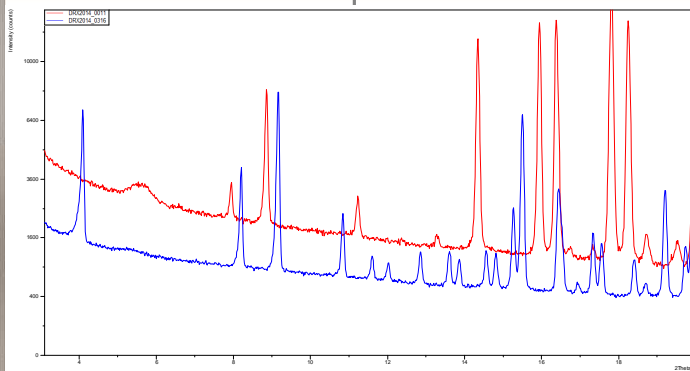
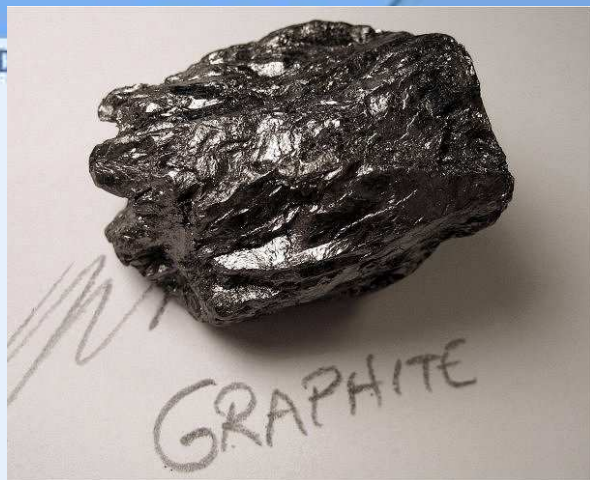
- Rayons X
- Infrarouge
- DSC, point de fusion
- ATG (analyse thermo gravimétrique) : variation de masse d'un échantillon en fonction de la t° => solvate
- RMN
- CPG (Head space), Karl fisher : solvate, hydrate

V- Développement chimique

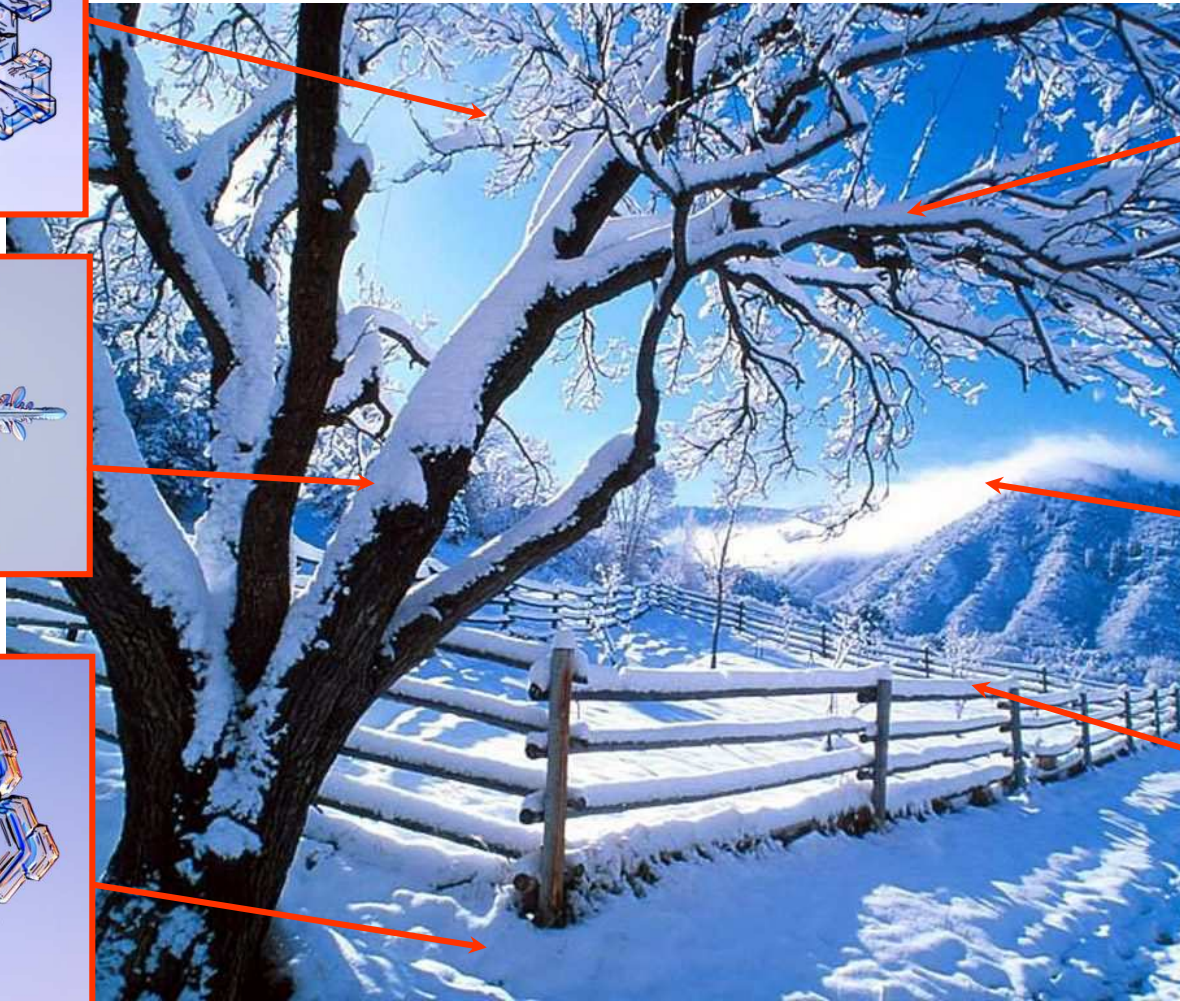
✓ Polymorphisme : caractérisation



Formes Cristallines



La "forme" des cristaux



C'est toujours de l'eau ... Mais sous différentes "formes"

V- Développement chimique

Les propriétés physiques du solide

- ✓ Impact de l'état solide sur les propriétés physiques

Les différentes formes physiques d'un Principe Actif (polymorphes – hydrates – solvates – amorphes) possèdent des propriétés différentes qui vont influencer sur :

Caractère	Impact procédé
Point de fusion	Productivité (durée de séchage) Qualité (solvants résiduels)
Filtrabilité	Productivité (durée de filtration) Qualité (élimination des impuretés)
Stabilité	Qualité (vitesse de dégradation)
Coulabilité	Productivité (broyage) Qualité (procédé pharmaceutique) ⇒ mélange PA/excipients(formulation galénique)
Vitesse de dissolution	Impact sur la biodisponibilité

V- Développement chimique

Les propriétés physiques du solide

- ⇒ L'étude de la cristallisation répond donc à un double objectif industriel:
- Synthèse: qualité – rendement – productivité du procédé
 - Pharmaceutique: machinabilité – reproductibilité du procédé – vitesse de dissolution

V- Développement chimique

Les propriétés physiques du solide

Contrôler le polymorphisme, les habitus, la granulométrie implique d'étudier :

- Courbe de solubilité
- Température, vitesse de refroidissement
- Amorçage
- Agitation
- Temps, température d'addition : base, acide, solvant => précipitation

V- Développement chimique

La méthodologie

✓ Recherche de formes cristallines

■ Screening de solvants

Protique-polaire : alcools-eau

Aprotique-dipolaire : acétonitrile-acétone

Aprotique-apolaire : chlorés-alcanes

■ Effet du mode de refroidissement

Refroidissement lent

Refroidissement rapide (trempe)

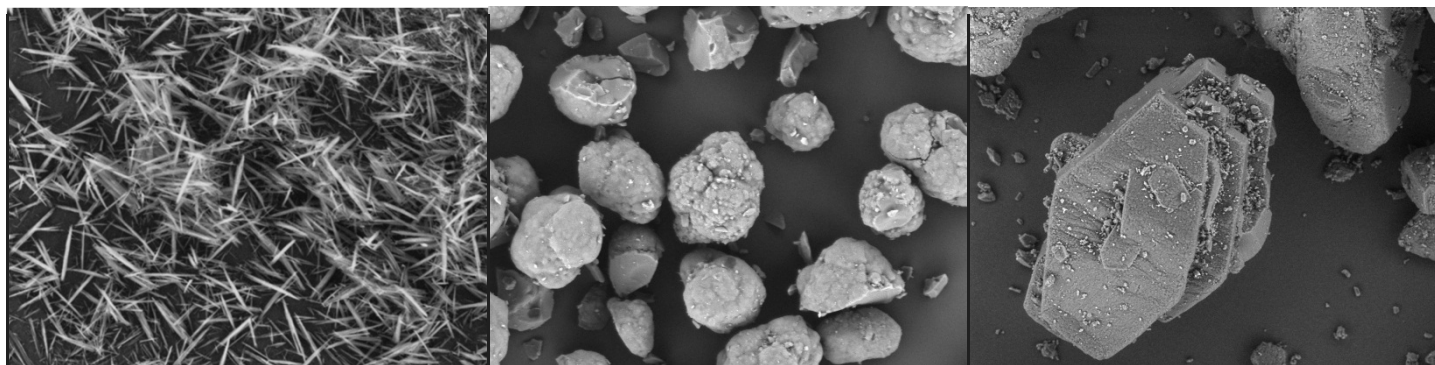
✓ Recherche de morphologies différentes pour une forme cristalline donnée

Tester des variations sur la nature des solvants, des combinaisons de solvants, des proportions variables.

Amorçage, type agitation

Intérêts pour la production ?

Direction de la Technologie



PA 1

PA 2

PA 3

Filtration / OP

8 - 10h

1 - 3h

0,5 - 1h

Séchage



Notre objectif (CRI) → Fabriquer si possible
des "gros" cristaux

Phase 1

Phase 2

Phase 3



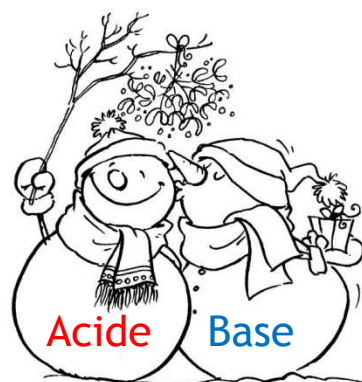
Choix de sel

Dvpt du mode

Optimisation du
mode

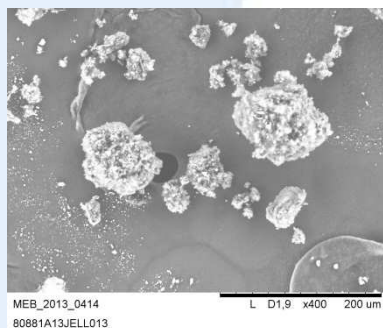
Aménagement
du mode

Champs
opérateurs



Choix de sel: quels impacts?

Direction de la Technologie

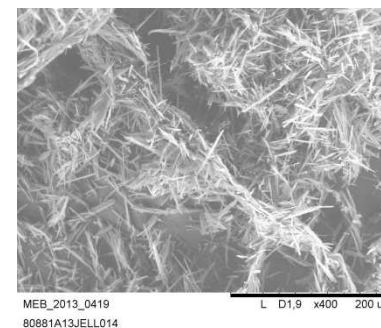


Citrate

Malate S

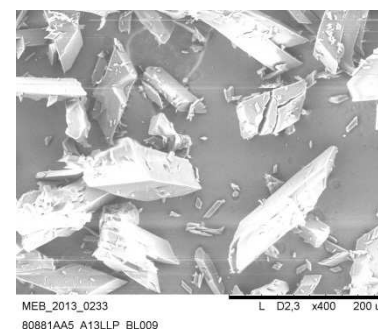
Choix de sel

Malate RS



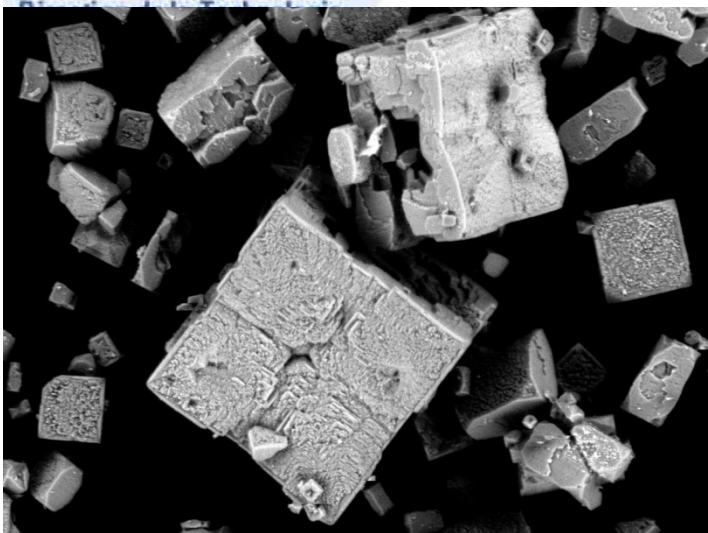
Fumarate

Base

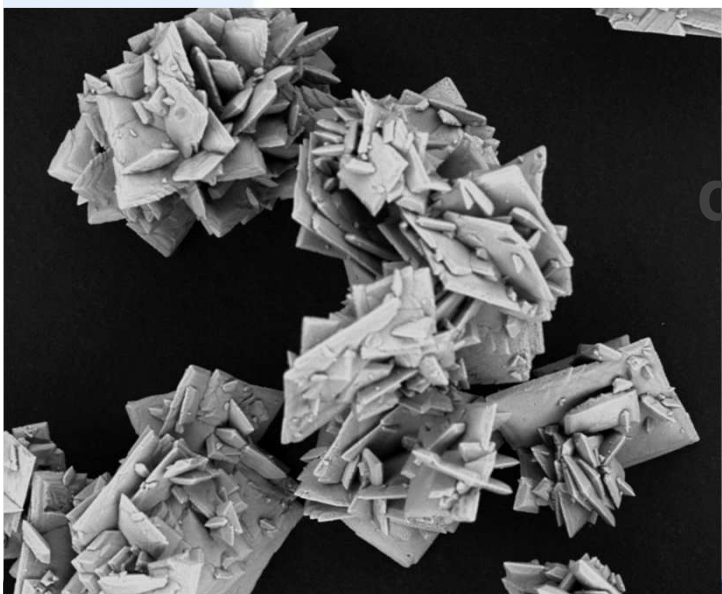
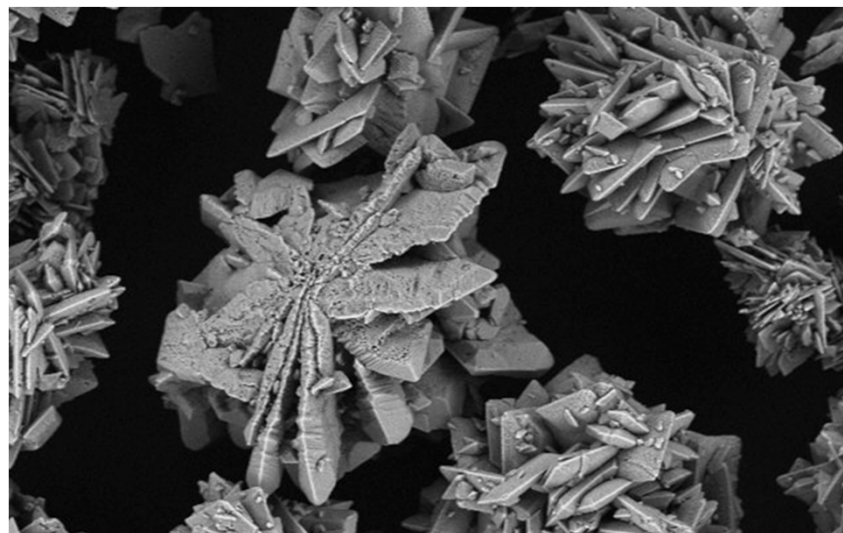


La "forme" des cristaux

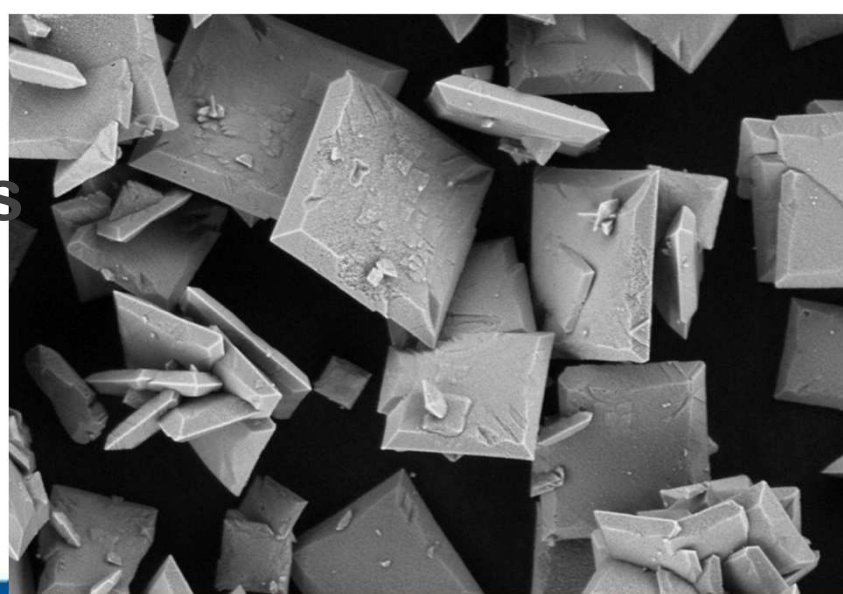
Et pour nos produits ?



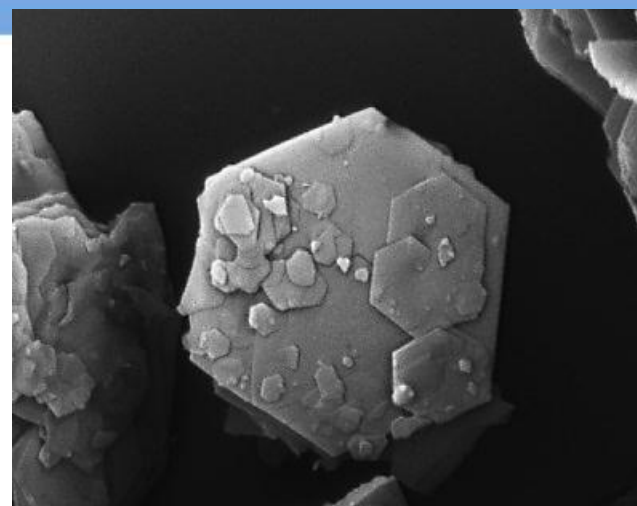
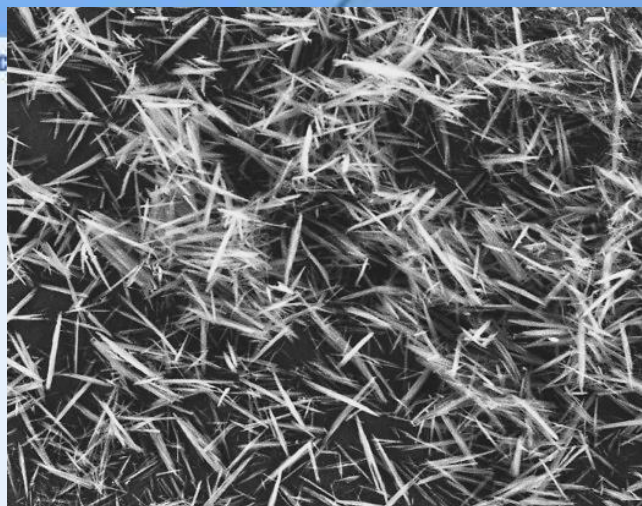
C'est le
même
produit !!



Sous
différentes
"formes"



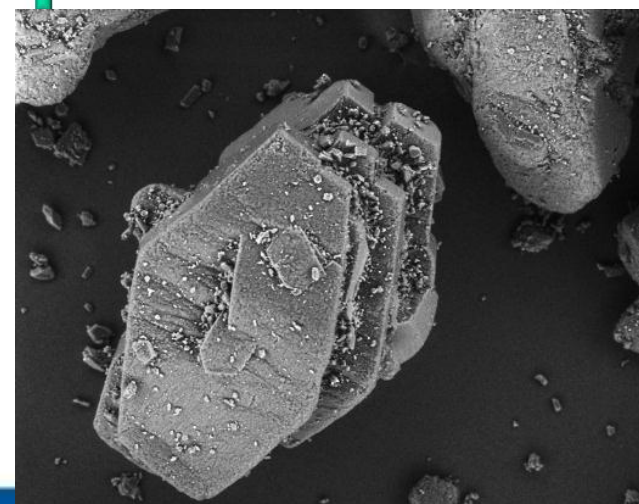
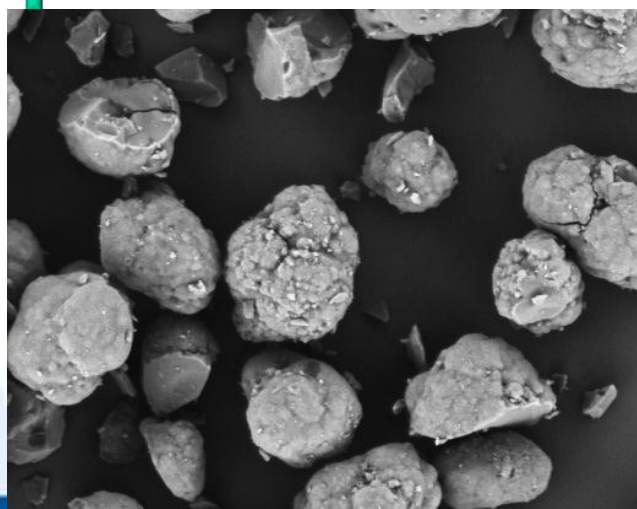
Crystal Morphology

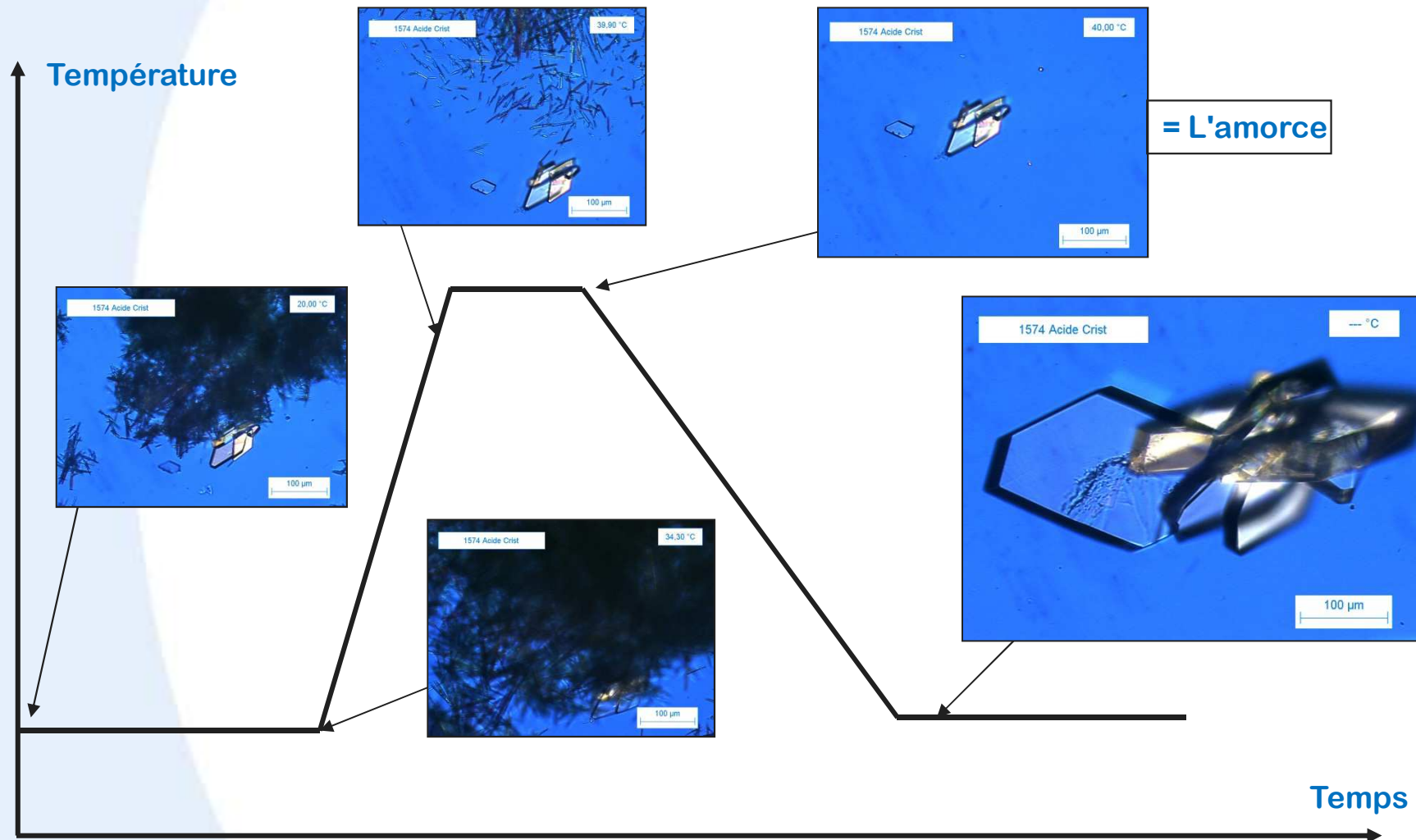


Hard

PROCESSABILITY

Easy





Ne pas Amorcer, c'est :

- Laisser le produit apparaître "tout seul" n'est pas toujours celui qu'on attendait
- Obtenir une population de cristaux hétérogènes
- Une filtration délicate
- Un séchage difficile
- ...



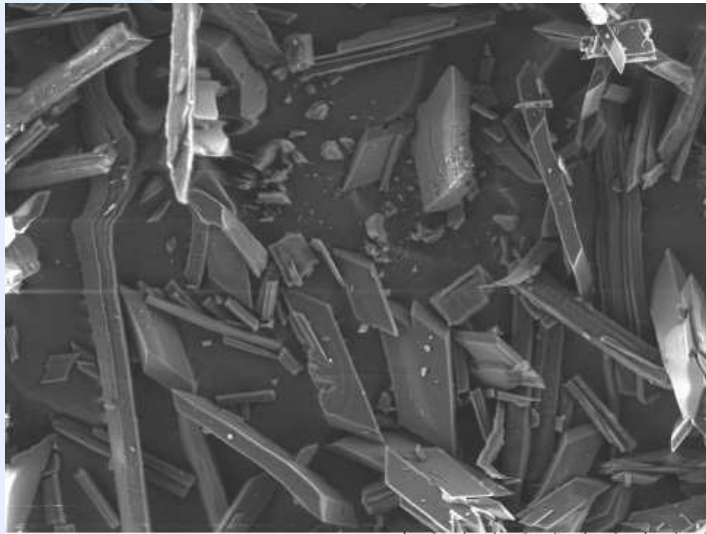
Amorcer, c'est :

- Maîtriser et non plus subir la cristallisation
- Obtenir une population de cristaux homogènes
- Une filtration facilitée
- Un séchage facilité
- ...



Pour MAITRISER la cristallisation ... il faut l'AMORCER !

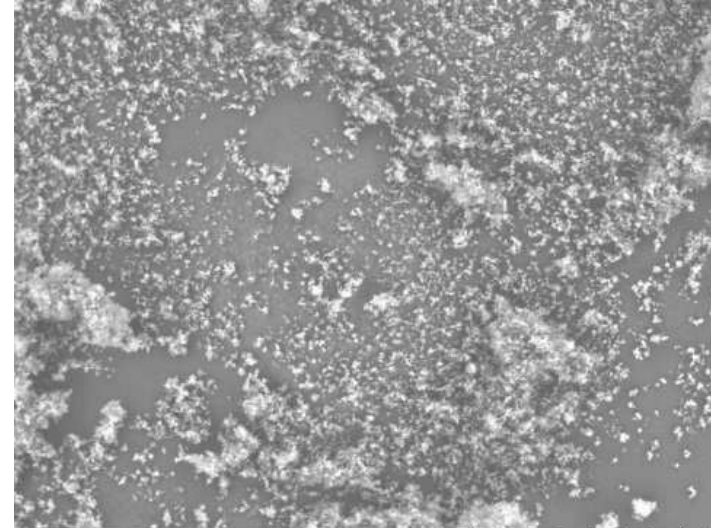
Ils se marièrent et eurent plein de jolis cristaux



MEB_2013_1297
80881 AA4 OP1/14 SI 02/12/2013

L D1,9 x400 200 um

Sortie du filtre



MEB_2013_0805
80881 AA5 lot 877211/001 micro

L D1,9 x400 200 um

Après micronisation



Quel est l'impact du solide ?

Pour le PA :

- Une cristallisation qui se passe bien
- Un produit que se filtre bien
- Un séchage facilité
- Un produit de meilleure qualité et stable



Pour le PF (comprimé) :

- Une mise en forme du comprimé facilitée
- Un comprimé stable

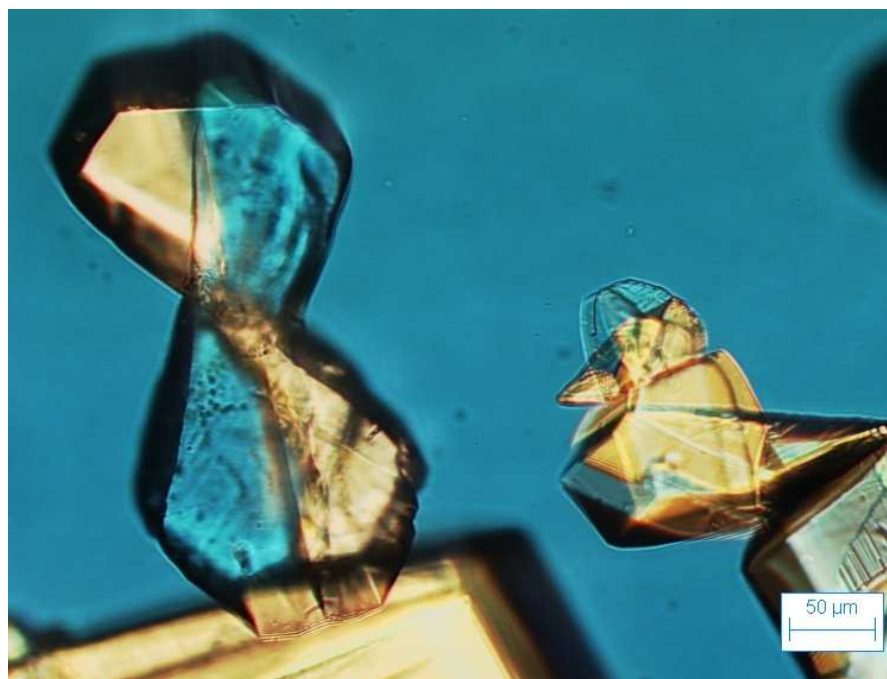
Pour le patient :

- Qualité assurée / maîtrisée / pérenne
- Vitesse de libération constante
- Une sécurité accrue



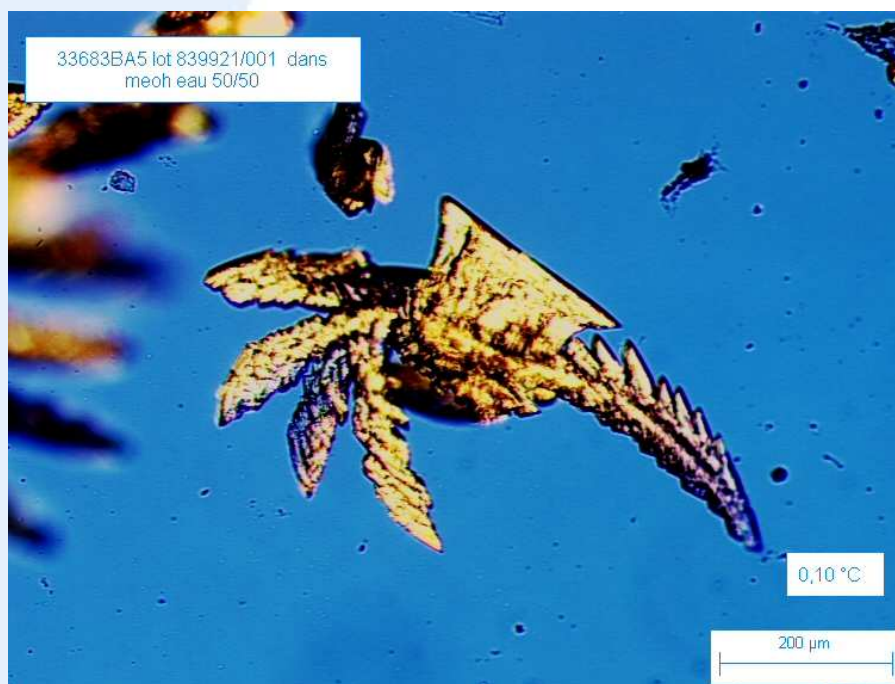
V- Développement chimique

Quelques inattendus :



V- Développement chimique

Quelques inattendus :



V- Développement chimique

✓ Polymorphisme : risque industriel

Ex. du Ritonavir (Norvirr-Abott)

- Anti protéase active sur VIH-Formulation orale : solution eau/EtOH dans une capsule.
- Mise sur le marché en 1996, polymorphe I (seul connu à la date)
240 lots conformes sans problème de stabilité
- Mi 1998 : des lots non-conformes en tests de dissolution : apparition d'un nouveau polymorphe : « polymorphe II »
- Le polymorphe II 4 à 5 fois moins soluble (thermodynamiquement plus stable)!

=> le produit n'était plus formulable

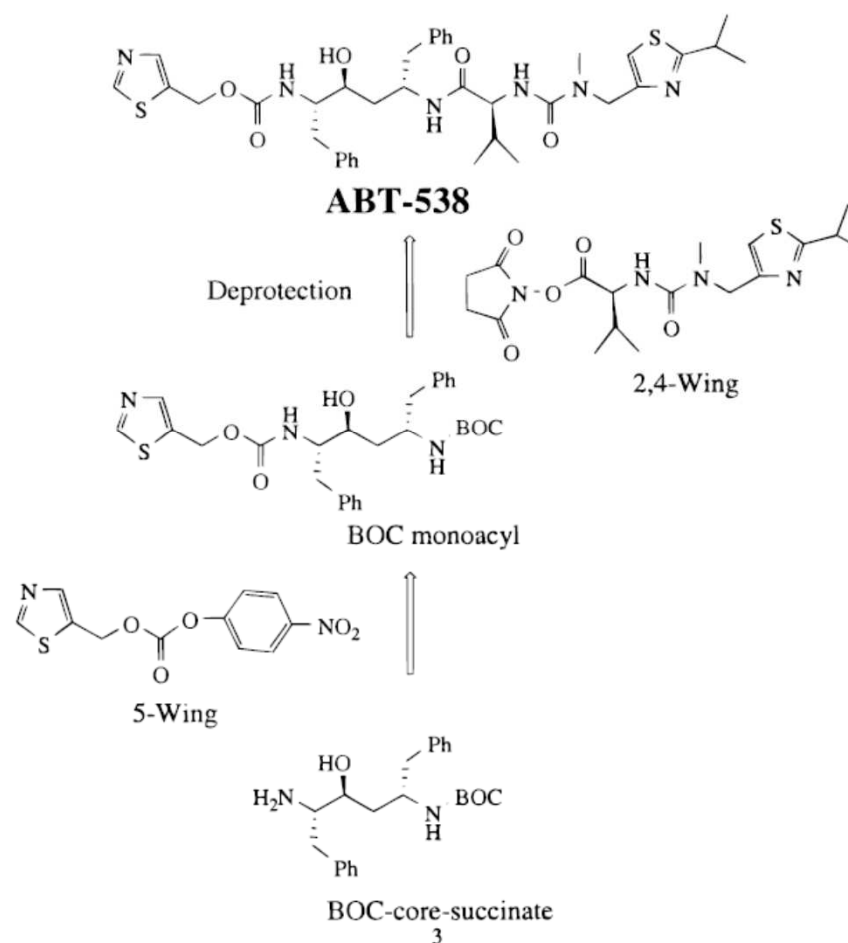
=> retrait du marché

=> reformulation : 12/1999 retour sur le marché

OPRD, 2000, 4, 413-417

Scheme 1

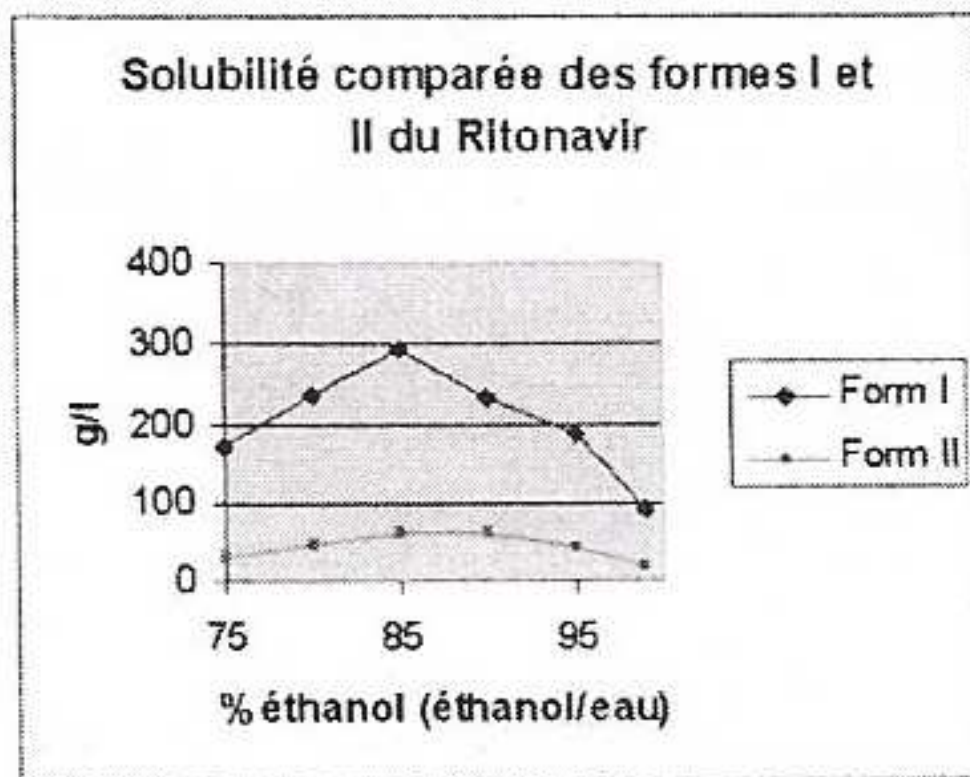
Synthetic route:



V- Développement chimique

- ✓ Polymorphisme : risque industriel

Ex. du Ritonavir (Norvirr-Abott)



Bauer et al.,
Pharm. Res.
Vol 18, 6, 2001



Figure 1. Video micrograph of crystal Form I (left) and Form II (right).

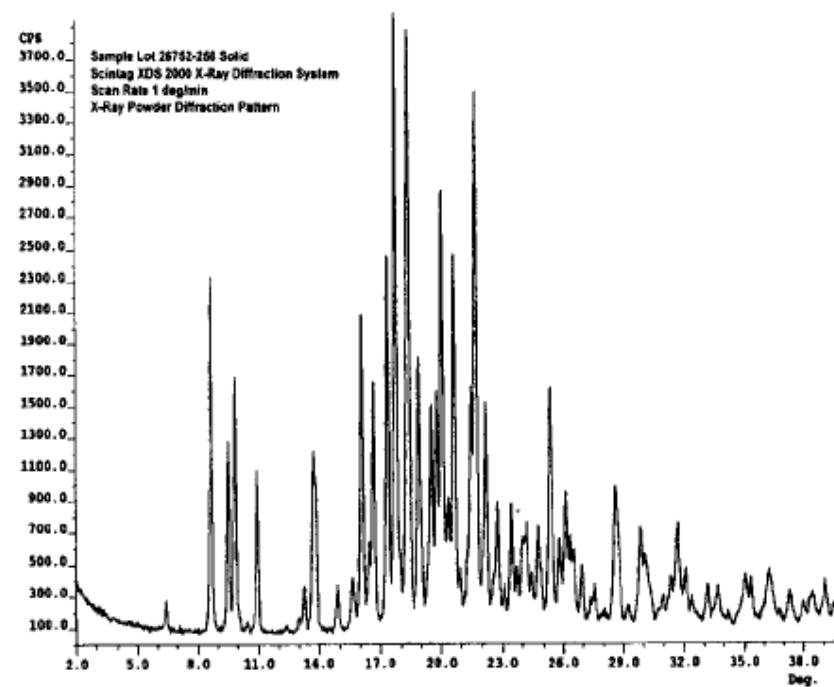
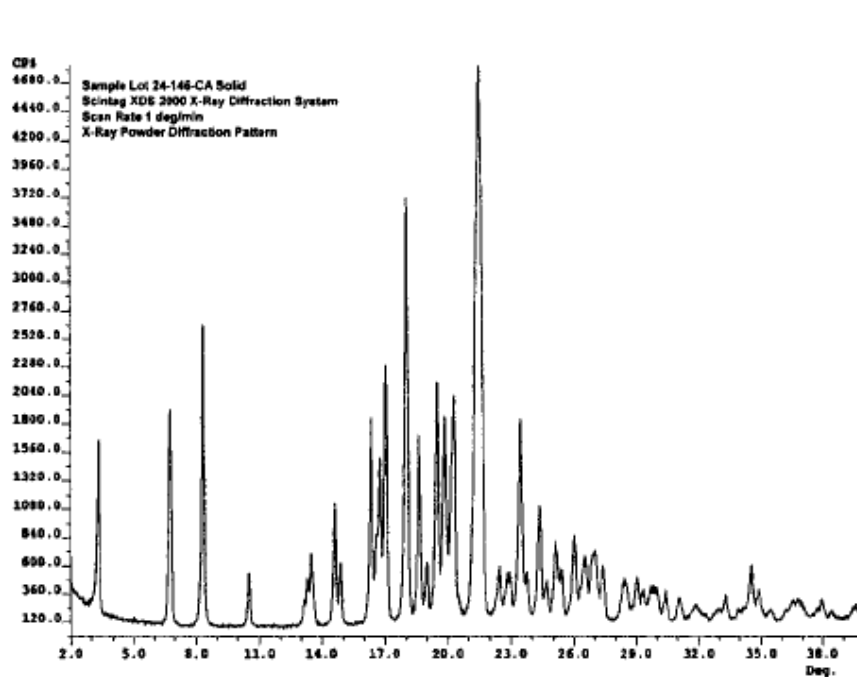


Table 3

ethyl acetate	heptanes	results
2	1	> 90% polymorph II
1	1	50–50 polymorph I and II (solvent volume was 1/3 higher than normal)
1	2	mostly polymorph I
0	1	mostly polymorph I