

Etude de cas

Pharmacie

La DRX sur poudre avec rayonnement synchrotron, une alternative prometteuse pour vos matériaux mal cristallisés

Le secteur pharmaceutique est confronté à de nouveaux enjeux stratégiques notamment dus à l'évolution rapide des connaissances scientifiques dans ce domaine. Cette course technologique nécessite des solutions innovantes pour optimiser les procédés, méthodes et modèles afin de contribuer au progrès thérapeutique tout en répondant aux contraintes financières du secteur et aux exigences de plus en plus rigoureuses des agences d'évaluation des médicaments (contrôle de formulations, stabilité, toxicité, contrefaçons...). Dans ce contexte, les connaissances physico-chimiques et biopharmaceutiques des molécules et formulations candidates sont essentielles et requièrent de nouvelles méthodologies basées sur des techniques avancées.

Le challenge :

Si la cristallographie sur monocristal est une technique facilement accessible en laboratoire afin de déterminer la structure cristalline de molécule d'intérêt pharmaceutique, les nouvelles molécules innovantes deviennent de plus en plus complexes et l'obtention de monocristaux de plus en plus difficile. Une alternative est la diffraction des rayons X sur poudre (DRXP) qui peut, elle aussi, permettre la résolution structurale d'un solide cristallin. Certes plus complexe et plus délicate car moins précise, cette dernière peut permettre de déterminer la structure *ab initio* d'un composé polycristallin à partir des données d'un diagramme de DRXP.

La solution de SOLEIL :

Le rayonnement synchrotron utilisé sur la station haute résolution DRXP de la ligne de lumière CRISTAL permet d'améliorer la précision

des données en comparaison de celles obtenues avec des appareils conventionnels. La DRXP peut alors s'avérer très utile dans les cas complexes et dans certains cas, elle peut permettre la résolution structurale qui peut être impossible par cristallographie sur monocristal.

L'expérience

Un exemple typique a été réalisé sur une poudre de paracétamol, de nom chimique 4-acétamidophénol et de formule $C_8H_9NO_2$ (figure 1).

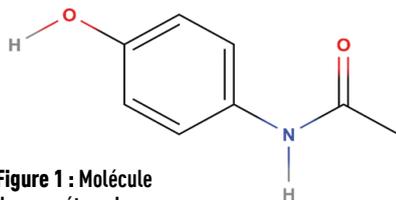


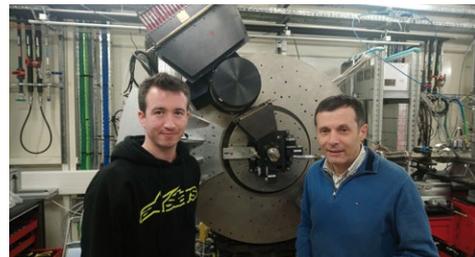
Figure 1 : Molécule de paracétamol.

Le même échantillon a été mesuré par DRXP sur un instrument conventionnel et sur la ligne CRISTAL (figure 2).

Focus

L'apport de la technique à d'autres domaines

Avec des matériaux innovants de plus en plus performants mais aussi complexes, les besoins en caractérisation physico-chimique sont grandissants. La DRX sur monocristal ou sur poudre peut être utilisée sur divers types de matériaux et trouve des applications dans différents secteurs.



Hubert Chevreau, ingénieur matériaux pour les applications industrielles avec Erik Elkaim, scientifique de ligne sur la station de diffraction haute résolution sur poudre de la ligne de lumière CRISTAL.

- **Domaine pharmaceutique:** détermination structurale, identification et quantification de molécules et/ou impuretés, polymorphisme, stabilité thermique, encapsulation de principes actifs.
- **Géologie:** identification de minéraux, degré de cristallinité, taille des particules.
- **Métallurgie:** analyse quantitative, transition de phase, contraintes résiduelles, texture.
- **Polymères:** degré d'orientation, identification de polymorphes, stabilité thermique.
- **Nano-composites:** caractérisation structurale, films minces, composition de phase, taille cristalline, orientation préférentielle, contraintes résiduelles.



Figure 2 :
Echantillon de paracétamol introduit dans un capillaire de 0,7mm monté sur une tête goniométrique.

Les résultats obtenus :

La figure 3 présente les diagrammes de poudre mesurés sur l'instrument conventionnel (courbe bleue) et sur la ligne CRISTAL (courbe verte). On observe une largeur de réflexion de Bragg de $0,3^\circ$ et $0,005^\circ$ respectivement, cette différence permet notamment de différencier trois réflexions entre $1,06$ et $1,012 \text{ \AA}^{-1}$.

La qualité des données collectées sur la ligne CRISTAL a permis l'indexation et la détermination du groupe d'espace, i.e. monoclinique, groupe d'espace $P2_1/n$ ($n^\circ 14$), $a = 11,71128(3) \text{ \AA}$, $b = 9,38322(2) \text{ \AA}$, $c = 7,10204(2) \text{ \AA}$, $\beta = 97,4171(1)$, en accord avec les résultats obtenus sur monocristaux.¹ La seconde étape qui consiste à déterminer la position des atomes peut être réalisée par différentes approches :

- la méthode d'espace réciproque (méthodes directe, de Patterson...);
- la méthode d'espace direct (optimisation globale par recuit simulé, trempe parallèle...).

Dans le cas présent, les deux approches ont permis de déterminer la structure. Dans une dernière étape, l'affinement de la structure est réalisé par la méthode de Rietveld. Ici, les facteurs R sont de $10,5 \%$ pour

Rp et $12,9 \%$ pour wRp.²

La DRX sur poudre étant moins précise que celle sur monocristal, elle peut être complétée par des méthodes de calcul quantique, pour valider le modèle structural. En effet, la modélisation par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité, dite DFT (« Density Functional Theory ») permet ainsi l'étude détaillée de la structure électronique et des liaisons chimiques au sein d'un solide cristallin. La figure 4 montre une superposition des structures obtenues par diffraction sur monocristal (rose), sur poudre (vert) et par calculs DFT (bleu).

Si la diffraction sur monocristaux permet, selon la qualité des monocristaux, de localiser la position des atomes d'hydrogène (Figure 4, atomes transparents), cet exercice est plus difficile avec la DRXP. En particulier les calculs DFT-D qui comprennent une correction semi-empirique de dispersion permettent d'y remédier et de prédire, de façon plus précise, la position des atomes d'hydrogène et donc les liaisons hydrogène au sein d'un solide cristallin. La superposition des atomes de C, N et O (Figure 4, atomes pleins) est plus significative que celle des atomes d'hydrogène.

En effet, la liaison hydrogène extramoléculaire $-O-H \cdots O$ entre deux molécules de paracétamol a été déterminée à $1,758 \text{ \AA}$ avec la diffraction sur monocristal, $1,798 \text{ \AA}$ avec la DRXP et $1,766 \text{ \AA}$ avec les calculs DFT-D, soit une différence de $0,040 \text{ \AA}$ et $0,008 \text{ \AA}$, respectivement.

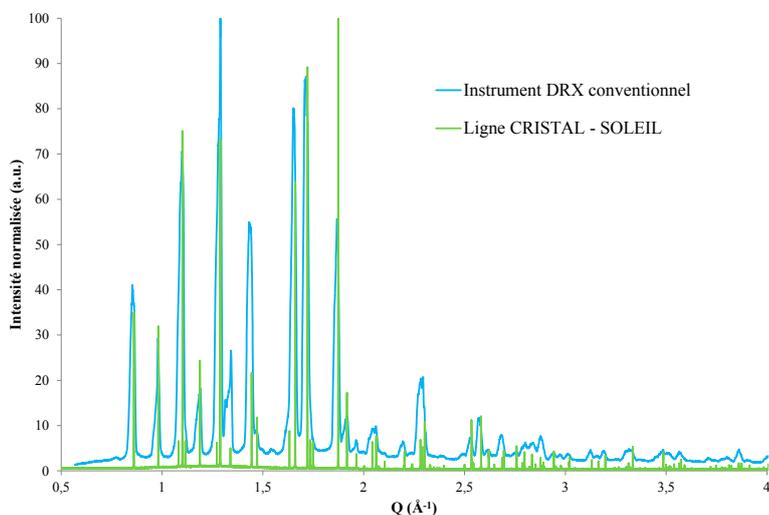


Figure 3 : Comparaison des diagrammes de diffraction sur poudre obtenus sur un instrument conventionnel (bleu) et sur la ligne de diffraction CRISTAL de SOLEIL (vert).

focus suite

- **Pétrochimie:** catalyse, solides poreux (zéolites, silices, « Metal Organic Frameworks »), stabilité chimique et thermique.
- **Domaine environnemental:** adsorbants (zéolites, charbons actifs, « Metal Organic Frameworks »), argiles, analyse morphologique, polluants.
- **Cosmétique:** identification des matériaux, contrôle des mélanges, quantification des métaux lourds.
- **Sciences forensiques:** analyse et identification de phases, composition chimique.
- **Domaine énergétique:** analyse structurale de matériaux pour batteries lithium.

Pour plus d'informations ou pour nous faire part de vos projets, contactez :

Hubert Chevreau, Ingénieur Matériaux pour les applications industrielles, spécialiste en diffraction.

01 69 35 97 00

hubert.chevreau@synchrotron-soleil.fr

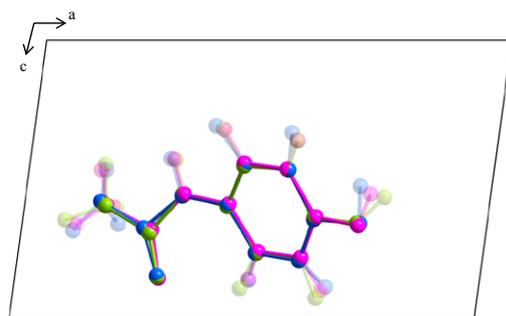


Figure 4 : Représentation de la structure du paracétamol obtenue par diffraction sur monocristal (violet), sur poudre (vert) et par modélisation DFT (bleu). Les hydrogènes sont montrés de façon transparente pour plus de clarté.

Le rayonnement synchrotron est un atout puissant pour la DRXP. Cette technique devient alors une alternative incontournable à la cristallographie sur monocristal, dans le cas où celle-ci n'aboutit pas. Elle peut être combinée à la modélisation pour compléter la résolution structurale et ainsi devenir un outil performant dans le panel des méthodes dédiées aux résolutions de structures.

1. Bouhaida et al., Acta Crystallographica Section B, 2009, 65, 363.

2. B. H. Toby, Powder Diffraction, 2006, 21(1), 67.