

Cristallisation, syncristallisation, et alliages moléculaires entre le lorazépam et l'oxazépam

D. MASCHERPA-CORRAL ET G. MASCHERPA

*Laboratoire de Chimie Minérale, Université Montpellier II,
34095 Montpellier Cedex 5, France*

ET

A. CHAUVET

*Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Faculté de Pharmacie,
34060 Montpellier Cedex, France*

Received June 3, 1992; accepted July 31, 1992

Le polymorphisme et pseudopolymorphisme du lorazépam et oxazépam ont été étudiés par analyse thermique, calorimétrie différentielle à balayage et diffraction de rayons X. Deux formes polymorphes du lorazépam et plusieurs mono- et hémisolvates ont été isolés à partir de recristallisation dans divers solvants. Aucun polymorphisme ni solvate n'a été mis en évidence avec l'oxazépam. Les paramètres cristallographiques des phases isolées ont été déterminés. A 160 et 203°C, le lorazépam et l'oxazépam perdent respectivement une molécule d'eau pour donner après réarrangement la quinazolinecarboxaldéhyde correspondante. La syncristallisation des deux benzodiazépines dans le benzène conduit à des alliages moléculaires à miscibilité totale à l'état solide dans tout le domaine de concentration entre l'oxazépam et la forme α du lorazépam, elle n'est que partielle avec la forme β . © 1993 Academic Press, Inc.

Thermal analysis, differential scanning calorimetry, and X-ray diffraction were carried out to study the polymorphism and pseudopolymorphism of lorazepam and oxazepam. Two polymorphic forms of lorazepam and several mono- or hemisolvates were obtained after recrystallization from various solvents. No polymorphic form or solvate has been found for oxazepam. The crystallographic parameters of these new phases were determined. Lorazepam and oxazepam can lose a molecule of water at 160 and 203°C, respectively, and rearrange to quinazolinecarboxaldehyde. Mixed crystals of the two benzodiazepines, after recrystallization from benzene, lead to molecular alloys with complete solid solubility between oxazepam and the α -form of lorazepam over the whole range of composition but only to partial solubility with the β -form of lorazepam. © 1993 Academic Press, Inc.

Introduction

Les deux composés, le lorazépam et l'oxazépam, ne sont pas strictement isomorphes, bien que leurs molécules présentent un haut degré d'homéomorphisme moléculaire (Fig. 1). Les molécules de ces

deux benzodiazépines ne diffèrent stoechiométriquement que par un atome de chlore sur le noyau phényl substitué.

Une forte ressemblance géométrique est, selon Kitaigorodsky (*1*), un critère du possible remplacement d'une molécule par l'autre dans la maille cristalline, conduisant à

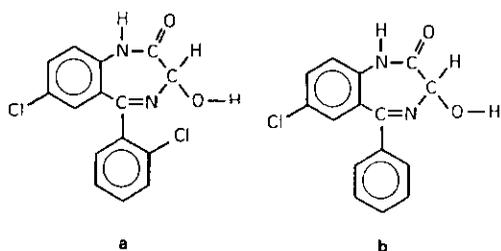


FIG. 1. (a) Le lorazépam; (b) l'oxazépam.

une miscibilité totale à l'état solide dans les alliages moléculaires entre les deux constituants.

En fait, les conformations moléculaires diffèrent par l'angle de torsion du cycle hepta par rapport au cycle phényl substitué. Ainsi, pour chacune des deux benzodiazépines, il existe, par exemple, deux conformations de la molécule avec des angles de torsion de 29.9° et 42.4° dans la maille cristalline du solvate lorazépam-éthanol (2) et 51.9° ou 58.3° dans celle de l'oxazépam (3). Par ailleurs, J. Masse et collaborateurs ont signalé l'existence de nombreuses formes polymorphes pour ces deux benzodiazépines (4, 5).

L'intérêt d'un tel système est double, à celui que présente l'obtention de phases mixtes au sein desquelles des interactions nouvelles pourraient conférer une meilleure stabilité thermique s'ajoutent, les implications du polymorphisme dans la syncrystallisation. Lorsque chacun des deux constituants présente un phénomène de dimorphisme, il est fréquent d'observer un isodimorphisme croisé (6) qui se traduit alors dans le diagramme des équilibres entre phases, par un domaine solide biphasé séparant les deux domaines des cristaux mixtes moléculaires.

Les résultats que nous présentons dans ce mémoire sur les deux benzodiazépines oxazépam et lorazépam se rapportent à leur polymorphisme, leur stabilité thermique, à l'obtention de solvates cristallisés dans quelques solvants organiques (méthanol,

éthanol, propanol, isopropanol, acétone, chloroforme) et enfin à leur syncrystallisation dans un solvant inerte comme le benzène.

Conditions expérimentales

Les purifications, les recristallisations, et les syncrystallisations du lorazépam et de l'oxazépam ont été réalisées dans les solvants cités ci-dessus par dissolution à 40 ou 60°C suivies d'une évaporation presque à sec. Séchés à température ambiante, les cristaux isolés ont été étudiés par les techniques thermoanalytiques et de diffraction de rayons X.

Analyse thermique

L'analyseur thermique différentiel Dupont de Nemours 990 avec les modules pour analyse calorimétrique différentielle et pour analyse thermogravimétrique a été utilisé. Des prises d'essais d'échantillon de quelques milligrammes sont soumises à des vitesses de chauffage de 10 à $20^\circ\text{C min}^{-1}$ afin de connaître leurs comportements thermiques. Les températures de fusion, les domaines de stabilité thermique, la présence de transformations polymorphiques ou de désolvatations éventuelles pour chacun d'eux ont été déterminés ou contrôlés.

Diffraction X

Les paramètres de maille ont été affinés à partir des diffractogrammes de poudre X qui caractérisent les phases isolées. Ces diffractogrammes ont été enregistrés au moyen d'un goniomètre X Philips PW1380 piloté et automatisé à l'aide du kit Philips dont le prototype a été développé dans notre laboratoire. Ce système permet, soit des enregistrements très rapides de l'ordre de 2 à 3 min nécessaires lors des cinétiques de décomposition, soit des accumulations de très longues durées pour la mise en évidence de déplacements faibles de raies de diffraction.

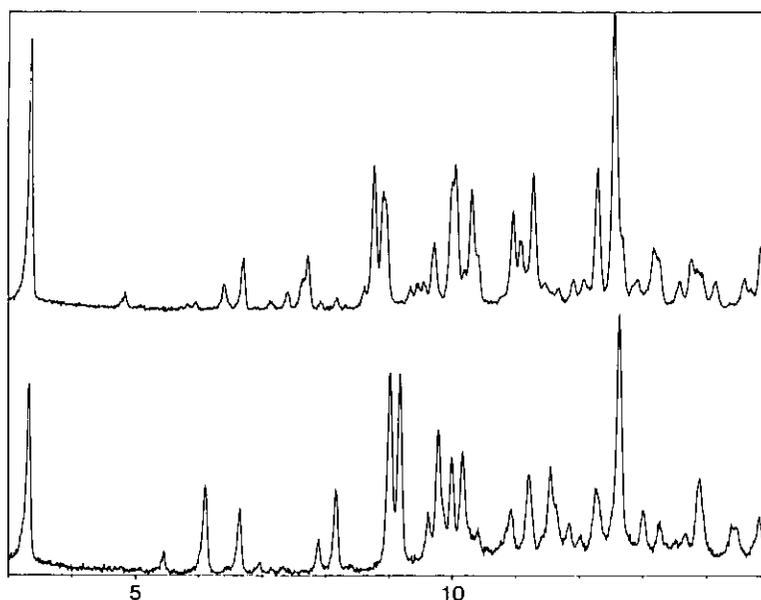


FIG. 2. Diffractogrammes X de poudre (θ° avec $\text{CuK}\alpha$): haut, lorazépam β ; bas, lorazépam α .

Une chambre à température variable et réglée qui permet d'effectuer les montées et traitement thermique in situ a permis de corroborer les résultats d'analyse thermique pour toutes les transformations de phases à l'état solide.

Resultats expérimentaux

Le lorazépam

J. G. Rutgers et C. N. Shearer ont abondamment décrit dans une monographie (7) les propriétés physico-chimiques du lorazépam. J. Masse et collaborateurs (4, 5) ont signalé dans une étude thermoanalytique l'existence de six polymorphes. Nous n'avons pas pu isoler toutes ces formes du fait de la dégradation thermique des échantillons dans le domaine de température de fusion. Les traitements thermiques recuits et cycles chauffage-refroidissement en vue de l'obtention de phases cristallisées ne sont pas réalisables. Seules ont été caractérisées par diffraction de rayons X (Fig. 2) les deux

formes α et β , respectivement celle décrite par Rutgers et Shearer d'une part et par Masse *et al.* d'autre part (5).

Le manque de monocristaux de qualité et de taille suffisantes ne nous a pas permis la détermination des structures cristallines et moléculaires des deux formes. Elles diffèrent probablement par des entassements moléculaires différents dus à des conformations distinctes des molécules. La différence essentielle pourrait être l'orientation du noyau phényl 5 avec le noyau benzénique de la benzodiazépine.

La forme α est obtenue systématiquement par désolvatation entre 130 et 150°C à partir des solvates que l'une ou l'autre des deux formes donnent en présence de divers solvants (alcools ou acétone, dichlorométhane, chloroforme). Cette forme α du lorazépam, caractérisée par son diffractogramme de poudre X, fond à 153°C pour recristalliser rapidement en la forme β . Celle-ci, dès 160°C, perd une molécule d'eau pour donner selon Rutgers la quinazoline carboxaldéhyde correspondante dont le

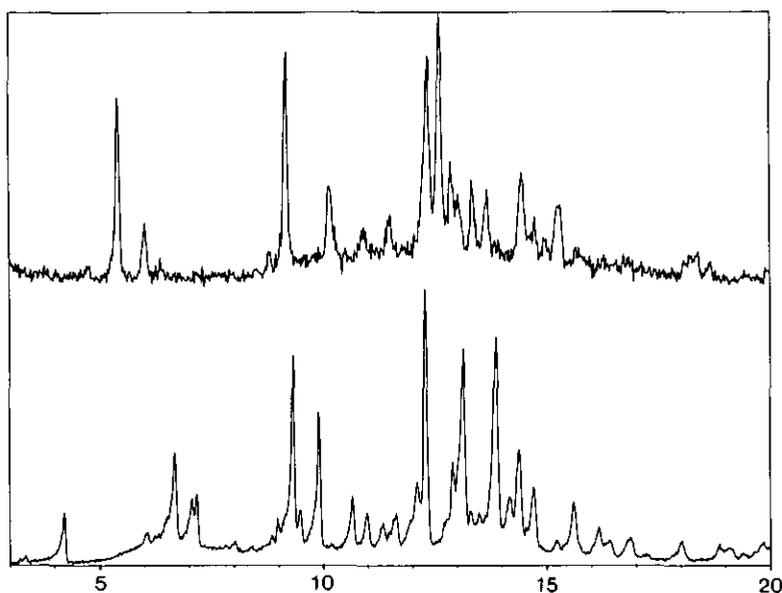


FIG. 3. Diffractogrammes X de poudre des deux quinazolinecarboxaldéhydes: haut, à partir de la décomposition thermique du lorazépam; bas, à partir de celle de l'oxazépam.

diffractogramme X est représenté sur la Fig. 3. Au-delà de 180°C, il y a fusion et simultanément décomposition avec perte d'un groupement phényle (8). Il est possible de suivre par diffraction X et thermoanalyse toutes ces transformations à condition d'utiliser des vitesses de montée en température suffisamment lentes et inférieures à 10°C min⁻¹ sinon la recristallisation n'a pas le temps de s'établir. A partir de la forme α , les résultats sont alors en bon accord avec les courbes d'analyses calorimétriques du solvate dichlorométhane publiées par l'un d'entre nous (4) Fig. 4. A l'exclusion de la recristallisation de la forme β après la fusion de α toutes les transformations sont endothermiques. Le thermogramme de la forme β est plus simple, il ne comporte plus que la décomposition et la fusion qui peuvent se superposer pour des vitesses de montée en température trop rapides.

Un mélange intime des deux formes α et β finement broyées conduit rapidement à la transformation $\alpha \rightarrow \beta$. α est donc métastable

par rapport à β . On a probablement un phénomène de monotropie entre les deux formes.

L'oxazépam

J. Masse et collaborateurs avaient signalé un polymorphisme important de l'oxazépam avec l'existence de plusieurs polymorphes

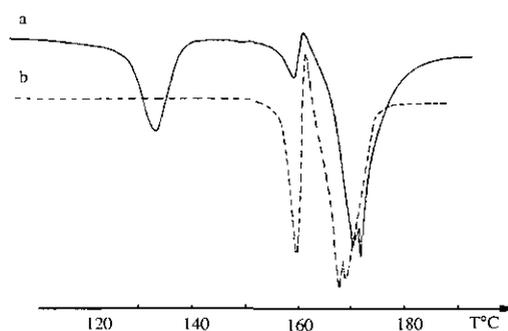


FIG. 4. Courbes ACD publiées par J. Masse *et al.* (4): (a) solvate lorazépam-dichlorométhane; (b) lorazépam α .

TABLEAU I
SOLVATES 2 LORAZÉPAM-1 SOLVANT

Solvant	méthanol	méthanol	éthanol	éthanol	éthanol	éthanol
Références	ce travail	ce travail	(2)	(11)	(12)	ce travail
Masse du solvant	32.04	32.04	46.07	46.07	46.07	46.07
Lorazépam-solvant	2-1	2-1	2-1	1-0.5	1-0.5	2-1
Masse des composés	674.44	674.44	688.47	344.23	344.23	688.47
Système cristallin	triclinique	monoclinique	monoclinique	monoclinique	triclinique	triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
$a(\text{Å})$	16.562	13.548	13.446	13.542	10.624	10.604
$b(\text{Å})$	10.618	19.198	19.259	19.211	16.420	16.637
$c(\text{Å})$	10.294	13.387	13.789	13.343	10.192	10.189
$\alpha(^{\circ})$	114.089				90.250	89.86
$\beta(^{\circ})$	90.72	116.24	116.80	116.20	113.93	114.11
$\gamma(^{\circ})$	90.534				90.760	91.04
$V(\text{Å}^3)$	1652.44	3123.33	3174.8	3115	1624.70	1640.76
Z	2	4	4	8	4	2
$\rho(\text{g cm}^{-3})$	1.41	1.50	D 1.43	1.47	1.40	1.39

(4). Tous les échantillons obtenus par recristallisation dans les divers solvants retenus ne conduisent pas à la formation de solvates. Ceci est en accord avec les travaux de J. Masse et collaborateurs. Toutefois, les phases isolées après recristallisation, suivies ou non de traitement thermique et analysées par diffraction X montrent toujours la même forme connue de l'oxazépam dont

la structure cristalline et moléculaire est celle décrite par G. Gili *et al.* (3). Ainsi, l'unique forme isolée de l'oxazépam, contrairement aux deux formes du lorazépam, ne donne pas de solvates avec les solvants retenus. Les courbes d'analyse thermique et thermogravimétriques des phases isolées dans ces solvants ne présentent pas de phénomène de désolvation ni de transforma-

TABLEAU II
SOLVATES 1 LORAZÉPAM-1 SOLVANT

Solvant	butanol	chloroforme	dioxane	isoamyl	cyclohexanone
Références	(11)	ce travail	(12)	(11)	(12)
Masse du solvant	74.12	119.38	88.11	88.04	98.15
Lorazépam-solvant	1-1	1-1	1-1	1-1	1-1
Masse des composés	395.32	440.58	409.31	409.31	419.35
Système cristallin	monoclinique	monoclinique	triclinique	triclinique	triclinique
Groupe d'espace	$C2/c$	$C2/c$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
$a(\text{Å})$	26.466	26.159	10.177	12.923	12.887
$b(\text{Å})$	10.947	10.903	12.891	10.271	10.537
$c(\text{Å})$	13.906	14.117	8.827	8.687	8.896
$\alpha(^{\circ})$			71.13	69.91	66.04
$\beta(^{\circ})$	103.13	103.29	66.81	72.68	72.31
$\gamma(^{\circ})$			80.96	85.33	83.45
$V(\text{Å}^3)$	3924	3918.88	1006.7	1033.5	1051.6
Z	8	8	2	2	2
$\rho(\text{g cm}^{-3})$	1.34	1.49	1.22	1.31	1.38

TABLEAU III
SOLVATES 1 OU 2 LORAZÉPAM-1 SOLVANT

Solvant	acétone (11)	acétone (12)	acétone ce travail	acétone ce travail	propanol ce travail	propanol ce travail	isopropanol (11)	isopropanol ce travail
Références	(11)	(12)	ce travail	ce travail	ce travail	ce travail	(11)	ce travail
Masse du solvant	58.08	58.08	58.08	58.08	60.10	60.10	60.10	60.10
Lorazépam-solvant	1-1	1-1	2-1	1-1	2-1	1-1	1-0.5	2-1
Masse des composés	379.28	379.28	700.48	379.28	702.5	381.3	351.21	702.5
Système cristallin	triclinique	triclinique	triclinique	triclinique	triclinique	monoclinique	triclinique	triclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$C2/c$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
$a(\text{Å})$	12.602	12.614	10.6181	12.618	10.769	26.537	16.563	16.489
$b(\text{Å})$	8.626	8.632	16.4305	8.620	16.323	10.963	10.558	10.582
$c(\text{Å})$	8.610	8.618	10.2989	8.625	10.21	13.870	10.297	10.308
$\alpha(^{\circ})$	77.27	77.29	91.513	77.36	89.322		113.20	113.11
$\beta(^{\circ})$	74.66	74.65	114.124	74.62	113.913	103.29	90.58	90.06
$\gamma(^{\circ})$	78.82	78.85	90.816	78.73	91.326		90.98	90.94
$V(\text{Å}^3)$	871.3	873.60	1638.65	873.17	1640.65	3927.49	1655	1654.04
Z	2	2	2	2	2	8	4	2
$\rho(\text{g cm}^{-3})$	1.44	1.44 cal	1.419	1.44	1.42	1.28	1.41	1.41

tion polymorphe (9), mais à 203°C, c'est la même décomposition thermique que celle du lorazépam qui est observée, départ d'une molécule d'eau et réarrangement pour donner la quinazolinecarboxaldéhyde correspondante tel que l'avait décrit Kaup (10) immédiatement suivie de la fusion. La Fig. 3 donne les diffractogrammes de poudre X des deux quinazolinecarboxaldéhydes.

Cristallisation du lorazépam et de l'oxazépam dans quelques solvants

Nous venons de voir que dans de nombreux solvants, le lorazépam donnait des solvates en cristallisant. Ce n'est pas le cas de l'oxazépam. Les composés d'addition du lorazépam ont fait l'objet de nombreux travaux aux résultats controversés (2, 4, 5, 9, 11, 12). Nous avons rassemblé dans les tableaux I, II, III les données bibliographiques et nos résultats expérimentaux sur les caractéristiques cristallographiques des phases isolées.

De ces tableaux, plusieurs constatations peuvent être remarquées:

—Les stoechiométries déterminées par thermogravimétrie des solvates isolés sont de deux types: soit deux moles de lorazépam pour une mole de solvant, soit un rapport

1-1. Lorsque la masse molaire du solvant est inférieure à 58, on obtient les héli-solvates. Pour des masses molaires supérieures à 60, ce sont les monosolvates qui cristallisent uniquement. Les solvants comme l'acétone, le propanol, l'isopropanol de masses molaires intermédiaires, donnent les deux types de solvates.

Deux formes du composé, deux lorazépam-un éthanol ont été signalées. La première monoclinique, a été décrite par Bاندولي et Clemente (2) puis confirmée par Rambaud *et al.* (11). Kamenar *et al.* (12) ne l'ont pas retrouvée mais ont mis en évidence une seconde forme triclinique. C'est uniquement cette dernière que nous avons pu isoler aussi bien à partir de la forme α que celle de β .

—Les masses volumiques des solvates du lorazépam varient assez peu selon la nature du solvant et la stoechiométrie. Leurs valeurs comprises entre 1.31 et 1.44 g cm⁻³ restent toujours bien inférieures à celles des deux formes du lorazépam (1.68 et 1.61 g cm⁻³). Ceci n'est pas surprenant, les molécules de lorazépam plus volumineuses imposent leur empilement dans les mailles cristallines légèrement dilatées par l'insertion des molécules plus petites de solvant. Ainsi, très normalement, les mono solvates sont

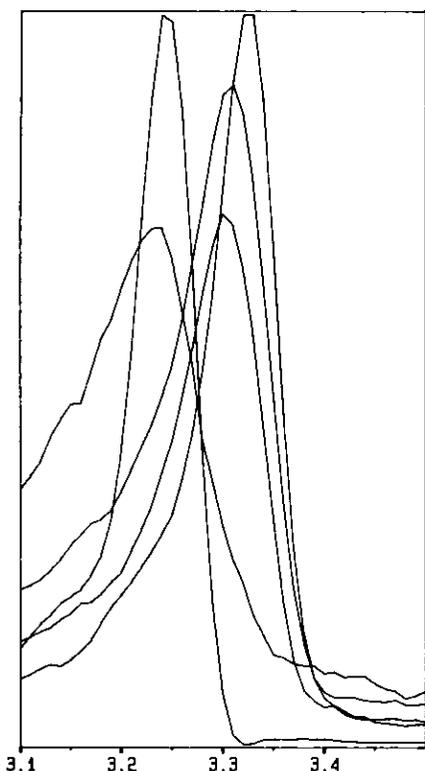


FIG. 5. Miscibilité totale entre le lorazépam α et l'oxazépam. Evolution de la raie 0 1 0 la plus intense dans le diffractogramme de poudre X de gauche à droite: l'oxazépam, 95% en poids d'oxazépam, 60%, 25% et le lorazépam α .

moins denses que les hémisolvates eux-mêmes moins denses que les deux formes du lorazépam.

On pourrait penser que l'existence de ces solvates, composés d'addition entre le lorazépam et le solvant est due à la facilité de formation de liaison hydrogène entre l'hydrogène d'un groupement alcool du solvant avec le groupe cétone d'une molécule de lorazépam. Mais ce n'est plus le cas avec des solvants ne présentant pas de fonction alcool. Kamenar *et al.* (12) ont montré que les molécules de lorazépam sont alors liées entre elles par des liaisons hydrogène O-H...N ou O-H...O, les molécules de solvant intercalées acétone, dioxane, cyclo-

hexanone, ne sont retenues que par les interactions de type van der Waals.

Par ailleurs, la grande différence des masses spécifiques entre les deux benzodiazépines, 1.39 g cm⁻³ pour l'oxazépam (3) et 1.68 ou 1.61 g cm⁻³ pour les deux formes du lorazépam (ce travail), n'est pas simplement due à l'existence d'un atome de chlore supplémentaire dans la molécule de celui-ci. Elle implique aussi probablement des conformations différentes de ces molécules dans les mailles cristallines respectives. Ces conformations faciliteraient l'intercalation de molécules du solvant dans le lorazépam et généraient avec l'oxazépam. Seule la structure cristalline de l'oxazépam, déterminée par Gili *et al.* (3), est connue. Elle est constituée de couches de molécules liées entre elles par un réseau de liaisons hydrogène entre protons hydroxyles et amides d'une part et fonction cétone d'autre part. Ces couches sont empilées et retenues par des interactions de van der Waals. Cet arrangement ne laisserait plus de place à la formation d'interaction suffisamment forte avec les molécules de solvant. Les structures cristallines des deux formes du lorazépam sont inconnues. Nous n'avons pas pu obtenir des cristaux de qualité et de taille suffisantes pour effectuer une détermination structurale qui aurait permis de comparer le comportement différent des deux composés.

Le benzène ne donne pas de solvate avec les deux benzodiazépines. Pour le lorazépam c'est la forme α qui cristallise dans ce solvant. Le benzène sera donc un solvant de choix pour réaliser des syncristallisations entre les deux composés.

Syncristallisation entre le lorazépam et l'oxazépam

Les alliages préparés par fusion des deux constituants ne peuvent pas être obtenus du fait de l'instabilité thermique des systèmes

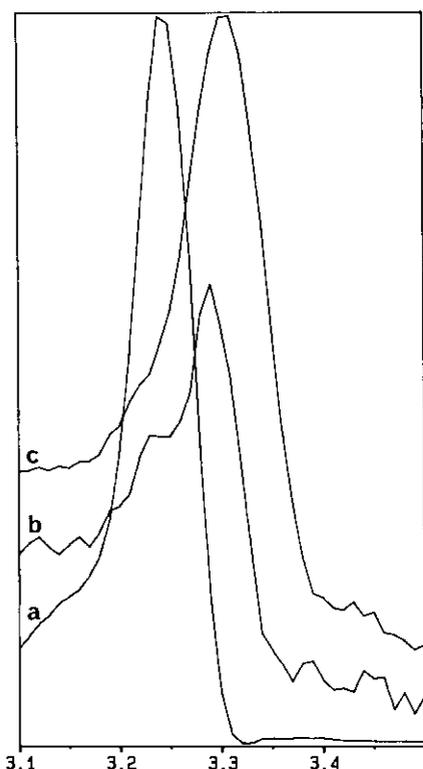


FIG. 6. Miscibilité partielle à l'état solide dans le système lorazépam β et oxazépam. Apparition de deux raies dans la lacune de miscibilité: (a) oxazépam; (b) 65% en poids d'oxazépam; (c) 45% en poids d'oxazépam.

dans leur domaine de température de fusion; les cycles chauffage-refroidissement sont exclus. On obtient, dès 180°C, des systèmes biphasés à miscibilité quasiment nulle entre les deux carboxaldéhydes produites dans la décomposition thermique des deux benzodiazépines par perte d'une molécule d'eau par molécule de constituant et réarrangement. Le diffractogramme de poudre X à cette température montre les raies des deux constituants. Au-delà de 200°C, il y a poursuite de la dégradation thermique par élimination du groupement phényl et fusion.

Des cristaux mixtes d'alliages ont donc

été préparés par dissolution des deux constituants en proportions variables dans des solvants, soit inertes, soit susceptibles de donner des solvates, suivie d'une évaporation rapide du solvant à température ordinaire.

Avec les solvants tels les alcools qui ne donnent des solvates qu'avec le lorazépam, la cristallisation des mélanges de deux benzodiazépines conduit, après évaporation à sec, à des équilibres biphasés à miscibilité nulle entre le solvate du lorazépam d'une part, et l'oxazépam d'autre part. Ces systèmes chauffés à 130°C perdent le solvant de la phase solvatée et conduisent à des mélanges à miscibilité totale entre le lorazépam α et l'oxazépam comme le montre la Fig. 5. Avec le benzène comme solvant, la syncristallisation aboutit au même résultat après dissolution des deux benzodiazépines. Ceci n'est pas surprenant puisque dans le benzène c'est la forme α du lorazépam qui cristallise spontanément dans ce solvant. Quelle que soit leur origine et leur composition, ces cristaux mixtes chauffés à 150°C subissent une transformation. Il y a apparition d'une lacune de miscibilité dans le système oxazépam et la forme β du lorazépam. Ceci se traduit par deux raies au lieu d'une, pour des systèmes de concentrations comprises entre 95% et 45% en poids d'oxazépam (Fig. 6).

Bibliographie

1. A. I. KITAIGORODSKY, "Mixed Crystals," Springer-Verlag, Berlin (1984).
2. G. BANDOLI ET D. CLEMENTE, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 413 (1976).
3. G. GILI, V. BERTOLASI, M. SACERDOTI, ET P. A. BOREA, *Acta Crystallogr. Sect. B* **34**, 2826 (1978).
4. J. MASSE, A. CHAUVET, G. DE MAURY, ET A. TEROL, *Thermochim. Acta* **96**, 189 (1985).
5. J. KADOURA, A. CHAUVET, A. TEROL, ET J. MASSE, *Thermochim. Acta* **179**, 61 (1979).
6. R. CORCHINOX, Thèse, Bordeaux (1988).
7. J. G. RUTGERS ET C. M. SHEARER, dans "Analytical Profiles of Drug Substances" (K. Florey, Ed.),

- Vol. 9, pp. 397-429, Academic Press, New York (1980).
8. MARCU ET GRECU, *Pharmazie* **34**, 379 (1979).
9. J. RAMBAUD, L. MAURY, B. PAUVERT, M. AUDRAN, G. BERGE, ET Y. LASSERRE, *Pharm. Acta Helv.* **62**(2), 53 (1987).
10. G. KAUP ET B. KNICHALA, *Chem. Ber.* **118**, 462 (1985).
11. J. RAMBAUD, B. PAUVERT, L. MAURY, J. L. DELARBRE, ET A. DUBOURG, *Farmaco* **44**, 519 (1989).
12. B. KAMENAR, D. MRVOS-SERMEK, ET A. NAGL, *Croat. Chem. Acta* **62**(3), 505 (1989).