

ETUDE THERMOANALYTIQUE DE SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES

I – ETUDE DES MÉLANGES BINAIRES

Aminophénazone (I) – Phénazone, Aminophénazone (I) – Amino-4-phénazone

J. MASSE et A. CHAUVET

*Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,
34000 Montpellier, France*

(Reçu le 29 octobre, 1977)

After studying the thermal behaviour of the reactants the authors have established the diagrams of state of binary systems of aminophenazone form (I) with phenazone and with amino-4-phenazone by thermomicroscopy, differential scanning calorimetry and differential thermal analysis. Only one eutectic point is observed for each binary system, the fusion temperature and the composition of which have been determined.

La connaissance du comportement thermique de mélanges médicamenteux présente un intérêt grandissant dans la technologie pharmaceutique [1]. Les interactions à l'état solide peuvent être parfois responsables d'une activité thérapeutique différente.

Les propriétés physiques des mélanges eutectiques, en particulier stabilité thermique et solubilité, diffèrent de celles des constituants [2].

Le composé défini, complexe moléculaire, constitue une entité nouvelle laissant prévoir des modifications de biodisponibilité. Formé par des liaisons faiblement énergétiques, il peut prendre naissance au cours de la compression lors de la mise en forme du médicament [3].

La formation de solution solide correspond à une dispersion solide dont les modifications de solubilité peuvent être mises à profit. Les avantages des solutions solides ont été décrites par Goldberg et collaborateurs [4, 5], Chiou et collaborateurs [6–9], et El-Banna et collaborateurs [10].

Lors de l'étude de la pureté par analyse calorimétrique différentielle il est nécessaire de déceler l'existence de solution solide entre le composé principal et l'impureté. L'absence de solution solide permet d'appliquer la relation de Vant'hoff modifiée donnant la fraction molaire d'impureté si cette dernière est totalement soluble dans le composé principal avec formation d'un eutectique simple comme l'a montré Marti [11].

Ainsi avons-nous été amenés à établir les diagrammes de phase de l'aminophénazone, composé principal, avec des impuretés, la phénazone et l'aminophénazone, formées lors de l'obtention du principe actif.

L'établissement du diagramme de phase nécessite l'utilisation de techniques diverses, l'analyse thermique et calorimétrique différentielles appliquées récemment aux interactions médicamenteuses [1, 12], la thermomicroscopie développée

par Mac Crone [13] Kofler et Kofler [14], Kuhner-Brandstatter [15] offrant la possibilité d'observer et de suivre les changements de phase en fonction de la température. Elle constitue une méthode de choix pour identifier les médicaments et étudier leurs interactions.

Nous avons montré récemment l'intérêt de chacune de ces méthodes différentes dans leur principe, pour établir les diagrammes binaires de substances médicamenteuses [16].

Partie expérimentale

Appareils

L'analyseur thermique modulaire Du Pont de Nemours 990 est utilisé avec les modules pour analyse calorimétrique différentielle (ACD) et analyse thermique différentielle (ATD). Cet appareil fournit la température expérimentale, la température réelle étant obtenue après correction, selon les données du constructeur, en fonction de la nature des thermocouples.

Les examens thermomicroscopiques ont été effectués à l'aide du microscope polarisant Leitz SM Pol et de la platine chauffante Mettler FP 52 à chauffage et refroidissement programmés par l'appareil de commande Mettler FP 5.

Conditions opératoires

En analyse calorimétrique différentielle, des prises d'essai de l'ordre du milligramme, sont pesées dans des capsules ordinaires serties de façon à assurer un excellent contact thermique. Elles sont chauffées à la vitesse de $20^{\circ} \text{ min}^{-1}$ avec une sensibilité de $0.2 \text{ mcal pouce}^{-1}$. Les enthalpies de fusion sont déterminées dans les conditions suivantes: prise d'essai 2 à 5 mg; sensibilité de $0.1 \text{ mcal pouce}^{-1}$, vitesse de chauffage $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$ base, temps 0.5 en se référant à l'indium.

L'échantillon soumis à l'analyse thermique différentielle est introduit dans un tube de 2 mm de diamètre dans lequel plonge le thermocouple de mesure ce qui permet de connaître les températures avec précision. La vitesse de chauffage est de $20^{\circ} \text{ min}^{-1}$, la sensibilité de $0.2 \text{ mcal pouce}^{-1}$.

En thermomicroscopie les méthodes de contact et de microthermoanalyse [13–15] ont été utilisées. Après diffusion et recristallisation des substances préalablement fondues, les phases formées dans la zone d'interaction, selon le procédé de contact, sont mises en évidence et leurs températures de fusion déterminées. La microthermoanalyse est effectuée sur chacun des mélanges.

Réactifs

Etant donné l'influence du polymorphisme sur l'établissement des diagrammes de phase nous avons préalablement étudié le comportement thermique de chacun des composés par thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle et

analyse thermique différentielle. La substance est soumise successivement à des cycles chauffage-refroidissement lent et rapide afin de déceler les formes cristallines de stabilité thermique différente.

Aminophénazone

L'examen thermomicroscopique de ce principe actif,* (diméthylamino-4 diméthyl-2,3 phényl-1 Δ_3 -pyrazolinone-5), C₁₃H₁₇ON₃, de poids moléculaire 231.3, permet d'observer la fusion à 106.5° avec une vitesse de chauffage de 1° min.⁻¹ au voisinage du domaine de fusion.

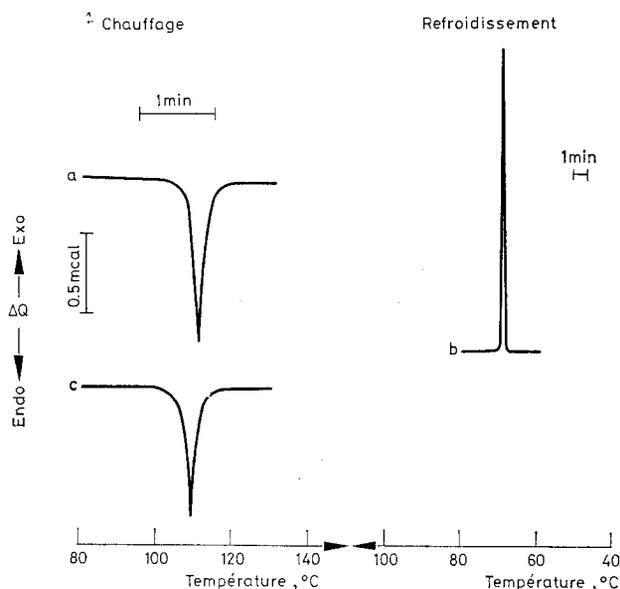


Fig. 1. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle de l'aminophénazone (I). Conditions expérimentales: prise d'essai 0.50 mg, vitesse de chauffage 20° min⁻¹, vitesse de refroidissement 3° min⁻¹. (a) — 1er traitement thermique; (b) — refroidissement lent; (c) — 2ème traitement thermique après refroidissement lent

Le produit fondu refroidi rapidement à la température ambiante par l'azote liquide cristallise en sphérulites colorées, modification (III) (cliché 1) se transformant rapidement entre 60 et 65° en fines particules modification II, ($F = 105.4^\circ$) (cliché 2); à partir de 85° apparaît la forme I en prismes allongés diversement colorés en lumière polarisée entre nicols croisés ($F = 106.5^\circ$).

Dès fusion de la forme II, la forme I s'étend dans le fondu de la modification II (cliché 3). Cette recristallisation s'accroît en abaissant la température à 95°.

Lors du refroidissement lent la forme II recristallise seule entre 80 et 70°.

* Produit commercialisé par la Coopération Pharmaceutique de MELUN référence 813031 conforme aux exigences de la Pharmacopée Française taux de pureté minimal 99%.

Les courbes d'analyse calorimétrique différentielle de l'échantillon soumis à deux cycles chauffage-refroidissement sont représentées (Fig 1).

Au cours du premier traitement thermique apparaît un seul pic endothermique à 108°, température déterminée comme précédemment par la position du sommet* du pic, sans modification de ligne de base (Fig 1a).

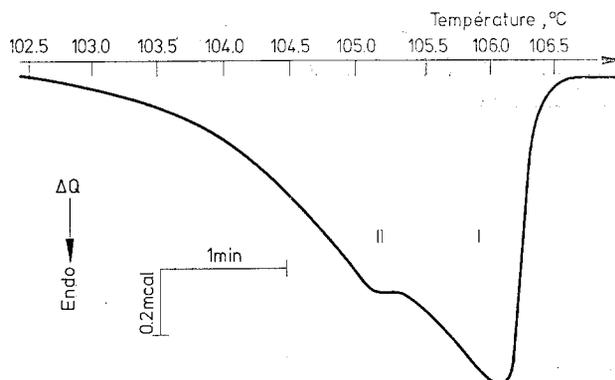


Fig. 2. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle mettant en évidence l'existence de deux formes polymorphes de l'aminophénazone. Conditions expérimentales: prise 3.50 mg vitesse de chauffage $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$, base temps 0.5 min. pouce $^{-1}$

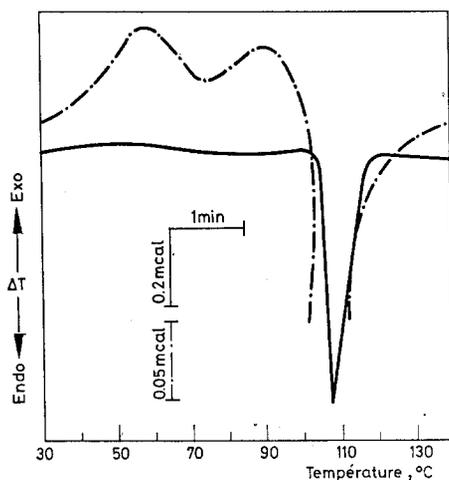


Fig. 3. Courbes d'analyse thermique différentielle de l'aminophénazone (I) préalablement fondue puis refroidie par l'azote liquide. Conditions expérimentales: prise d'essai 15 mg, vitesse de chauffage $20^{\circ} \text{ min}^{-1}$ enregistrement simultané à deux sensibilités

* La température de fusion peut être ainsi évaluée compte tenu de la vitesse de chauffage, $20^{\circ} \text{ min}^{-1}$, et de la détermination de la température de fin de fusion pour l'établissement des diagrammes de phase.

Après refroidissement lent de la substance préalablement fondue la recristallisation se produit entre 60 et 66°; un ou parfois deux pics exothermiques sont observés selon la quantité de produit utilisée. (Fig 1b). L'échantillon ainsi recristallisé fond à 106.5° (Fig 1c).

Les résultats obtenus après refroidissement rapide par l'azote liquide sont semblables.

L'existence de deux formes polymorphes peut être confirmée en définissant le mode opératoire susceptible de séparer deux pics de fusion très rapprochés. La vitesse de chauffage de 1° min⁻¹ a été retenue dans les conditions de mesure des enthalpies. L'échantillon fondu est refroidi et abandonné pendant 48 heures à la température ambiante; la courbe de fusion (Fig 2) présente deux accidents endothermiques correspondant à la fusion des formes I et II de l'aminophénazone.

L'analyse thermique différentielle conduit à des résultats semblables à ceux obtenus en analyse calorimétrique différentielle. Cependant avec une sensibilité quatre fois plus grande et une vitesse de chauffage de 20° min⁻¹ l'échantillon fondu et refroidi par l'azote liquide fournit la courbe (Fig 3) avec deux accidents endothermiques à 97° et 108° et un accident exothermique entre 40 et 75°.

Les formes I et II sont également décelées par analyse thermique différentielle en utilisant une vitesse de 10° min⁻¹.

Le produit commercial étudié correspond à la forme I de l'aminophénazone. L'existence des formes II et III décelées par thermomicroscopie [15] a été confirmée; leurs conditions d'obtention ont été décrites.

Phénazone

La phénazone* (diméthyl-2,3 phényl-1 Δ_3 -pyrazolinone-5) C₁₁H₁₂CN₂, de poids moléculaire 188.2 a été soumise à des cycles de chauffage-refroidissement lent et rapide.

Ce composé fond à 110.1° lorsque la vitesse de chauffage est de 1° min⁻¹ au voisinage de la zone de fusion. Après fusion et selon les conditions de refroidissement, cristallisent des sphérulites ou des polygones diversement colorés observés entre nicols croisés dont la température de fusion est identique à celle du produit initial.

Les résultats obtenus par thermomicroscopie ont été confirmés par analyse calorimétrique et thermique différentielles. L'existence de formes polymorphes n'a pas été décelée.

Amino-4 phénazone

Ce composé** (amino-4 diméthyl-2,3 phényl-1 Δ_3 pyrazoline-5) C₁₁H₁₃N₃O, de poids moléculaire 203.2, a été étudié par thermomicroscopie. Le changement de phase solide-liquide se manifeste à 107.6°.

* Produit commercialisé par la coopération Pharmaceutique de Melun (réf 31-B 17709) conforme aux exigences de la Pharmacopée Française, taux de pureté minimum 99%.

** Produit pur Carlo Erba Cod. 418392 teneur minimum 99%.

Cette substance présentant une solidification vitreuse recristallise par chauffage dès 85° sous formes de travées colorées dont la température de fusion est identique à celle du produit initial.

L'examen thermomicroscopique a été confirmé par les courbes d'analyse thermique différentielle et analyse calorimétrique différentielle.

Dans les conditions opératoires choisies, les différentes méthodes permettent de conclure à l'absence de polymorphisme.

Obtention des échantillons

Les échantillons dont la composition est exprimée en fraction molaire ont été obtenus par mélange physique de petites quantités de substance de l'ordre de 100 mg dans un mortier d'agate.

Résultats

I - Aminophénazone (I) - phénazone

Par la méthode de contact (cliché 4) la fusion d'un seul eutectique est observée à 80° au cours du chauffage programmé à 1° min⁻¹.

Après fusion et diffusion la recristallisation est effectuée dans les conditions permettant d'obtenir la forme I de l'aminophénazone.

Tableau 1

Résultats de l'étude du système aminophénazone (I) -phénazone par analyse calorimétrique différentielle (ACD), analyse thermique différentielle (ATD) et thermomicroscopie (TM)

Amino- phénazone	Palier d'eutexie			Fin de fusion			Phénazone
	T _f °C			T _f °C			
	ACD	ATD	TM	ACD	ATD	TM	
0.00				111.4	110.5	110.1	1.00
0.03	81.8		80.0	109.0		108.0	0.97
0.10	82.0	81.0	80.2	106.0	107.0	105.0	0.90
0.20	81.8		80.2	102.0		102.5	0.80
0.30	82.0	81.0		98.0	97.0		0.70
0.40	82.0	81.0	80.3	92.0	91.0	91.0	0.60
0.50	82.0	81.0	80.5	—	—	85.0	0.50
0.52	81.5	81.0	80.6	—	—	—	0.48
0.55	82.0	81.0	80.5	—	—	84.5	0.45
0.60	82.0	81.0	80.5	—	—	88.0	0.40
0.70	82.0	81.0	80.5	93.0	92.0	92.0	0.30
0.80	82.0	81.0		99.0	98.0		0.20
0.85	82.0	81.0		103.0	102.0		0.15
0.90	82.0	81.0		106.0	105.0		0.10
0.97	82.0	81.0		107.2	107.0		0.03
1.00				108.0	107.5	106.5	0.00

L'examen s'effectuant en lumière polarisée, seules subsistent de part et d'autre d'un couloir noir les deux substances cristallines (cliché 5).

Les résultats fournis par thermomicroscopie (TM) analyse calorimétrique (ACD) et thermique (ATD) différentielles sont consignés dans le tableau 1.

Le diagramme de phase composition-température peut être tracé à l'aide des données précédentes (tableau 1 et Fig 4).

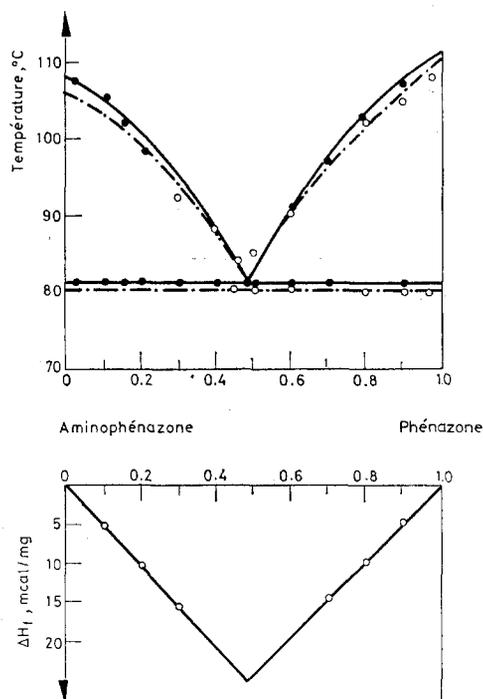


Fig. 4. Diagramme de phase aminophénazone (I) — phénazone et triangle de Tammann, Analyse thermique différentielle ●, Thermomicroscopie ○

Au voisinage du point d'eutexie la thermomicroscopie nous a permis de préciser la fin de fusion des échantillons.

Le palier d'eutexie est observé pour toutes les compositions étudiées en particulier pour des teneurs en phénazone et aminophénazone de 0.03 exprimées en fraction molaire. Il est alors possible de conclure à l'absence de solution solide, résultat en accord avec les structures cristallines différentes de ces composés décrites par Vijayan [17].

La composition de l'eutectique est confirmée par le triangle de Tammann [18] construit à partir des valeurs expérimentales relatives aux enthalpies de fusion eutectique (Fig 4); cinq déterminations ont été effectuées sur chacun des mélanges considérés. L'intervalle de confiance a été calculé en prenant pour seuil de probabilité $P = 0.05$ (tableau 2).

Tableau 2

Valeurs numériques caractérisant l'eutectique aminophénazone (I) -phénazone

Teneur en phénazone	0.1	0.2	0.3	0.7	0.8	0.9
Enthalpie, mcal/mg	5.00 ± 0.24	10.51 ± 0.15	15.10 ± 0.40	14.40 ± 0.35	9.80 ± 0.19	4.80 ± 0.30

La composition du point d'eutexie étant confirmée, les températures de fusion connues, nous rapportons nos résultats:

	Températures de fusion °C		
	ACD	ATD	TM
Aminophénazone (I)	108.0	107.5	106.5
Phénazone	111.4	110.5	110.1

Invariant stable

Eutectique *E*: Aminophénazone + phénazone \rightleftharpoons liquide eutectique $x_E = 0.52$ mole d'aminophénazone et 0.48 mole de phénazone $F_E = 82.0^\circ$ (ACD) 81.0° (ATD) 80.5° (TM)

II - Aminophénazone (I) - Amino-4 phénazone

La méthode de contact précédemment décrite nous a permis d'observer un couloir eutectique à 79° (clichés 6 et 7)

Ce mélange binaire présente un seul eutectique dont la composition est déterminée par les méthodes appliquées aux différents mélanges de composition connue exprimée en fraction molaire (Fig 5).

Les résultats sont consignés dans le tableau 3.

Les températures de fin de fusion au voisinage du point d'eutexie sont données par thermomicroscopie, la vitesse de $10^\circ \text{ min}^{-1}$ ne permettant pas de séparer les deux phénomènes énergétiques par analyse calorimétrique et thermique différentielles.

La fusion eutectique apparait pour toutes les compositions de 0.03 à 0.97 en amino-4 phénazone; ceci laisse supposer l'absence de solution solide.

La composition de l'eutectique est précisée par le triangle de Tammann construit à l'aide des mesures d'enthalpies de fusion eutectique de six mélanges (tableau 4).

Tableau 3

Résultats de l'étude du système aminophénazone (I) — amino-4 phénazone par analyse calorimétrique différentielle (ACD), analyse thermique différentielle (ATD) et thermo-microscopie (TM)

Amino-phénazone	Palier d'eutexie			Fin de fusion			Amino-4 Phénazone
	$T_f, ^\circ\text{C}$			$T_f, ^\circ\text{C}$			
	ACD	ATD	TM	ACD	ATD	TM	
0.00				108.8	108.0	107.6	1.00
0.03	79.0	78.5	79.0	105.0	105.0	106.0	0.97
0.10	79.0	78.5	79.0	102.5	102.0	102.0	0.90
0.20	79.0	78.5		98.0	97.0		0.80
0.30	79.0	78.5	79.0	93.0	92.0	92.0	0.70
0.40	79.0	78.5	78.5			85.0	0.60
0.50	79.0	78.5	79.0				0.50
0.60	79.0	78.5	79.0			84.5	0.40
0.70	78.9	78.5	78.0	91.9	92.0	91.5	0.30
0.80	79.1	78.5	79.0	97.0	96.0	95.5	0.20
0.90	79.0	78.5		104.5	104.0		0.10
0.97	79.1	78.5	79.0	106.0	105.0	105.0	0.03
1.00				108.0	107.5	106.5	0.00

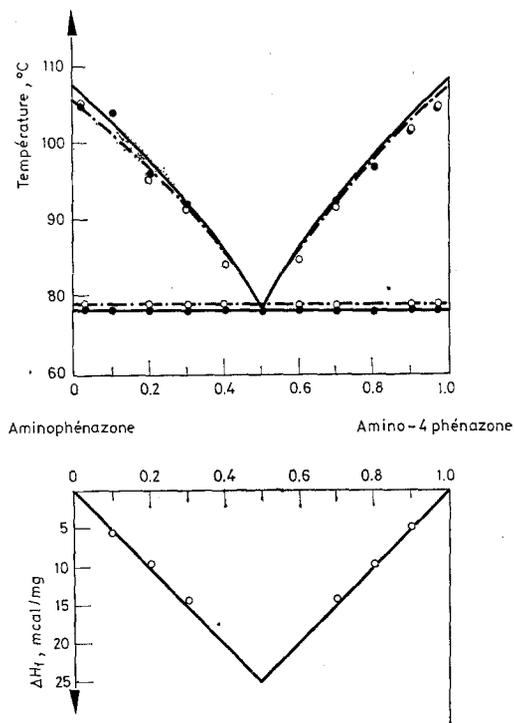


Fig. 5. Diagramme de phase aminophénazone (I) — Amino-4 phénazone et triangle de Tammann; Analyse thermique différentielle ●; Thermomicroscopie ○

Tableau 4

Valeurs numériques caractérisant l'eutectique aminophénazone (I) — amino-4 phénazone

Teneur en amino-4-phénazone	0.1	0.2	0.3	0.7	0.8	0.9
Enthalpie kcal/mg	5.20 ± 0.21	9.09 ± 0.13	13.58 ± 0.33	14.50 ± 0.47	9.17 ± 0.17	4.51 ± 0.33

Les valeurs moyennes ont été calculées à partir de cinq mesures effectuées sur chacun des mélanges. L'intervalle de confiance a été évalué en prenant pour seuil de probabilité la valeur 0.05 comme précédemment.

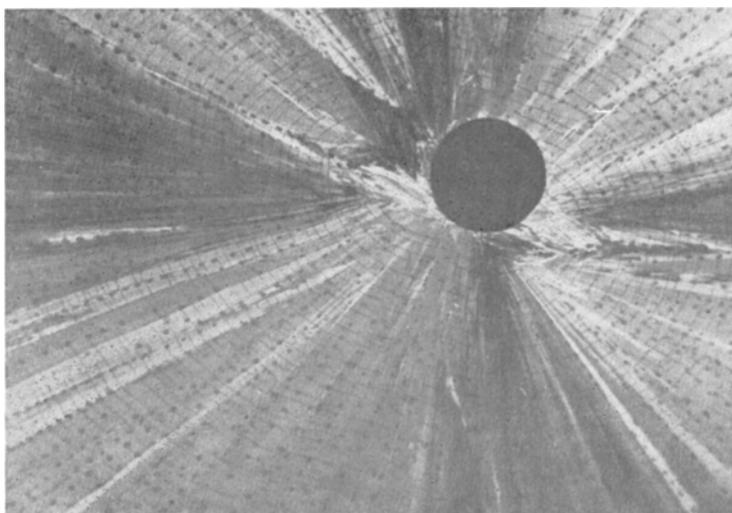
La composition du point d'eutexie étant confirmée, les températures de fusion connues, nous rapportons nos résultats :

	Températures de fusion °C		
	ACD	ATD	TM
Aminophénazone (I)	108.0	107.5	106.5
Amino-4 phénazone	108.8	108.0	107.6

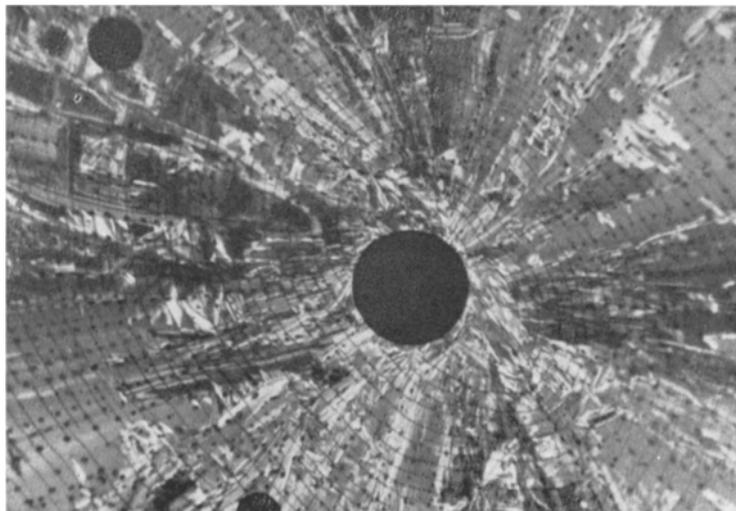
Eutectique E : Aminophénazone + Amino-4 phénazone \rightleftharpoons liquide eutectique

$x_E = 0.50$ mole en aminophénazone et amino-4 phénazone

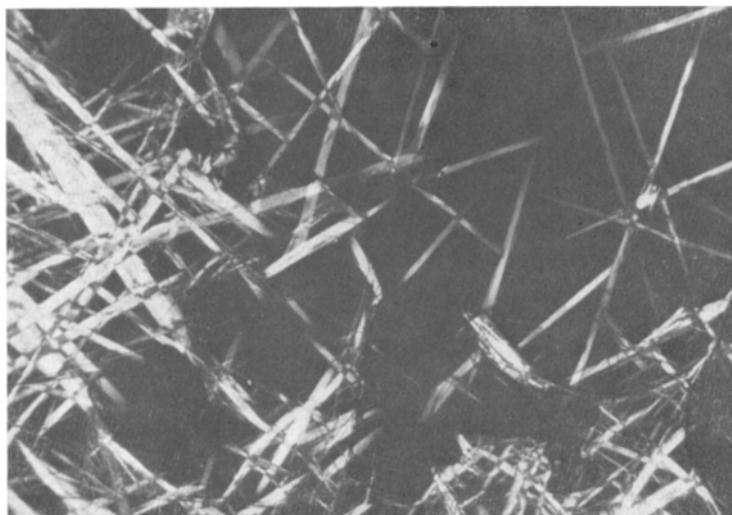
$F_E = 79^\circ$ ACD et TM



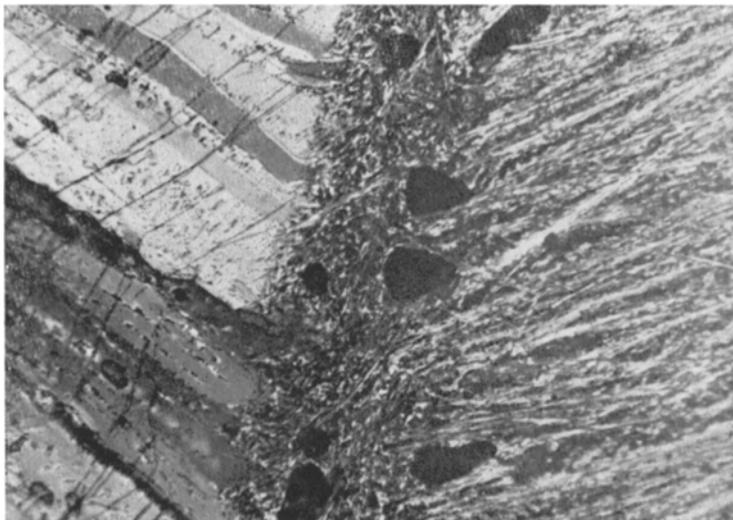
Cliché 1. Recristallisation de la modification (III) de l'aminophénazone



Cliché 2. Transformation de la modification (III) en la modification II de l'aminophénazone



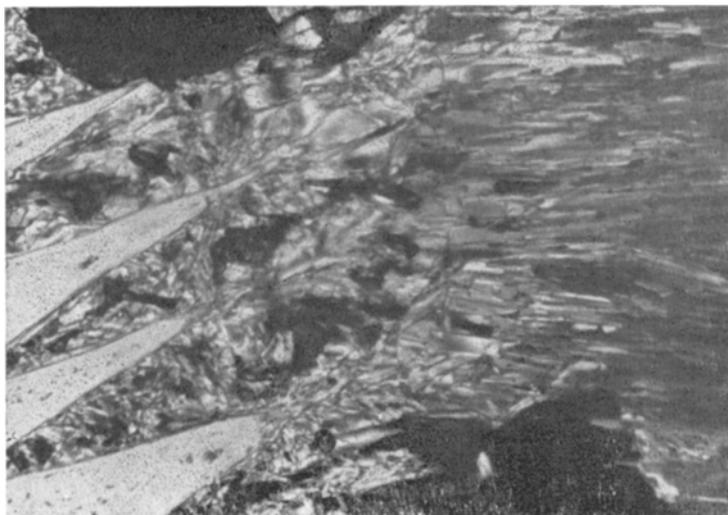
Cliché 3. Recrystallisation de la modification (I) en prismes dans le fondu de la modification (II)



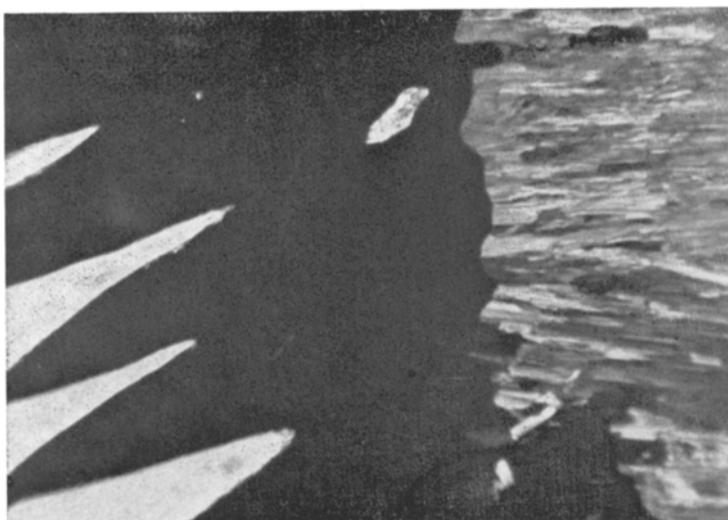
Cliché 4. Par la méthode de contact recristallisation de trois phases, aminophénazone (I), eutectique, phénazone



Cliché 5. Au cours du chauffage, fusion de l'eutectique et apparition d'un couloir, entre les deux constituants cristallisés, observés dans le même champ du microscope que précédemment



Cliché 6. Par la méthode de contact recristallisation de trois phases, aminophénazone (I), eutectique, amino-4 phénazone



Cliché 7. Au cours du chauffage, fusion de l'eutectique et apparition d'un couloir entre les deux constituants cristallisés, observés dans le même champ du microscope que précédemment

Conclusion

Cette étude a été réalisée dans le cadre de l'application des méthodes thermo-analytiques aux substances médicamenteuses.

La thermomicroscopie, l'analyse thermique différentielle et l'analyse calorimétrique différentielle nous ont permis, par leur complémentarité, d'établir les

diagrammes de phase principe actif — impureté aminophénazone-phénazone et aminophénazone-amino-4 phénazone.

La présence d'un seul palier d'eutexie pour toutes les compositions en particulier pour des teneurs très faibles en l'un des constituants permet d'indiquer l'absence de solution solide. La détermination de la pureté de l'aminophénazone, par des méthodes thermiques basées sur la présence d'une fusion eutectique pour des quantités infimes des impuretés étudiées, peut être envisagée.

Bibliographie

1. J. K. GUILLORY, S. C. HANG et J. L. LACH, *J. Pharm. Sci.*, 58 (1969) 301.
2. K. SEKIGUCHI et N. OBI, *Chem. Pharm. Bull.*, 11 (1963) 1123.
3. W. N. FRENCH et J. C. MORRISON, *J. Pharm. Sci.*, 54 (1965) 1133.
4. A. H. GOLDBERG, M. GIBALDI et J. L. KANIG, *J. Pharm. Sci.*, 54 (1965) 1145.
5. A. H. GOLDBERG, M. GIBALDI, J. L. KANIG et M. MAYERSOHN, *J. Pharm. Sci.*, 55 (1966) 581.
6. L. CHIOU, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1406.
7. L. CHIOU et S. NIAZI, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1333.
8. L. CHIOU et S. RIEGELMAN, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1281.
9. L. CHIOU et S. RIEGELMAN, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1376.
10. H. M. EL-BANNA, S. ABD-ELFATTAH et N. A. DAABIS, *Pharmazie*, 29 (1974) 396.
11. E. E. MARTI, *Thermochim. Acta*, 5 (1972) 173.
12. K. SEKIGUCHI, I. IMURO, I. HORIKOSHI, T. TSUKADA, T. OKAMOTO et I. YOTSUYANAGI, *Chem. Pharm. Bull.*, 17 (1969) 191.
13. Mac W. CRONE "Fusion Methods in chemical Microscopy" Interscience New-York, 1957.
14. L. KOFLER et A. KOFLER "Thermomikromethoden", Wagner, Innsbruck, 1954.
15. M. KUHNERT-BRANDSTATTER "Thermomicroscopy in the Analysis of pharmaceuticals" Pergamon Press, 1971.
16. J. MASSE, R. MALAVIOLLE, A. CHAUVET et F. SABON, *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 36, 2 (1976) 169.
17. M. VIJAYAN *Curr. Science*, 40 (1971) 263.
18. G. TAMMANN *Lehrbuch der heterogenen Gleichwichte* Vieweg, Braunschweig 1924.

RÉSUMÉ — Après avoir étudié le comportement thermique des réactifs, les auteurs ont établi les diagrammes des mélanges binaires de la forme (I) de l'aminophénazone avec respectivement la phénazone et l'amino-4 phénazone, par thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle et analyse thermique différentielle. Pour chacun des binaires est observé un seul eutectique dont la température de fusion et la composition ont été déterminées.

ZUSAMMENFASSUNG — Nach der Untersuchung des thermischen Verhaltens der Komponenten ermittelten die Autoren die Diagramme der binären Gemische der Form (I) des Aminophenazons mit Phenazon bzw. Amino-4-Phenazon durch Thermomikroskopie, Differentialkalorimetrie und Differentialthermoanalyse. Für jedes binäre System wurde ein einziges Eutektikum beobachtet, dessen Schmelztemperatur und Zusammensetzung bestimmt wurden.

Резюме — После изучения термического поведения реагентов, авторы с помощью термо-микроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии и дифференциального термического анализа установили диаграммы состояний бинарных систем аминифеназона соответственно с феназоном и 4-аминофеназоном. Только одна эвтектическая точка наблюдалась для каждой бинарной системы, для которой были определены состав и температура плавления.