

## ETUDE THERMOANALYTIQUE DE SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES

### II—DÉTERMINATION DE LA PURETÉ DE L'AMINOPHÉNAZONE (I) PAR ANALYSE THERMIQUE

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)

The authors have determined the degree of purity on different samples of aminophenazone (I) containing very small quantities of phenazone and amino-4-phenazone. The advantages of differential scanning calorimetry and the of transparency recording in the change from the solid to the liquid state during the fusion is shown.

L'intérêt de l'analyse thermique dans la détermination de la pureté a été rap-  
pelé récemment par Clechet et Tachoire [1].

L'application de l'analyse calorimétrique différentielle à l'évaluation de la  
pureté de composés organiques [2] et de médicaments [3, 4] a fait l'objet de  
nombreux travaux [5, 6].

Poursuivant nos recherches dans ce domaine [8, 9] nous rapportons dans la  
présente note les résultats relatifs à l'aminophénazone.

Nous avons utilisé deux méthodes différentes dans leur principe; l'analyse  
calorimétrique différentielle et la mesure de la transparence lors du passage de  
l'état solide à l'état liquide.

L'analyse calorimétrique différentielle permet de mettre en évidence les phéno-  
mènes énergétiques et d'en mesurer l'intensité; notons cependant que la détermi-  
nation exacte des températures auxquelles se produisent les changements de phase  
est assez délicate comme l'a indiqué Harmelin [10].

L'analyse calorimétrique différentielle offre la possibilité de déceler la fusion  
eutectique due à la présence d'impuretés et de déterminer à partir de la courbe de  
fusion, l'enthalpie de fusion et la fraction molaire d'impureté. L'abaissement de la  
température de fusion est donné par l'équation de Vant'Hoff modifiée:

$$T_c = T_0 - \frac{RT_0^2 x_2}{\Delta H_f} \frac{1}{F}$$

- $x_2$  fraction molaire d'impureté
- $1/F$  = inverse de la fraction fondue
- $\Delta H_f$  = enthalpie de fusion calorie mole<sup>-1</sup>
- $T_0$  = température de fusion du composé principal en degrés Kelvin
- $T_c$  = température de fusion de la fraction  $F$  de substance fondue en degrés Kelvin.

L'appareil Mettler donnant automatiquement la température de fusion offre également la possibilité d'enregistrer la courbe de fusion en fonction de la transparence résultant du changement de phase au cours du chauffage programmé d'une substance. Il présente l'avantage de fournir les températures de fusion avec une grande précision.

La sensibilité de cette méthode comparativement à l'analyse calorimétrique différentielle a été indiquée par Marti [11]; elle serait dix fois moins sensible pour la détection de la fusion eutectique que l'analyse calorimétrique différentielle dans le cas de la phénacétine renfermant 3% d'acide paraaminobenzoïque.

Ainsi apparait la complémentarité de ces méthodes.

Nous nous proposons d'étudier leurs conditions d'application à des échantillons d'aminophénazone (I) dont certains renferment de faibles quantités de phénazone ou d'amino-4phénazone, impuretés rencontrées lors de l'obtention de l'aminophénazone.

Le comportement thermique de ces substances étant connu et les diagrammes de phase composé principal — impureté établis, les possibilités d'utilisation de ces méthodes peuvent être déterminées.

## Partie expérimentale

### *Appareils*

Nous avons utilisé l'analyseur thermique différentiel Du Pont de Nemours 990 avec le module pour analyse calorimétrique dont le principe a été décrit par Baxter [12] et l'appareil Mettler à détermination automatique de la fusion; nous rappellerons les travaux de Vergnon et Drevon [13, 14] et de Rochandel [15].

Ce dernier appareil est composé du four FP 51, du programmeur FP 52 et de l'enregistreur GA 11.

Son principe repose sur la mesure, à l'aide d'une cellule photoélectrique, de la transparence qui résulte du changement de phase solide-liquide lors de la fusion d'une substance.

Le produit placé dans un tube capillaire Mettler de 2 mm de diamètre, introduit dans le four, est soumis à une vitesse de chauffage programmée.

La température de fusion est affichée automatiquement; la courbe de fusion peut être enregistrée.

### *Conditions opératoires*

Les méthodes utilisées étant basées sur le comportement thermique les conditions opératoires ont été choisies en fonction de la stabilité thermique et de la formation de formes polymorphes au cours de la recristallisation de l'aminophénazone (I) préalablement fondue.

En conséquence la vitesse de chauffage de  $1^{\circ} \text{ min.}^{-1}$  a été retenue en utilisant les courbes obtenues lors d'un premier chauffage.

En analyse calorimétrique différentielle les prises d'essai très exactement pesées, sont comprises entre 2 et 5 mg; la base temps est de 0.5 pouce min.<sup>-1</sup>, la sensibilité de 0.2 mcal pouce<sup>-1</sup> en prenant pour référence l'indium pour le calcul des enthalpies.

### Réactifs\*

Le comportement thermique de l'aminophénazone(I) a été étudié précédemment [16] par thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle et analyse thermique différentielle.

Nous rapportons les résultats donnés par mesure de la transparence à l'aide de l'appareil Mettler. Les températures de fusion sont lues par affichage automatique (A) et déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion (B) (Fig 5), pour des vitesses de chauffage de 1, 2 et 10° min.<sup>-1</sup>.

Les températures de départ  $T_0$  sont inférieures de 5° ( $T_f - 5$ ) et de 10° ( $T_f - 10$ ) à celle de la fusion  $T_f$ .

Les résultats moyens déterminés à partir de cinq mesures, ainsi que l'intervalle de confiance calculé en prenant pour seuil de probabilité la valeur 0.05, figurent dans le tableau 1.

La vitesse de chauffage et la température de départ influencent peu la température de fusion de l'aminophénazone(I) qui constitue ainsi un critère d'identification voire de pureté.

Tableau 1.

Températures de fusion de l'aminophénazone (I), de la phénazone et de l' amino-4 phénazone  
A: lues par affichage automatique  
B: déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion

	Vitesse de chauffage, °min <sup>-1</sup>	Températures de fusion, °C			
		$T_0 = T_f - 5$		$T_0 = T_f - 10$	
		A	B	A	B
Amino-phénazone	1	106.72 ± 0.10	106.70 ± 0.05	106.61 ± 0.08	106.60 ± 0.07
	2	106.70 ± 0.16	106.72 ± 0.10	106.82 ± 0.16	107.02 ± 0.24
	10			107.92 ± 0.20	107.96 ± 0.21
Phénazone	1	110.18 ± 0.05	110.18 ± 0.13	110.08 ± 0.18	110.21 ± 0.07
	2	110.42 ± 0.18	110.40 ± 0.07	110.44 ± 0.07	110.48 ± 0.10
	10			111.33 ± 0.14	111.36 ± 0.14
Amino-4 phénazone	1	107.98 ± 0.19	107.89 ± 0.07	107.68 ± 0.05	107.77 ± 0.16
	2	108.14 ± 0.06	108.20 ± 0.03	108.18 ± 0.04	108.07 ± 0.12
	10			108.72 ± 0.19	108.96 ± 0.23

\* L'origine et la référence des substances étudiées sont identiques à celles précédemment indiquées dans la 1<sup>ère</sup> partie de cet article [16].

La fiabilité de la méthode nous a permis d'envisager son application à des échantillons d'aminophénazone (I) renfermant de faibles quantités d'impureté, la phénazone et l'amino-4 phénazone dont le comportement thermique a été indiqué précédemment [16].

Nous rapportons pour chacun de ces composés les valeurs des températures de fusion obtenues par mesure de la transparence (tableau 1) selon le protocole décrit.

Pour ces substances la température de fusion n'est pas influencée par la température de départ ni guère par la vitesse de chauffage. Dans ces conditions la température de fusion constitue un critère d'identification et de pureté pour la phénazone et l'amino-4 phénazone.

#### *Obtention des échantillons*

Les mélanges ont été homogénéisés par trituration au mortier d'agate en opérant sur des quantités de substance de l'ordre de 100 mg et en procédant par la méthode des dilutions.

### Résultats

#### 1) *Aminophénazone (I)*

Nous rapportons les résultats d'une manipulation effectuée sur une prise d'essai de 4.14 mg de l'échantillon commercial, soumise à l'analyse calorimétrique différentielle.

La courbe de fusion et les diverses fractions de fondu sont représentées (Fig 1).

En joignant les points représentatifs des valeurs de  $1/F$  en fonction de la température de fusion on obtient une ligne incurvée (Fig 2). Seules les valeurs comprises entre 2 et 10 sont prises en considération (tableau 2) comme le préconise Driscoll [17].

Tableau 2

Températures de fusion en fonction de  $1/F$ , inverse de la fraction de substance fondue

$1/F$	Températures de fusion en °C après correction	$1/F$ après linéarisation
4.09	105.40	3.74
4.64	105.33	4.16
5.38	105.25	4.74
5.97	105.17	5.16
6.74	105.07	5.68
7.39	105.00	6.17
8.14	104.94	6.60
8.85	104.84	7.18

Pour tenir compte des erreurs dans l'estimation de la ligne de base (Fig 1), la courbe est corrigée en ajoutant une même quantité au numérateur et au dénominateur de la fraction  $1/F$  de façon à obtenir une ligne droite; la pente de la droite est calculée. L'intersection avec l'axe des températures indique la température réelle de fusion de l'échantillon pur [7, 17].

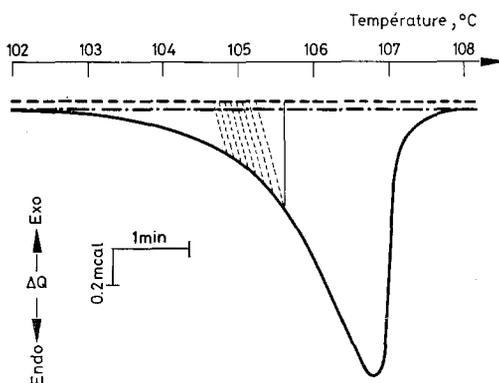


Fig. 1. Courbe de fusion de l'aminophénazone (I) par analyse calorimétrique différentielle. Conditions expérimentales: prise d'essai 4.14 mg, vitesse de chauffage  $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$ , base temps  $0.5 \text{ min pouce}^{-1}$ . Ligne de base avant - · - · - et après correction - - - -

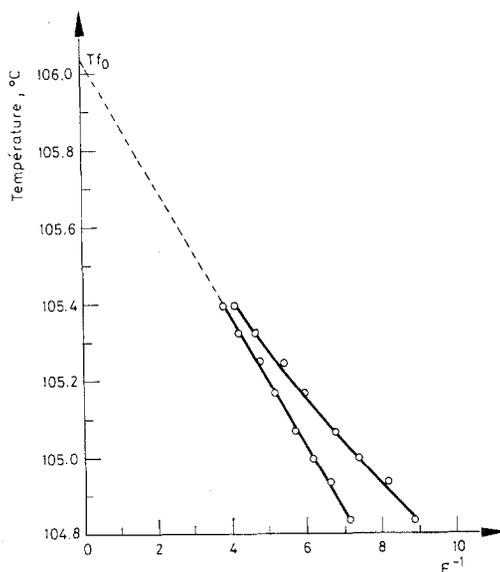


Fig. 2. Courbes de l'inverse de la fraction de substances fondue en fonction de sa température de fusion en  $^{\circ}\text{C}$  avant et après linéarisation

Connaissant la pente de la droite 0.140, l'enthalpie de fusion calculée 6715 cal. mole<sup>-1</sup> et la température de fusion 107° soit 380 K, la fraction molaire d'impureté donnée par la relation (1), prend la valeur :

$$x_2 = 0.0033 \text{ soit en pourcentage } 0.33.$$

Le taux de pureté en pour cent est égal à 99.67.

Les déterminations effectuées sur cinq prises d'essai du même échantillon ont donné les résultats rapportés dans le tableau 3. La valeur moyenne du taux de pureté pour cent ainsi déterminée est égale à 99.77, l'écart type sur la moyenne étant de 0.35. Le seuil de probabilité étant choisi à 0.05 près et le degré de liberté égal à 4, les tables de Student Fischer donnent pour *t* la valeur 2.776.

$$99.77 \pm 0.10\% .$$

Dans l'évaluation de l'enthalpie de fusion de l'aminophénazone (I) il a été tenu compte de la linéarisation.

Les résultats obtenus regroupés dans le tableau 4 permettent de calculer la valeur moyenne de l'enthalpie de fusion 6590 cal. mole<sup>-1</sup>, l'écart type sur la moyenne et l'intervalle de confiance (*P* = 0.05)

$$6\,590 \pm 176 \text{ cal mole}^{-1}$$

Tableau 3

Taux de pureté % de l'échantillon commercial d'aminophénazone(I) déterminés par analyse calorimétrique différentielle

$x_i$	$ x_i - \bar{x} $	$(x_i - \bar{x})^2$
99.87	$10 \cdot 10^{-2}$	$100 \cdot 10^{-4}$
99.67	$10 \cdot 10^{-2}$	$100 \cdot 10^{-4}$
99.73	$4 \cdot 10^{-2}$	$16 \cdot 10^{-4}$
99.82	$5 \cdot 10^{-2}$	$25 \cdot 10^{-4}$
99.75	$2 \cdot 10^{-2}$	$4 \cdot 10^{-4}$
498.84		$245 \cdot 10^{-4}$

Résultat moyen : 99.77%  
 Ecart type sur la moyenne : 0.35  
 Intervalle de confiance :  $\pm 0.10\%$   
 $99.77 \pm 0.10\%$

## 2) Aminophénazone (I) en présence de phénazone

L'absence de solution solide ayant été précédemment vérifiée [16] nous avons comparé la sensibilité des méthodes utilisées.

La présence de 2.46% de phénazone (0.03 en fraction molaire) est également mise en évidence quelle que soit la méthode.



Tableau 4

Valeurs de l'enthalpie de fusion de l'aminophénazone (I) résultat moyen et intervalle de confiance

$x_i$	$ x_i - \bar{x} $	$(x_i - \bar{x})^2$
6 580	10	100
6.715	125	15 625
6.740	150	22 500
6 400	190	36 100
6 515	75	5 625
32 950		79 950

Résultat moyen:  $6590 \text{ cal.mole}^{-1}$

Ecart type sur la moyenne: 63

Intervalle de confiance  $\pm 176 \text{ cal.mole}^{-1}$

$6590 \pm 176 \text{ cal.mole}^{-1}$

La grande sensibilité de l'analyse calorimétrique différentielle se trouve confirmée [11].

Nous avons préparé divers mélanges renfermant de 0.3 à 1% de phénazone en vue de connaître les possibilités d'application de ces méthodes à la recherche de cette impureté.

Le taux de pureté est visualisé par l'allure des courbes d'analyse calorimétrique obtenues dans les mêmes conditions opératoires avec des prises d'essai de 3.50 mg (Fig 4); l'abaissement de la température de fusion est mis en évidence.

Nous donnons les résultats relatifs à des échantillons d'aminophénazone (I) renfermant de 0.30 à 1% de phénazone (tableau 5).

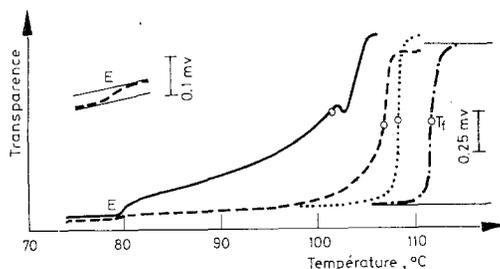


Fig. 5. Cinétique de fusion, en fonction de la transparence, d'échantillons d'aminophénazone (I) de taux de pureté différents, l'impureté ajoutée étant la phénazone

Taux de pureté 99.80% . . . . ., 97.30 —

de l'aminophénazone 98.80% — — eutectique perceptible avec la sensibilité maximum

Phénazone à 99.80% — · — · —

Conditions opératoires: vitesse de déroulement du papier  $1 \text{ cm min}^{-1}$ , vitesse de chauffage  $1^\circ \text{ min}^{-1}$

Les valeurs trouvées expérimentalement sont en accord avec la teneur en phénazone ajoutée, compte tenu du taux de pureté déterminé pour le produit commercial 99.77%.

Tableau 5

Taux de pureté % d'échantillons d'aminophénazone (I) après addition d'impureté, phénazone ou amino-4 phénazone, par analyse calorimétrique différentielle

	Teneur % en impureté ajouté	Taux de pureté, % de l'aminophénazone (I)
Phénazone	0.30	99.45 ± 0.18
	0.50	99.30 ± 0.22
	1.00	98.90 ± 0.18
Amino-4 phénazone	0.30	99.44 ± 0.18
	0.50	99.26 ± 0.22
	1.00	98.80 ± 0.21

L'intérêt de la détermination de la pureté par analyse calorimétrique différentielle est mis en évidence pour évaluer la teneur en phénazone de l'aminophénazone (I) pour les concentrations envisagées. Nous avons pu également vérifier l'abaissement de l'enthalpie de fusion en relation avec l'augmentation du taux d'impureté.

L'examen des courbes de fusion fournies par l'appareil Mettler permet de noter les différences dans le tracé des courbes et dans les températures de début et de fin de fusion en fonction de la teneur en phénazone (Fig 5 et tableau 6).

Tableau 6

Températures de fusion d'échantillons d'aminophénazone (I) de taux de pureté différents, par mesure de la transparence

Impuretés ajoutées	Taux de pureté, % de l'aminophénazone (I)	Températures de fusion en °C
—	99.77	106.60
Phénazone	98.80	105.00
	97.30	103.00
	99.44	106.40
Amino-4 phénazone	99.26	106.20
	98.80	104.40

De ces deux méthodes seule l'analyse calorimétrique différentielle offre la possibilité d'évaluer quantitativement le taux de pureté.

### 3) Aminophénazone (I) en présence d' amino-4 phénazone

La présence de fusion eutectique pour des mélanges renfermant de faibles quantités d' amino-4 phénazone permet d'envisager l'application des deux méthodes thermoanalytiques considérées.

Nous avons préparé des échantillons contenant de 0.3 à 1 % d' amino-4 phénazone.

Les valeurs moyennes ont été calculées à partir de cinq déterminations effectuées sur des prises d'essai de l'ordre de 2 mg de chacun des mélanges dans les conditions opératoires habituelles d'évaluation de la pureté par analyse calorimétrique.

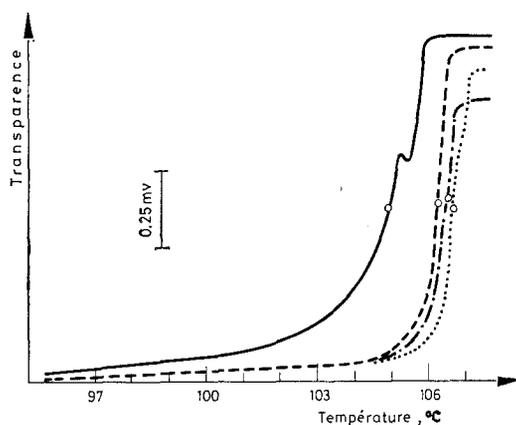


Fig. 6. Cinétique de fusion en fonction de la transparence d'échantillons d'aminophénazone (I), de taux de pureté différents, l'impureté ajoutée étant l' amino-4 phénazone  
 99.80% . . . . . 99.50% - - - - 99.30% - - - - 97.30% ———  
 Conditions opératoires: vitesse de déroulement du papier 1 cm min<sup>-1</sup>, vitesse de chauffage 1° min<sup>-1</sup>

Les résultats expérimentaux (tableau 5) rendent compte de la quantité d' amino-4 phénazone ajoutée étant donné le taux de pureté de l'aminophénazone (I) commerciale: 99.77%.

Comme dans le cas de la phénazone l'allure des courbes de fusion est modifiée par la teneur en amino-4 phénazone.

A l'aide de l'appareil Mettler nous avons noté des différences dans le tracé des courbes et dans les températures de début et de fin de fusion (Fig 6).

Les températures de fusion des différents échantillons sont rapportées dans le tableau 6.

La cinétique de fusion en fonction de la transparence apporte des indications intéressantes sur la pureté de l'aminophénazone en présence d' amino-4 phénazone.

La variation de la température de fusion de l'aminophénazone (I) en fonction

de son taux de pureté (tableau 6) est pratiquement linéaire dans le cas où l'impureté est constituée par la phénazone ou l'aminophénazone.

Compte tenu de la fiabilité de la méthode pour la détermination des températures de fusion une évaluation de la pureté peut être envisagée.

### Conclusion

Connaissant le comportement thermique des diverses substances et le diagramme de phase composé principal — impureté, les méthodes basées sur la présence d'une fusion eutectique peuvent être appliquées à l'étude de la pureté de l'aminophénazone (I).

Les taux de pureté déterminés par analyse calorimétrique différentielle pour différents échantillons d'aminophénazone (I) sont en accord avec le pourcentage d'impureté ajouté, phénazone ou amino-4 phénazone.

L'examen visuel des courbes de fusion d'aminophénazone (I) dont la pureté en pour cent se situe entre 99.20 et 99.80 permet une estimation très rapide du degré de pureté.

Les tracés des courbes d'enregistrement de la fusion en fonction de la transparence sont modifiés par la présence d'impuretés; la température de fusion évaluée avec précision rend compte de la pureté de l'échantillon.

L'intérêt de l'analyse calorimétrique différentielle et de la mesure de la transparence, méthodes complémentaires, a été confirmé au cours de ce travail.

### Bibliographie

1. P. CLECHET et H. TACHOIRE, L'actualité Chimique, 1974 N° 7 p. 14 et N° 8, p. 21.
2. C. PLATO et A. R. GLASGOW, Anal. Chem., 42 (1969) 330.
3. R. REUBKE et J. A. MOLLICA, J. Pharm. Sci., 56 (1967) 822.
4. E. F. JOY, J. D. BONN et A. J. BARNARD, Thermochim. Acta, 2 (1971) 57.
5. N. J. ANGELIS et G. J. PAPARIELLO, J. Pharm. Sci., 57 (1968) 1868.
6. L. T. GRADY, S. E. HAYS, R. H. KING, H. R. KLEIN, W. G. MADER, D. K. WYATT et R. O. ZIMMERER, J. Pharm. Sci., 62 (1973) 3, 456.
7. E. E. MARTI, Thermochim. Acta, 5 (1972) 173.
8. J. MASSE, R. MALAVIOLLE, A. CHAUVET, H. MASSIP et F. SABON, Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 34 (1974) 2, 151.
9. J. MASSE, A. CHAUVET, R. MALAVIOLLE et F. SABON, Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 36 (1976) 2, 161.
10. M. HARMELIN, Groupe de Thermodynamique Expérimentale Réunion de Clermont-Ferrand, 16 Octobre 1970.
11. E. E. MARTI, Thermochim. Acta, 15 (1976) 125.
12. R. A. BAXTER, Thermal Analysis, vol 1, 1969, p. 65, Academic Press.
13. P. VERGNON et B. DREVON, Bull. Trav. Soc. Pharm., Lyon, 12 (1968) 3, 83.
14. P. VERGNON et B. DREVON, Lyon Pharmaceutique, 25 (1974) 5, 541.
15. M. A. ROCHANDEL, Thèse Pharmacie Lyon, 1969, N° 562.
16. J. MASSE et A. CHAUVET, J. Thermal Analysis, 1<sup>ère</sup> partie (à paraître), 1978.
17. G. L. DRISCOLL, I. N. DULING et F. MAGNOTTA, Analytical Chemistry, R. S. Porter et J. F. Johnson Ed. Plenum Press, 1968, 271.

RÉSUMÉ — Les auteurs ont déterminé le taux de pureté de différents échantillons d'aminophénazone (I) dont certains renferment de très faibles quantités de phénazone et d' amino-4 phénazone. L'intérêt de l'analyse calorimétrique différentielle et de la mesure de la transparence résultant du changement de phase solide-liquide au cours de la fusion a été souligné.

ZUSAMMENFASSUNG — Die Autoren bestimmten den Reinheitsgrad verschiedener Aminophenazonproben, welche sehr geringe Mengen an Phenazon und Amino-4-Phenazon enthielten. Die Vorteile der Differential-Abtastkalorimetrie und der Messung der bei dem Übergang vom festen in den flüssigen Zustand auftretenden Transparenz im Laufe des Schmelzvorganges werden betont.

Резюме — Авторы определили степень чистоты различных образцов аминофеназона, содержащих очень малые количества феназона и 4-аминофеназона. Показано преимущество дифференциальной сканирующей калориметрии и регистрируемой прозрачности при переходе из твердого состояния в жидкое во время плавления.