

ETUDE DES MELANGES BINAIRES KHELLINE-CAFEINE ET KHELLINE-SULFAPYRIDINE

J. MASSE, R. MALAVIOLLE et A. CHAUVET

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

(Reçu le 7 avril 1978; sous forme révisée le 20 juin 1978)

After studying the thermal behaviours of the drugs, the authors established the state diagrams of the binary systems khellin(I) — caffeine(I) and khellin(I) — sulfapyridine(I) by thermomicroscopy, differential scanning calorimetry and differential thermal analysis.

Eutectic, peritectic and molecular compound khellin(I)—caffeine(I) compositions were determined for a physico-chemical study, particularly of solubility, in relation with bioavailability.

La thermomicroscopie [1, 2], l'analyse thermique différentielle [3] et l'analyse calorimétrique différentielle [4] constituent, à l'heure actuelle, les principales méthodes thermiques d'étude des mélanges médicamenteux.

La khelline, composé très peu soluble dans l'eau voit sa solubilité modifiée par la présence de diverses substances, le benzoate et le salicylate de sodium [5], le paraaminobenzoate de sodium, la caféine et la dihydroxyprophylthéophylline [6] et l'urée [7].

Les propriétés physiques des mélanges eutectiques, des composés définis, en particulier stabilité thermique et solubilité différent de celles des constituants.

Ainsi la solubilité dans l'eau du mélange eutectique renfermant 10% de khelline et 90% d'urée est plus grande que celle de la khelline mais celle du composé défini 1–1 est plus faible [7].

Nous avons étudié le binaire khelline (I)—caféine (I) afin de connaître la composition des différentes phases et d'en déterminer ultérieurement la solubilité.

Par ailleurs la khelline potentialise l'action thérapeutique de nombreux médicaments parmi lesquels les hypnotiques, les antihistaminiques, les anesthésiques. Nous avons abordé l'étude de binaires de la khelline avec ces composés et avec des sulfamides [8, 9]. Poursuivant ce travail nous rapportons présentement les résultats relatifs au système khelline (I)—sulfapyridine (I).

L'importance des interactions médicamenteuses à l'état solide et l'intérêt des méthodes utilisées ont été indiqués dans une note précédente [10].

Partie expérimentale

Appareils

L'analyseur thermique Du Pont de Nemours 990 est utilisé avec les modules pour analyse calorimétrique différentielle (ACD) et analyse thermique différentielle (ATD) décrits antérieurement [10].

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 FP 5.

Conditions opératoires

En analyse calorimétrique différentielle des prises d'essai de l'ordre de 0.5 mg pour les principes actifs et de 1 mg pour les mélanges sont pesées dans les capsules.

Le choix des capsules ordinaires serties a été généralement retenu; cependant, dans le cas des mélanges renfermant de 0.7 à 0.97 mole de caféine, les températures de fin de fusion sont déterminées plus aisément en utilisant des capsules hermétiques, la caféine se sublimant au cours du chauffage.

La vitesse de chauffage est programmée à $20^{\circ} \text{ min}^{-1}$, avec une sensibilité de $0.2 \text{ mcal pouce}^{-1}$.

Les enthalpies de fusion sont mesurées dans les conditions suivantes: prise d'essai de 2 à 5 mg, sensibilité 0.1 ou $0.2 \text{ mcal} \cdot \text{pouce}^{-1}$, vitesse de chauffage $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$, base de temps $0.5 \text{ min} \cdot \text{pouce}^{-1}$, 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 plus de précision que l'analyse calorimétrique différentielle. La vitesse de chauffage est de $20^{\circ} \text{ min}^{-1}$ et la sensibilité de $0.2 \text{ mcal} \cdot \text{pouce}^{-1}$.

En thermomicroscopie les méthodes de contact et de microthermoanalyse [1, 2] et [11] 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 étudié préalablement le comportement thermique de chacune des substances médicamenteuses.

En ce qui concerne la khelline* l'existence de formes polymorphes ne semble pas

* La khelline, 4,9-diméthyl-7 méthyl-5 H furo-1 benzopyrane-5 one, $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$, de poids moléculaire 260.2, commercialisée par la Coopération Pharmaceutique de Melun, est inscrite à la Pharmacopée Française VIII Ed.

avoir été signalée. Cependant cette substance soumise à des cycles chauffage-refroidissement lent et rapide fournit des courbes d'analyse calorimétrique différentes (Fig. 1).

Au cours du premier traitement thermique, l'échantillon commercial fond à 153.5° (Fig. 1a).

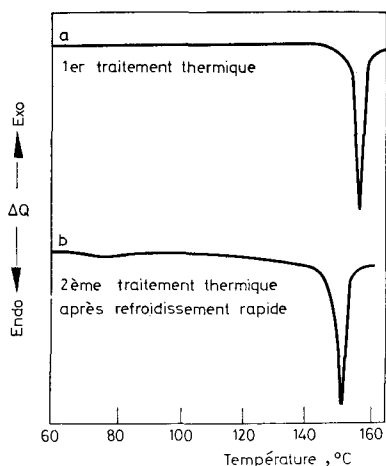


Fig. 1. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle de la khelline. Conditions expérimentales: prise d'essai 0.41 mg, vitesse de chauffage 20° min⁻¹, sensibilité 0.4 mcal pouce⁻¹; a) 1er traitement thermique; b) 2ème traitement thermique après refroidissement rapide

Lors d'un deuxième traitement thermique précédé d'un refroidissement rapide, l'accident endothermique correspondant à la fusion se situe à 150.0° (Fig. 1b).

L'existence de deux formes polymorphes dont les températures de fusion respectives sont 153.5° (forme I) et 150.0° (forme II) ainsi que leur évolution ont été observées par thermomicroscopie. Les conditions de recristallisation de la forme I utilisée pour l'établissement des diagrammes ont été déterminées.

La caféine* déshydratée par chauffage à 110° soumise à l'analyse calorimétrique différentielle présente deux accidents endothermiques, l'un à 237.0° (fusion), l'autre vers 160.0°; ce dernier, éliminé par chauffage à 180.0°, a été identifié par thermomicroscopie comme une transformation cristalline [12].

La caféine déshydratée a été solubilisée dans un solvant anhydre à fonction alcool à l'ébullition; après refroidissement le produit cristallisé obtenu est filtré, séché à l'étuve à 70–80° et placé sous vide phosphorique. Si un accident endothermique autre que la fusion se manifeste le produit est alors porté à une température telle que cet accident disparaisse.

* La caféine monohydratée, C₈H₁₀O₂N₄, H₂O, de poids moléculaire 212.2 nous a été fournie par la Coopération Pharmaceutique de Melun. Elle figure à la Pharmacopée Française.

L'accident thermique précédant la fusion étant éliminé, la caféine présente alors un spectre de diffraction X différent de ceux de la caféine anhydre et hydratée.

Les principales distances réticulaires de chacune de ces formes ont été calculées à partir des angles de diffraction (raie K_{α} du cuivre = 1.54051).

La forme I est stable à haute température.

La sulfapyridine* présente de nombreuses modifications cristallines [2, 13, 12] dont certaines sont observées après recristallisation de la substance fondue.

Ayant soumis l'échantillon commercial à des cycles chauffage – refroidissement lent et rapide nous avons obtenu les courbes d'analyses calorimétrique et thermique différentielle (Fig. 2 et 3). En ce qui concerne les courbes de recristallisation, leurs domaines sont compris soit entre 120 et 105° conduisant lors d'un traitement thermique ultérieur au pic de fusion de la forme II, soit entre 128 et 122° (ATD) par refroidissement lent; dans ces conditions au cours d'un deuxième traitement

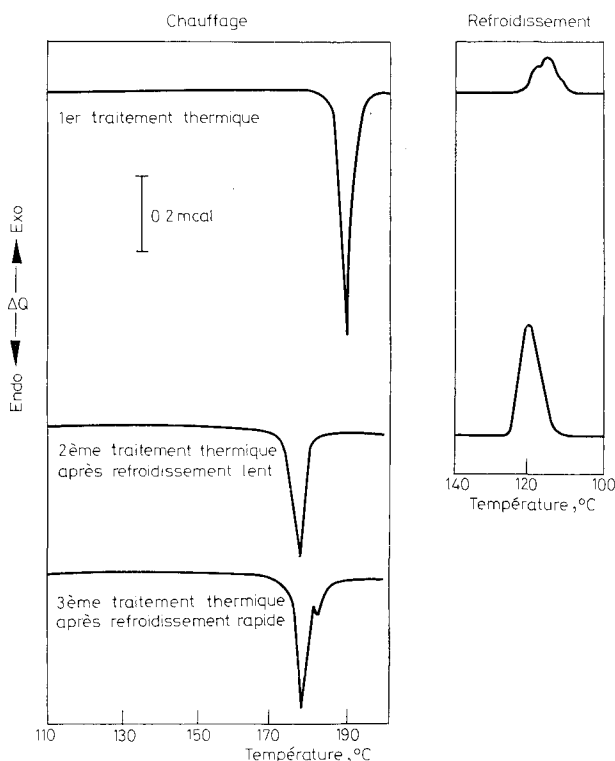


Fig. 2. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle de la sulfapyridine. Conditions expérimentales: prise d'essai 0.40 mg, vitesse de chauffage $20^{\circ} \text{ min}^{-1}$; 1er traitement thermique: vitesse de refroidissement lente $3^{\circ} \text{ min}^{-1}$; 2ème traitement thermique: refroidissement par trempe dans l'azote liquide

* L'échantillon commercial a été fourni par la Coopération Pharmaceutique de Melun; ce composé figure à la Pharmacopée Française.

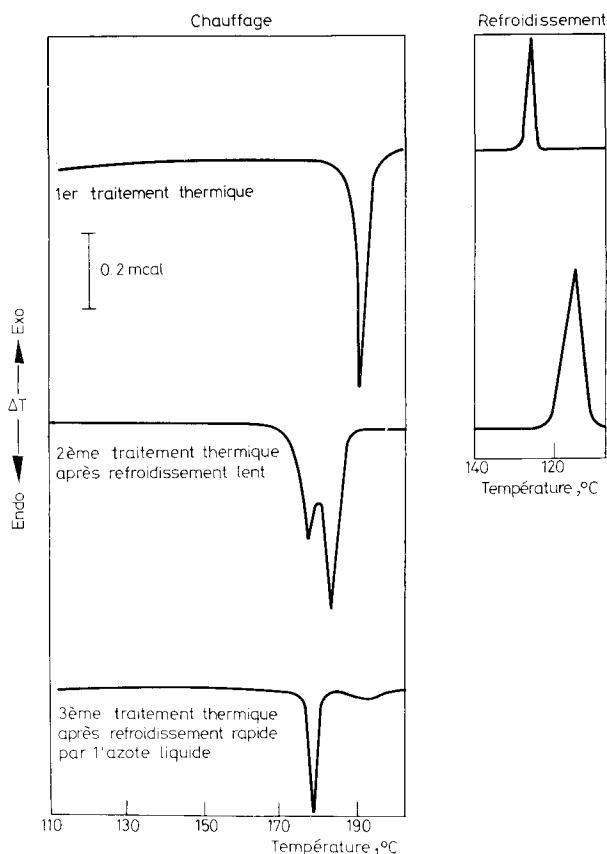


Fig. 3. Courbe d'analyse thermique différentielle de la sulfapyridine. Conditions expérimentales: prises d'essai de l'ordre de 15 mg, vitesse de chauffage $20^{\circ} \text{ min}^{-1}$; 1er traitement thermique: vitesse de refroidissement lente, $3^{\circ} \text{ min}^{-1}$; 2ème traitement thermique: refroidissement par trempe dans l'azote liquide

thermique apparaissent les pics de la forme III et de la forme II ainsi mise en évidence (Fig. 3).

Les résultats donnés par ces deux méthodes pourraient s'expliquer par les conditions opératoires différentes inhérentes à chacune d'elles, capsules, tubes capillaires, poids de l'échantillon.

La sulfapyridine présente lors de l'examen thermomicroscopique une solidification vitreuse. La forme III recristallise par chauffage au voisinage de 90° et fond à 177.0° . En abaissant la température lentement à la vitesse de $3^{\circ} \text{ min}^{-1}$ apparaissent alors de petits prismes dont la température de fusion est de 180.0° .

La forme I peut être obtenue après fusion et refroidissement à la vitesse de $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$ sous forme de prismes très allongés cristallisant au voisinage de 180.0° et fondant à 191.6° .

Obtention des échantillons

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

Khelline (I) – caféine (I)

Par la méthode de contact la fusion d'un seul eutectique est observée à 146.0° et celle du péritectique à 164.5° .

Le composé défini se forme au contact de la substance de point de fusion le plus élevé, la caféine.



Cliché 1. Par la méthode de contact recristallisation de quatre phases, caféine(I), péritectique, eutectique et khelline(I)



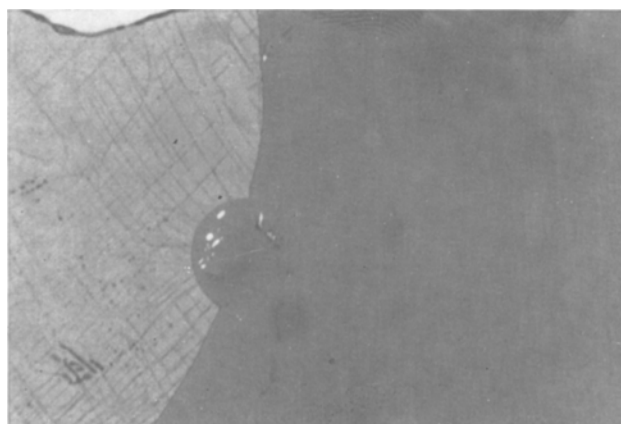
Cliché 2. Au cours du chauffage fusion de l'eutectique et apparition d'un couloir entre les deux constituants cristallisés observés dans le même champ du microscope que précédemment

Les résultats obtenus par analyse thermique différentielle (ATD), analyse calorimétrique différentielle (ACD) et thermomicroscopie (TM) sont consignés dans le tableau 1. La température est exprimée en degrés Celsius, la composition des mélanges en fraction molaire.

Tableau 1

Résultats de l'étude du système khelline (I)–caféine (I) par analyse calorimétrique différentielle (ACD), analyse thermique différentielle (ATD) et thermomicroscopie (TM)

Caféine (I)	Palier d'eutexie, $T, ^\circ\text{C}$			Palier de péritexie, $T, ^\circ\text{C}$			Fin de fusion, $T, ^\circ\text{C}$			Khel- line (I)
	ACD	ATD	TM	ACD	ATD	TM	ACD	ATD	TM	
0.00							154.0	153.5	153.5	1.00
0.03	146.0	145.5					152.0	151.5		0.97
0.05	146.0	145.5	146.0				149.0	149.0	149.5	0.95
0.10	146.0	146.0	146.0				—	—	148.0	0.90
0.13	146.0	146.0	146.0				—	—	—	0.87
0.15	146.0	145.5	146.0				—	—	147.0	0.85
0.20	146.0	145.5	146.0				—	—	151.0	0.80
0.25	146.0	145.5	146.0				156.0	155.5	155.0	0.75
0.30	146.0	145.0	146.0				159.0	158.5	159.0	0.70
0.40	146.0	145.0	146.0				161.0	160.5	161.0	0.60
0.45	146.0	145.0	146.0				162.0	162.0	162.0	0.55
0.48	146.0	145.0	146.0	164.5	164.0	164.5	—	—	—	0.52
0.50	146.0	145.0	146.0	164.5	164.0	164.5			167.0	0.50
0.55				164.5	164.0	164.5	177.0	176.0	177.0	0.45
0.60				164.0	163.5		185.0	184.0		0.40
0.70				164.0	163.5		204.0	203.5		0.30
0.80				164.0	163.5		219.0	219.0		0.20
0.90				164.5	163.5		227.0	226.0		0.10
0.97				164.5	163.5		233.0	233.0		0.03
1.00							237.0	237.0	237.0	0.00



Cliché 3. Poursuivant la montée en température, fusion du péritectique, phase cristalline apparue au contact de la substance de point de fusion le plus élevé, la caféine

La thermomicroscopie permet de connaître en particulier les températures de fin de fusion proches de celle du palier d'eutexie pour des mélanges dont la teneur en khelline est comprise entre 0.95 et 0.85 mole.

Les résultats expérimentaux (tableau 2) relatifs aux enthalpies de fusion périectique d'échantillons dont la teneur en caféine se situe entre 0.50 et 0.70 mole permettent de connaître la composition du composé défini; la valeur maximale correspondant au mélange 0.50 le composé défini est équimoléculaire.

Tableau 2
Valeurs numériques caractérisant le composé défini 1-1
khelline (I)-caféine (I)

Teneur en caféine	0.48	0.50	0.60	0.70	0.80
Enthalpie de fusion, $\text{mcal} \cdot \text{mg}^{-1}$	22.10 ± 0.40	24.92 ± 0.44	20.32 ± 0.35	15.30 ± 0.24	10.80 ± 0.15

Les mélanges physiques renfermant de 0.03 à 0.50 mole de caféine présentent la fusion eutectique et ceux contenant 0.48 à 0.97 mole de caféine la fusion périectique; il est possible de conclure à l'absence de solution solide.

A l'aide des données précédentes le diagramme de phase peut être établi (Fig. 4).

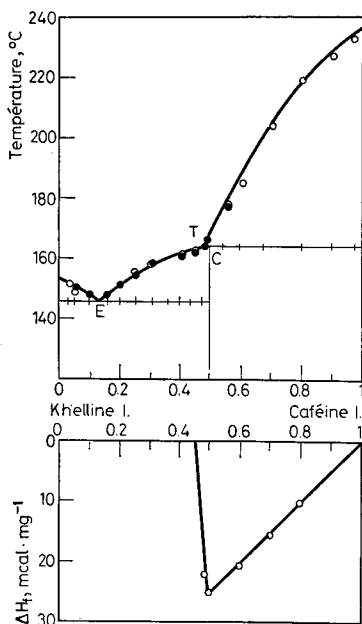


Fig. 4. Diagramme de phase khelline(I)-caféine(I) et triangle de Tammann (composition du composé défini. Analyse calorimétrique différentielle: ○ Thermomicroscopie: ●

Températures de fusion des composés en °C

	ACD	ATD	TM
Khelline (I)	154.0	153.5	153.5
Composé défini 1-1	164.5	164.0	164.5
Caféine(I)	237.0	237.0	237.0

Invariants stables

E: Khelline (I) + composé défini \rightleftharpoons liquide eutectique *E*

$$x_E = 0.87 \text{ mole de khelline (I) et } 0.13 \text{ mole de caféine (I)}$$

$$F_E = 146.0 \pm 0.5^\circ$$

T: Composé défini + caféine (I) \rightleftharpoons liquide péritectique

$$x_T = 0.52 \text{ mole de khelline (I) et } 0.48 \text{ mole de caféine (I)}$$

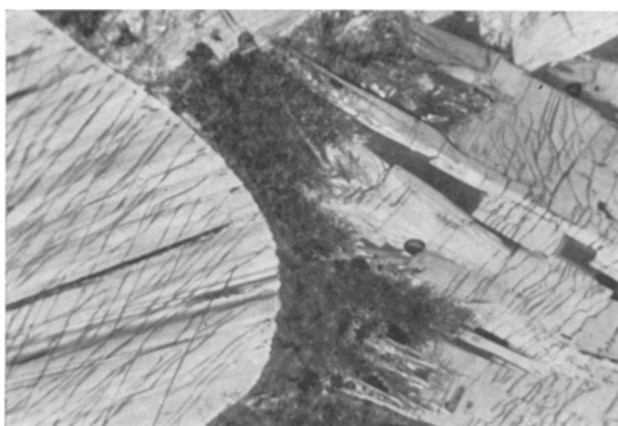
$$F_T = 164.5 \pm 0.5^\circ$$

Khelline (I) – Sulfapyridine (I)

La présence d'un seul eutectique est observée par la méthode de contact; sa fusion intervient à 138.5° .

Les résultats obtenus par analyse calorimétrique différentielle (ACD), analyse thermique différentielle (ATD) et thermomicroscopie (TM) sont rapportés dans le tableau 3; la température est exprimée en degrés Celsius et la composition des mélanges en fraction molaire.

La thermomicroscopie permet en particulier de préciser les températures de fin de fusion de mélanges dont la composition est proche de celle du point d'eutexie.

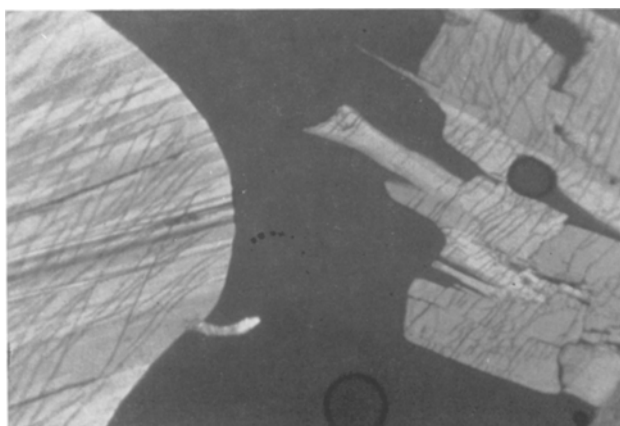


Cliché 4. Par la méthode de contact recristallisation de trois phases, sulfapyridine(I), eutectique, khelline(I)

Tableau 3

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

Khelline (I)	Palier d'eutexie, T, °C			Fin de fusion, T, °C			Sulfapyridine(I)
	ACD	ATD	TM	ACD	ATD	TM	
0.00				192.0	191.0	191.0	1.00
0.03	139.0	138.5	138.5	190.0	189.0	189.0	0.97
0.10	139.0	138.5		186.5	186.0		0.90
0.20	139.0	138.5		183.0	182.5		0.80
0.30	139.0	138.5		176.0	175.0		0.70
0.40	139.0	138.0		169.0	168.5		0.60
0.45	140.0	138.5		165.0	164.0		0.55
0.50	139.0	138.5		160.0	159.0		0.50
0.55	140.0	138.5		156.0	155.0		0.45
0.60	139.0	138.0	138.5	150.0	149.0	149.0	0.40
0.65	139.0	138.0	138.5	146.5	145.5	145.0	0.35
0.68	139.0	138.0	138.5	—	—	—	0.32
0.70	139.0	138.0	138.5	—	—	140.5	0.30
0.75	139.0	138.0	138.5	—	—	143.0	0.25
0.80	139.0	138.0		145.5	145.0		0.20
0.85	139.0	138.0		146.5	146.0		0.15
0.90	139.0	138.0		149.0	148.5		0.10
0.95	139.0	138.0		151.0	150.5		0.05
0.97	139.5	138.5		152.5	152.0		0.03
1.00				154.0	153.5	153.5	0.00



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

Les résultats expérimentaux (tableau 4) relatifs aux enthalpies de fusion eutectique des échantillons dont la teneur en khelline (I) est de 0.30; 0.40 et 0.45 d'une part, de 0.85; 0.90 et 0.95 d'autre part permettent de tracer le triangle de Tammann.

Tableau 4
Valeurs numériques caractérisant l'eutectique
khelline (I)—sulfapyridine (I)

Teneur en khelline(I)	0.30	0.40	0.45	0.85	0.90	0.95
Enthalpie, $\text{mcal} \cdot \text{mg}^{-1}$	11.39 ± 0.19	16.00 ± 0.40	17.15 ± 0.35	12.50 ± 0.15	8.30 ± 0.20	4.50 ± 0.20

Les mélanges physiques renfermant de 0.03 à 0.97 en khelline (I) présentent la fusion eutectique: il est possible de conclure à l'absence de solution solide.

Le diagramme température composition (Fig. 5) peut être tracé à l'aide des données consignées dans les tableaux 3 et 4.

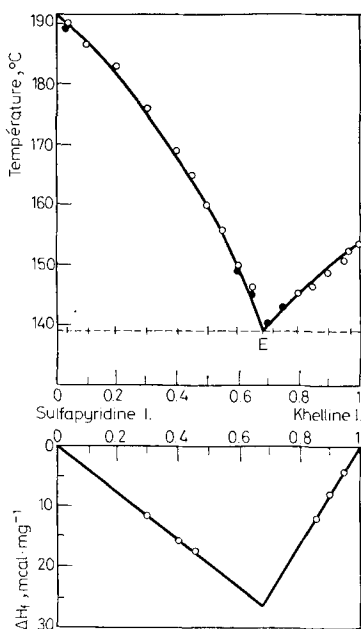


Fig. 5. Diagramme de phase khelline(I)—sulfapyridine(I) et triangle de Tammann (composition de l'eutectique). Analyse calorimétrique différentielle: ○. Thermomicroscopie: ●

Températures de fusion des composés en °C

	ACD	ATD	TM
Khelline(I)	154.0	153.5	153.5
Sulfapyridine(I)	192.0	191.0	191.6

Invariant stable

Eutectique *E*: khelline (I) + sulfapyridine (I) \rightleftharpoons liquide eutectique *E*

$x_E = 0.68$ mole de khelline (I) et 0.32 de sulfapyridine (I)

$F_E = 138.5 \pm 0.5^\circ$

La thermomicroscopie, l'analyse thermique et calorimétrique différentielles nous ont permis, par leur complémentarité, d'établir les diagrammes de phase khelline (I)–caféine (I) et khelline (I)–sulfapyridine (I).

Le binaire khelline (I)–caféine (I) présente un palier d'eutexie et de péritexie; l'existence d'un composé défini 1–1 a été décelée par thermomicroscopie et analyse thermique et calorimétrique différentielles.

Ce composé moléculaire cristallise sous un aspect différent de celui des constituants initiaux; il présente une fusion péritectique.

En ce qui concerne le système khelline (I)–sulfapyridine (I) un seul palier d'eutexie est observé.

Ce travail a été réalisé en vue d'une étude ultérieure de solubilité des différentes phases mises en évidence.

Bibliographie

1. L. KOFLER et A. KOFLER, Thermomikromethoden, Wagner, Innsbruck, 1954.
2. M. KUHNERT-BRANDSTATTER, Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals, Pergamon Press, 1971.
3. J. K. GUILLORY, S. C. HANG et J. L. LACH, J. Pharm. Sci., 58 (1969) 301.
4. K. SEKIGUCHI, I. IMURO, I. HORIKOSHI, T. TSUKADA, T. OKAMOTO et I. YOTSUYANAGI, Chem. Pharm. Bull., Tokyo 17 (1969) 191.
5. A. M. SALEH, H. A. M. EL-SHIBINI et M. M. MOTAWI, Pharmazie, 24 (1969) 753.
6. H. A. M. EL-SHIBINI, S. ABD-ELFATTAH et M. M. MOTAWI, Pharmazie, 27 (1972) 570.
7. N. S. DAABIS, S. ABD-ELFATTAH et H. M. EL-BANNA, Pharmazie, 29 (1974) 400.
8. J. MASSE, R. MALAVIOLLE, A. CHAUVET et F. SABON, Trav. Soc. Pharm., Montpellier 36 (1976) 169.
9. J. MASSE, R. MALAVIOLLE et A. CHAUVET, Ann. Pharm. Fr. 34 (1976) 407.
10. J. MASSE et A. CHAUVET, J. Thermal Anal., 14 (1978) 299.
11. W. MAC CRONE, Fusion Methods in Chemical Microscopy, Interscience New York, 1957.
12. J. MASSE et F. SABON, Bull. Soc. Pharm. Ouest, 16 (1974) 329.
13. S. S. YANG et J. K. GUILLORY, J. Pharm. Sci. 61 (1972) 26.

RÉSUMÉ — Après avoir étudié le comportement thermique des principes actifs les auteurs ont établi les diagrammes de phase des mélanges binaires khelline(I)—caféine(I) et khelline(I)—sulfapyridine(I) par thermomicroscopie, analyse thermique et calorimétrie différentielles. Les compositions des eutectiques, du péritectique et du composé défini khelline(I)—caféine(I) ont été déterminées en vue d'une étude physico-chimique, plus particulièrement de solubilité en relation avec la biodisponibilité.

ZUSAMMENFASSUNG — Nach der Untersuchung des thermischen Verhaltens von Wirkstoffen (Drogen) bestimmten die Autoren die Phasendiagramme der Binärsysteme Khellin(I)—Koffein(I) und Khellin(I)—Sulfapyridin(I) durch Thermomikroskopie, Thermoanalyse und Differentialkalorimetrie. Die Zusammensetzung der Eutektika, des Peritektikums und der Molekularverbindung Khellin(I)—Koffein(I) wurden zu physikalisch-chemischen Untersuchungen, insbesondere der Löslichkeit im Zusammenhang mit der Biodisponibilität, bestimmt.

Резюме — При изучении термического поведения наркотиков с помощью термомикроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии и дифференциального термического анализа, авторы определили диаграммы состояния бинарных систем хеллин(I) — кофеин(I) и хеллин(I) — сульфазидин(I). Состав эвтектик, перитектики и молекулярного соединения хеллин — кофеин определен с целью дальнейшего физико-химического исследования и в особенности растворимости их, в связи с биообезвреживанием.