

DU COMPORTEMENT THERMIQUE DE LA KHELLINE

J. MASSE, R. MALAVIOLLE et A. CHAUVET

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

(Reçu le 2 Mai 1978; sous forme révisée le 20 Juin 1978)

The thermal behaviour of khellin has been studied by thermomicroscopy, differential scanning calorimetry, differential thermal analysis and measurement of transparency. The polymorphism of this drug has been established; the commercial form (I) melting at 153.3° and the form (II) melting at 150.3° have been identified, and their enthalpies ($7725 \pm 166 \text{ cal} \cdot \text{mole}^{-1}$, $6668 \pm 230 \text{ cal} \cdot \text{mole}^{-1}$) and entropies (18.17 ± 0.41 , 15.76 ± 0.54) of fusion evaluated, while the degree of purity of form (I) has been determined.

Les substances médicamenteuses cristallines présentent un comportement thermique spécifique se traduisant par des changements de phase, fusion, parfois recristallisation, transformation à des températures caractéristiques. Si le composé est soumis à des cycles thermiques, chauffage – refroidissement, la recristallisation de la substance fondue, peut, selon les conditions de retour à la température du laboratoire, conduire à des formes cristallines de stabilité thermique différente. La forme cristalline d'un principe actif est identifiée par son comportement thermique; le polymorphisme décelé constitue, outre un critère d'identification, une orientation de recherche en vue de l'obtention de la forme cristalline dont l'activité thérapeutique est la plus grande.

L'influence de la forme cristalline d'un principe actif sur la solubilité et la biodisponibilité a été rapportée par Shefter et Higuchi [1], Haleblan et Mac Crone [2].

La connaissance du comportement thermique d'un composé est indispensable avant d'aborder la détermination de la pureté par analyse calorimétrique différentielle [3]. Cette méthode repose sur l'abaissement de la température de fusion par la présence d'impureté selon l'équation de van't 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 de substance fondue

ΔH_f = enthalpie de fusion en $\text{cal} \cdot \text{mole}^{-1}$

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

Les méthodes mises en œuvre, analyse thermomicroscopique, analyse calorimétrique différentielle, analyse thermique différentielle, mesure de la transparence, différentes dans leur principe, permettent, par leur complémentarité, de connaître le comportement thermique d'un médicament chimique.

Le comportement thermique constitue réellement une identification dont l'intérêt a été indiqué par Vassallo et Harden [4]. Nous rappellerons nos travaux antérieurs relatifs à des substances psychothérapeutiques et analgésiques [5].

Dans la présente note nous rapportons les résultats concernant la khelline.

Partie expérimentale

Appareils

Nous avons utilisé:

– l'analyseur thermique différentiel Du Pont de Nemours avec le module pour analyse calorimétrique différentielle dont le principe a été indiqué par Baxter [6],

– l'appareil Mettler à détermination automatique de la température de fusion [7–9] composé du four FP 51, du programmeur FP 5 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 ou déterminée à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion,

– le microscope polarisant SM Pol Leitz, la platine chauffante Mettler FP 52 et le programmeur FP 5 permettant l'étude thermomicroscopique.

Conditions opératoires

L'examen thermomicroscopique s'effectue sur l'échantillon, avant et après fusion, les conditions de recristallisations sont précisées en fonction de la vitesse de refroidissement, 10, 3 et 1°min^{-1} .

La fusion eutectique réalisée avec une substance de référence peut être déterminée sur le mélange obtenu entre lame et lamelle avec de très faibles quantités de chacun des composés. Cependant étant donné l'existence de polymorphisme nous avons préféré utiliser le procédé de contact après fusion du principe actif et recristallisation de l'une ou l'autre des formes décelées dans les conditions que nous avons préalablement précisées; le principe de ce procédé a été décrit antérieurement [10, 11, 13].

En analyse calorimétrique différentielle les prises d'essai sont de l'ordre de 0.50 mg, la vitesse de chauffage de $20^{\circ}\text{min}^{-1}$, la sensibilité de $0.4 \text{ mcal.pouce}^{-1}$ pour l'étude du comportement thermique.

Pour la détermination de la pureté les conditions retenues sont les suivantes: prise d'essai de 2 à 4 mg, vitesse de chauffage 1°min^{-1} , base de temps 0.5 et sen-

sibilité $0.2 \text{ mcal.pouce}^{-1}$. Toutes les manipulations sont réalisées en capsules ordinaires serties.

Les courbes d'analyse thermique différentielle ont été obtenues avec une vitesse de chauffage de 20°min^{-1} , une sensibilité de $0.5 \text{ mcal.pouce}^{-1}$.

Les mesures de la température et de la cinétique de fusion par mesure de la transparence à l'aide de l'appareil Mettler sont effectuées en tube capillaire. Le tassement de la substance préalablement triturée au mortier d'agate se fait par trois chutes du tube à l'intérieur d'un cylindre de verre de 60 cm de long. Les températures de fusion sont lues par affichage direct (A) et déterminées à partir de la courbe de fusion (B) pour des vitesses de chauffage programmées de 1, 2 et 10°min^{-1} , le chauffage débutant à des températures inférieures de 5° ($T_0 = T_f - 5$) et ou de 10° ($T_0 = T_f - 10$) à celle de la khelline T_f .

Le domaine de fusion est uniquement évalué à partir des courbes de fusion.

Résultats

La khelline, $C_{14}H_{12}O_5$, diméthoxy-4,9 méthyl-7 5 H-furo[3,2-g] [1] benzopyranone-5, de poids moléculaire 260.2, figure à la Pharmacopée Française VIII Edition.

Elle se présente sous forme d'une poudre blanche microcristalline insoluble dans l'eau, dont la température de fusion comprise entre 153 et 154° ne doit pas être inférieure à 152° .

Identification

Examen thermomicroscopique

Au cours du chauffage programmé entre lame et lame le de quelques dixièmes de milligramme de khelline aucune transformation n'est observée; la fusion se produit à $153.0 \pm 0.1^\circ$ dans les conditions de chauffage suivantes: 3°min^{-1} de 143 à 150° et 1°min^{-1} au-delà.

La substance soumise à des cycles successifs de chauffage et de refroidissement lent et rapide recristallise et fond à des températures différentes.

Selon les conditions de recristallisation de la substance fondue il est possible d'observer des sphérulites ou des prismes allongés.

Au cours du refroidissement rapide à la température ambiante apparaissent de fines sphérulites dont la température de fusion $150.3 \pm 0.1^\circ$ est inférieure à celle de l'échantillon commercial. Un refroidissement programmé à 10°min^{-1} permet d'observer dès 132° , des sphérulites en feuilles de chêne fondant à la même température que précédemment: 150.3° .

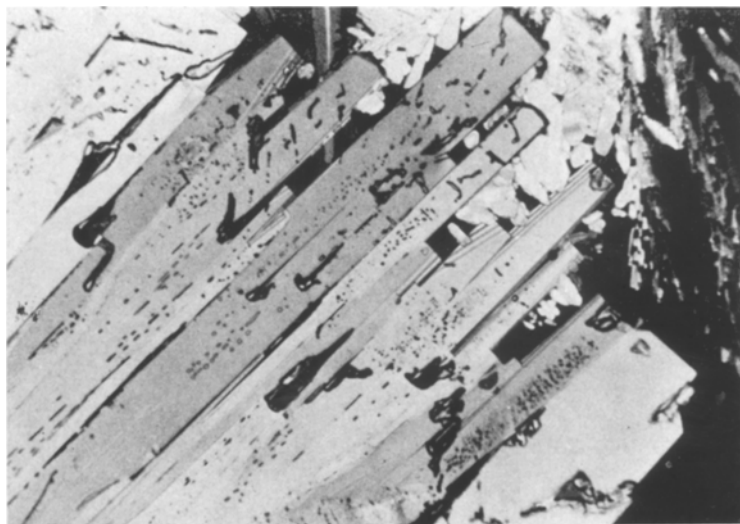
Lors d'un refroidissement lent aux vitesses programmées de 10°min^{-1} jusqu'à 145° , 3°min^{-1} jusqu'à 140° puis 1°min^{-1} , se forment à 137° des prismes allongés qui envahissent toute la lame et dont la température de fusion se situe à 153.3° .

Après fusion de la forme (II) suivie d'un refroidissement lent dans les conditions précédentes, la forme (I) est obtenue.

Nous avons réalisé successivement les conditions de refroidissement et de recristallisation partielle permettant d'observer les deux formes cristallines dans le même champ du microscope.

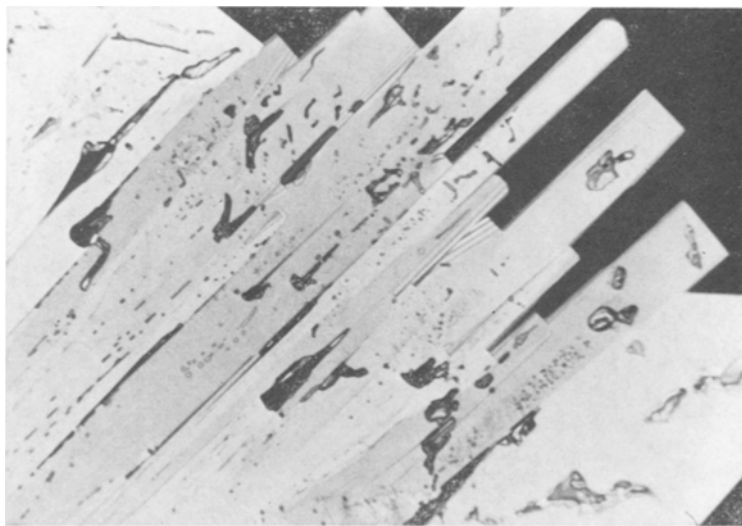


Cliché 1. La forme (I) en prismes et la forme (II) en sphérulites sont observées dans le champ du microscope entre nicols croisés



Cliché 2. Début de fusion des sphérulites à 149° avec gain de la forme (I), le cliché photographique étant pris dans le même champ du microscope que précédemment

L'examen en lumière polarisée entre nicols croisés met en évidence la présence de prismes et de sphérulites (cliché 1). Par chauffage programmé à la vitesse de 1°min^{-1} , la fusion des sphérulites commence à 149° (cliché 2) avec gain de la forme (I) en prismes sur le fondu de la forme (II) (cliché 3).



Cliché 3. Dès 150° les sphérulites finissent de fondre par chauffage à $0.2^{\circ}\text{min}^{-1}$ et les prismes envahissent tout le champ du microscope

Cette réversibilité permet de conclure au polymorphisme de la khelline qui ne semble pas avoir été signalé antérieurement; seule a été rapportée la recristallisation sous forme de sphérulites sans que la température de fusion en ait été indiquée [10].

L'existence de deux formes polymorphes se trouve confirmée par la température de fusion de l'eutectique formé par ce composé et par chacune des deux substances

Tableau 1

Températures de fusion en $^{\circ}\text{C}$ des eutectiques des formes I et II de la khelline avec le benzanilide et la phénacétine

	Températures de fusion eutectique en $^{\circ}\text{C}$	
	Benzanilide	Phénacétine
Khelline I	122.0	144.8
Khelline II	119.8	142.0

de référence, la phénacétine et le benzanilide. Ces résultats sont consignés dans le tableau 1. Dès lors il nous a paru intéressant de vérifier la stabilité de la forme (II) de la khelline; après l'avoir préparée par fusion suivie d'un refroidissement rapide, nous avons pulvérisé les cristaux obtenus et observé une fusion très partielle à 150° et totale à 153°.

Cette forme étant peu stable nous avons utilisé la forme (I) commercialisée, dans l'étude ultérieure des mélanges binaires.

Analyse calorimétrique différentielle

Au cours du premier traitement thermique un seul accident endothermique apparaît à 153° (Fig. 1a) correspondant à la fusion.

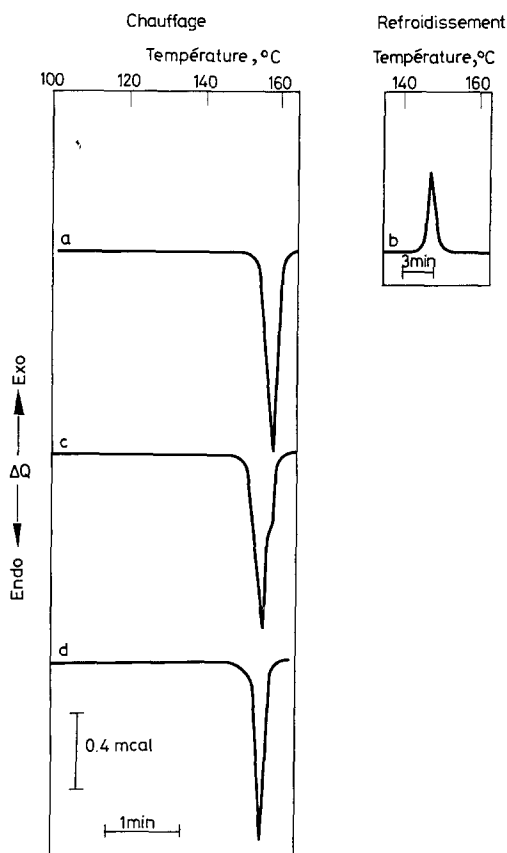


Fig. 1. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle (ACD) de la khelline; Conditions expérimentales: prise d'essai 0.50 mg, vitesse de chauffage 20° min⁻¹, vitesse de refroidissement 3° min⁻¹: (a) 1er traitement thermique; (b) refroidissement lent; (c) 2ème traitement thermique après refroidissement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

Lors du refroidissement lent la recristallisation se produit à 130° (Fig. 1b). Un deuxième traitement thermique permet de mettre en évidence deux accidents endothermiques l'un à 150°, l'autre plus faible décelé par un épaulement de la courbe à 153.5° (Fig. 1c).

Après un refroidissement rapide à la température ambiante un seul accident endothermique est observé à 150° (Fig. 1d) lors d'un troisième chauffage.

Les différences de hauteur des pics de fusion et recristallisation s'expliquent par les vitesses de refroidissement et de chauffage différentes mais dépendent également de la température de recristallisation et de la forme cristalline.

Analyse thermique différentielle

Les résultats obtenus sont comparables à ceux décrits pour l'analyse calorimétrique différentielle.

Nous avons cherché à connaître la stabilité de la forme (II) en opérant dans les conditions suivantes: après refroidissement lent de la substance préalablement fondue et maintenue 18 heures à la température du laboratoire nous avons observé lors d'un nouveau chauffage, un accident endothermique à 153°, température de fusion de la forme (I).

Ainsi a été mise en évidence la transformation de la forme (II) en la forme (I) à la température du laboratoire; l'étude cinétique de cette transformation peut être envisagée.

L'existence de deux accidents endothermiques à 150 et 153° décelés par analyse calorimétrique différentielle et thermique différentielle correspond aux températures de fusion observées par thermomicroscopie pour les formes (I) et (II) de la khelline.

Température et cinétique de fusion par mesure de la transparence

Température de fusion

Les résultats moyens relatifs aux valeurs connues par affichage direct (A) et à partir des courbes de fusion (B) de dix déterminations sont rapportés dans le tableau 2; l'intervalle de confiance a été calculé avec un seuil de probabilité choisi à 0.05 près.

A la vitesse de chauffage de 10°min⁻¹, les valeurs trouvées sont en accord avec la température de fusion instantanée exigée par la Pharmacopée Française.

La température de fusion n'est pas modifiée par la température de départ 142 ou 147°, en opérant à la même vitesse de chauffage.

La température de fusion est légèrement abaissée par une diminution de la vitesse de chauffage et la précision des résultats améliorés.

En ce qui concerne la khelline (II) les températures de fusion ont été évaluées uniquement par enregistrement des courbes de fusion (Fig. 3) afin de vérifier

l'absence de la forme (I); les conditions opératoires sont identiques à celles décrites précédemment. La khelline (II) a été obtenue par fusion de la khelline (I) en tubes capillaires suivie d'un refroidissement rapide à la température ambiante.

Les résultats moyens résultant de six déterminations, le seuil de probabilité étant choisi à 0.05 près, figurent dans le tableau 2. Comme pour la forme (I) les tempé-

Tableau 2

Températures de fusion de la khelline (I) et (II)
A—lues par affichage automatique
B—déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion

	Vitesse de chauffage	$T_0 = T_f - 5$		$T_0 = T - 10$	
		<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>B</i>
Khelline(I)	1° min ⁻¹	152.49±0.06	152.39±0.02		
	2° min ⁻¹	152.81±0.10	152.68±0.05	152.78±0.06	152.72±0.06
	10° min ⁻¹			153.98±0.26	153.85±0.13
Khelline(II)	1° min ⁻¹		149.70±0.07		
	2° min ⁻¹		150.30±0.30		150.40±0.37
	10° min ⁻¹				151.20±0.48

ratures de fusion sont peu influencées par la température de départ. Une vitesse de chauffage de 1 à 2° min⁻¹ entraîne un faible abaissement de la température de fusion et une meilleure précision comparativement à la vitesse de 10° min⁻¹.

La température de fusion de la khelline, peu influencée par la vitesse de chauffage constitue un critère d'identification et de pureté pour ce principe actif.

Domaine de fusion

Le domaine de fusion évalué à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion a été déterminé pour les deux formes de la khelline (Fig. 2 et 3).

Tableau 3

Intervalles de fusion de la khelline (I) et (II)

Intervalles de fusion en °C			
	vitesse de chauffage	Khelline (I)	Khelline(II)
$T_0 = T_f - 10$	10° min ⁻¹	7.76±0.23	
	2° min ⁻¹	5.05±0.34	4.70±0.38
$T_0 = T_f - 5$	2° min ⁻¹	4.51±0.36	4.00±0.42
	1° min ⁻¹	2.97±0.17	2.80±0.35

Les résultats moyens obtenus pour la khelline (I) à partir de dix déterminations et l'intervalle de confiance calculé en choisissant pour seuil de probabilité la valeur 0.05 (tableau 3) permettent de noter une diminution du domaine de fusion pour une vitesse de 1°min^{-1} . Cette vitesse peut être retenue pour la détermination de la pureté par analyse calorimétrique différentielle.

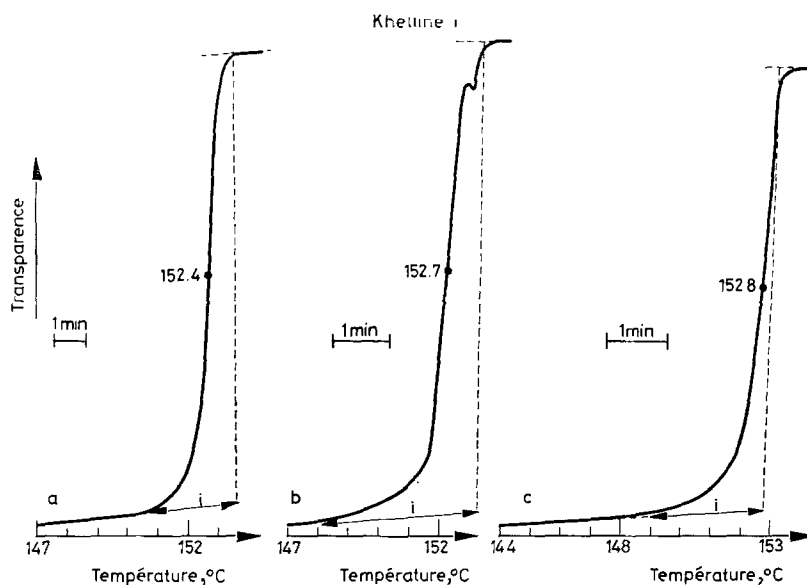


Fig. 2. Cinétique de fusion de la khelline I en fonction de la transparence. Conditions expérimentales: (a) Vitesse de chauffage 1°min^{-1} , température de départ $T_0 = T_f - 5$; Domaine de fusion $i = 2.97^{\circ}$; Température de fusion: 152.4° ; (b) Vitesse de chauffage 2°min^{-1} , température de départ $T_0 = T_f - 5$. Domaine de fusion $i = 4.53^{\circ}$; Température de fusion: 152.7° ; (c) Vitesse de chauffage 2°min^{-1} , température de départ $T_0 = T_f - 10$. Domaine de fusion $i = 5^{\circ}$; Température de fusion $T_f: 152.8^{\circ}$

En ce qui concerne la khelline (II), les courbes de fusion (Fig. 3) conduisent à des intervalles de fusion du même ordre que ceux observés pour la khelline (I) comme l'indiquent les valeurs consignées dans le tableau 3.

L'enregistrement de la courbe de fusion renseigne sur la cinétique de fusion et le comportement thermique.

Des cycles successifs de chauffage et de refroidissement ont permis d'obtenir lors d'un premier et d'un deuxième traitement thermique les formes (I) et (II) (Fig. 4).

Nous avons pu confirmer, par mesure de la transparence, les résultats obtenus par thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle et analyse thermique différentielle.

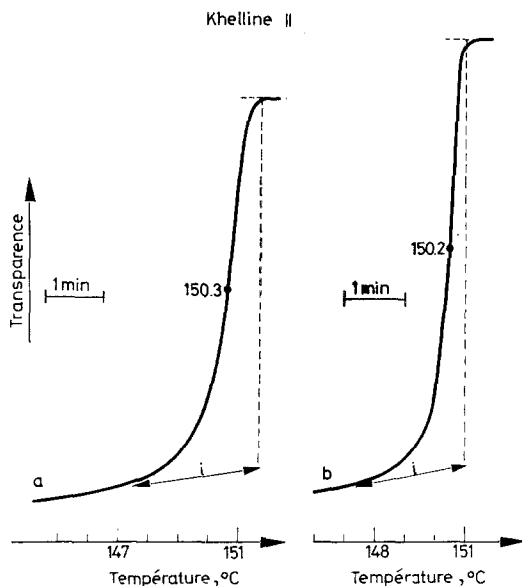


Fig. 3. Cinétique de fusion de la khelline II en fonction de la transparence. Conditions expérimentales: Vitesse de chauffage: $2^{\circ} \text{ min}^{-1}$. (a) Température de départ $T_0 = T_f - 5$. Domaine de fusion $i = 4.70^{\circ}$. Température de fusion: 150.3° ; (b) Température de départ $T_0 = T_f - 10$. Domaine de fusion $i = 4^{\circ}$. Température de fusion: 150.2°

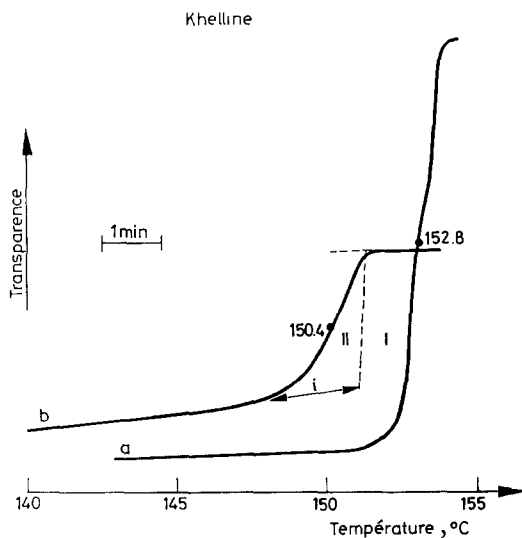


Fig. 4. Cinétique de fusion comparée des formes I et II de la khelline en fonction de la transparence. Conditions expérimentales: Vitesse de chauffage $2^{\circ} \text{ min}^{-1}$, température de départ $T_0 = T_f - 5$: (a) 1er traitement thermique; (b) 2ème traitement thermique

Détermination de la pureté

La détermination de la pureté par analyse calorimétrique différentielle étant basée sur le comportement thermique au cours de la fusion, les conditions opératoires ont été choisies en fonction de l'étendue du domaine de fusion, de la stabilité thermique et de l'existence du polymorphisme après recristallisation de la khelline fondue. La vitesse de 1°min^{-1} a été retenue en utilisant les courbes obtenues lors du premier traitement thermique. La courbe de fusion permet d'évaluer l'enthalpie de fusion comparativement à une substance de référence d'enthalpie de fusion connue, l'indium. Les diverses fractions de substance fondue F et les températures de fusion sont également mesurées (Fig. 5).

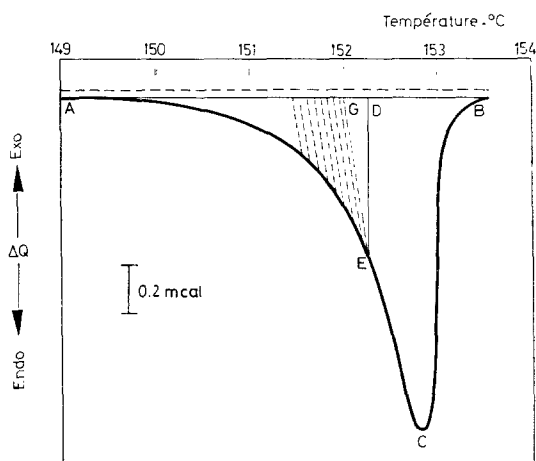


Fig. 5. Courbe de fusion de la khelline I par analyse calorimétrique différentielle. Conditions expérimentales: prise d'essai 2.30 mg, vitesse de chauffage 1°min^{-1} , base de temps $0.5\text{ mcal. pouce}^{-1}$. Ligne de base avant et après correction

La droite représentant l'inverse de fraction de fondu $1/F$ en fonction de la température, après linéarisation, définit par son intersection avec l'axe des températures la valeur T_0 (Fig. 6). La pente de la droite étant calculée la fraction molaire d'impureté peut être déterminée. Nous indiquons les résultats d'une manipulation effectuée sur une prise d'essai de 2.30 mg (tableau 4).

La pente de la droite étant de 0.103, la température de fusion de l'échantillon pur, 152.3° soit 425.3 K (Fig. 6), l'enthalpie de fusion évaluée $7978\text{ cal.mole}^{-1}$, la fraction molaire d'impureté est donnée par la relation:

$$x_2 = \frac{0.103 \times 7978}{1.98 \times (425.3)^2} = 0.00229$$

soit en pourcentage 0.229.

Tableau 4

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
3.20	152.00	3.07
4.24	151.90	3.97
4.96	151.83	4.60
5.97	151.75	5.40
6.96	151.67	6.20
7.94	151.60	6.94
9.26	151.50	7.88

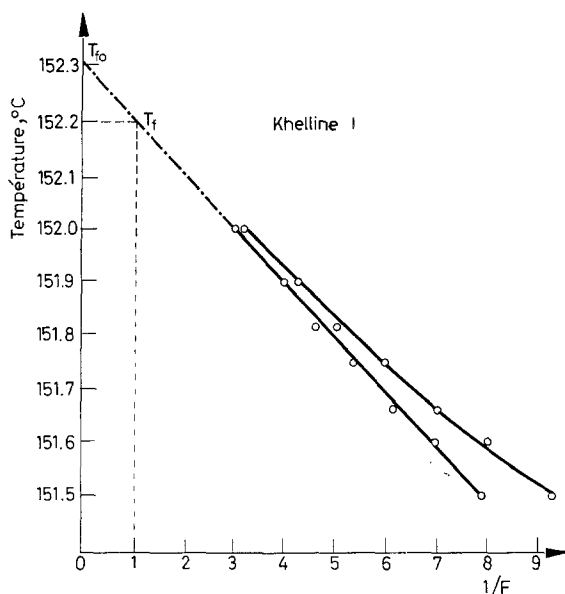


Fig. 6. Courbes représentant les températures de fusion en ° en fonction de l'inverse de la fraction de substance fondue

Le taux de pureté en pour cent est donc: 99.77. Les déterminations effectuées sur sept prises d'essai d'un même échantillon dans des conditions opératoires identiques ont donné les résultats rapportés dans le tableau 5. Le taux de pureté de la khelline est déterminé avec une grande précision.

Rappelons toutefois que seules les courbes correspondant au premier traitement thermique peuvent être prises en considération pour l'évaluation du taux de pureté et de l'enthalpie de fusion de la khelline (I).

Tableau 5

Taux de pureté % de l'échantillon commercial de khelline (I) déterminé par analyse calorimétrique différentielle

x_i , %	$ x_i - \bar{x} \cdot 10^2$	$(x_i - \bar{x})^2 \cdot 10^4$
99.83	5	25
99.74	4	16
99.82	4	16
99.77	1	1
99.79	1	1
99.75	3	9
99.78	—	—
<u>698.48</u>		<u>68</u>

Résultat moyen: 99.78%

Ecart type sur la moyenne: 0.127

Intervalle de confiance: $\pm 0.03\%$ 99.78 ± 0.03

Enthalpie et entropie de fusion

Les résultats moyens calculés à partir de cinq déterminations effectuées pour chacune des deux modifications cristallines de la khelline sont consignés dans le tableau 6.

Tableau 6

Valeurs de l'enthalpie et de l'entropie de fusion de la khelline (I) et (II). Résultat moyen, intervalle de confiance

	Enthalpie de fusion, cal · mole ⁻¹	Entropie de fusion
Khelline I	7725 \pm 166	18.17 \pm 0.41
Khelline II	6668 \pm 230	15.76 \pm 0.54

L'enthalpie de fusion de la forme (II) a été évaluée à partir de la courbe obtenue lors d'un deuxième traitement thermique précédé d'un refroidissement rapide; l'absence de la forme (I) a été vérifiée pour chacune des manipulations.

Conclusions

L'étude du comportement thermique de l'échantillon commercial de khelline nous a permis de mettre en évidence le polymorphisme de ce principe actif par les différentes méthodes utilisées: thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle, analyse thermique différentielle et mesure de la transparence.

Les conditions de recristallisation, l'aspect des deux formes observées ont été indiqués, leurs températures et leurs domaines de fusion précisés. La température de fusion minimale exigée par la Pharmacopée Française exclut la forme (II) dont la température de fusion est inférieure à cette valeur.

Les enthalpies et entropies de fusion ont été calculées et le taux de pureté de l'échantillon commercial évalué par analyse calorimétrique différentielle; la reproductibilité excellente de cette méthode se trouve confirmée. Comparativement à la méthode colorimétrique préconisée par la Pharmacopée elle offre l'avantage de ne pas nécessiter d'échantillon de référence.

Rappelons que l'existence de la forme (II) ne semble pas avoir été signalée antérieurement.

Bibliographie

1. E. SHEFTER et T. HIGUCHI, *J. Pharm. Sci.*, 53 (1963) 781.
2. J. HALEBLIAN et W. MAC CRONE, *J. Pharm. Sci.*, 58 (1969) 911.
3. J. MASSE et A. CHAUVET, *J. Thermal Anal.*, 14 (1978) 313.
4. D. A. VASSALLO et J. C. HARDEN, *Anal. Chem.*, 34 (1962) 132.
5. A. CHAUVET, Contribution à l'étude du comportement thermique de quelques substances psychothérapeutiques et analgésiques, Thèse, Pharmacie, Montpellier, 1978.
6. R. A. BAXTER, *Thermal Analysis*, 1969, 1, 65, Academic Press.
7. P. VERGNON et B. DREVON, *Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon*, 12 (1968) 83.
8. P. VERGNON et B. DREVON, *Lyon Pharmaceutique*, 25 (1974) 541.
9. M. A. ROCHANDEL, Thèse Pharmacie Lyon, N° 562, 1969.
10. L. KOFLER et A. KOFLER, *Thermomikromethoden*, Wagner, Innsbruck, 1954.
11. W. MAC CRONE, *Fusion Methods in Chemical Microscopy*, Interscience New York, 1957.
12. M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, 1971.

RÉSUMÉ — Le comportement thermique de la khelline a été étudié par thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle, analyse thermique différentielle et par mesure de la transparence. Le polymorphisme de ce principe actif a été décelé à l'aide des différentes méthodes; la forme commerciale (I) fondant à 153.3° et la forme (II) à 150.3° ont été identifiées, leurs enthalpies (7725 ± 166 cal·mole⁻¹, 6668 ± 230 cal·mole⁻¹), leurs entropies (18.17 ± 0.41 , 15.76 ± 0.54) de fusion respectives évaluées, le taux de pureté de la forme (I) déterminé.

ZUSAMMENFASSUNG — Das thermische Verhalten von Khellin wurde durch Thermomikroskopie, Differentialkalorimetrie, Differentialthermoanalyse und Transparenzmessung untersucht. Der Polymorphismus dieses Wirkstoffes wurde an Hand der verschiedenen Methoden gezeigt; die handelsübliche Form (I), welche bei 153.3 °C und die Form (II), welche bei 150.3 °C schmilzt, wurden identifiziert, ihre Enthalpien (7725 ± 166 cal·Mol⁻¹, 6668 ± 230 cal·Mol⁻¹) ihre Schmelz-Entropien (18.17 ± 0.41 , 15.76 ± 0.54) ermittelt und der Reinheitsgrad der Form (I) bestimmt.

Резюме — Изучено термическое поведение хеллина, используя термомикроскопию, дифференциальный термический анализ, дифференциальную сканирующую калориметрию и степень прозрачности. Впервые показан полиморфизм этого препарата, для которого идентифицированы коммерческая форма (I), плавящаяся при 153.3° и форма (II) — при 150.3°C. Для этих двух форм определены значения энтальпии плавления, равные соответственно 7725 ± 166 кал·моль⁻¹ и 6668 ± 230 кал·моль⁻¹, а также энтропии плавления разными 18.17 ± 0.41 и 15.76 ± 0.54 . Определена степень чистоты формы (I).