

ETUDE THERMOANALYTIQUE DE QUELQUES STEROIDES I — MONOVALERIANATE D'ESTRADIOL ET ESTRIOL

G. De Maury et J. Masse

LABORATOIRE DE CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE —
FACULTÉ DE PHARMACIE — 34060 MONTPELLIER, FRANCE

(Reçu le Novembre 11, 1986)

A thermoanalytical study of estradiol monovalerate (a) and estriol (b) revealed the thermal stability, the decomposition kinetics, and the temperatures and intervals of fusion. The degree of purity was calculated only for estradiol monovalerate: 99.72 ± 0.11 mol %. The fusion enthalpy (29.45 ± 0.47 kJ mol⁻¹) and entropy for this compound were evaluated by differential scanning calorimetry. It was also possible to detect the polymorphism and the pseudopolymorphism of (a) and (b) after recrystallization from several solvents.

La connaissance du comportement thermique de médicaments organiques voire minéraux présente un intérêt grandissant dans la technologie pharmaceutique.

En effet l'industrie pharmaceutique crée et produit des médicaments présentant des caractéristiques de pureté, de biodisponibilité et d'activité thérapeutique définies. Au cours de la synthèse et de la mise en forme du médicament, la recristallisation, l'addition d'un diluant, la compression la granulation sont, entre autres, susceptibles de modifier les liaisons intermoléculaires et par suite de donner naissance à des formes cristallines nouvelles ; or ces dernières peuvent présenter une biodisponibilité et par conséquent une activité thérapeutique différente de la forme initiale.

Il est donc judicieux de procéder à :

- l'identification de la forme cristalline du principe actif,
- la détermination de la pureté totale,
- la mise en évidence de formes polymorphes s'avérant éventuellement plus actives que la forme initiale.

Dans le cadre de l'étude des stéroïdes de la série des estrogènes nous rapportons dans ce mémoire les résultats relatifs au monovalérianate d'estradiol et à l'estriol.

I. Partie expérimentale

1. Appareils

Nous avons utilisé :

— L'analyseur thermique différentiel DuPont de Nemours 990 avec le module pour analyse calorimétrique différentielle et pour analyse thermogravimétrique (module 951). Toutes les manipulations ont été effectuées sous courant d'azote.

— L'appareil Mettler à détermination automatique de la température de fusion, composé du four FP 51 et du programmeur FP5.

— Le microscope polarisant SM pol Leitz, la platine chauffante FP 52 et le programmeur FP5 pour l'étude thermomicroscopique.

— Le goniomètre CGR avec monochromateur et le cuivre comme anticathode ($K_{\alpha} = 1,5505 \text{ \AA}$) pour l'étude de diffraction de rayons X.

2. Réactifs

— Monoalérianate d'estradiol⁺ $C_{23}H_{32}O_3$: estratriène 1, 3, 5 (10 ol 3, valérate 17 β , de masse moléculaire $356,51 \text{ g} \cdot \text{mole}^{-1}$ se présente sous la forme d'une poudre blanche soluble dans l'éthanol absolu et l'acétone, très peu soluble dans l'eau.

— Estriol^x $C_{18}H_{24}O_3$: estratriène 1, 3, 5 (10) triol 3, 16 α 17 β de masse moléculaire $288,30 \text{ g} \cdot \text{mole}^{-1}$ est une poudre blanche cristalline très soluble dans l'éthanol absolu et l'acétone pratiquement insoluble dans l'eau.

3. Conditions opératoires

En analyse calorimétrique différentielle, les prises d'essai sont de l'ordre du milligramme, la vitesse de chauffage est de 20 degré/minute et la sensibilité du calorimètre de 2 mJ/seconde.

Les courbes thermogravimétriques sont obtenues avec des prises d'essai de 7 à 10 milligrammes, une vitesse de chauffage de 10 degrés/minute.

Pour la courbe TG, un pouce sur l'axe des ordonnées représente une perte de masse de 1 milligramme ; en ce qui concerne la courbe TGD, un pouce sur l'axe des ordonnées correspond à une vitesse de perte de masse de 0,5 ou 1 milligramme/min/pouce.

Le mesure de la transparence et de la cinétique de fusion par mesure de la transparence à l'aide de l'appareil Mettler sont effectuées en tube capillaire. Les

⁺ Le monoalérianate d'estradiol nous a été fourni gracieusement par le Laboratoire THERAMEX.

^x Nous adressons nos plus vifs remerciements au Laboratoire ORGANON qui a eu l'amabilité de nous procurer l'échantillon d'estriol.

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 10 degrés min^{-1} , le chauffage débutant à des températures inférieures de 5 degrés ($T_d = T_f - 5$) ou de 10 degrés ($T_d = T_f - 10$) à celle de la température de fusion T_f du produit. Le domaine de fusion est déterminé à partir des courbes de fusion, l'écart type sur la moyenne est calculé avec cinq déterminations, le seuil de probabilité étant choisi égal à 0,05 selon la loi de Student. Pour déterminer le taux de pureté, les conditions retenues sont les suivantes : prise d'essai : 2 à 5 milligrammes, vitesse de chauffage : 1 degré/min, unité de temps : 0,2 min/pouce, sensibilité du calorimètre 4,18 milliJoules/seconde ; les expériences sont réalisées en capsules ordinaires serties. Seules les courbes obtenues lors du premier traitement thermique ont été exploitées.

L'examen thermomicroscopique s'effectue sur l'échantillon avant et après fusion ; les conditions de recristallisation sont précisées en fonction de la vitesse de refroidissement ou de chauffage lors d'une solidification vitreuse.

La température de fusion eutectique des échantillons est déterminée avec des substances de références préconisées par L. Kofler [7] et M. Kuhnert-Brandstatter [3].

Résultats

1. Identification de la forme cristalline des principes actifs

a) Thermogravimétrie

Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 1. Pour le monovalériate d'estradiol, la température de début de perte de masse ($T = 225^\circ$) est supérieure à celle de la fusion ($T_f = 146^\circ$), ce qui indique que :

- le principe actif est stable thermiquement dans son domaine de fusion ;
- les cycles de chauffage refroidissement peuvent être effectués afin de mettre en évidence des formes polymorphes éventuelles ;
- la détermination de la pureté est possible par des méthodes thermoanalytiques.

Les courbes thermogravimétriques montrent que :

- la décomposition s'effectue en un seul stade ;
- la molécule n'est pas un solvate.

Dans le cas de l'estriol, le tableau 1 montre que la température de fusion ($T_f = 284^\circ$) est supérieure à celle du début de perte de masse, en conséquence ce principe actif est instable thermiquement dans son domaine de fusion. Par suite les cycles de chauffage refroidissement ne peuvent être effectués, ni le taux de pureté déterminé par thermoanalyse.

Tableau 1 Résultats de l'examen thermogravimétrique du monovalérianate d'estradiol et de l'estriol, produits commerciaux

	Température de décomposition, °C		Vitesse de décomposition, mg/min
	Début	Fin	
Monovalérianate d'estradiol	225	350	2,00
Estriol	225	365	2,05

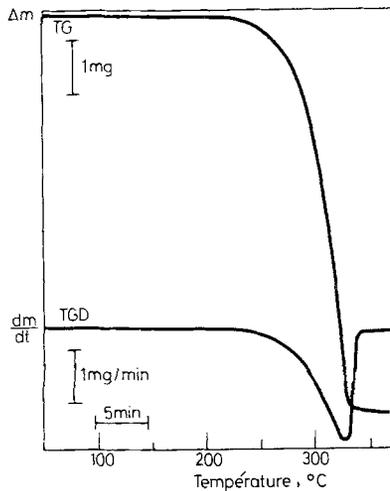


Fig. 1 Courbe thermogravimétrique (TG) et thermogravimétrique dérivée (TGD) du monovalérianate d'estradiol. Prise d'essai : 7,6 mg ; perte de masse : 1 mg/pouce (TG) ; vitesse de perte de masse : 1 mg/min/pouce (TGD)

Les courbes TG et TGD (Fig. 2) indiquent que :

- la décomposition s'effectue en un stade ; le faible accident sur la courbe TGD à 275° est attribué à la transformation solide → liquide accompagnée d'une modification de la densité ; ceci a été confirmé par mesure des masses volumiques ;
- la molécule n'est pas solvatée.

b) Analyse calorimétrique différentielle

L'examen de la courbe du monovalérianate d'estradiol montre un seul accident endothermique à 146° correspondant à la fusion (Fig. 3). Le deuxième traitement thermique par refroidissement rapide après fusion fait apparaître un accident exothermique (recristallisation en deux temps) entre 80 et 100° suivi de la fusion à 146°.

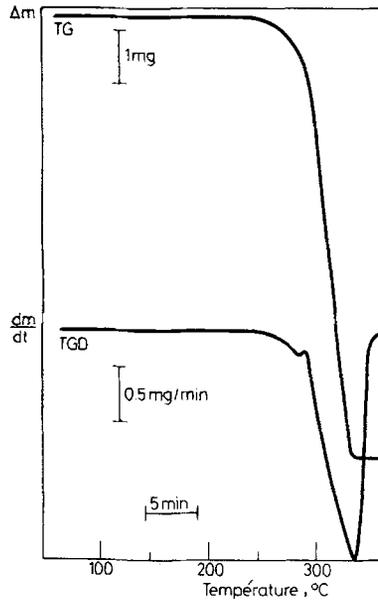


Fig. 2 Courbe (TG) et (TGD) de l'estriol. Prise d'essai : 8 mg ; perte de masse : 1 mg/pouce (TG) ; vitesse de perte de masse : 0,5 mg/min/pouce

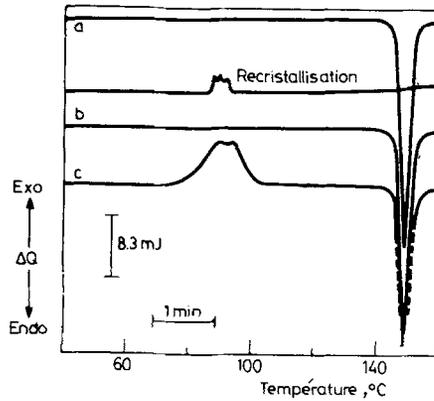


Fig. 3 Courbe d'analyse calorimétrique différentielle (ACD) du monovalérianate d'estradiol. Prise d'essai : 2,40 mg ; vitesse de chauffage : 20°/min. a) premier traitement thermique ; b) deuxième traitement thermique après refroidissement lent ; c) troisième traitement thermique après refroidissement rapide

Le produit fondu soumis à un refroidissement lent recristallise entre 86 et 92° (accident exothermique) et fond à 146°.

L'existence de formes polymorphes n'a pas été décelée lors de ces traitements thermiques.

En ce qui concerne l'estriol, un seul accident endothermique apparaît à 284° (forme I). Après refroidissement rapide à la température ambiante, un seul accident endothermique est visualisé, la fusion à 284° (Fig. 4).

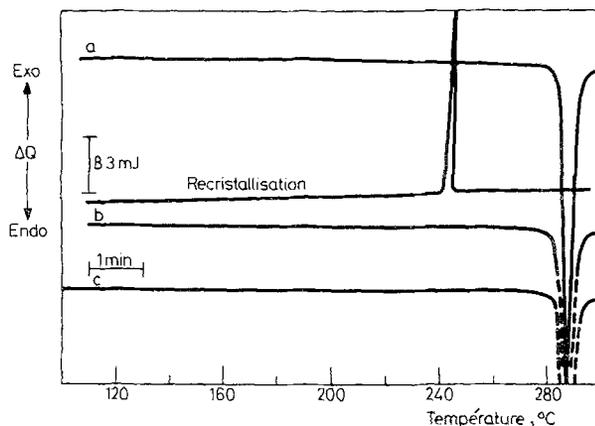


Fig. 4 Courbe ACD de l'estriol. Prise d'essai: 2,53 mg; vitesse de chauffage: 20°/min. a) premier traitement thermique; b) deuxième traitement thermique après refroidissement lent; c) troisième traitement thermique après refroidissement rapide

Après refroidissement lent suivi d'un deuxième traitement thermique, un accident exothermique se produit à 242° (recristallisation), la fusion intervenant à 284°.

Après la fusion, la ligne de base remonte légèrement ce qui indique un début de décomposition comme le confirme l'examen thermogravimétrique de ce produit.

c) Mesure de la transparence

La détermination de la température de fusion constitue une des critères d'identification, voire de pureté d'un composé d'après les Pharmacopées. De plus, l'intervalle de fusion (différence entre le début et la fin de fusion) peut être mesuré par enregistrement de la modification de la transparence à l'aide de l'appareil Mettler. P. Vergnon et B. Drevon [6] ont proposé un classement des médicaments organiques basé sur l'influence des conditions opératoires (vitesse de chauffage ou température de départ) sur la température de fusion et les intervalles de fusion. Le classement en trois groupes rend compte de la stabilité thermique d'une substance dans son domaine de fusion.

Le groupe I se caractérise par :

— la température de fusion qui n'est pas modifiée par la vitesse de chauffage, ni par la température de départ ;

— les intervalles de fusion faibles.

Dans le groupe II :

— la température de fusion n'est pas influencée par la température de départ mais par la vitesse de chauffage ;

— les intervalles de fusion sont larges.

En ce qui concerne le groupe III :

— la température de fusion est influencée par la température de départ et par la vitesse de chauffage ;

— les intervalles de fusion sont larges.

En conséquence les résultats exprimés dans les tableaux 3-4 montrent que le monovalérianate d'estradiol appartient au groupe I (fig. 5) et l'estriol au groupe II (fig. 6).

d) Examen thermomicroscopique

Le monovalérianate d'estradiol placé entre lame et lamelle, est chauffé à la vitesse de 10 degrés/min, le début de fusion intervient à 146°, la fin à 148° (forme I).

Le monovalérianate d'estradiol est soumis à un refroidissement lent à la vitesse de 10 degrés/min ; à 132,6°, il recristallise sous forme de larges prismes (carrés) dont le début de fusion se situe à 146,3°, la fin à 147,5° (forme I). Le même traitement à 3 et à 1 degré/min donne les mêmes résultats.

Le produit fondu soumis à un refroidissement rapide à température ambiante, recristallise en sphérulites à centre granuleux ; en chauffant à 10 degrés/min sont observées, une transformation à 110° (changement de couleur) et une fusion partielle de ces sphérulites à 130° ainsi qu'une modification de la texture du centre des sphérulites devenant prismatiques ; la fusion de ces sphérulites intervient à 141° (forme III) accompagnée de la recristallisation en prismes ($T_f = 147,5^\circ$).

Le produit fondu porté rapidement à 130° recristallise en sphérulites prismatiques : en chauffant à 10 degrés/min, la fusion intervient à 143,3° (forme II) elle est accompagnée d'une transformation en prismes de la forme I ($T_f = 147,5^\circ$).

Dans le cas de l'estriol, quelques dixièmes de milligrammes sont placés entre lame et lamelle puis chauffés à la vitesse de 10 degrés/min. Vers 205°, des gouttelettes apparaissent sur le cristal et au fur et à mesure que la température croît, la texture et la couleur se modifie.

Vers 255° le produit commence à se sublimer et à 260° l'examen thermomicroscopique devient impossible à cause de la sublimation et des limites du FP 52 à ces températures.

Les températures de fusion des eutectiques du monovalérianate d'estradiol et de l'estriol avec des substances de référence benzanilide et phénacétine, salophène et

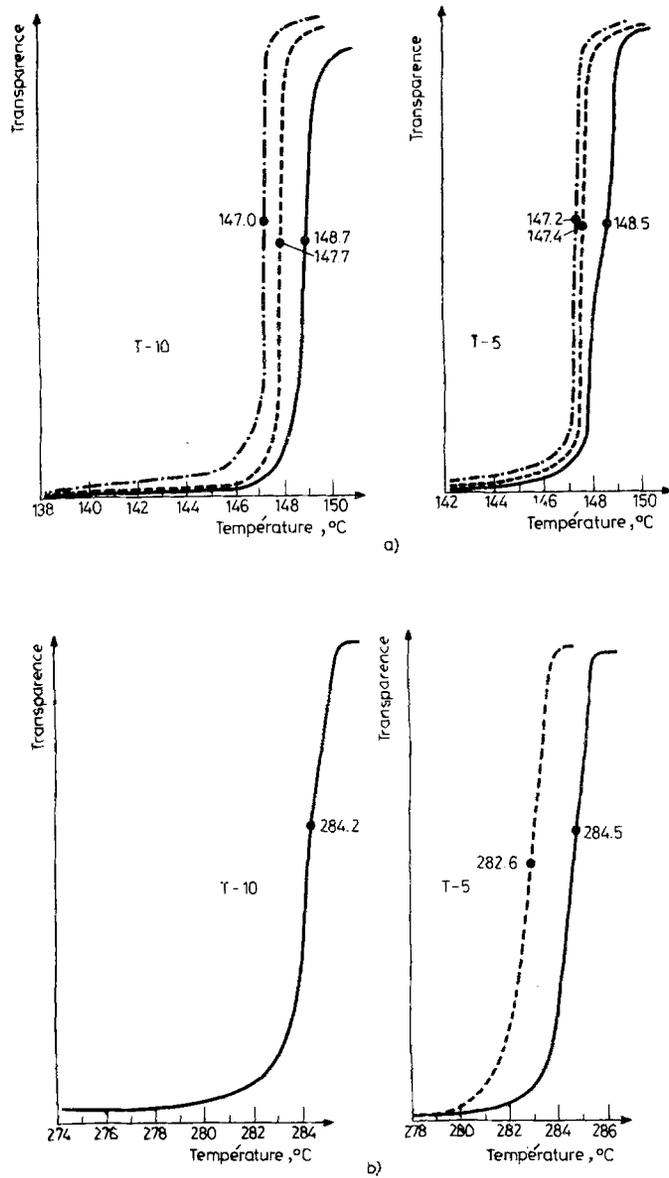


Fig. 5 Cinétique de fusion du monoalérianate d'estradiol (a) et de l'estriol (b) en fonction de la transparence. a) — 10° min⁻¹; ---- 2° min⁻¹; -.-.- 1° min⁻¹; b) — 10° min⁻¹; ---- 2° min⁻¹

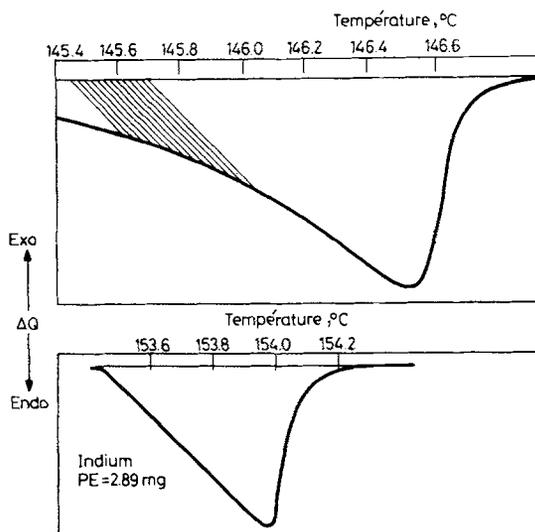


Fig. 6 Courbe de fusion du monovalérianate d'estradiol et d'indium par ACD. Conditions opératoires ; prise d'essai : 3 mg ; vitesse de chauffage 1°/min ; unité de temps : 0,2 min. par inch

Tableau 2 Températures de fusion des eutectiques du monovalérianate d'estradiol et de l'estriol avec le salophène, le dicyandiamide, le benzanilide et la phénacétine, observées par thermomicroscopie

	Températures de fusion eutectique, °C			
	Benzanilide	Phénacétine	Salophène	Dicyandiamide
Monovalérianate d'estradiol	124,6 (122)	110,0 (108)		
Estriol			185,8 (181)	206,5 (205)

Les valeurs entre parenthèses ont été trouvées antérieurement. (3)

dicyandiamide (tableau 2) constituent un critère d'identification ; préconisé par M. Kuhnert-Brandstatter [3-4] ce critère revêt un intérêt particulier dans le cas de substances se décomposant dans leur domaine de fusion et présentant une température de fusion élevée tel l'estriol.

Les valeurs entre parenthèses (tableau 2) ont été obtenu par M. Kuhnert-Brandstatter [3-4] à l'aide d'une platine chauffante dont la montée en température n'était pas régulée ; pour notre part nous avons bénéficié d'un appareillage électronique dont les vitesses de chauffage sont programmées. Ainsi s'expliquent les résultats différents.

2. Détermination de la pureté

Cette détermination est possible dans le cas du monovalérianate d'estradiol en raison de sa stabilité thermique dans son domaine de fusion dûe à la présence du radical valérate [5].

La fraction molaire d'impureté d'une substance peut être déterminée par l'étude de la courbe de fusion lorsque l'impureté est totalement soluble dans le composé

Tableau 3 Températures de fusion du monovalérianate d'estradiol et de l'estriol. A — Lues par affichage automatique ; B — Déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion

	Vitesse de chauffage degré/min	$T_f, ^\circ\text{C}$			
		$T_d = T_f - 5$		$T_d = T_f - 10$	
		A	B	A	B
Monovalérianate d'estradiol	1	147,22 ± 0,33	146,80 ± 0,72	147,28 ± 0,46	147,00 ± 0,24
	2	147,56 ± 0,16	147,26 ± 0,06	147,02 ± 0,11	147,26 ± 0,16
	10	148,74 ± 0,16	148,12 ± 0,16	148,56 ± 0,25	148,42 ± 0,11
Estriol	2	282,38 ± 0,23	282,64 ± 0,18		
	10	284,64 ± 0,25	284,68 ± 0,48	284,50 ± 0,36	284,72 ± 0,11

principal avec formation d'un eutectique simple ; dans le cas de formation d'une solution solide entre le composé principal et l'impureté, l'application de cette méthode est possible selon E. Marti [8] si l'impureté est connue.

L'abaissement du point de fusion du mélange est donnée par équation de Van t'Hoff modifiée :

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

x_2 = fraction molaire d'impureté

T_0 = température de fusion du composé principal en Kelvin

T_e = température de fusion de la fraction d de substance fondue en Kelvin

$1/F$ = inverse de la fraction fondue

ΔH_f = enthalpie de fusion kJ/mole

R = constante des gaz parfaits

L'enthalpie de fusion est donnée par la relation ΔH_f

$$\Delta H_f = \frac{\Delta H_{f(ln)} \times \text{Poids}_{(ln)}}{\text{aire courbe fusion}_{(ln)}} \times \frac{\text{Aire courbe fusion}_{(X)}}{\text{Poids}_{(X)}} \times PM_X$$

X = substance d'enthalpie de fusion inconnue

PM_X = poids moléculaire de la substance X

Les aires peuvent être mesurées à l'aide d'un planimètre ou par pesée.

L'enthalpie de fusion de l'indium est égal à 28,41 mJ par milligramme [11].

Le courbe de fusion du monovalérianate d'estradiol, réalisée dans les conditions précédemment décrites, est représentée sur la figure 6. L'aire en est déterminée et la fraction d'échantillon fondu calculé par rapport à l'aire totale de la courbe de fusion pour chacune des fractions.

Les températures de fusion sont obtenues en traçant à partir du point considéré de la courbe de fusion la droite de pente identique à celle de la courbe de fusion de l'indium dans les mêmes conditions expérimentales.

La figure 7 représente l'inverse de la fraction fondue en fonction de la température ; la droite n'est obtenue qu'après correction de la ligne de base appelée linéarisation.

La chaleur de fusion peut alors être calculée et le point de fusion réel est situé au point d'intersection de l'axe des températures et de la ligne droite tracée sur la figure 7. La température de fusion T_e de l'échantillon correspond à la température à laquelle la fraction de substance fondue est égale à 1.

L'enthalpie de fusion (kJ/mol) étant évaluée à partir de la courbe de fusion, et la température de fusion T corrigée, la fraction molaire d'impureté a pour valeur :

$$x_2 = \frac{0,182 \times 29490}{8,32 \times (419,61)^2} = 0,0037$$

soit en pourcentage 0,37. Le taux de pureté est de 99,63 mole %.

Les déterminations effectuées sur cinq prises d'essai d'un même échantillon dans des conditions opératoires identiques conduisent au taux de pureté moyen de 99,72.

L'écart type sur la moyenne s_m est égal à :

$$\frac{s}{\sqrt{n}} \text{ or } s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n-1}}$$

$$\text{soit } s = \sqrt{\frac{295}{4}} = 0,0858$$

$$s_m = \frac{0,0858}{\sqrt{5}} = 0,0384$$

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. L'intervalle de confiance de la moyenne est donné par la relation :

$$99,72 \pm (2,776 \times 0,0384)$$

$$99,72 \pm 0,10\%$$

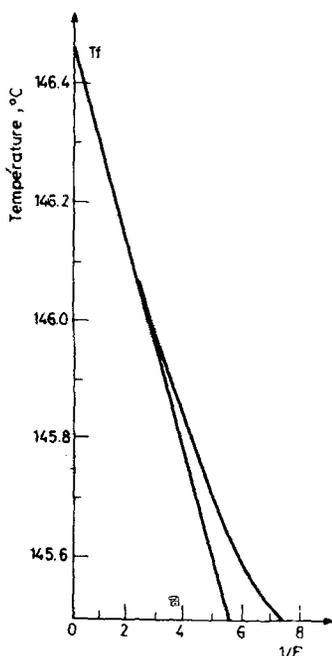


Fig. 7 Courbes représentant les températures de fusion en °C du monovalérianate d'estradiol en fonction de la fraction de produit fondu

L'enthalpie moyenne de fusion est de $29,45 \pm 0,47$ kJ/mole, l'entropie moyenne étant de $0,069 \pm 0,001$ kJ/mol/K.

3. Etude thermoanalytique des formes cristallines obtenues après recristallisation du monovalérianate d'estradiol et de l'estriol

Les formes polymorphes peuvent présenter des solubilités différentes en relation avec leur stabilité thermodynamique. Les formes métastables généralement les plus solubles, possèderaient la plus grande activité thérapeutique [9-10]. En conséquence il paraît intéressant de rechercher l'existence de formes polymorphes peu stables en vue d'améliorer la solubilité de médicaments peu solubles et par suite d'augmenter leur activité thérapeutique. Des modifications polymorphes peuvent apparaître au cours des cycles chauffage-refroidissement, et par recristallisation dans des conditions opératoires définies (solvant, pression, température). Dans cette optique, nous avons soumis le monovalérianate d'estradiol et l'estriol, à des recristallisations dans l'éthanol, l'acétate d'éthyle, l'hexane, et le dioxanne 1-4, sous la pression atmosphérique, et sous pression réduite.

Tableau 4 Intervalles de fusion du monovalérianate d'estradiol et de l'estriol

	Vitesse de chauffage degré/min	$\Delta T_f, ^\circ\text{C}$	
		$T_d = T_f - 5$	$T_d = T_f - 10$
Monovalérianate d'estradiol	1	$3,16 \pm 0,59$	$3,20 \pm 0,30$
	2	$2,72 \pm 0,22$	$3,68 \pm 0,71$
	10	$3,76 \pm 0,20$	$3,96 \pm 0,50$
Estriol	2	$4,48 \pm 0,70$	
	10	$6,04 \pm 1,24$	$7,04 \pm 0,30$

Les cristaux obtenus ont été étudiés par thermoanalyse et par diffraction de rayons X.

a) monovalérianate d'estradiol

La forme I a été obtenue par recristallisation dans l'éthanol, l'acétate d'éthyle et l'hexane sous pression réduite, comme l'indiquent les courbes ACD, la thermomicroscopie, la thermogravimétrie et les spectres de diffraction de rayons X.

Par recristallisation dans l'éthanol au bain-marie, nous obtenons des cristaux dont le comportement thermique diffère des précédents ; la courbe ACD présente deux accidents endothermiques, le premier entre 110° et 115° , le deuxième à 144° (fig. 8) ; l'examen thermomicroscopique permet de visualiser une transformation à 113° (scintillement et changement de couleur), suivie de la fusion dont le début se situe entre 142° , la fin à $146,5^\circ$. Cette forme appelée forme A, a été décelée uniquement par recristallisation.

Le spectre de diffraction de rayons X de la forme A ne diffère que légèrement de la forme I : la transformation visualisée en ACD étant très faiblement énergétique,

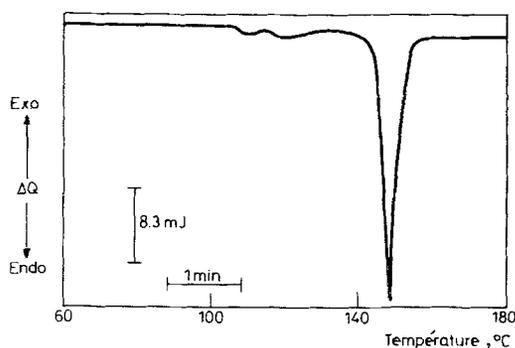


Fig. 8 Courbe ACD du monovalérianate recristallisé dans l'éthanol au bain-marie. Prise d'essai : 3.20 mg ; vitesse de chauffage : $20^\circ/\text{min}$

l'apport d'énergie dû au rayonnement X suffit à la faire pratiquement disparaître, expliquant ainsi la très faible différence entre les deux spectres.

Les cristaux obtenus dans le dioxanne 1,4 sous pression réduite présentent une perte de solvant à 70° (examen TM et TG), et fondent à 142° (TM et ACD). Ainsi a été décelée la présence d'une forme solvatée pseudo polymorphe de la modification I.

b) estriol

Nous avons obtenu les résultats consignés ci-dessous :

Solvants	Sous pression réduite	Bain-marie
Acétate d'éthyle	forme I ($T_f = 280^\circ$)	forme I ($T_f = 280^\circ$)
Ethanol	solvate désolvatation à 114° suivi d'une recristallisation $T_f = 280^\circ$	forme I ($T_f = 280^\circ$)
Hexane	forme I	forme I ($T_f = 280^\circ$)
Dioxanne-1,4	solvate T° désolvatation 116° B $T_f = 240^\circ$	

Par recristallisation dans l'éthanol et le dioxanne sous pression réduite, nous avons ainsi mis en évidence l'existence de formes solvatées. Le produit de recristallisation dans l'éthanol, fondant à 280° est un solvate de la forme I, alors que celui recristallisé dans le dioxanne serait un solvate B d'une forme polymorphe nouvelle appelée forme II.

Conclusion

L'étude du comportement thermique du monovalérianate d'estradiol et de l'estriol, a permis de connaître, la stabilité thermique, la cinétique de décomposition, les températures et intervalles de fusion. Le taux de pureté du monovalérianate d'estradiol a été déterminé. Après recristallisation dans divers solvants, nous avons décelé le polymorphisme et le pseudopolymorphisme du monovalérianate d'estradiol et de l'estriol. L'existence de ces différentes formes ne semble pas avoir été signalée antérieurement.

Bibliographie

1. G. de Maury, A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 87 (1985) 189.
2. Mc Crone WC, Wiley (Interscience) *Fusion methods in chemical Microscopy*, New York (1957).
3. M. Kuhnert-Brandstatter, *Analytical Chemistry*, Vol. 45 (1971), Pergamon Press New York.
4. M. Kuhnert-Brandstatter, E. Junger and A. Kofler, *Microchem. J.*, 9 (1965) 131.
5. I. Haroun, *Hungarian Scientific Instruments*, 40 (1977) 25.
6. P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 541.
7. L. Kofler et A. Kofler, *Angew. Chemie*, 53 (1940) 434.
8. E. E. Marti, *Thermochim. Acta*, 5 (1972) 173.
9. J. Haleblan et W. Crone, *J. Pharm. Sci.*, 58 (1969) 911.
10. W. I. Higuchi, P. K. Lau, T. Higuchi et J. W. Shell, *J. Pharm. Sci.*, 52 (1963) 150.
11. A. Chauvet, Thèse d'Etat, ès Sciences Pharmaceutiques, Montpellier (1983).

Zusammenfassung — Die thermische Stabilität, die Zersetzungskinetik sowie die Schmelztemperaturen und -intervalle von Estradiol-Monovalerianat (a) und Estriol (b) wurden thermoanalytisch ermittelt. Nur der Reinheitsgrad von (a) wurde berechnet ($99,72 \pm 0,11$ mol %). Die Schmelzenthalpie ($29,45 \pm 0,47$ kJ · mol⁻¹) und Schmelzentropie dieser Verbindung wurden mittels DSC bestimmt. Nach Rekrystallisation in verschiedenen Lösungsmitteln konnten Polymorphie und Pseudopolymorphie für (a) und (b) nachgewiesen werden.

Резюме — Термоаналитическое изучение эстрадиол моновалериата и эстриола позволило определить термостойчивость, кинетику разложения и температурные интервалы плавления. Только для эстрадиол моновалериата была вычислена степень чистоты равная $99,72 \pm 0,11$ мольных %. Для этого же соединения с помощью ДСК были определены энтальпия плавления ($29,45 \pm 0,47$ кдж · моль⁻¹) и энтропия. Представилась также возможность обнаружить полиморфизм и псевдополиморфизм обоих соединений, после их перекристаллизации в нескольких растворителях.