

**COMPORTEMENT THERMIQUE ET ETUDE
DES MELANGES BINAIRES : ETHINYL-ESTRADIOL —
LYNESTRENOL, ETHINYL-ESTRADIOL —
ACETATE DE CHLORMADINONE PAR THERMOMICROSCOPIE,
ANALYSE CALORIMETRIQUE DIFFERENTIELLE
ET MESURE DE LA TRANSPARENCE**

G. De Maury, A. Terol et J. Masse

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

(Reçu le 12 décembre 1985 ; sous forme révisée le 17 février 1986)

Study of the thermal behaviour of the active ingredients and establishment of the conditions for the eventual formation of the most stable polymorphic forms permitted the phase diagrams to be obtained for ethynyl-estradiol — lynestrenol (A) and ethynyl-estradiol — chlormadinone acetate (B) mixtures by means of thermomicroscopy, differential scanning calorimetry and the transparency method. The compositions of the eutectic (for A and B) and peritectic points (B) and that of a defined compound (B) were determined from a further physicochemical study, particularly as regards solubility in relation to bioavailability.

Etant donné l'influence du polymorphisme sur l'établissement des diagrammes de phase, nous avons étudié dans un premier temps le comportement thermique de l'éthinyl-estradiol et l'acétate de chlormadinone, qui sont associés dans des spécialités pharmaceutiques de grande diffusion. Les méthodes thermoanalytiques suivantes ont été utilisées : thermogravimétrie, analyse calorimétrique différentielle, thermomicroscopie, mesure de la transparence.

Dans un deuxième temps, les interactions à l'état solide de ces substances sont étudiées et les diagrammes de phase sont établis en vue de connaître l'existence éventuelle de composés définis ou de solution solide et la composition du mélange eutectique.

Ce travail se situe dans le cadre de notre recherche sur les stéroïdes [1-4].

I. Etude thermoanalytique

1. Appareillage

Nous avons utilisé :

- l'analyseur thermique différentiel DuPont de Nemours 990 avec les modules 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 FP51 et du programmeur FP5 ;
- le microscope polarisant SM Pol Leitz, la platine chauffante FP52 et le programmeur FP5 pour l'étude thermomicroscopique ;
- la thermobalance Sétaram, à enregistrement continu système Ugine Eyraud, modèle B 601 avec régulateur de température RT 64 ;
- le goniomètre CGR avec monochromateur et le cuivre comme anticathode ($K\alpha$, 1,5505 Å) pour l'étude de diffraction X.

2. Réactifs

- Ethinyl-estradiol : $C_{20}H_{24}O_2$: éthinyl-17 α extratriène-1,3,5 diol-3,17, de poids moléculaire 296,4 se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou faiblement blanche, inodore, pratiquement insoluble dans l'eau.
- Acétate de chlormadinone : $C_{23}H_{29}ClO_4$: chloro-6 pregnadiène-4,6 ol-17 α , dione-3,20 acétate, de poids moléculaire 404,9 poudre inodore blanche à jaune pâle est peu soluble dans l'eau.
- Lynestrénol : $C_{20}H_{28}O$ norpregnane-19 ene-4 yne-20 ol-17, de poids moléculaire 284,42 est une poudre microcristalline blanche, inodore peu soluble dans l'eau.

3. Conditions opératoires

En ACD, les prises d'essai de 3 à 5 mg sont soumises à des vitesses de 20 °C min⁻¹, la sensibilité étant de 8 mJ pour le comportement thermique. Pour l'étude des compositions molaires, la vitesse est de 5 °C min⁻¹, la sensibilité étant de 2 mJ.

Pour déterminer le taux de pureté de l'éthinyl-estradiol, les expériences sont réalisées en capsules ordinaires serties ; les enthalpies de fusion sont évaluées en se référant à l'indium et par pesée des courbes.

La température et la cinétique de fusion sont déterminées à l'aide de l'appareil Mettler en utilisant des tubes capillaires. 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.

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.

4. Résultats

4.1. Analyse thermogravimétrique

Le début de perte de poids dès 35° reflète une certaine hygroscopicité de ces composés à l'air (thermobalance Sétaram).

La décomposition se situe après la fusion pour l'éthinyl-estradiol et au cours de la fusion pour l'acétate de chlormadinone (thermobalance Sétaram).

4.2. Analyse calorimétrique différentielle (ACD)

L'examen des courbes ACD obtenues avec l'éthinyl estradiol (Fig. 1) met en évidence trois accidents endothermiques : l'un à 130°, l'autre de très faible intensité à 144°, suivi du pic de fusion à 183°. Après refroidissement rapide à la température ambiante le fondu ne recristallise pas. Il en est de même lors du refroidissement lent.

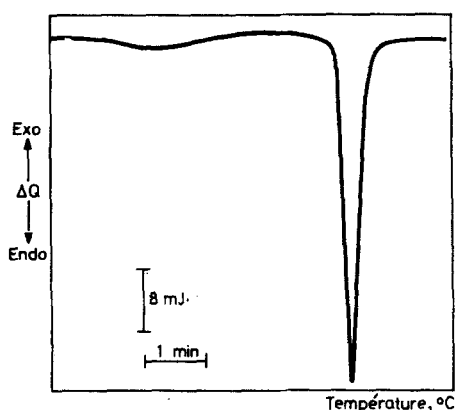


Fig. 1 Courbe ACD de l'éthinyl-estradiol. Prise d'essai : 5,27 mg, vitesse de chauffage : 20 °C min⁻¹

En ce qui concerne l'acétate de chlormadinone, la courbe ACD (Fig. 2) montre un accident endothermique à 210° précédé d'un très léger accident endothermique à 196°. Au cours des cycles de chauffage-refroidissement lent ou rapide, les courbes ACD ne nous ont pas permis de déceler de recristallisation. Ainsi, le polymorphisme n'a pu être mis en évidence par cette méthode.

Dans le cas du lynestrénol, ce principe actif a fait l'objet d'une publication antérieure [2]. Rappelons son point de fusion à 166° et sa non stabilité thermique dans le domaine de fusion.

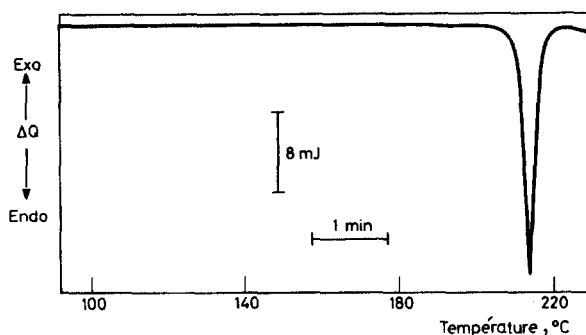


Fig. 2 Courbe ACD de l'acétate de chlormadinone. Prise d'essai : 3,22 mg, vitesse de chauffage : $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$

4.3. Examen thermomicroscopique

L'éthinyl-estradiol placé entre lame et lamelle, chauffé à la vitesse de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ présente au cours du chauffage de 63° à 179° , des scintillements avec changements de luminosité. Vers 179° , un voile gris recouvrant quelques cristaux disparaît. La fusion intervient à $182,5^{\circ}$ et est totale à $183,8^{\circ}$ (Forme I).

Le composé fondu soumis à un refroidissement rapide ou lent ne recrystallise pas. Par contre, à partir de 80° , en chauffant à $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, une recrystallisation intervient à 110° (solidification vitreuse) sous forme d'aiguilles très fines, suivies de prismes vers 125° [5] ($T_f = 183^{\circ}$).

L'acétate de chlormadinone fondu ($T_f = 212^{\circ}$) soumis à un refroidissement rapide recrystallise à 134° sous forme de sphérulites à centre granuleux, avec des bulles noires « courant » dans la sphérulite ; dans d'autres bulles de substance fondue des formes grises en épi sont présentes. Le produit recrystallisé est chauffé à la vitesse de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Des prismes apparaissant vers 150° se juxtaposent avec les sphérulites :

- à 191° , un début de fusion très partielle est observé au niveau des prismes,
- à 211° , les formes grises en épi fondent,
- à 212° , les prismes fondent et à 213° , les sphérulites.

Le composé fondu refroidi lentement ne recrystallise qu'après amorce par grattage à l'aide d'une aiguille, en prismes ($T_f = 212^{\circ}$).

Au cours des cycles de chauffage-refroidissement la thermomicroscopie nous a permis de déceler le polymorphisme de cette substance.

Le lynestrénol placé entre lame et lamelle fond dès 162° ; la fin de fusion intervient à 163° . Soumis à un refroidissement rapide, il recrystallise sous forme de sphérulites grises. Dès 48° , à la vitesse de $3\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, il apparaît de petits amas d'aiguilles arborescentes grises (type fougères) s'intensifiant et se colorant en même temps. Vers 51° , les sphérulites grossissent lentement puis à 67° , se stabilisent. A

161,9°, la fusion des formes arborescentes est visualisée, et à 163° les sphérulites fondent.

Les températures de fusion eutectique de ces composés complètent l'étude du comportement thermique (Tableau 1).

Tableau 1 Températures de fusion des eutectiques de l'éthinyl estradiol, de l'acétate de chlormadinone et du lynestrérol avec le benzanilide, le dicyandiamide, le salophène et la phénacétine

Eutectiques		Nos résultats	Travaux antérieurs
Ethinyl estradiol	Benzanilide	135,9	136,0
	Salophène	151,4	151,0
Acétate de chlormadinone	Dicyandiamide	207,7	
	Salophène	174,2	
Lynestrérol	Phénacétine	127,8	128,0
	Benzanilide	143,5	143,0

4.4. Mesure de la transparence

Les résultats moyens correspondant aux valeurs déterminées par affichage direct (A), et à partir des courbes de fusion (B) (Fig. 3) de cinq mesures, sont indiqués dans le tableau 2 ; l'intervalle de confiance a été calculé avec un seuil de probabilité choisi à 0,05 près. En ce qui concerne l'éthinyl-estradiol et le lynestrérol [2],

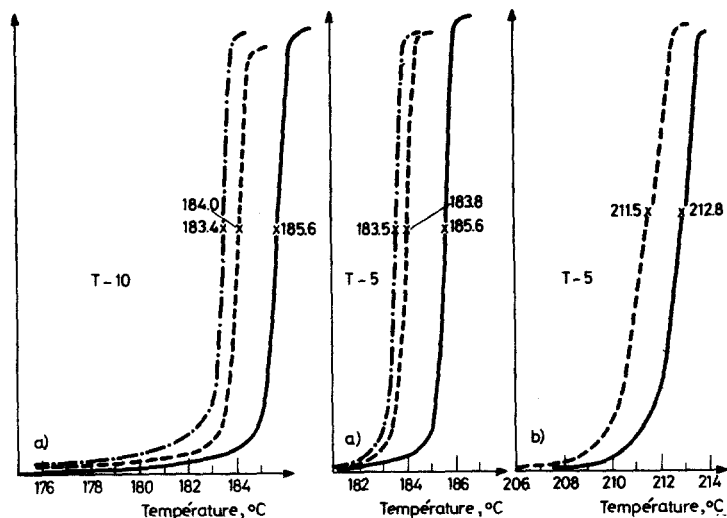


Fig. 3 Cinétique de fusion de l'éthinyl-estradiol (a) et de l'acétate de chlormadinone (b) en fonction de la transparence. Vitesse de chauffage: 10 °C min⁻¹ (—), 2 °C min⁻¹ (---), 1 °C min⁻¹ (-.-)

Tableau 2 Températures de fusion (°C) de l'éthinyl estradiol et de l'acétate de chlormadinone.

A : Lues par affichage automatique, B : Déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion

Composés	Vitesse de chauffage, ° min ⁻¹	$T_0 = T_f - 5$		$T_0 = T_f - 10$	
		A	B	A	B
Ethinyll estradiol	1	183,38 ± 0,20	183,50 ± 0,01	183,62 ± 0,32	183,44 ± 0,20
	2	184,06 ± 0,20	183,88 ± 0,13	184,00 ± 0,23	183,96 ± 0,20
	10	185,96 ± 0,20	185,52 ± 0,48	185,80 ± 0,24	185,12 ± 0,30
Acétate de chlormadinone	2	211,80 ± 0,43	211,56 ± 0,32		
	10	213,40 ± 0,79	212,76 ± 0,47	213,50 ± 0,28	212,68 ± 0,62

— La température de fusion n'est pas influencée par la température de départ.

— La température de fusion est influencée par la vitesse de chauffage.

— Les intervalles de fusion sont relativement faibles (tableau 3).

Ces critères correspondent au comportement d'une substance classée par Vergnon et Drevon [6] dans le groupe II.

L'acétate de chlormadinone peut être classée dans le groupe III, en effet :

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

— les intervalles de fusion sont larges (tableau 3).

4.5. Détermination de la pureté

a) Les conditions opératoires de détermination du taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle sont choisies en fonction de l'étendue du domaine de fusion, de la stabilité thermique et de l'existence du polymorphisme après recristallisation des principes actifs envisagés.

La vitesse de 5 °C min⁻¹ a été retenue en utilisant les courbes obtenues lors du premier traitement thermique. Le pic endothermique résultant de la fusion de l'éthinyl estradiol est représenté (Fig. 4). Les différentes fractions de substances fondue *F* et les températures de fusion ont été également mesurées (Fig. 4).

Tableau 3 Intervalles de fusion (°C) de l'éthinyl estradiol et de l'acétate de chlormadinone

Composés	Vitesse de chauffage, ° min ⁻¹	$T_0 = T_f - 5$	$T_0 = T_f - 10$
Ethinyll estradiol	1	2,80 ± 1,75	3,12 ± 0,51
	2	3,44 ± 0,42	3,28 ± 0,28
	10	5,08 ± 0,13	5,34 ± 0,25
Acétate de chlormadinone	10	6,40 ± 1,75	9,52 ± 0,48

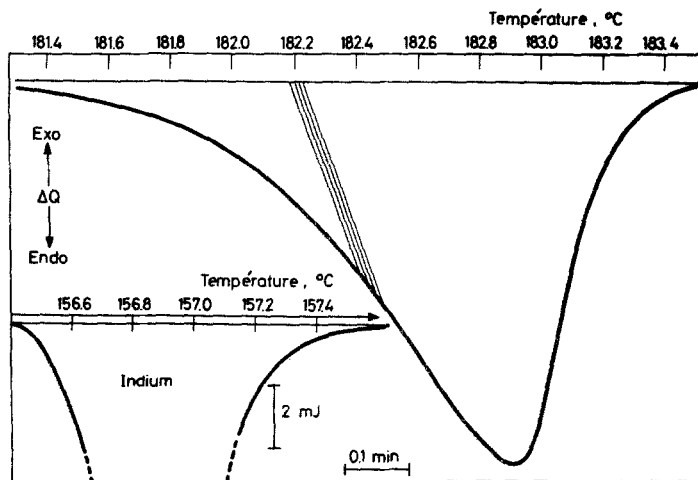


Fig. 4 Courbe de fusion de l'éthinyl-estradiol par ACD. Conditions expérimentales PE: 2,80 mg; vitesse de chauffage 5 °C min⁻¹; base de temps 0,1 min pouce⁻¹

La droite représentant l'inverse de la fraction de fondu $1/F$ en fonction de la température après linéarisation, définit par son intersection avec l'axe des températures, la valeur T_{f_0} (température de fusion de la substance dont le taux de pureté est égal à 100% théorique (Fig. 5). Nous rapportons les résultats d'une manipulation effectuée sur une prise d'essai de 2,80 mg (Tableau 4).

La pente de la droite étant de 0,069, la température de fusion de l'échantillon pur 182,70° (soit 455,85 K) (Fig. 5), l'enthalpie de fusion évaluée 27,06 kJ mole⁻¹, la

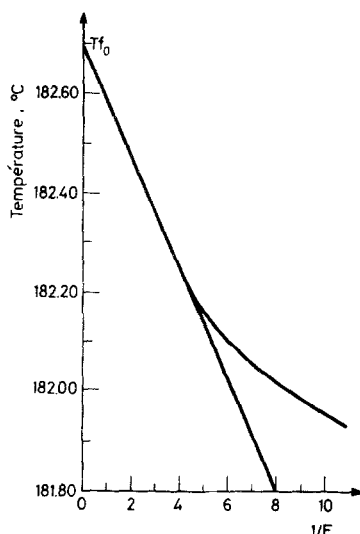


Fig. 5 Courbe présentant les températures de fusion en °C de l'éthinyl estradiol en fonction de l'inverse de la fraction de substance fondue

Tableau 4 Températures de fusion en fonction de $1/F$, inverse de la fraction de substance fondue de l'éthinyl estradiol

$1/F$	Température de fusion après correction, °C	$1/F$ après linéarisation
1,96	182,56	1,88
2,12	182,52	2,02
2,32	182,49	2,20
2,52	182,42	2,37
2,95	182,38	2,73
3,21	182,34	2,94
3,64	182,29	3,27
4,11	182,25	3,64
4,54	182,20	3,95
5,16	182,16	4,40
5,82	182,14	4,94
6,34	182,10	5,18
7,14	182,07	5,67
7,81	182,03	6,07
8,70	182,00	6,57

fraction molaire d'impureté x_2 est donnée par la relation de Van t'Hoff modifiée :

$$x_2 = \frac{0,069 \times 27\,060}{8,31 \times (455,85)^2} = 0,0020$$

soit en pourcentage 0,20. Le taux de pureté en pour cent est donc 99,80.

Les déterminations effectuées sur cinq prises d'essai d'une même échantillon dans des conditions opératoires identiques ont donné les résultats consignés dans le tableau 5. Le taux de pureté de l'éthinyl-estradiol est déterminé avec précision.

Tableau 5 Taux de pureté de l'échantillon commercial d'éthinyl estradiol déterminé par analyse calorimétrique différentielle.

Prise d'essai : 2,80 mg, base de temps : 0,1 min par pouce, vitesse de chauffage : 5 °C min⁻¹

x_i , %	$ x_i - \bar{x} \times 10^2$	$(x_i - \bar{x})^2 \times 10^4$
99,90	4	16
99,90	4	16
99,80	6	36
99,90	6	36
99,80	4	16
499,30		120

Résultats moyens : 99,86%

Intervalle de confiance : $\pm 0,06$

Ecart type sur la moyenne : 0,02

Taux de pureté : 99,86 \pm 0,06%.

La fiabilité de la méthode de détermination de la pureté par ACD apparaît excellente dans le cas de ce principe actif.

En ce qui concerne l'acétate de chlormadinone et le lynestrénol, il n'a pas été possible de déterminer le taux de pureté, par suite du non retour de la ligne de base (non stabilité thermique).

b) Enthalpie et entropie de fusion

Les résultats moyens calculés à partir de cinq déterminations effectuées pour l'éthinyl estradiol sont donnés dans le tableau 6.

Tableau 6 Valeurs du taux de pureté, de l'enthalpie et de l'entropie de fusion de l'éthinyl estradiol, résultat moyen et intervalle de confiance

	Taux de pureté, %	Enthalpie de fusion, kJ mol ⁻¹	Entropie de fusion kJ mol ⁻¹ K ⁻¹
Ethinyl estradiol	99,86 ± 0,06	28,07 ± 0,64	0,061 ± 0,015

L'enthalpie de fusion ΔH_f est donnée par l'équation :

$$\Delta H_f = \frac{\Delta H_{f(I_n)} \times \text{Poids}_{(I_n)} \times \text{Aire courbe fusion}_{(X)}}{\text{Aire courbe de fusion}_{(I_n)} \times \text{Poids}_{(X)}} \times \text{PM}_X$$

X = substance d'enthalpie de fusion inconnue

PM_X = poids moléculaire de la substance X

II. Etude des mélanges binaires

Ethinyl-estradiol — lynestrénol

Ethinyl-estradiol — acétate de chlormadinone

1. Obtention des échantillons

Les échantillons sont obtenus par mélange de petites quantités de substance de l'ordre de 100 mg dans un mortier d'agate. Préalablement les cristaux d'éthinyl-estradiol ont été maintenus à l'étuve à 115° pendant quarante cinq minutes. Ainsi en ACD l'échantillon ne présente qu'un seul accident endothermique à 183°, la fusion. Nous avons ainsi obtenu la forme I de l'éthinyl-estradiol.

La composition des échantillons est exprimée en fraction molaire.

L'instabilité dans le domaine de fusion du lynestrénol et de l'acétate de chlormadinone limite l'utilisation de la méthode de contact pour ces deux principes actifs. Par contre l'éthinyl estradiol étant stable thermiquement dans son domaine de fusion, il est possible de préciser la position du point d'eutexie par la méthode de

contact, en opposant ce dernier à différents mélanges de composition molaire comprise entre 0,30 et 0,50 mole d'éthinyl-estradiol pour le binaire éthinyl estradiol lynestrénol, et entre 0,60 et 0,85 mole d'éthinyl-estradiol pour l'autre binaire, éthinyl-estradiol — acétate de chlormadinone.

2. Résultats et interprétation des résultats

2.1. Binaire éthinyl-estradiol — lynestrénol

— Les résultats fournis par thermomicroscopie et ACD sont consignés dans le tableau 7.

Tableau 7 Résultats de l'étude du système éthinyl-estradiol — lynestrénol par ACD et thermomicroscopie (TM)

Ethinyl estradiol	Palier d'eutexie T_f , °C		Fin de fusion T_f , °C		Lynestrénol
	ACD	TM	ACD	TM	
0,00			166		1,00
0,03	144		164		0,97
0,10	143		161		0,90
0,20	144	143	156	154,5	0,80
0,30	144	143	151	148,5	0,70
0,40	144	143	145,5	145	0,60
0,45	144	144			0,55
0,50	145	143	150	149	0,50
0,60	143	143	158	157,5	0,40
0,70	144	143	164	162,8	0,30
0,80	143	143	170	169	0,20
0,90	143	143	178		0,10
0,97	143		181		0,03
1,00			183		0,00

— L'examen des courbes ACD fait apparaître un palier d'eutexie, observé pour toutes les compositions étudiées y compris pour les compositions 0,03 et 0,97. On peut donc affirmer qu'il ne se forme pas de solution solide.

— L'examen thermomicroscopique permet de préciser la fin de fusion des échantillons et de tracer la courbe du liquidus avec un maximum de points, pour des échantillons dont la composition en éthinyl-estradiol se situe entre 0,35 et 0,55 mole.

— La composition de l'eutectique est confirmée par le triangle de Tamman [7] construit à l'aide des mesures d'enthalpies de fusion eutectique. Les valeurs moyennes ont été calculées à partir de cinq mesures effectuées sur les mélanges.

L'intervalle de confiance a été évalué en prenant comme seuil de probabilité $P = 0,05$.

— Les coordonnées remarquables sont les suivantes :

Invariant stable

Eutectique E = Ethinyl-estradiol + lynestrénol \rightleftharpoons liquide eutectique
 $X_E = 0,45$ mole d'éthinyl-estradiol et 0,55 de lynestrénol
 $T_{JE} = 143,0$ (ACD)
 142,0 (TM)
 142,8 (TR)

— Ces résultats permettent d'établir le diagramme de phase du système binaire éthinyl-estradiol — lynestrénol (Fig. 6).

2.2. Binaire éthinyl-estradiol — acétate de chlormadinone

— Les résultats sont rapportés dans le tableau 8, ils permettent d'établir le diagramme de phase (Fig. 8) sur lequel apparaît :

— un palier d'eutexie métastable à 140° pour toutes les compositions étudiées ;

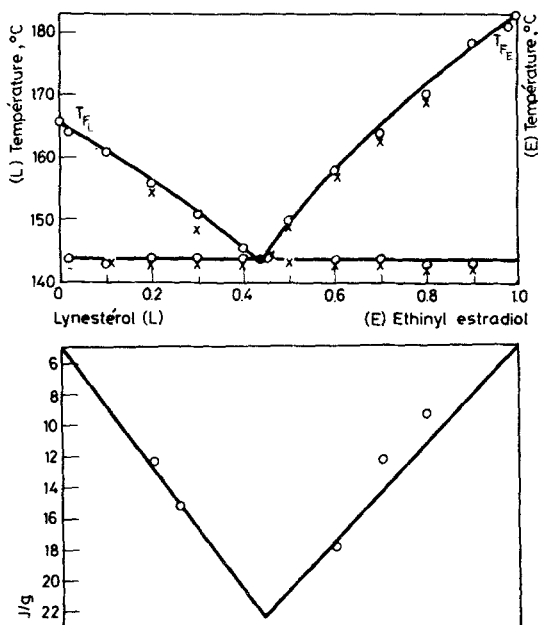


Fig. 6 Diagramme de phase éthinyl-estradiol-lynestrénol par :
 — Analyse calorimétrique différentielle (ACD) (○)
 — Thermomicroscopie (TM) (×)

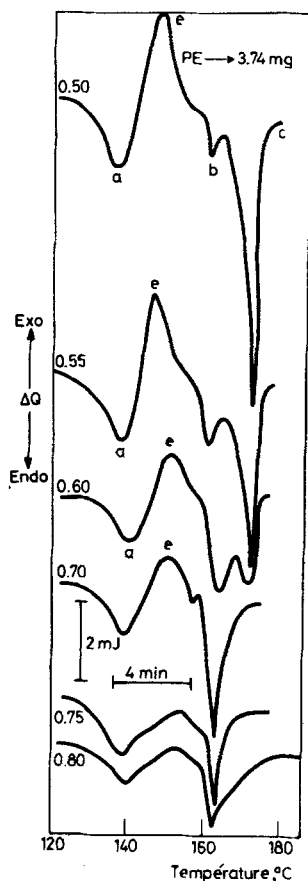


Fig. 7 Courbes ACD du binaire éthinyloestradiol-acétate de chlormadinone. Prises d'essai : 3,74 mg, vitesse de chauffage : $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$

- un palier d'eutexie à 161° pour toutes les compositions y compris pour les compositions en faible teneur en l'un ou en l'autre des constituants, indiquant ainsi l'absence de solution solide ;
- un palier de péritexie à 170° pour des fractions molaires inférieures à 0,60 en éthinyloestradiol ;
- les fusions relatives au liquidus.
- Les courbes ACD (Fig. 7) réalisées avec des prises d'essai identiques, peuvent être interprétées comme suit :
 - l'endotherme (a) au voisinage de 140° correspond à la fusion eutectique métastable et l'endotherme (b), à la fusion eutectique (161°) (clichés 1 et 3) ;
 - l'endotherme (c) n'existe que pour les compositions entre 0,10 et 0,55 mole d'éthinyloestradiol ;

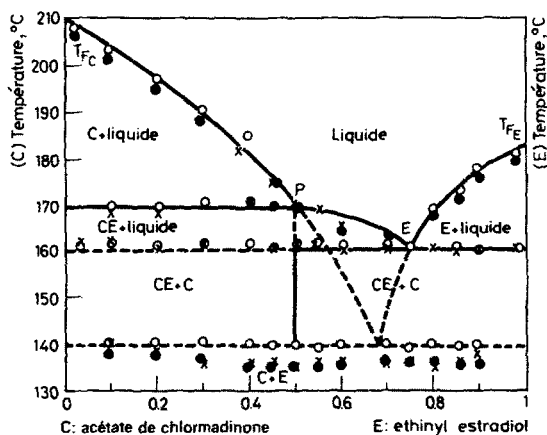


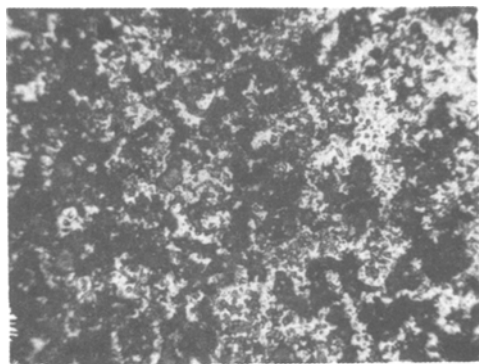
Fig. 8 Diagramme de phase éthynyl-estradiol-acétate de chlormadinone par
 — Analyse calorimétrique différentielle (ACD) (○)
 — Thermomicroscopie (TM) (.)
 — Transparence (TR) (×)

Tableau 8 Résultats de l'étude du système éthynyl-estradiol — acétate de chlormadinone par ACD, TM et mesure de la transparence (TR)

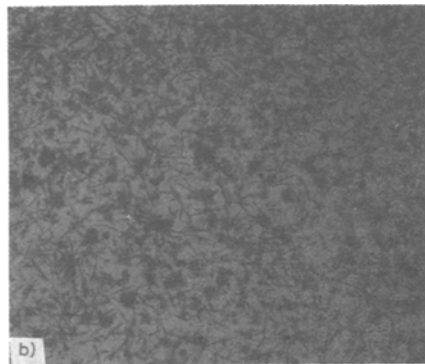
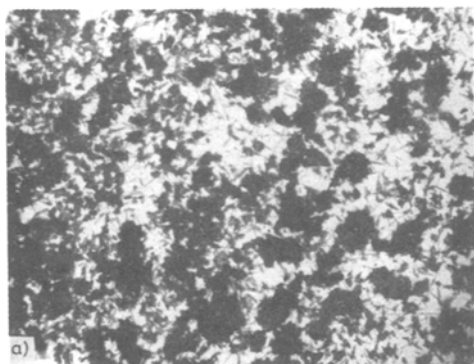
Ethi- nyl estra- diol	Palier d'eutexie métastable			Palier d'eutexie			Palier de péritexie			Fin de fusion			Acétate de chlormad- inone	
	ACD	TM	TR	ACD	TM	TR	ACD	TM	TR	ACD	TM	TR		
0,03				161,0			161,0				207	206,0		0,97
0,10	140,0	138,0	140,0	162,0	162,0	161,0	170,0	170,8	169,4	205	203,0			0,90
0,20	140,0	137,0	138,0	162,0	162,5	162,0	170,0	170,0	169,5	197	195,5			0,80
0,30	140,0	136,0	136,0	162,0	161,3	162,0	171,0	169,7	169,8	190	187,0	188		0,70
0,40	140,0	135,0	136,0	162,0	161,5	161,5	171,0	169,0	170,5	185	178,1	180		0,60
0,45	140,0	135,0	136,5	161,0	161,0	161,0	170,0	170,0	169,8		173,5	175		0,55
0,50	139,0	135,0	135,0	162,0	161,0	161,0	170,0	171,0	171,0		172,0			
0,55	138,0	135,0	137,0	161,0	161,0	161,0	170,0	169,7	170,0		168,0	168		0,45
0,60	140,0	136,0	137,0	162,0	160,5	161,0					164,9	166		0,40
0,70	140,0	136,0	136,0	162,0	161,9	162,0				163	162,9	163		0,30
0,75	139,0	136,5	137,0	162,0	162,5	162,0								0,25
0,80	139,0	136,0	137,0	162,0	161,0	162,0				168	169,2	169		0,20
0,85	139,0	137,0	137,0	162,0	162,0	162,0				173	172,8	174		0,15
0,90	140,0	137,0	139,0	161,0	162,0	161,0				178	176,0			0,10
0,97				162,0	161,5	162,0				181	180,5			0,03

— l'exotherme (e) d'intensité maximale pour la composition 0,50 peut être attribué à la recristallisation d'un composé défini du type 1-1.

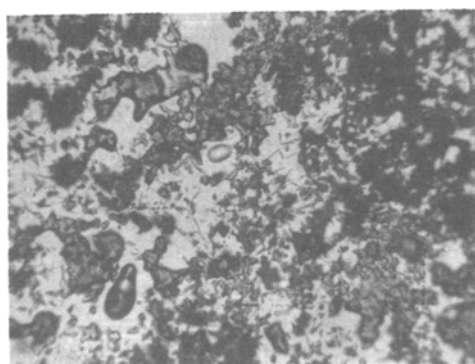
— Ce phénomène est comparable à celui décrit par Grant et coll. [8] pour le



Cliché 1 Fusion de l'eutectique métastable à 140° observée pour toutes les compositions du mélange éthinyl-estradiol — acétate de chlormadinone



Cliché 2 Recristallisation du composé défini sous forme d'aiguilles de densité maximum pour le mélange 0,5. a — mélange 0,4 en éthinyl-estradiol ; b — mélange 0,5 en éthinyl-estradiol



Cliché 3 Fusion eutectique à 160° du mélange 0,40 en éthinyl-estradiol

système paracétamol-phénazone ; ces auteurs mettent en évidence une réaction exothermique attribuée à la cristallisation du composé moléculaire du type 1-1, formé dès la fusion eutectique.

— De plus, la thermomicroscopie apporte la preuve de l'existence de ce composé défini ; il se forme dès la fusion de l'eutectique métastable (142°) en recristallisant sous forme de fines aiguilles très visibles qui s'intensifient lors du chauffage et fondent lorsque l'on a atteint le palier de péritexie (170°).

En outre l'étude par diffraction de rayons X confirme la présence du composé défini, en effet le mélange 0,50 porté à 150° à l'étuve donne un spectre de diffraction totalement différent de celui des composés initiaux ainsi que celui du mélange à température ambiante.

— De plus l'étude de la modification de la transparence à la vitesse de 2°C min^{-1} pour toutes les compositions, confirme les résultats précédents en visualisant les changements de phase solide-liquide (méthode spécifique).

— Il a été possible de déterminer la composition moléculaire du composé défini puisque :

— les courbes ACD montrent que l'endotherme (c) est maximal pour la composition 0,5 (Fig. 7) ;

— le mélange 0,5 en thermomicroscopie montre une densité maximale d'aiguilles pour cette composition (cliché 2).

En conséquence ce composé défini répond à la composition molaire 1-1.

— Les coordonnées remarquables sont les suivantes :

eutectique = éthynyl-estradiol + composé défini \rightleftharpoons liquide eutectique

$x_{E'}$ = 0,75 mole d'éthynyl-estradiol

T_f = $160 \pm 1^\circ$

péritectique = composé défini \rightleftharpoons liquide péritectique + acétate de chlormadinone

T_p = $170 \pm 1^\circ$

— La variance relative aux divers domaines mis en évidence par l'établissement du diagramme de phase, est égale à 1 ; elle s'annule pour les invariants, point d'eutexie E' et de péritexie P .

Conclusion

La thermomicroscopie, l'analyse calorimétrique différentielle et la mesure de la transparence, nous ont permis, par leur complémentarité d'établir les diagrammes de phase éthynyl-estradiol — lynestrérol, et éthynyl-estradiol — acétate de chlormadinone.

Pour le binaire éthynyl-estradiol — lynestrénol, la présence d'un seul palier d'eutexie pour toutes les compositions (en particulier pour de faibles teneurs en l'un et l'autre des constituants) indique l'absence de solution solide.

En ce qui concerne le binaire éthynyl-estradiol — acétate de chlormadinone, la présence d'un composé défini, l'absence de solution solide ont été mis en évidence ; les compositions et températures de fusion du point d'eutexie et de péritexie, ont été précisées.

L'étude de la solubilité des mélanges, dont la composition correspond à celle des divers points caractéristiques mis en évidence, est envisagée en relation avec la biodisponibilité du médicament.

* * *

Nous adressons nos plus vifs remerciements au Laboratoire Cassenne qui a eu l'amabilité de nous procurer les échantillons d'éthynyl-estradiol (lot n° 4 F 0353) et d'acétate de chlormadinone (lot n° B 5 F 5002).

Nous remercions le Laboratoire Organon qui a eu l'obligeance de nous procurer l'échantillon de lynestrénol (lot 2/4102) par l'intermédiaire du Docteur Marie Mayer.

Bibliographie

1. G. De Maury, A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta.*, 87 (1985) 189.
2. G. De Maury, A. Chauvet, A. Terol et J. Masse, *Thermochim. Acta.*, 89 (1985) 203.
3. G. de Maury, A. Chauvet, A. Terol et J. Masse, *Thermochim. Acta.*, 97 (1986) 127.
4. G. de Maury et J. Masse, *J. Thermal Anal.* (adressé au comité de lecture).
5. M. Kuhnert-Brandstatter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, New York, 1971.
6. P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharmaceutique*, 25 (1974) 541.
7. G. Tammann, *Lehrbuch der heterogenen Gleichgewichte*, Vieweg, Braunschweig, 1924.
8. D. J. W. Grant, H. Jacobson, J. E. Fairbrother et C. G. Patel, *Int. J. of Pharmaceutics*, 5 (1980) 109.

Zusammenfassung — Eine Untersuchung des thermischen Verhaltens der aktiven Ingredienten und die Ermittlung der Bedingungen für die eventuelle Bildung der stabilsten polymorphen Formen ermöglichte, Phasendiagramme für Mischungen von Ethynyl-estradiol-Lynestrenol (A) und Ethynyl-estradiol-Chlormadinon-acetat (B) mittels Thermomikroskopie, DSC und der Transparenzmethode zu bestimmen. Die Zusammensetzung am eutektischen (für A und B) und peritektischen (für B) Punkt und die einer definierten Verbindung (B) wurden in Hinsicht auf eine physikalisch-chemische Untersuchung bestimmt, die sich im besonderen mit der Beziehung zwischen Löslichkeit und der therapeutischen Aktivität des Medikamentes (der Biodisponibilität) befaßt.

Резюме — С помощью термомикроскопии, ДСК и метода на пропускание изучено термическое поведение активных ингредиентов смеси этинилэстрадиол-линестренол (А) и этинилэстрадиол-хлормадинон ацетат (В). Установлены фазовые диаграммы смесей и условия возможного образования наиболее стабильных полиморфных форм. При дальнейшем физико-химическом изучении был определен состав эвтектики для А и В, перитектики (В) и определяемого соединения (В).