

SUR LE POLYMORPHISME DU BARBITAL ET LE SYSTEME EAU-BARBITAL

*J. L. Fournival**, *J. C. Rouland** et *R. Céolin***

*LABORATOIRE DE CHIMIE MINERALE, CENTRE D'ETUDES
PHARMACEUTIQUES, UNIVERSITE PARIS-SUD, RUE J. B. CLEMENT
92296 CHATENAY-MALABRY CEDEX, FRANCE

**LABORATOIRE DE CHIMIE MINERALE, FACULTE DE PHARMACIE,
2BIS, BOULEVARD TONNELLE, 37032 TOURS, FRANCE

(Reçu le 12, janvier 1987)

The crystal structures of three forms (I, II and IV) of barbital are well known.

The DTA curve of barbital I is marked by only one endotherm, at 186°, which is the melting point of this crystalline form. For barbital II, the DTA curve shows a first endotherm at 160°, which indicates the transition point $II \rightleftharpoons I$, and then an endotherm at 186° for the melting of form I. By fast cooling of a boiling saturated aqueous solution, another crystalline form of barbital (form X) can be obtained. The DTA curve of this new sample shows another endotherm, at 119°, preceding the endotherms at 160 and 186°. Though the TG curve does not indicate any weight loss at this temperature, this endotherm does not indicate a new phase transition, but a monotectic equilibrium.

This monotectic equilibrium ($x_{L1} = 78$ mol % H_2O , $x_{L2} = 98$ mol % H_2O) is observed at 119° in the phase diagrams (isochoric sections at $V/m = 7$ cm³ · g⁻¹) of the water—barbital systems established for form I, form II and form X.

Le barbital $C_8H_{12}N_2O_3$ (diéthyl-5,5' 1H, 3H, 5H-pyrimidine trione-2,4,6, masse molaire $M = 184,2$) est utilisé en thérapeutique pour ses propriétés hypnotiques découvertes en 1903 par Fischer et Von Mering.

Son polymorphisme a fait l'objet de nombreuses études. Kofler [1, 2] a caractérisé quatre formes cristallines sur la base de la morphologie des cristaux, de leurs points de fusion et des données de diffraction des rayons X des poudres cristallines. Ces résultats ont été confirmés par Huang [3] qui précise les distances réticulaires.

Plus récemment, Brandstatter-Kuhnert et al. [4-6] ont rapporté l'existence de six formes cristallines dont trois ont pu être isolées sous forme de monocristaux.

Craven et al. [7, 8] ont présenté une synthèse de ces travaux. Ils définissent quatre formes : I, II, III et IV, et déterminent les structures cristallines de trois d'entre elles (I, II et IV) à température ambiante. Ils décrivent de plus la forme II à -75° par

diffraction des neutrons [9] mais admettent l'existence de la forme III sans avoir préparé de monocristaux.

De nombreux autres travaux [10 à 15], se basant sur les résultats de diffraction des rayons X sur poudres, mais n'apportant aucune information nouvelle, ont été publiés. Les diagrammes de diffraction X obtenus peuvent correspondre soit à des mélanges de formes cristallines déjà citées, soit à des formes cristallines nouvelles.

Cependant, aucune indexation des distances réticulaires qui soit en accord avec des données structurales n'a été donnée. Nous avons tout d'abord tenté de combler cette lacune et avons pour cela adopté la classification de Craven dont les travaux nous semblent, à ce jour, les plus complets.

L'absence de véritables corrélations entre études thermiques et études cristallographiques nous a ensuite incités à soumettre à l'analyse thermique différentielle (ATD) les formes cristallines dont les structures étaient connues.

Enfin, l'étude des relations entre les formes I et II nous a permis de mettre en évidence un cas de faux polymorphisme que nous avons justifié en établissant les diagrammes de phases du système eau-barbital.

Préparation des échantillons

Plusieurs procédés d'obtention des cristaux ont été utilisés : nous les avons classés en trois catégories en fonction du type de courbe que les cristaux obtenus permettent d'observer en ATD (figure 1). Toutes les préparations sont faites à partir du produit commercial (forme II).

1. Les cristaux correspondant à la courbe A ont été obtenus par évaporation de solutions d'acétone, d'éther, de méthanol, d'éthanol ou de méthylisobutylcétone.

2. Les cristaux avec lesquels ont été tracées les courbes du type B ont été obtenus soit dans l'eau, à température ambiante, soit après précipitation par l'acide chlorhydrique d'une solution de barbital et d'ammoniaque 0,1 N, soit par refroidissement lent d'une solution aqueuse de barbital portée à ébullition.

3. Le troisième type de courbe (C) est celui que l'on observe avec des cristaux obtenus en portant à ébullition une solution aqueuse de barbital, puis en effectuant un refroidissement brutal suivi d'une évaporation à température ambiante.

La courbe D, qui est également présentée sur la figure 1, peut être observée soit avec des cristaux obtenus par refroidissement lent d'une solution aqueuse portée à ébullition (préparation 2), soit avec des cristaux issus de la préparation 3 qui ont ensuite été broyés.

Dans les cas des courbes de type C et D, les cristaux obtenus sont comparables à ceux que Hollenbach et al. [16] ont photographiés. Ces auteurs font, par ailleurs, mention d'inclusions de liquide visibles au grossissement $\times 50$, mais, malgré

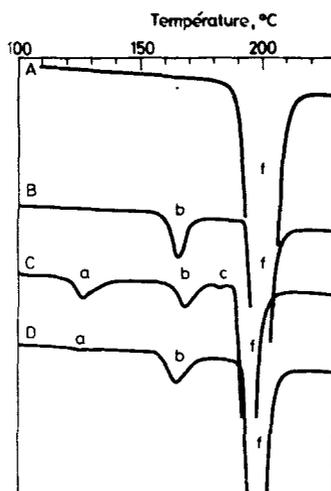


Fig. 1 Courbes d'ATD de différentes formes du barbital (vitesse d'échauffement : $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$).
 Courbe A : forme I (masse = 11,0 mg). Courbe B : forme II (masse = 5,8 mg). Courbe C :
 forme X (pseudo-polymorphisme) (masse = 3,2 mg). Courbe D : forme X broyée (m = 5,6 mg)

l'utilisation d'un grossissement $\times 70$, nous n'observons ces inclusions ni en lumière naturelle, ni en lumière polarisée.

Par souci de simplification, nous n'envisagerons, dans ce qui suit, que les deux types de préparation réalisés à partir d'une solution aqueuse de barbital portée à ébullition, l'une étant refroidie brutalement (préparation 3), l'autre lentement (préparation 2).

Résultats d'ATD

La cellule DSC de l'analyseur DuPont 990 et la cellule FP 85 de l'analyseur METTLER FP 800, utilisées parallèlement, ont donné des résultats identiques. Les courbes d'ATD qui sont présentées sur la figure 1 ont été obtenues avec l'analyseur METTLER, avec une vitesse d'échauffement de $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$. Trois endothermes principaux sont enregistrés : le premier (a) débute à 119° , le second (b) à 160° et le troisième (f), qui correspond à la fusion de la forme I, à 186° . Un quatrième endotherme (c), beaucoup plus faible, apparaît de façon aléatoire, sur les courbes de type C (179°).

Si l'on compare les courbes B et C, on note que la différence essentielle vient de la présence de l'endotherme « a » sur la courbe C. Cependant, dans les deux cas, les diagrammes de diffraction des rayons X des cristaux non broyés semblent

comparables à celui que l'on calcule à partir des constantes du réseau de la forme II (7), avec une réserve liée au fait que les cristaux non broyés peuvent avoir des orientations privilégiées dans le faisceau incident. De plus, lorsque les cristaux qui ont donné la courbe C sont finement broyés, le premier endotherme disparaît presque totalement sans que l'étude cristallographique ne révèle de modification structurale : le cliché obtenu à température ambiante est alors, sans ambiguïté, celui de la forme II.

Compte tenu de ces observations, le second endotherme (b) a été attribué à la transition forme II \rightleftharpoons forme I. L'endotherme « c » est probablement dû, lui, à la présence de traces des formes III ou IV.

Quant à l'endotherme « a », il apparaît toujours à la même température (119°), mais son importance varie relativement à l'endotherme « b », notamment en fonction du temps qui s'est écoulé entre la préparation et le passage en ATD. Cependant, lorsque l'ATD est pratiquée immédiatement après la préparation, l'endotherme « a » possède une intensité et une forme comparables à celles de « b ».

La présence de cet endotherme « a » tendrait donc à montrer l'existence d'une nouvelle forme cristalline du barbital. Il faudrait alors admettre que l'originalité de son diagramme de diffraction X ne puisse être démontrée soit en raison de son instabilité (le temps d'exposition des produits est d'environ 1 heure) soit pour la raison technique invoquée plus haut (orientation privilégiée de cristaux non broyés).

Afin de tester l'hypothèse de l'instabilité de cette nouvelle forme présumée, nous avons étudié l'évolution des trois endothermes et mesuré les enthalpies correspondantes en fonction du temps, les échantillons étant conservés à température ambiante.

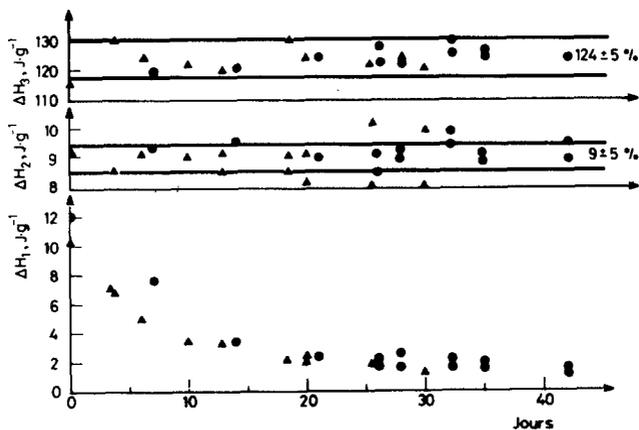


Fig. 2 Evolution des enthalpies ΔH_1 , ΔH_2 et ΔH_3 correspondant respectivement aux effets a, b et f de la courbe d'ATD de la forme X (courbe C de la figure 1). ● Echantillon conservé en récipient clos. ▲ Echantillon conservé en récipient ouvert

Les surfaces des endothermes sont déterminées par sommation de flux de chaleur mémorisés (programme Mettler FP 84/85). La figure 2 montre les résultats obtenus sur deux échantillons préparés selon la méthode n° 3, l'un étant conservé dans un verre de montre au contact de l'air ambiant, l'autre dans un récipient clos. On note dans les deux cas une décroissance spontanée du premier effet alors que le second et le troisième sont sensiblement constants.

Résultats d'analyse thermogravimétrique

L'étude par analyse thermogravimétrique (ATG) a été entreprise afin de vérifier une première hypothèse selon laquelle le premier endotherme (119°) serait lié à une perte de masse (inclusion de solvant ou existence d'un hydrate). Cette étude a été menée à l'aide du module d'ATG de l'analyseur DuPont 990.

La figure 3 présente trois courbes obtenues avec des cristaux issus des préparations 1, 2 et 3. La courbe A a été obtenue avec des cristaux de forme I issus de la préparation 1 ; la courbe B avec des cristaux de forme II issus de la préparation 2 (refroidissement lent d'une solution aqueuse portée à ébullition) ; la courbe C avec des cristaux que nous appellerons X, issus de la préparation 3 (refroidissement brutal d'une solution aqueuse portée à ébullition).

Dans chacun des cas, on observe une brisure coïncidant avec la fusion. La tension de vapeur du barbital n'est pas négligeable puisque 5% environ du solide s'est sublimé lorsque la fusion survient. Le « point de fusion » est donc, en fait, le point triple. Mais, alors que les courbes A et B ne montrent que cette seule brisure, la courbe C en révèle une autre qui coïncide avec le premier endotherme observé à

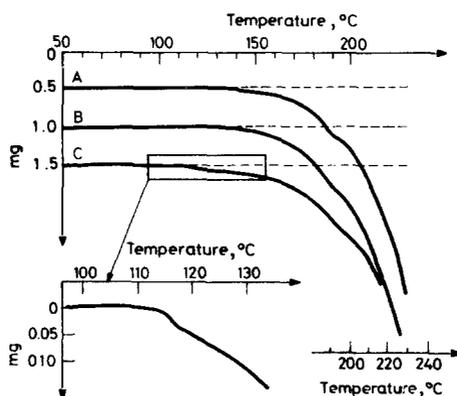


Fig. 3 Courbes d'ATG (vitesse d'échauffement : $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$). Courbe A : forme I ($m = 10,23 \text{ mg}$). Courbe B : forme II ($m = 10,62 \text{ mg}$). Courbe C : forme X ($m = 8,40 \text{ mg}$)

l'ATD à 119°. Cependant, la perte de masse qui lui correspond est très faible : 0,05 mg pour 10,40 mg initiaux, soit 5 p 1000. Ce résultat, bien qu'il n'exclue pas un départ de solvant, est compatible avec une transition entre une phase à faible tension de vapeur et une autre à tension de vapeur plus élevée.

Au terme de cette exploration, nous nous trouvons donc en présence d'un endotherme d'allure invariante qui peut traduire soit une transition polymorphique non vérifiable par l'analyse radiocristallographique, soit une perte d'eau (inclusion ou hydratation) qui ne peut être mise en évidence par ATG.

L'examen au microscope, au cours de l'analyse thermique, montre que les cristaux éclatent vers 125°, ce qui peut s'expliquer dans le cadre de l'une ou l'autre des deux hypothèses.

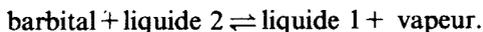
Afin de lever cette ambiguïté, nous avons entrepris l'étude du système eau-barbital. En effet, par analogie avec le phénobarbital dont l'hydrate est connu [17], on peut supposer que l'endotherme « a » correspond à la périclaxie d'un hydrate de barbital non isolé mais présent en faible quantité dans les cristaux X obtenus selon la préparation 3.

Systèmes eau-barbital

Trois systèmes eau-barbital ont été étudiés en partant respectivement des formes I et II du barbital (préparations 1 et 2) et de la forme X (préparation 3).

Nous avons utilisé à cette fin le microcalorimètre différentiel MCB-ARION avec une vitesse d'échauffement égale à $1 \text{ K} \cdot \text{mn}^{-1}$. Les échantillons sont placés dans des ampoules en verre Pyrex, scellées de telle sorte que le rapport V/m entre le volume interne V de l'ampoule et la masse totale m de l'échantillon soit égal à $7 \pm 1 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$.

Les trois diagrammes de phases obtenus sont présentés sur les figures 4, 5, et 6. Les diagrammes obtenus avec les formes I et II (figures 4 et 5) se caractérisent tous les deux par l'existence d'une ligne d'invariance à 119°. Nous l'attribuons à une réaction monotectique qui, en présence de vapeur, pourra s'écrire :



Le diagramme obtenu avec la forme II se distingue par l'existence d'une ligne d'invariance qui se situe à 146° et que nous attribuons à la transition de phases barbital II \rightleftharpoons barbital I. Notons que cette transition avait été signalée à 160° pour le barbital II pur (sans eau), étudié par ATD en $10 \text{ K} \cdot \text{mn}^{-1}$. Il est possible que cette différence de température soit due à l'existence d'une forme III qui apparaîtrait en présence d'eau [3], mais, quoi qu'il en soit, l'analyse par diffraction X montre la présence de la forme II au-dessous de 146° et de la forme I au-dessus de 160°. Cette

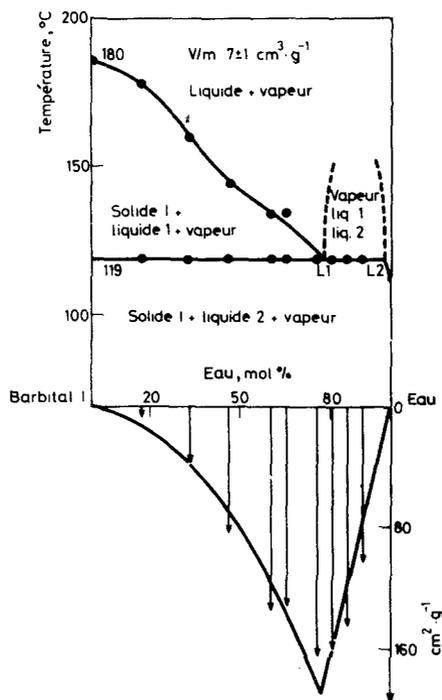


Fig. 4 Section isochore ($V/m = 7 \pm 1 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$) du diagramme eau-barbital I et diagramme de Tamman de la monotexie.

invariance à 146° est, évidemment, absente du diagramme de la figure 4 puisque la forme I y est utilisée comme produit de départ. Les limites de la zone de démixtion, précisées par les courbes de Tamman tracées pour l'invariant monotectique, sont sensiblement les mêmes d'un diagramme à l'autre : 78 mol % H_2O et au moins 98 mol % H_2O .

Le diagramme eau-barbital X (figure 6) est en tout point comparable au diagramme eau-barbital II. L'invariant monotectique s'inscrit également à 119° , les limites de la démixtion sont les mêmes, les courbes de liquidus sont sensiblement superposables et les diagrammes de Tamman tracés pour l'invariant monotectique le sont pratiquement eux aussi. De plus, le second invariant est également visible à 146° . On peut donc en conclure que la forme X se comporte exactement de la même manière que la forme II et présente une transition de phases à 146° . L'identité entre cette forme X et la forme II semble donc prouvée.

Le diagramme de la figure 6 permet également de comprendre la signification de l'endotherme que présente la forme X (courbe C de la figure 1) à 119° . Si la forme X est constituée de cristaux de la forme II contenant des inclusions de solution

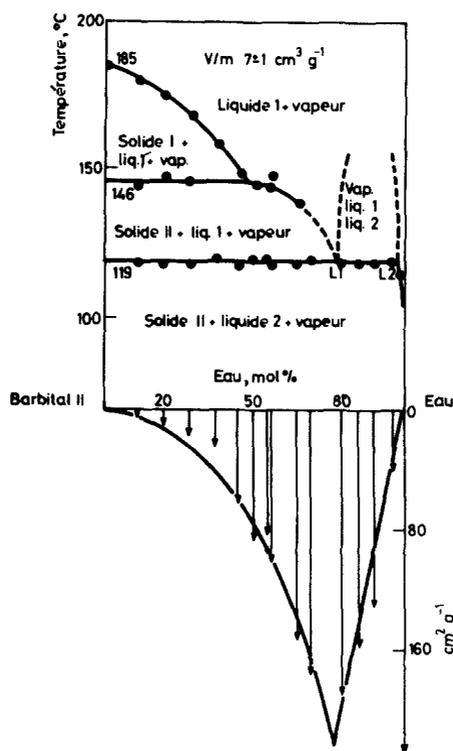


Fig. 5 Section isochore ($V/m = 7 \pm 1 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$) du diagramme eau-barbital II et diagramme de Tamman de la monotexie

aqueuse saturée, on peut en effet admettre que, lors de l'analyse thermique, la solution incluse constitue une seconde phase qui interfère avec la forme II. Il y a alors apparition de l'endotherme témoin de l'équilibre monotectique que nous avons mis en évidence dans le diagramme eau-barbital II. Cet endotherme étant plus ou moins important selon la teneur en eau d'inclusion du barbital il est cohérent qu'il soit plus faible ou inexistant après un broyage qui permet la libération de l'eau et qu'il soit également plus faible lorsque les cristaux sont obtenus après un refroidissement lent (courbe D de la figure 1).

Conclusion

Il est donc établi que la forme X n'est pas une forme nouvelle du barbital, mais la forme II déjà connue. Les différences apparaissant dans les courbes d'analyse thermique différentielle ne sont dues qu'à la présence d'inclusions de solution mère

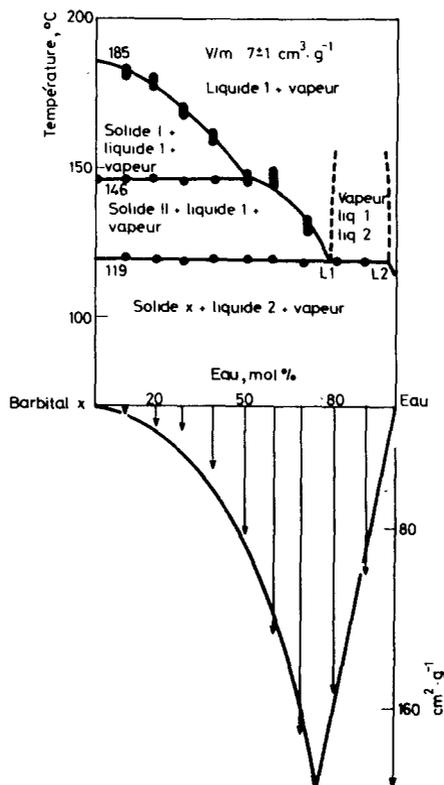


Fig. 6 Section isochore ($V/m = 7 \pm 1 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$) du diagramme eau-barbital (forme X) et diagramme de Tamman de la monotexie

plus ou moins importantes selon le mode de préparation utilisé ou selon le traitement subi ultérieurement. Ce travail montre qu'il faut se garder de conclure à l'existence d'un polymorphisme soit après une simple étude par ATD, soit après une simple étude radiocristallographique.

Le faux polymorphisme que nous révélons est lié à la présence d'eau incluse en très petites quantités dans les cristaux d'une forme connue. Mais, d'une manière générale, cette inclusion ne serait pas suffisante pour expliquer l'apparition du pic « a » d'allure invariante.

La figure (2) montre que la perte d'eau en fonction du temps est très progressive. Avant leur éclatement qui se produit à une température supérieure à 119° , on peut donc considérer que les cristaux sont pratiquement étanches, et le volume contenant les phases en équilibre peut être considéré comme constant. Dans ces conditions, c'est une représentation T - V - x qui doit être utilisée pour rendre compte des

équilibres entre phases [18], et les diagrammes de phases binaires obtenus doivent donc être considérés comme des coupes isochores de diagrammes $T-V-x$.

Or, la coexistence de trois phases (le cristal solide emprisonnant un liquide et une vapeur) correspond, dans cette représentation, à un équilibre monovariant qui se traduit par un pic de type « liquidus ». Pour que le pic correspondant au déplacement de l'équilibre entre les phases incluses dans le cristal et le cristal lui-même ait l'allure invariante, il faut donc que, à une température donnée, une quatrième phase (liquide ou solide) apparaisse. Dans le cas que nous étudions ici, cette phase est un liquide non miscible au premier.

En effet, si nous montrons qu'il n'existe pas d'hydrate de barbital, ni avec la forme I, ni avec la forme II, nous mettons en évidence une zone de démixtion liquide-liquide dont la formation s'accompagne d'un effet très fortement endothermique. Les limites de cette démixtion à 119° (température de l'invariant monotectique) sont fixées à $L_1 = 78 \text{ mol } \% \text{ H}_2\text{O}$ et $L_2 = 98 \text{ mol } \% \text{ H}_2\text{O}$. Cela signifie que, à cette température, la solubilité du barbital dans l'eau est environ 14 fois plus élevée dans l'une des phases aqueuses que dans l'autre : 2,89 g de barbital dans 1 g d'eau contre 0,209 g seulement.

L'amélioration de la solubilité aqueuse de médicaments peu solubles est un objectif thérapeutique et industriel important. Celui-ci est parfois atteint en utilisant certains adjuvants de solubilisation (cyclo-dextrine, paraffine sulfonate de sodium). Le présent travail suggère que le diagramme eau-médicament soit établi en préalable à de telles tentatives. Dans le cas du barbital, il semble en effet plus judicieux de rechercher non pas les substances qui peuvent augmenter x_{L2} , mais celles qui peuvent diminuer la température de la monotexie et augmenter la valeur de x_{L1} .

À la suite de ce travail, nous envisageons également de rechercher les phases qui seraient susceptibles d'abaisser la température de l'équilibre monotectique.

Bibliographie

1. A. Kofler, *Mikrochemie*, 33 (1948) 4.
2. L. Kofler, A. Kofler et M. Brandstatter, *Thermo mikro Methoden*, Verlag Chemie, Weinheim, 1954, p. 543.
3. Tso-Yueh Huang, *Acta Pharm. Inter.*, II, 2 (1951) 95.
4. M. Brandstatter-Kuhnert, M. Aepkers, *Mikrochim. Acta*, (1962) 1055.
5. M. Brandstatter-Kuhnert, *Thermomicroscopy in Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, 1971, p. 225.
6. M. Kuhnert-Brandstatter et F. Bachleiter-Hoffmann, *Arch. Pharmaz.*, 304 (1971) 580.
7. B. M. Craven, E. A. Vizzini et M. M. Rodrigues, *Acta Cryst.*, B25 (1969) 1978.
8. B. M. Craven et E. A. Vizzini, *Acta Cryst.*, B27 (1971) 1917.
9. R. K. McMullan, R. O. Fox Jr. et B. M. Craven, *Acta Cryst.*, B24 (1978) 3719.

10. J. Roy, M. Gadret et C. Bregere, Soc. Pharm. Bordeaux, 103 (1964) 6.
11. H. Nogami, T. Nagai, E. Fukuona et To Yotsuyanagi, Chem. Pharm. Bull., 17(1) (1969) 23.
12. I. Grabowska et R. Kaliszan, Pol. J. Pharmacol. Pharm., 28 (1976) 529.
13. K. Pintye-Hodi et K. Hollenbach, Pharmazie, 34, H12 (1979) 807.
14. K. Hollenbach, J. Mezosi, K. Pintye-Hodi et G. Kedvessy, Pharmazie, 34, H4 (1979) 240.
15. K. Matzko-Hollenbach, K. Pintye-Hodi et G. Kedvessy, Pharmazie, 37 (H8) (1982) 562.
16. K. Hollenbach, K. Pintye-Hodi, et G. Kedvessy, Pharmazie, 34 (H3) (1964) 70.
17. P. P. Williams, Acta Cryst., B29 (1973) 1572.
18. J. C. Rouland, C. Souleau et R. Céolin, J. Thermal Anal., 30 (1985) 429.

Zusammenfassung — Die Kristallstrukturen von 3 Barbitalförmern (I, II und IV) sind gut bekannt. Die DTA-Kurve von Barbitol I weist nur einen endothermen Peak bei 186° auf, der dem Schmelzpunkt dieser kristallinen Form entspricht. Die DTA-Kurve von Barbitol II zeigt einen ersten endothermen, dem Umwandlungspunkt II \rightleftharpoons I kennzeichnenden Peak bei 160° und dann einen zweiten endothermen Peak bei 186° für das Schmelzen der Form I. Durch schnelles Abkühlen einer kochenden gesättigten wässrigen Lösung kann eine andere kristalline Form des Barbitals (Form X) erhalten werden. Die DTA-Kurve dieser neuen Probe zeigt einen weiteren endothermen Peak bei 119°. Obwohl aus der TG-Kurve bei dieser Temperatur kein Gewichtsverlust ersichtlich ist, zeigt dieser endotherme Peak doch keinen neuen Phasenübergang, sondern ein monotektisches Gleichgewicht an. Dieses monotektische Gleichgewicht ($x_{L1} = 78 \text{ mol\% H}_2\text{O}$, $x_{L2} = 98 \text{ mol\% H}_2\text{O}$) wird in den Phasendiagrammen (isochore Schnittpunkte bei $V/m = 7 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$) der für die Formen I, II and X aufgestellten Wasser/Barbitol-Systeme bei 119° beobachtet.

Резюме — Хорошо известны кристаллические структуры трех форм барбитала: I, II и IV. Кривая ДТА формы I характеризуется только одной эндотермой при 186°, соответствующей ее плавлению. Кривая ДТА барбитала II показывает первую эндотерму при 160°, которая указывает на точку перехода форм II \rightleftharpoons I, с последующей эндотермой при 186°, характеризующей плавление формы I. Быстрым охлаждением кипящего насыщенного водного раствора барбитала может быть получена его другая кристаллическая форма (форма X), ДТА которой показывает эндотерму при 119°, предшествующей эндотермам при 160 и 186°. Хотя кривая ТГ этой формы не показывает какой-либо потери веса при этой температуре, все же это не свидетельствует об образовании новой фазы, а скорее указывает на монотектическое равновесие. Это равновесие ($x_{L1} = 78 \text{ мольным \% воды}$, $x_{L2} = 98 \text{ мольным \% воды}$) наблюдалось при 119° на фазовых диаграммах (изохорные отрезки при $V/m = 7 \text{ см}^3 \cdot \text{г}^{-1}$) систем барбитал — вода, установленных для форм I, II и X.