

## LE SYSTEME EAU-THEOPHYLLINE

*J. C. Rouland, J. L. Fournival et R. Ceolin\**

CHIMIE PHYSIQUE ET MINERALE II, CENTRE D'ETUDES PHARMACEUTIQUES,  
UNIVERSITE DE PARIS-SUD, RUE J. B. CLEMENT, F-92296 CHATENAY-MALABRY  
CEDEX ;

\*CHIMIE MINERALE, FACULTE DE PHARMACIE, 2BIS BOULEVARD TONNELLE,  
F-37042 TOURS, FRANCE

(Reçu le 23 novembre 1988)

The binary system water—theophylline was studied by DTA and radiocrystallography. The slow dehydration of theophylline monohydrate was observed at room temperature at relative humidities lower than 60%, without the formation of any other hydrate. The isochoric phase diagram was established. At 78 °C, a peritectic invariant occurred, owing to decomposition of the monohydrate. The existence of only one binary compound (theophylline H<sub>2</sub>O) was confirmed by the Tammann diagram.

La théophylline et son monohydrate sont largement utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés bronchodilatatrices. Le comportement thermique de l'hydrate a fait l'objet d'une étude par ATD [1] qui montre que l'allure des endothermes liés à la déshydratation varie avec les conditions expérimentales. Par ailleurs, différentes formes cristallines de théophylline semblent avoir été obtenues par précipitation à partir de différents solvants [2].

Nous avons, en premier lieu, étudié les deux espèces par analyse radiocristallographique, puis, nous avons étudié le système eau-théophylline par analyse thermique différentielle afin d'établir les relations de phases entre la théophylline anhydre (Théo) et son hydrate (Théo, H<sub>2</sub>O).

### *Analyse radiocristallographique*

Dans la conclusion d'un article qui présente plusieurs diagrammes de diffraction X de la théophylline, Kaliszan [2] suggère que ces diagrammes sont dus à des formes métastables rendues persistantes par la présence de petites quantités d'éthylène diammine.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons préparé le monohydrate (théo, H<sub>2</sub>O) par évaporation d'une solution aqueuse de théophylline anhydre (Théo) et nous avons, sans délai, soumis les deux espèces à l'analyse radiocristallographique. En effet, des essais Préalables ont montré que Théo, H<sub>2</sub>O se déshydratait lentement à température ambiante sous une pression de vapeur d'eau correspondant à une humidité relative H% < 60 (l'hydratation spontanée de la théophylline anhydre est observée [1] à partir de H% = 84). Les résultats sont présentés aux tableaux 1 et 2.

Seule la structure cristalline de l'hydrate est connue [3]. Il cristallise dans le système monoclinique P2<sub>1</sub> avec  $a = 13,33 \text{ \AA}$ ,  $b = 15,3 \text{ \AA}$ ,  $c = 4,50 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 99,5^\circ$ . A partir de ces données, nous avons calculé les distances réticulaires ( $d_{\text{calc}}$ ) que nous avons comparées aux distances observées ( $d_{\text{obs}}$ ). Nous leur avons affecté les indices de Miller correspondants. Le tableau 1 montre la bonne concordance entre ces deux séries de valeurs.

$d_{\text{obs}}$	$I_{\text{obs}}$	$d_{\text{calc}}$	Indices
10,0	f	9,960	110
7,69	m	7,650	020
6,63	f	6,608	120
6,04	mf	6,028	210
4,99	ff	4,979	220
4,77	f	4,753	130
4,40	f	4,372	300
4,23	f	4,204	310
3,89	f	3,877	111
3,83	f	3,839	021
3,82	f	3,825	040
3,69	fff	3,672	140
3,56	f	3,550	121
3,52	f	3,541	221
3,37	F	3,348	031
3,32	f	3,327	311
3,29	F	3,304	240
3,28	m	3,279	400
3,14	fff	3,151	131
3,02	fff	3,014	420
2,90	fff	2,897	041

**Tableau 1** Diagramme de diffraction X de l'hydrate de théophylline. Les distances réticulaires ( $d_{\text{obs}}$ ) sont observées avec une chambre de Guinier Enraf-Nonius FR 552 (20 mA, 50 kV, CuK $_{\alpha 1}$  = 1,5405 Å, pose : 1 heure). Les intensités observées ( $I_{\text{obs}}$ ) sont estimées visuellement selon le code : fff = extrêmement faible. ff = très faible, f = faible, m = moyenne, F = forte. Les distances  $d_{\text{calc}}$  (Å) et les indices  $h, k, l$  sont calculés à partir des paramètres de la maille élémentaire monoclinique

$d_{\text{obs}}$	$I_{\text{obs}}$
12,3	m
7,02	F
6,17	m
4,99	ff
4,26	f
4,10	f
4,02	f
3,79	m
3,70	m
3,66	m
3,50	m
3,48	F
3,46	F
3,37	m
3,26	m
3,22	m
3,04	F
2,90	f
2,85	ff
2,83	fff
2,76	fff
2,69	ff
2,58	ff
2,49	fff
2,47	fff
2,34	fff
2,31	f
2,10	ff
2,08	f

**Tableau 2** Diagramme de diffraction X de la théophylline anhydre obtenu dans les mêmes conditions que celui de l'hydrate (cf légende du tableau 1)

La structure cristalline de l'espèce anhydre n'est pas connue. Par suite, il n'a pas été possible d'affecter d'indices de Miller aux distances  $d_{\text{obs}}$  du tableau 2. Ces distances sont cependant en bon accord avec celles qui ont été données antérieurement [2] pour les échantillons habituellement utilisés. Par ailleurs, c'est la superposition de ces deux spectres de diffraction X qui est observée lors de l'analyse d'un échantillon de Théo, H<sub>2</sub>O conservé pendant plusieurs semaines en récipient ouvert, preuve de la déshydratation lente du monohydrate de théophylline, lorsque les conditions d'humidité relative sont convenables.

Par cette étude préliminaire, nous montrons donc que le monohydrate de théophylline (Théo, H<sub>2</sub>O) n'est pas stable à température ambiante sous une

humidité relative  $H\% < 60$  et qu'il fait place à l'espèce anhydre (Théo) sans formation transitoire d'un sous hydrate tel que Théo,  $0,5 H_2O$ .

### Etude par ATD

Les échantillons, de masses voisines de  $m = 50$  mg, sont préparés par mélange, en proportions convenables, d'eau et de théophylline, pesées sur une balance sensible à 0,01 mg. Ils sont enfermés dans des ampoules en verre pyrex de volume interne  $V$  tel que le rapport  $V/m$  soit sensiblement le même d'un échantillon à l'autre ( $V/m = 7 \pm 1 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ).

Le microcalorimètre MCB-ARION est utilisé comme analyseur thermique différentiel (vitesse d'échauffement : 1 et  $0,5 \text{ deg} \cdot \text{min}^{-1}$ ).

Le diagramme de phases du système Théophylline anhydre (Théo) — eau, obtenu à partir d'échantillons possédant des volumes massiques sensiblement égaux à  $7 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  est présenté sur la figure 1.

On observe, sur cette figure, une ligne d'invariance située à  $78^\circ$  et une courbe de liquidus continue issue du point de fusion de la théophylline anhydre ( $272^\circ$ ) qui se prolonge jusqu'à proximité du point représentatif de l'eau pure, mais qui ne peut être décelée au-dessous de la température de la ligne d'invariance. La forme de cette courbe indique donc que l'eutexie entre l'hydrate et la glace est dégénérée sur l'eau et que la température de l'équilibre d'invariance eutectique est peu différente de  $0^\circ$ .

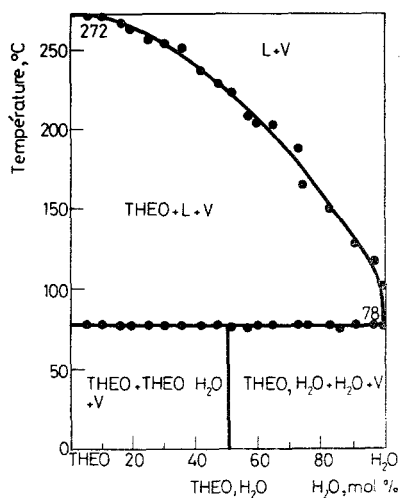


Fig. 1 Diagramme de phases Théophylline —  $H_2O$  tracé pour  $V/m = 7 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$

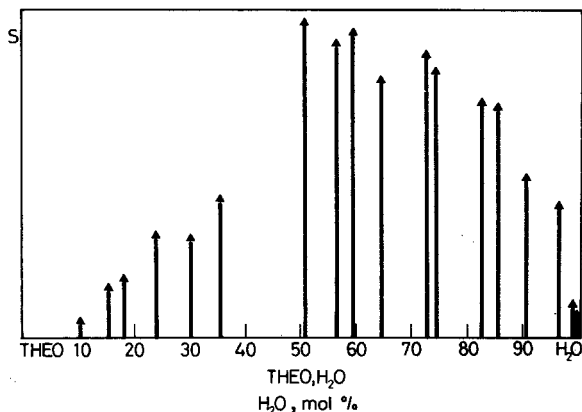
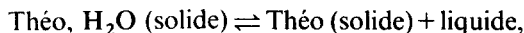


Fig. 2 Diagramme de Tammann confirmant la présence du monohydrate de théophylline.  
 $V/m = 7 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$

Cet eutectique n'a pu être mis en évidence, nos analyses ne débutant qu'à la température ambiante.

Nous attribuons donc la ligne d'invariance qui se situe à  $78^\circ$  à l'équilibre de décomposition péritectique qui peut s'écrire

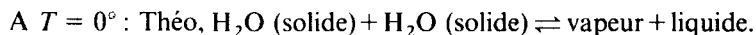
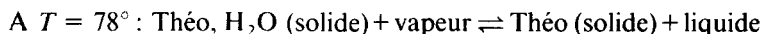


en supposant le rôle de la vapeur négligeable.

La présence du monohydrate est confirmée par le diagramme de Tammann présenté sur la figure 2. Ce diagramme, bien que d'aspect dissymétrique, indique un maximum pour la composition Théo,  $\text{H}_2\text{O}$ .

#### Rôle de la phase vapeur

Comme il se doit pour tous les systèmes présentant un composé à tension de vapeur non négligeable (en l'occurrence l'eau), nous avons décrit tous les domaines du diagramme de la figure 1 en mentionnant la présence d'une phase vapeur [4-7]. Dans ces conditions, les équilibres d'invariance peuvent s'écrire de la manière suivante :



Le premier équilibre implique l'existence, dans l'espace Température — Volume massique — Composition ( $T-v-x$ ), d'un plan d'invariance quadrilatéral dont les

sommets sont les points représentatifs, dans cet espace, des quatre phases à l'équilibre.

En effet, bien que la structure cristalline de Théo anhydre ne soit pas connue, on peut admettre que son volume massique est peu différent de celui de Théo,  $H_2O$  ( $V/m = 0,687 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ) qui est lui-même très inférieur à celui du liquide.

Pour le second équilibre, on peut considérer que le liquide est formé d'eau pratiquement pure et que, par suite :

$$V/m (\text{glace}) > V/m (\text{liquide}) > V/m (\text{Théo}, H_2O).$$

L'équilibre eutectique donne donc également naissance à un plan d'invariance quadrilatéral.

Nous avons voulu étudier ce diagramme en faisant varier le volume massique des échantillons entre 6 et  $200 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ . Dans cet intervalle de volumes massiques pourtant considérable, il ne nous a pas été possible de mettre en évidence de variations significatives de la surface des pics d'invariance enregistrés en ATD. Nous n'avons donc pas pu définir les limites du plan d'invariance péritectique. Ceci indique que la tension de vapeur dans les ampoules contenant les échantillons, doit être relativement faible, ce qui peut être dû à la température peu élevée de l'invariant ou à la présence d'une phase vapeur qui ne serait pas composée d'eau pure et dont le volume massique serait très grand.

## Conclusion

En conclusion, ce système présente un seul composé défini binaire, le monohydrate de théophylline, qui est observé par analyse radiocristallographique et dont l'existence est confirmée par le diagramme de Tamman construit à partir des résultats d'ATD. Ce composé se déshydrate, dans des conditions d'humidité relative telles que  $H\% < 60$ , à température ambiante, et le diagramme de phases indique qu'il présente, à  $78^\circ$ , une fusion incongrue. La phase liquide participant à l'équilibre péritectique est pratiquement dégénérée sur la composition  $H_2O$  et la tension de vapeur est trop faible pour que puissent être tracées les limites du plan d'invariance péritectique dans l'espace  $T-v-x$ .

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé les formes cristallines nouvelles suspectées par Kaliszan [2]. La comparaison des spectres de rayons X que présente cet auteur avec ceux que nous avons obtenus nous laisse penser qu'il obtient, en fait, des mélanges entre l'espèce anhydre et l'espèce hydratée. Enfin, l'aspect des thermogrammes d'ATD présentés par Serajuddin [1] qui semble plaider en faveur d'un polymorphisme, peut être une simple conséquence de l'utilisation d'échantillons présentant des volumes massiques trop importants et mal maîtrisés.

**Bibliographie**

1. A. T. M. Serajuddin, *J. Pharm. Pharmacol.*, 38 (1986) 93-96.
2. R. Kaliszan, *Pharm. Acta Helv.*, 51, Nr 6 (1976) 159-160.
3. D. J. Sutor, *Acta Cryst.*, 11 (1958) 83-87.
4. J. C. Rouland, C. Souleau et R. Céolin, *J. Thermal Anal.*, 31 (1986) 305-318.
5. J. L. Fournival, R. Céolin, J. C. Rouland, P. Toffoli, P. Khodadad et J. Astoin, *J. Thermal Anal.*, 32 (1987) 213-225.
6. J. L. Fournival, J. C. Rouland et R. Céolin, *J. Thermal Anal.*, 32 (1987) 1543-1553.
7. J. L. Fournival, J. C. Rouland et R. Céolin, *J. Thermal Anal.*, 34 (1988) 161-175.

**Zusammenfassung** — Mittels DTA und Radiokristallographie wurde das binäre System Wasser-Theophyllin untersucht. Bei einer relativen Luftfeuchtigkeit unter 60% wird bei Raumtemperatur eine langsame Dehydratation von Theophyllinemonohydrat ohne Formung anderer Hydrate beobachtet. Es wurde ein isochores Phasendiagramm entwickelt. Wegen der Zersetzung des Monohydrates tritt bei 78 °C eine peritektische Invariantheit auf. Die Existenz nur einer binären Verbindung (Theophyllin, H<sub>2</sub>O) wird mittels eines Tammanndiagrammes bekräftigt.

**Резюме** — Методом дифференциального термического анализа и радиокристаллографии изучена двойная система вода — теофиллин. При комнатной температуре и относительной влажности ниже 60% наблюдалась медленная дегидратация моногидрата теофиллина без образования какого-либо другого гидрата. Установлена изохорная фазовая диаграмма. При 78° наблюдалась перитектическая инвариантность, вследствие разложения моногидрата теофиллина. С помощью диаграммы Тэмэнна подтверждено наличие только одного двойного соединения теофиллин-вода.