

ETUDE DU CHANGEMENT DE PHASE SOLIDE-LIQUIDE EN RELATION AVEC LA STABILITE THERMIQUE DES FORMES POLYMORPHES ET PSEUDOPOLYMORPHES DU LORAZEPAM ET IDENTIFICATION SPECTRALE

A. Chauvet, J. Kadoura et J. Masse

LABORATOIRE DE CHIMIE GENERALE ET MINERALE FACULTE DE PHARMACIE,
AVENUE CHARLES FLAHAUT, 34060 MONTPELLIER, FRANCE

(Reçu le 27 novembre 1991)

Thermal decomposition of lorazepam begins by lose of a water mole between two groups NH-OH and occurs at different temperatures depending on the formes of polymorphs. Melting temperature of a form can be determined only if it is below that of decomposition.

The thermoanalytical and spectral study of lorazepam commercial drugs (a) and (b) recrystallisation product at 20°C in benzine (c), in carbon tetrachlorid (d), in acetonitrile (e) were carried out.

Thermal behaviour, RX diffraction, IR spectroscopy allow us to identify polymorph (a, b, c) and two solvates (d and e). The solvates stoichiometry (d and e) has been determined by thermogravimetry (3-2) d, (2-1) e, and confirmed by magnetic nuclear resonance for (e).

Keywords: drugs, polymorphs, thermal analysis

Introduction

Nous avons rapporté précédemment quelques résultats relatifs au polymorphisme et au pseudopolymorphisme du lorazépam [1, 2] dont l'étude analytique a été réalisée par Rutgers [3].

L'obtention de solvates dans des conditions de recristallisation différentes a été signalée [4] et la structure de deux d'entre eux décrite [5-7].

Il nous a paru intéressant de poursuivre l'étude des produits de recristallisation du lorazépam en utilisant d'autres solvants et en nous attachant à mieux appréhender la stabilité thermique de ce principe actif en relation avec son identification.

*John Wiley & Sons, Limited, Chichester
Akadémiai Kiadó, Budapest*

Le lorazépam en milieu aqueux acide se décompose avec départ d'une mole d'eau comme l'ont signalé divers auteurs [3, 8] et formation de la chloro-6 (O-chlorophényl)-4 quinazoline carboxaldéhyde-2.

Par ailleurs la décomposition, à 150°C pendant une heure, de l'oxazépam, molécule différant du lorazépam par l'absence d'un atome de chlore, a été décrite par Kaupp [9]; elle implique le départ d'une molécule d'eau et la formation du chloro-6-phényl-4 quinazoline carboxaldéhyde-2 comme indiqué antérieurement [3-8].

Les courbes thermogravimétriques nous ont montré un comportement analogue de l'oxazépam et du lorazépam. Par ailleurs les phénomènes endothermiques décelés par analyse calorimétrique différentielle se situent dans des domaines proches de ceux de la décomposition.

Compte tenu de ces données nous avons utilisé la thermogravimétrie et la thermomicroscopie pour connaître les conditions de décomposition thermique des différents échantillons de lorazépam (formes polymorphes et solvates) et interpréter les courbes d'analyse calorimétrique différentielle.

Nous avons complété l'identification des divers échantillons par diffraction de rayons X, spectroscopie infrarouge et résonance magnétique nucléaire.

Partie expérimentale

Appareils

Nous avons utilisé

(1) l'analyseur thermique différentiel Du Pont de Nemours 990 avec le module 951 pour l'analyse thermogravimétrique.

(2) l'appareil Mettler FP 800 avec le module pour analyse calorimétrique différentielle FP 51, le programmeur FP 5 et l'enregistreur GA 11.

(3) le microscope polarisant Leitz SM Pol, la platine chauffante FP 52 et le programmeur FP 5 pour l'étude thermomicroscopique.

(4) l'appareil Varian EM 360 pour les spectres de résonance magnétique nucléaire protonique.

(5) le spectrophotomètre infrarouge Perkin Elmer 983 G. La position des bandes est donnée en cm^{-1} . Les abréviations *TF*, *F*, *m*, *f*, signifient respectivement intensité, très forte, forte, moyenne, faible.

(6) pour la diffraction de rayons X, le goniomètre CGR avec monochromateur, le cuivre étant l'anticathode ($K_{\alpha}=1.5505 \text{ \AA}$).

Conditions opératoires

Les courbes thermogravimétriques (TG) sont obtenues avec des prises d'essai comprises entre 5 et 10 mg, la vitesse de chauffage étant de $10 \text{ deg}\cdot\text{min}^{-1}$. Toutes les manipulations sont effectuées sous courant d'azote.

En analyse calorimétrique différentielle (ACD), les prises d'essai sont de l'ordre de 3 à 5 mg, la vitesse de chauffage étant de $10 \text{ deg}\cdot\text{min}^{-1}$. Les manipulations sont réalisées en capsules serties non étanches. Les températures sont déterminées selon les normes de l'I.U.P.A.C., par mesure de la température au point d'intersection du prolongement de la ligne de base avec la tangente pente du pic du côté des basses températures.

L'examen thermomicroscopique est effectué sur l'échantillon avant fusion.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés à partir d'une dispersion des échantillons dans le bromure de potassium.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés à température ambiante en utilisant comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS), le solvant étant le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO- d_6). En général 75 mg de substance sont solubilisés dans 0.5 ml de DMSO- d_6 . Les signaux sont désignés selon les conventions internationales par les lettres *s* (singulet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *m* (multiplet).

Les diagrammes de diffraction de rayons X ont été réalisés avec une vitesse de $15^\circ\cdot\text{h}^{-1}$; le réglage est vérifié au moyen de l'enregistrement des diagrammes fournis par un échantillon référence de gypse. La reproductibilité des mesures est de 2% sur l'ensemble du diffractogramme.

Resultats

Réactif

Le lorazépam* chloro-7-(chloro-2'-phényl)-5 dihydro-1,3 hydroxy-3,2 H-benzodiazépine-1,4-one-2, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, de poids moléculaire 321.16, se présente sous forme d'une poudre blanche microcristalline, soluble dans les solvants organiques, mais pratiquement insoluble dans l'eau.

Etude des produits de recristallisation

Les recristallisations sont effectuées à 20°C la dissolution étant réalisée à 20°C sauf dans le cas du benzène pour lequel nous avons chauffé à 35°C .

* Nous remercions les Laboratoires PHARMASTRA pour leur fournitures des lots 3638 et 3826 de Lorazépam.

Analyse élémentaire

Les résultats consignés dans le Tableau 1 confirment la composition stoechiométrique des solvates, et indiquent des valeurs analogues pour les lots commerciaux et le produit de recristallisation dans le benzène.

Tableau 1 Résultats de l'analyse élémentaire des lots commerciaux 3638 (a) et 3826 (b) et des produits de recristallisation dans le benzène (c), dans le tétrachlorure de carbone (d) et l'acétonitrile (e)

Echantillons	En gramme pour 100 grammes de produit pur			
	C	H	N	Cl
(a)				
Calculé	56.04	3.42	8.71	22.71
Observé	56.39	3.12	8.87	22.67
(b)				
Calculé	56.04	3.42	8.71	22.10
Observé	56.15	3.12	8.79	22.41
(c)				
Calculé	56.04	3.42	8.71	22.10
Observé	56.17	3.39	8.79	22.19
(d)				
Calculé	44.37	2.36	6.60	39.10
Observé	44.16	2.57	6.31	39.05
(e)				
Calculé	56.22	3.36	10.24	20.79
Observé	56.52	3.35	10.09	20.61

*Méthodes thermoanalytiques**Etude thermogravimétrique*

Les résultats obtenus par analyse thermogravimétrique et thermogravimétrique dérivée sont résumés dans le Tableau 2.

Pour tous les échantillons la décomposition s'effectue en deux stades, le premier correspondant à une perte de masse de l'ordre 5.60% en accord avec le départ d'une molécule d'eau et la formation de la quinazoline carboxaldéhyde.

Le produit de recristallisation dans le benzène n'est pas solvaté comme le montre la courbe thermogravimétrique (Fig. 1c). Le premier stade de décomposition débute à $180.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Le départ de la molécule d'eau intervient à une température différente de celle de l'échantillon commercial lot 3826 (Tableau 2).

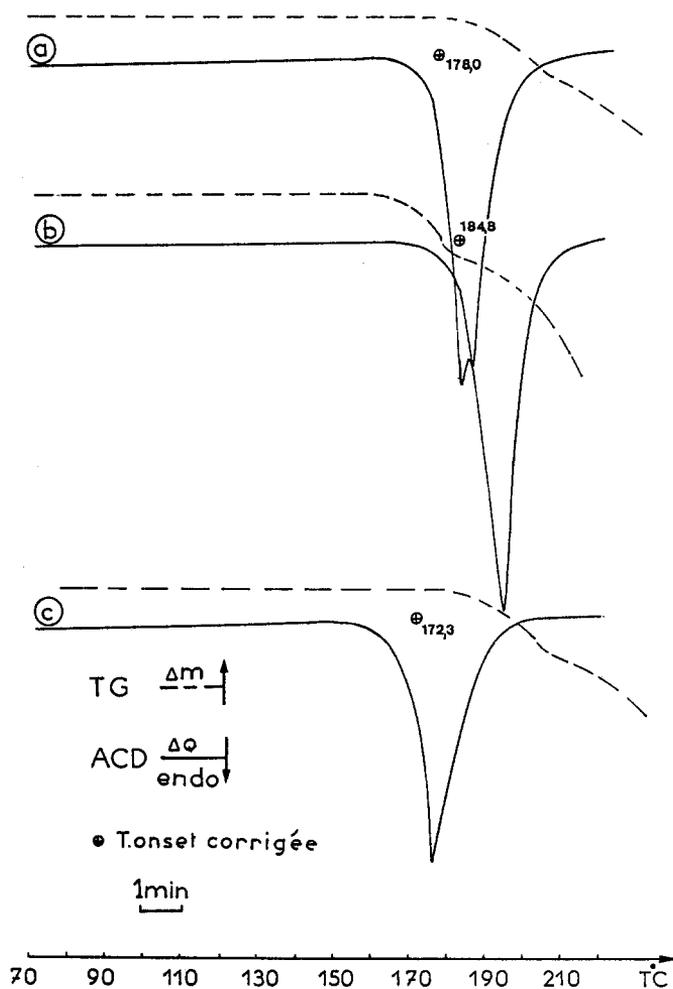


Fig. 1 Courbes d'analyse thermogravimétrique (TG) et (ACD) correspondantes (a) lot 3638, (b) 3826 (c) produit de cristallisation dans le benzène

En ce qui concerne les solvates la perte de masse correspond à un composé moléculaire 3-2 avec le tétrachlorure de carbone (Fig 2d) et 2-1 avec l'acétonitrile (Fig. 2e). La désolvatation s'effectue en deux stades dans le cas du tétrachlorure de carbone et un stade avec l'acétonitrile.

Le premier stade de la décomposition débute à une température inférieure à celle des échantillons non solvatés (Tableau 2).

Tableau 2 Résultats de l'analyse thermogravimétrique des lots commerciaux 3638 (a) et 3826 (b) et des produits de recristallisation dans le benzène (c), dans le tétrachlorure de carbone (d) et l'acétonitrile (e)

Echantillon	Désolvatation				Décomposition			
	Température / °C		Ciné- tique / mg.min ⁻¹	Perte de poids / %	Température / °C		Ciné- tique / mg.min ⁻¹	Perte de poids / %
	début	fin			début	fin		
(a) 7.50 mg					180	205	0.19	5.60
					205	320	1.06	
					320	440	0.03	
(b) 12.25 mg					160	180	0.24	5.70
					180	340	0.84	
					340	420	0.02	
(c) 6.20 mg					180	205	0.17	5.64
					205	320	0.57	
					320	400	0.03	
(d) 5.50 mg	75	120	0.25	18	155	190	0.08	5.65
	120	155	0.09		190	310	0.32	
					310	420		
(e) 8.28 mg	100	120	0.06	6.5	150	190	0.20	5.45
	120	150	0.27		190	340	0.78	

Etude par analyse calorimétrique différentielle

En ce qui concerne le lot commercial 3638 (Fig. 1a) et le produit de recristallisation dans le benzène (Fig. 1c) les températures données par ACD sont légèrement inférieures à celles de la décomposition; toutefois la température donnée par le sommet du pic est déjà incluse dans le stade de décomposition d'après les résultats TG; en conséquence l'aire du pic ne correspond pas à la seule enthalpie de fusion.

Dans le cas de l'échantillon commercial 3826 la température donnée par ACD (Fig. 1b) est supérieure à celle du début de décomposition, l'accident endothermique correspondrait donc essentiellement à la décomposition avec départ de la molécule d'eau et fusion de la quinazoline carboxaldéhyde formée dont les caractéristiques physicochimiques ont fait l'objet d'un travail [10].

Après recristallisation dans le benzène la courbe ACD (Fig. 1c) décèle un seul accident endothermique à $172.3 \pm 0.4^\circ\text{C}$, température inférieure à celle des échantillons commerciaux $178.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ et $184.8 \pm 0.4^\circ\text{C}$ respectivement.

La courbe d'analyse calorimétrique différentielle (Fig. 2d) du produit de recristallisation du lorazépam dans le tétrachlorure de carbone présente trois accidents, un endotherme entre 90° et 120°C (correspondant à la perte de solvant),

un exotherme à $145.0 \pm 0.4^\circ\text{C}$ (transformation solide-solide), un endotherme à $158.0 \pm 0.4^\circ\text{C}$. Ce dernier accident est situé dans le domaine de décomposition-fusion.

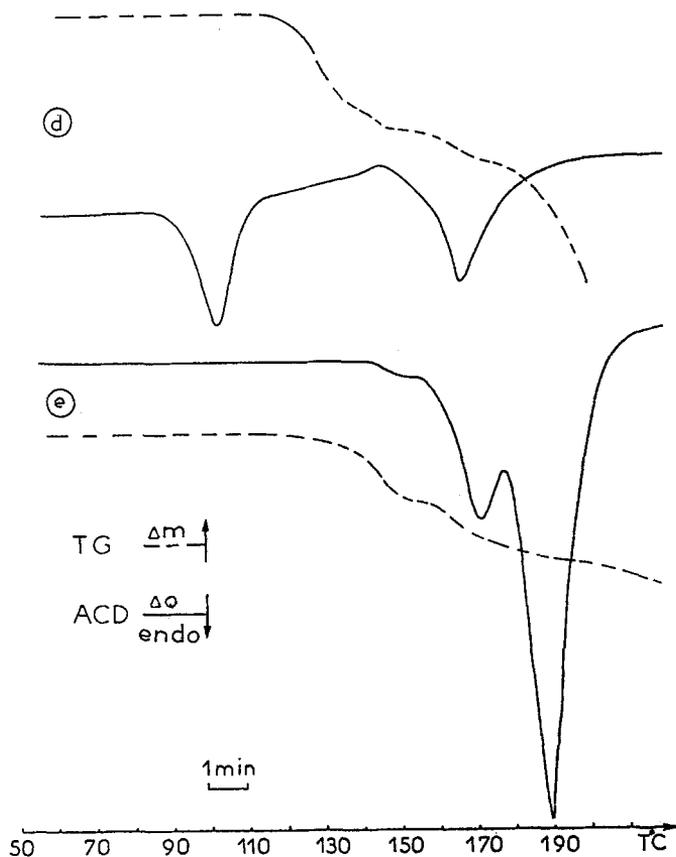


Fig. 2 Courbes (TG) et (ACD) correspondantes des produits de recristallisation (d) dans le tétrachlorure de carbone (e) dans l'acétonitrile

En ce qui concerne le produit de recristallisation du lorazépam dans l'acétonitrile la courbe ACD (Fig. 2c) met en évidence trois accidents endothermiques l'un à $148.0 \pm 0.4^\circ\text{C}$ (désolvatation), les deux autres respectivement à $172.1 \pm 0.5^\circ\text{C}$ et $177 \pm 0.5^\circ\text{C}$ correspondant à la décomposition-fusion.

Thermomicroscopie

L'étude thermomicroscopique du lot commercial 3638 (a) permet de déceler une fusion partielle à $178.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ suivie de la décomposition-fusion.

L'examen thermomicroscopique du produit commercial lot 3826 met en évidence une décomposition accompagnée de fusion avec jaunissement de la préparation à $184.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

En ce qui concerne le produit de recristallisation dans le benzène la fusion est observée à $172.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ sans décomposition visible.

L'examen thermomicroscopique du solvate (lorazépam tétrachlorure de carbone) en présence d'huile de silicone permet de visualiser le départ de solvant (formation de bulles) à 100°C ; un montage sous huile de silicone permet de voir une transformation solide-solide à $142.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ et la décomposition-fusion à $165.0 \pm 0.4^\circ\text{C}$.

Dans le cas du solvate lorazépam acétonitrile la formation de bulles se produit à $161.3 \pm 0.6^\circ\text{C}$ suivi par la décomposition-fusion à $175.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Dans ces exemples la thermomicroscopie et la thermogravimétrie sont indispensables à l'interprétation des phénomènes énergétiques mis en évidence par analyse calorimétrique différentielle.

Diffraction de rayons X

Nous rapportons dans le Tableau 3 les différents angles de diffraction et leurs intensités relatives pour les échantillons étudiés. La diffraction de rayons X permet d'identifier toutes les formes cristallines en particulier le lot commercial (b) correspond à la forme décrite par Rutgers [3]; la forme (c) obtenue par recristallisation dans le benzène se différencie des deux lots commerciaux.

Par ailleurs les formes solvatées considérées présentent des diagrammes spécifiques permettant leur identification (Fig. 3).

Méthodes spectrales

Spectroscopie infrarouge

L'interprétation a été faite à partir de données de divers ouvrages [11–14]. Les spectres infrarouges des lots commerciaux (Fig. 4a et b) sont caractéristiques de chacun d'eux.

En ce qui concerne le spectre infrarouge (Fig. 4c) du produit de recristallisation dans le benzène il permet d'une part de retrouver les bandes principales caractéristiques du lorazépam situées respectivement entre à $3600\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$ pour les vibrations de valence ν_{NH} , et d'autre part des différences essentiellement observées pour les bandes entre $1800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$.

Toutefois les bandes d'absorption les plus élevées correspondant aux vibrations de valence ν_{NH} et ν_{OH} apparaissent à des fréquences différentes, respectivement à 3468 cm^{-1} pour le produit de recristallisation dans le benzène, 3459 cm^{-1} (lot 3638), 3435 cm^{-1} , (lot 3826). Selon Burger [15] la forme présentant la

première bande d'absorption infrarouge aux fréquences les plus élevées possède la plus grande entropie et par suite le moins grand nombre de liaisons hydrogène.

En ce qui nous concerne les formes polymorphes étudiées se rangent dans l'ordre croissant de stabilité thermodynamique: produit de cristallisation dans le benzène, lot 3638 et 3826. Ainsi le lot 3826 identifié à la forme cristalline décrite par Rutgers [3], si l'on se rapporte aux résultats obtenus par diffraction de rayons X, est la forme la plus stable.

Tableau 3 Principaux angles et intensités relatives de diffraction de rayons X des lots commerciaux 3638 (a) et 3826 (b) et des produits de recristallisation dans le benzène (c) dans le tétrachlorure de carbone (d) et l'acétonitrile (e)

(a)		(b)		(c)		(d)		(e)	
θ	I/I°								
12.55	100	12.55	100	12.50	100	12.50	100	11.00	100
3.34	71	3.32	51	3.30	96	8.50	60	12.00	99
9.95	62	8.95	51	10.25	73	10.30	53	12.10	79
10.05	60	10.12	51	11.25	58	15.00	53	12.20	59
12.35	55	9.93	50	12.25	55	8.00	50	11.90	57
10.39	49	11.50	45	8.72	54	16.82	48	10.00	57
9.00	40	9.12	43	8.88	47	8.90	45	9.60	56
9.75	33	9.65	41	6.60	42	4.10	41	9.82	51

L'étude spectrale infrarouge confirme l'existence du polymorphisme du lorazépam et permet de connaître leur stabilité thermodynamique.

En ce qui concerne le solvate avec lorazépam-tétrachlorure de carbone, le spectre infrarouge (Fig. 4d) indique des modifications significatives de vibrations caractéristiques des groupements NH et C=O. Dans le domaine 3600–3000 cm^{-1} l'allure du spectre diffère de celle du produit commercial. La bande fine due à la vibration d'élongation du groupement NH à 3460 cm^{-1} a disparu et par ailleurs le spectre montre une modification dans cette zone.

Dans la région des fonctions carbonyles, le spectre du produit initial décèle deux types de carbonyle: un libre 1771 cm^{-1} (TF) et un lié 1689 cm^{-1} (TF). Par contre le spectre du solvate lorazépam-tétrachlorure de carbone ne possède qu'une seule bande C=O liée apparaissant à 1701 cm^{-1} (TF). Toutefois, l'intensité de la bande nous conduit à penser que les deux formes C=O libres et liées existent.

La région de vibration d'élongation des liaisons C–OH liées comprise entre 1170–1100 cm^{-1} (TF) est fertile en renseignements, elle met en évidence des modifications subies par la liaison du fait de la présence du solvant.

Le doublet des bandes à 1163 et 1131 cm^{-1} (F) pour le lorazépam commercial est remplacé par le doublet de bandes 1155 et 1135 cm^{-1} (TF) ce qui signifierait la présence d'hydroxyle lié. De plus la présence d'un triplet dans la région $800\text{--}700\text{ cm}^{-1}$ (TF) révèle l'existence de vibrations de valence de composés halogénés (C-Cl) confirmant la présence du solvant, le tétrachlorure de carbone, en accord avec les résultats de l'analyse élémentaire.

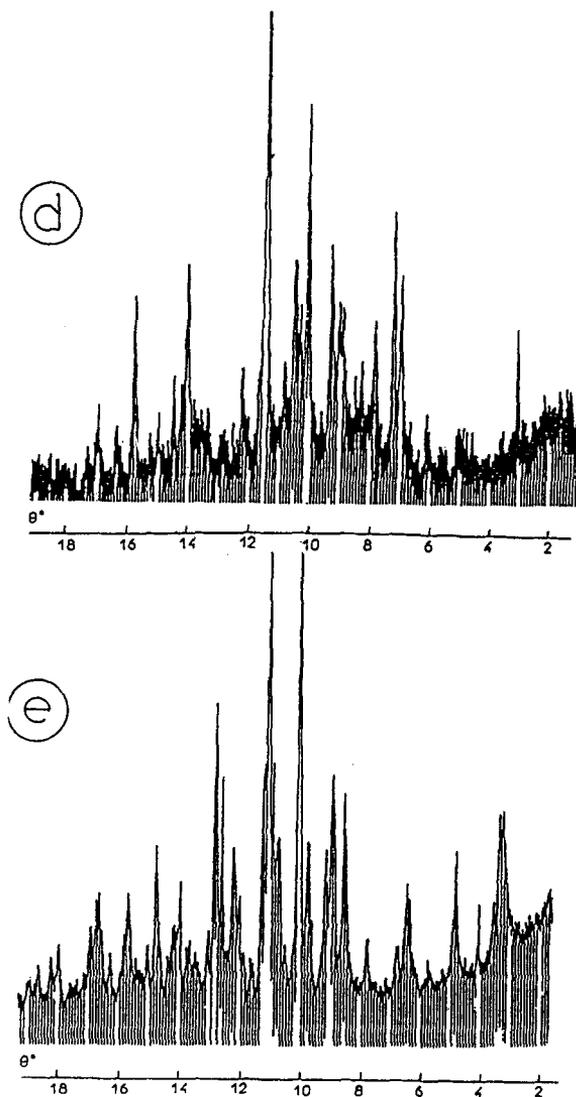


Fig. 3 Spectre de diffraction de rayons X des solvates (d) et (e)

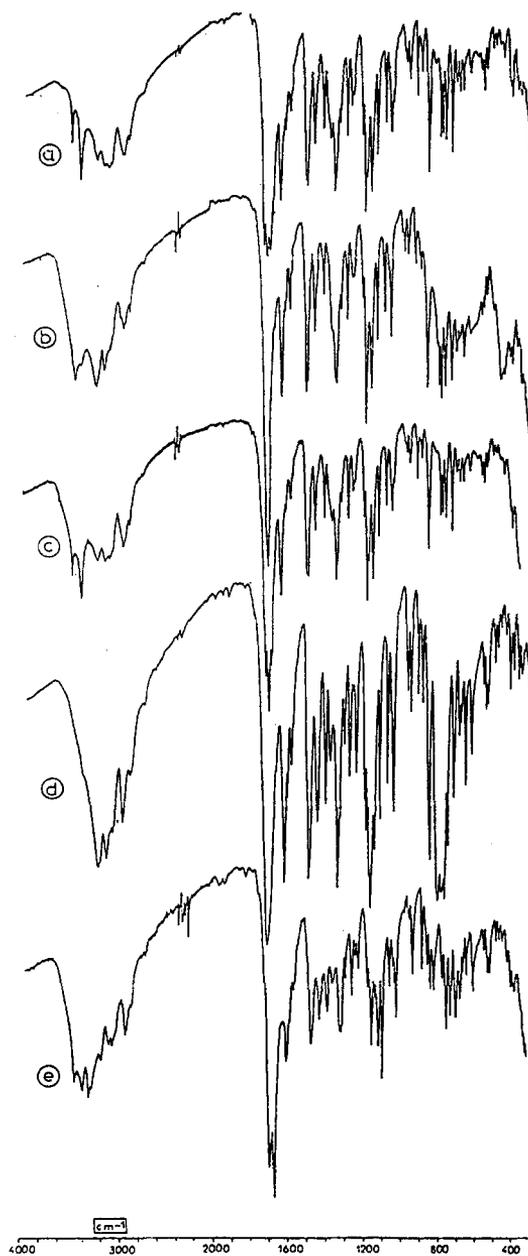


Fig. 4 Spectres infrarouges des lots commerciaux (a) et (b) et des produits de recristallisation dans le benzène (c), le tétrachlorure de carbone (d), l'acétonitrile (e)

Dans le cas du solvate lorazépam-acétonitrile le spectre infrarouge (Fig. 4e) présente une bande d'absorption à 2254 cm^{-1} (F) due à la vibration d'élongation de la triple liaison carbone-azote ($\text{C}\equiv\text{N}$). En effet le groupement nitrile absorbe avec une intensité variable dans la région $2000\text{--}2300\text{ cm}^{-1}$; De plus les bandes d'allongement du groupe alkyle (CH_3) décelées à 2935 cm^{-1} (TF) permettent de confirmer la présence du solvant.

Ce solvate est également caractérisé par le nombre et l'aspect des bandes d'absorption qui diffèrent par rapport à l'échantillon commercial en particulier dans le domaine $1200\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$.

Résonance magnétique nucléaire

Nous avons étudié les spectres de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) du solvate lorazépam-acétonitrile (Fig. 5e). Les résultats révèlent à côté des signaux normaux du lorazépam commercial un singulet (S) $\delta = 2\text{ ppm}$.

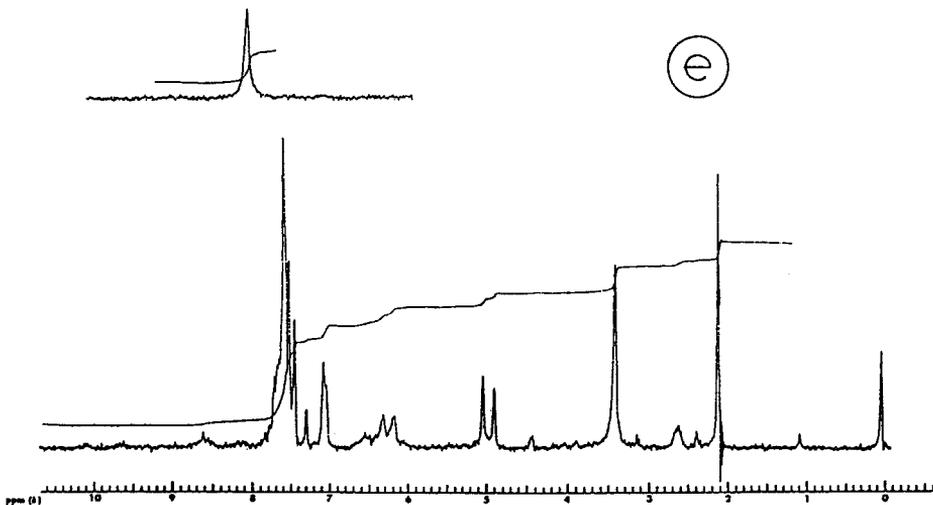


Fig. 5 Spectre de résonance magnétique nucléaire du solvate obtenu dans l'acétonitrile (e)

L'intégration permet d'indiquer la présence de trois protons (3 H) correspondant au groupe alkyle du solvant, l'acétonitrile.

La spectroscopie R.M.N. identifie le solvate lorazépam-acétonitrile. En ce qui concerne le spectre R.M.N. de la forme polymorphe obtenue par recristallisation dans le benzène il est identique à ceux des produits commerciaux.

Conclusion

Les méthodes thermoanalytiques et spectrales ont permis d'identifier les formes commerciales et la forme polymorphe obtenue par recristallisation dans le benzène; elle diffère des lots commerciaux, pour lesquels l'un d'eux (b) correspond à la forme décrite antérieurement par Rutgers.

En ce qui concerne les deux formes solvatées la stoechiométrie déterminée par thermogravimétrie et résonance magnétique nucléaire est: lorazépam acétonitrile 2- 1 et lorazépam tétrachlorure de carbone 3- 2. Ces solvates ont été identifiés par leur comportement thermique, par spectroscopie infrarouge et diffraction de rayon X.

La stabilité thermique liée à l'interaction entre les groupements NH et OH dépend des distances et des angles des liaisons NH et OH qui diffèrent selon les formes polymorphes. En ce qui concerne les pseudopolymorphes pour lequel le réseau cristallin est désorganisé par le départ du solvant, les interactions entre groupements sont facilitées et la stabilité abaissée.

L'analyse TG et TGD permet de connaître en particulier le domaine de température concernant le premier stade de décomposition avec formation de la quinazoline carboxaldéhyde dont la température de fusion déterminée par ACD est $160.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

En effet l'accident endothermique décelé par analyse calorimétrique différentielle se situe pour les échantillons étudiés dans ce domaine de température. Il inclut ainsi une fusion très partielle, la perte de la mole d'eau suivie de la fusion du produit de décomposition dès sa formation.

En fait comme nous l'avions suggéré antérieurement, l'enthalpie voire la température donnée par ce pic ne permettent pas de l'attribuer à la fusion des formes cristallines du lorazépam sauf dans le cas où elle est stable dans le domaine de température de fusion. Toutefois la température "onset corrigée" peut représenter la température de fusion d'une forme cristalline si elle se situe à une température inférieure à celle de début de décomposition. L'interprétation de courbes ACD nécessite l'étude thermogravimétrique et thermomicroscopique préalable.

La détermination de la stabilité thermique de chaque forme cristalline du lorazépam permet d'apprécier la validité de la température de fusion comme critère d'identité.

* * *

Nous exprimons nos vifs remerciements à Madame Eliane Toreilles, Directeur de recherche au CNRS (Laboratoire de Chimie Organiques UA 458 CNRS, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier) pour sa collaboration personnelle en spectroscopie.

Bibliographie

- 1 J. Masse, A. Chauvet, G. de Maury, A. Terol, *Thermochim. Acta*, 96 (1985) 189.
- 2 J. Kadoura, A. Chauvet, A. Terol et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 179 (1991) 61.
- 3 J. G. Rutgers, C. M. Shearer, *Analytical Profiles of drugs substances*, Ed. Florey K., Academic Press, New-York 1980, Vol. 9., p. 397-429.
- 4 J. Rambaud, B. Pauvert, L. Maury, J. L. Delarbre, A. Dubourg, *Il Farmaco*, 44 (5) (1989) 519.
- 5 G. Bandoli et D. A. Clemento, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2 (1976) 413.
- 6 J. Rambaud, J. L. Delarbre, B. Pauvert, L. Maury, A. Dubourg et J. P. Declercq, *Acta Cryst.*, C43, (1987) 2195.
- 7 B. Kamenar, D. Mrvos-Sermek et A. Nagl, *Croatica Chemica Acta*, 62 (3) (1989) 505.
- 8 M. V. Stanojicic, Z. Blagojevic, V. M. Varagic, V. Visacki, *Acta Pharm. Jugoslav*, 28 (1978) 109.
- 9 G. Kaupp et B. Knichala, *Chem. Ber.*, 118 (1985) 462.
- 10 J. Kadoura, Communication personnelle
- 11 L. J. Bellamy, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Ed. Methuen & Co Ltd London 1964, p. 13-33, 95-125 et 328-333.
- 12 J. R. Dyer, *Spectroscopie d'absorption appliquée aux composés organiques*, Edition française Dunod, Paris 1967.
- 13 N. L. Alinger, M. P. Cava, Don C. De Jongh, C. R. Johnson, N. A. Lebel et C. L. Stevens, *Chimie Organique Vol. 1.: Structure*, Edition française dirigée par E. Brown 1984.
- 14 A. Herman et C. Szymanki, *Infrared handbook*, Plenum Press, New-York 1963.
- 15 A. Burger et R. Ramberger, *Mikrochim. Acta*, 2 (1979) 259.

Zusammenfassung — Die thermische Zersetzung von Lorazepam beginnt mit der Abspaltung von einem Mol Wasser zwischen den beiden Gruppen NH-OH und erfolgt in Abhängigkeit von der Polymorphie bei verschiedenen Temperaturen. Die Schmelztemperatur einer Form kann nur ermittelt werden, wenn sie unter der Zersetzungstemperatur liegt.

Thermoanalytisch und spektral untersucht wurden: technisches Lorazepam (a) und (b), sowie die Produkte einer Umkristallisierung bei 20°C aus Petrolether (c), aus Tetrachlorkohlenstoff (d) und aus Acetonitril (e).

Anhand des thermischen Verhaltens, von Röntgendiffraktion und IR-Spektroskopie konnten ein Polymorph (a,b,c) und zwei Solvate (d und e) identifiziert werden. Die Stöchiometrie der Solvate (d und e) wurde mittels Thermogravimetrie bestimmt: (3-2) für d und (2-1) für e, für letztere wurde sie auch mit NMR bestätigt.