

ETUDE DES INTERACTIONS A L'ETAT SOLIDE DU NORDAZEPAM III-POLYOXYETHYLENE GLYCOL 6000 ET NORDAZEPAM III-ACIDE SUCCINIQUE

A. El Moussaoui, A. Chauvet et J. Masse

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

(Reçu le 22 Mai, 1992)

We have determined the eutectic composition nordazépam (NDZ) polyoxyethylene glycol 6000 (PEG): 4% NDZ, 96% PEG ($T_f=59,0\pm 0,5^\circ\text{C}$ $\Delta H_f=155,9\pm 2,4\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$; NDZ succinic acid: 0,32 *n* (NDZ) and 0,68 *n* (succinic acid) ($T_f=163,8\pm 0,4^\circ\text{C}$ and $\Delta H_f=119,34\pm 2,1\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$). No solid solution has been found. The negative and high absolute value of mixing enthalpy indicates that the eutectic composition is formed by interactions between OH, CO, NH groups of carrier and drug with hydrogen bonds formation, confirmed by X-ray diffraction.

Keywords: eutectic composition, hydrogen bonds formation

Introduction

Poursuivant notre travail en vue d'augmenter la cinétique de dissolution de benzodiazépines très peu solubles dans l'eau, nous rapportons présentement les résultats relatifs aux interactions du nordazépam avec le polyoxyéthylène glycol 6000 et avec l'acide succinique.

Les polymères en particulier le polyoxyéthylène glycol 4000 et 6000 sont utilisés dans la technologie pharmaceutique pour l'obtention de dispersions solides [1-3]; ces dernières peuvent correspondre à la formation de solutions solides ou à la composition eutectique. Indiquons les travaux relatifs aux associations du diazépam et du polyoxyéthylène glycol 4000 et 6000 pour lesquelles une augmentation de la cinétique de dissolution a été décelée [4], notamment pour la composition eutectique.

En ce qui concerne les associations d'un principe actif avec l'acide succinique; signalons les travaux de Chiou *et coll.* [5].

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

La détermination de la composition eutectique implique l'étude du binaire principe actif-excipient notamment à l'aide de méthodes thermoanalytiques et par diffraction de rayons X.

La composition eutectique peut correspondre à un simple mélange physique ou parfois à une interaction importante du principe actif et de l'excipient selon Rai *et coll.* [6]; c'est le cas de composés présentant des groupements OH tels le polyoxyéthylène glycol, l'acide succinique.

L'établissement du diagramme de phase nécessite la connaissance du comportement thermique de chacun des constituants.

Partie expérimentale

Appareils

– l'analyseur thermique différentiel Du Pont de Nemours 900 avec les modules pour l'analyse calorimétrique différentielle dont le principe a été décrit par Baxter [7].

– le microscope polarisant Leitz SM POL, la platine chauffante Mettler FP52 à chauffage et refroidissement programmé par l'appareil de commande Mettler FP5, la vidéo caméra Sony DXC 101P avec moniteur.

– le système d'analyse thermique FP800 Mettler relié à un microordinateur Epson HX 20 permettant d'évaluer les températures et les domaines de fusion de cristallisation, de transformation ainsi que les enthalpies correspondantes.

– la diffraction de rayons X est réalisée à l'aide du goniomètre CGR avec monochromateur, le cuivre étant l'anticathode ($K_{\alpha}=1,5505 \text{ \AA}$).

Conditions opératoires

En analyse calorimétrique différentielle (ACD), les prises d'essai sont de l'ordre de 3 à 5 milligrammes, la vitesse de chauffage de 20, 10 et 2 deg-min⁻¹, la sensibilité étant choisie en fonction de la quantité de chaleur absorbée ou dégagée par l'échantillon. Les manipulations ont été effectuées en capsules serties non étanches. Les températures de fusion ont été déterminées selon les normes de l'IUPAC, par mesure de la température au point d'intersection du prolongement de la ligne de base avec la tangente à la plus grande pente du pic du côté des basses températures.

Toutes les manipulations sont effectuées en capsules ordinaires serties et sous atmosphère d'azote.

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.

Les diagrammes de diffraction de rayons X ont été réalisés avec une vitesse de $15 \text{ deg}\cdot\text{h}^{-1}$, 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.

Résultats expérimentaux

Réactifs

La nordazépam* 7-chloro-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzo-diazépine-2-one $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ON}_2\text{Cl}$, de poids moléculaire 270,72 g, se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche parfois très légèrement jaune, inodore, soluble dans les solvants organiques mais pratiquement insoluble dans l'eau.

Nous avons décrit antérieurement [8] le comportement thermique de ce principe actif ($T_f=216,0\pm 0,7^\circ\text{C}$ $\Delta H_f=100,0\pm 1,4 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$). Nous rapportons nos résultats relatifs au cycle chauffage refroidissement.

Après refroidissement rapide le nordazépam recristallise au cours du chauffage à 110°C , ou bien en dix heures à la température de 20°C en la forme initiale (forme III) correspondant à la forme commerciale étudié.

Le polyoxyéthylène glycol 6000** présente un poids moléculaire moyen compris entre 6000 et 7500, sa température de fusion étant susceptible de varier de 60° à 63°C selon son taux de pureté.

Le lot commercial considéré a été soumis à une étude thermoanalytique. La fusion intervient à $61,9\pm 0,5^\circ\text{C}$ pour une vitesse de chauffage de $20 \text{ deg}\cdot\text{min}^{-1}$, l'enthalpie de fusion étant de $194,4\pm 4,1 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$. Après fusion et recristallisation, au cours d'un deuxième traitement thermique la température de fusion obtenue est $61,5\pm 0,5^\circ\text{C}$ et l'enthalpie $188,1\pm 3,8 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$.

Les courbes ACD (Fig. 1) mettent en évidence un phénomène exothermique à $160,0\pm 0,5^\circ\text{C}$, d'enthalpie $20,8\pm 0,5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$.

L'acide succinique*** $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$ de poids moléculaire 118,09, se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche.

Au cours du chauffage une sublimation est observée par thermomicroscopie au voisinage de 115°C , la fusion intervenant à $189,2\pm 0,8^\circ\text{C}$, avec une vitesse de chauffage de $10 \text{ deg}\cdot\text{min}^{-1}$.

* Nous exprimons nos vifs remerciements au Laboratoire BOUCHARA qui nous a aimablement procuré ce principe actif lot 19 M 6180.

** Merck Art. 807491 lot 7239412.

*** CARLO ERBA RPE cod. 411205 lot 0587B 100

La courbe ACD présente un seul phénomène endothermique, la fusion à $186,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$ d'enthalpie $225,5 \pm 3,1 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$; les cycles chauffage-refroidissement mettent en évidence la présence d'un 2ème accident endothermique à 122°C qui correspondrait à la décomposition en anhydride succinique [5].

Par ailleurs, en vue de l'étude de mélanges physiques, nous avons cherché à connaître l'influence éventuelle de la trituration (15 min) dans les mêmes conditions que celles de l'obtention des mélanges.

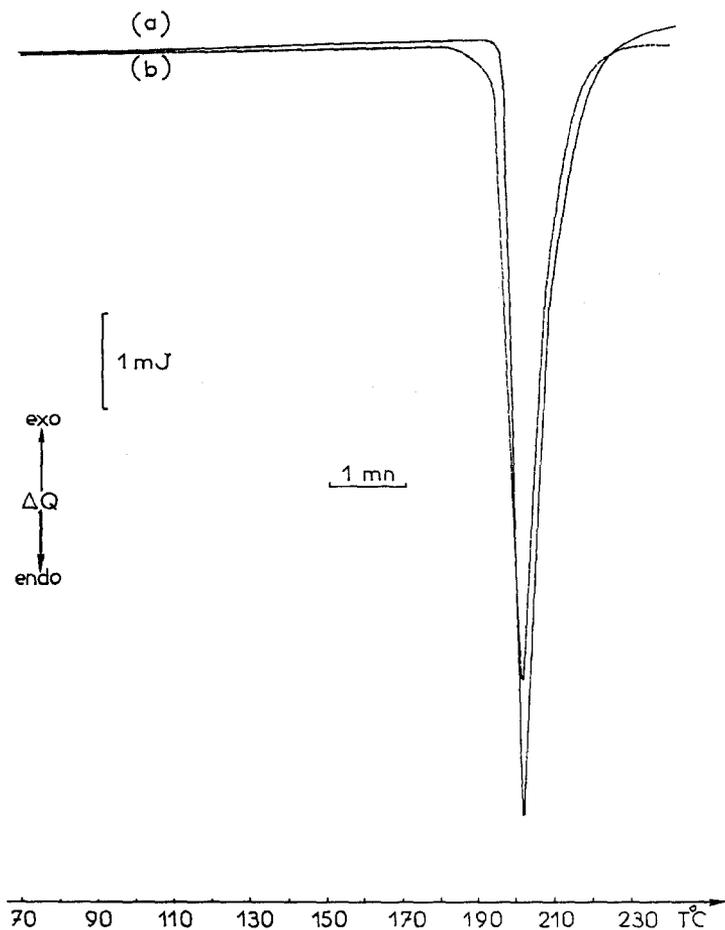


Fig. 1 Courbes d'analyse calorimétrique différentielle de l'acide succinique: vitesse de chauffage de $20 \text{ deg}\cdot\text{min}^{-1}$ prise d'essai de 4,6 mg. a) broyé; b) initial

Les courbes ACD (Fig. 1) ont montré des différences relatives à la température et à l'enthalpie de fusion, $T_f = 189,9 \pm 0,5^\circ\text{C}$ et $\Delta H_f = 267,9 \pm 4,8 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$.

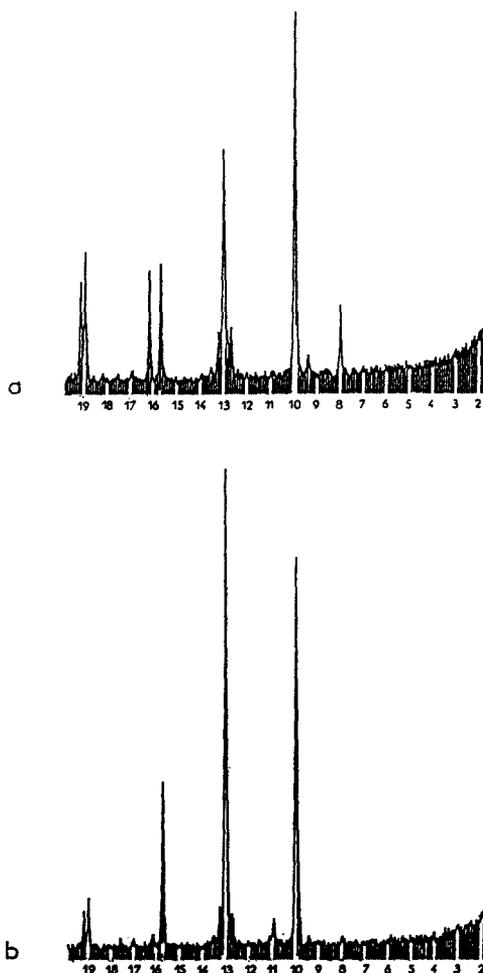


Fig. 2 Spectres de diffraction de rayons X de l'acide succinique. a) broyé; b) initial

Les modifications révélées par l'analyse calorimétrique différentielle se traduisent par des spectres de diffraction de rayons X différents (Fig. 2 et Tableau 1).

Intéraction nordazépam III-polyoxyéthylène glycol 6000

Les mélanges dont la composition est exprimée en pourcentage sont obtenus par mélange physique.

Les courbes d'analyse calorimétrique différentielle de chacun des constituants et de quelques mélanges pris à titre d'exemple sont représentées Fig. 3.

Tableau 1 Valeurs et intensités relatives des angles de diffraction de rayons X, des distances réticulaires de l'échantillon commercial avant et après broyage

Broyé			non Broyé		
θ	d	I/I°	θ	d	I/I°
8,00	5,5345	16,2			
9,37	4,7310	5,5			
9,95	4,4577	100	9,95	4,4577	66,0
			10,95	4,0549	4,0
12,65	3,5172	14,4			
			12,70	3,5036	6,0
13,00	3,4241	53,6	13,00	3,4241	100
13,25	3,3606	13,5	13,25	3,3606	8,0
15,65	2,8553	30,2			
			15,70	2,8464	31,6
16,17	2,7658	25,7			
18,98	2,3682	34,7			
			19,00	2,3658	11,3
19,07	2,3575	31,5			
19,15	2,3480	22,5			
			19,20	2,3421	10,0

Tableau 2 Résultats de l'étude de l'interaction nordazépam III – polyoxyéthylène glycol 6000 par analyse calorimétrique différentielle (ACD) et par thermomicroscopie (TM)

Nordazé- pam III	Temp. de palier d'eutexie / C°		Température de fin de fusion / C°		PEG 6000
	ACD	TM	ACD	TM	
0			61,9 ±0,6	62,1 ±0,7	100
2	59,0 ±0,5	59,5 ±0,5			98
4	59,0 ±0,5	59,6 ±0,5			96
10	59,0 ±0,6	59,6 ±0,6	100,0 ±0,5	101,0 ±0,6	90
20	59,1 ±0,7	59,5 ±0,4	140,0 ±0,6	142,5 ±0,5	80
30	59,2 ±0,6	59,7 ±0,5	162,0 ±0,6	163,0 ±0,5	70
40	59,1 ±0,4	59,5 ±0,6	186,0 ±0,4	187,5 ±0,6	60
50	59,3 ±0,5	59,4 ±0,4	198,0 ±0,6	197,5 ±0,7	50
60	59,2 ±0,7	59,5 ±0,6	202,0 ±0,6	203,0 ±0,6	40
70	59,1 ±0,6	59,3 ±0,6	206,0 ±0,6	207,0 ±0,5	30
80	59,0 ±0,5	59,6 ±0,5	210,0 ±0,5	210,5 ±0,7	20
90	59,0 ±0,6	59,4 ±0,4	212,0 ±0,7	211,5 ±0,6	10
97	59,0 ±0,5	59,3 ±0,5	215,0 ±0,6	214,0 ±0,7	3
100			216,0 ±0,7	216,5 ±0,6	0

Les résultats rapportés dans le Tableau 2 permettent de tracer le diagramme de phase (Fig. 4), toutefois au delà de 160°C température à laquelle apparaît un

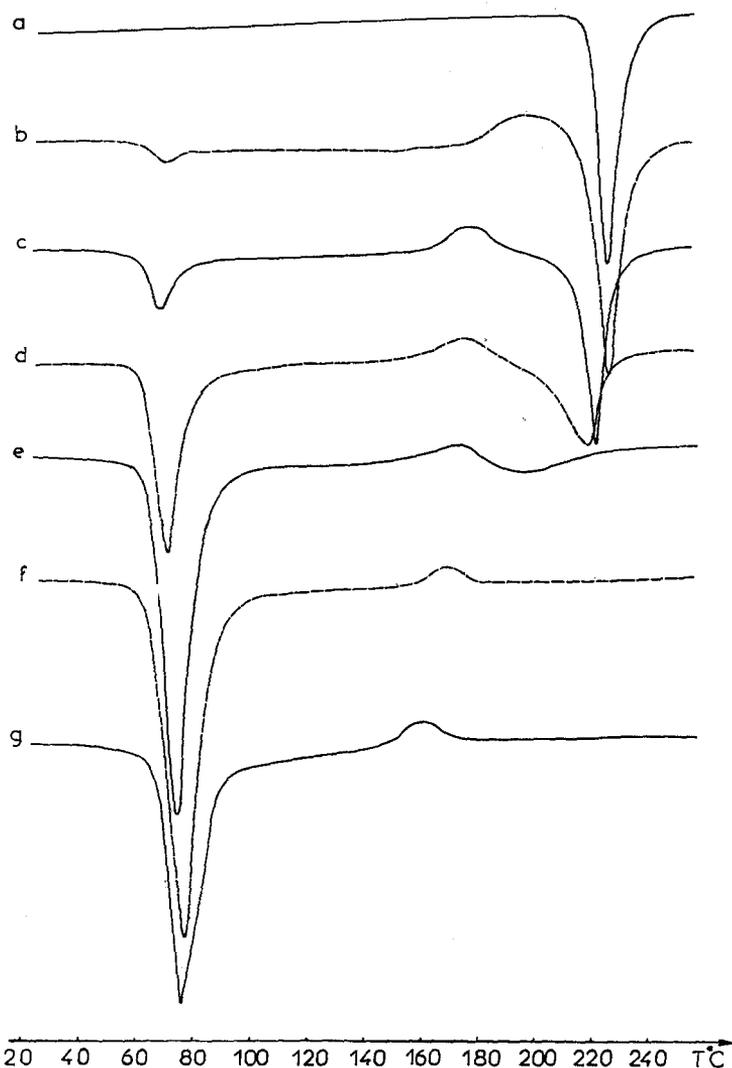


Fig. 3 Courbes d'analyse calorimétrique différentielle: vitesse de chauffage de 20 deg·min⁻¹ a) nordazépam III prise d'essai 3,68 mg
 b) du mélange nordazépam III 97/PEG 6000 3 prise d'essai 5,65 mg
 c) du mélange nordazépam III 90/PEG 6000 10 prise d'essai 3,50 mg
 d) du mélange nordazépam III 70/PEG 6000 30 prise d'essai 4,86 mg
 e) du mélange nordazépam III 40/PEG 6000 60 prise d'essai 4,56 mg
 f) du mélange nordazépam III 4/PEG 6000 96 prise d'essai 5,74 mg
 g) PEG 6000 prise d'essai 5,83 mg

phénomène exothermique présenté par le PEG, la nature de cette phase est vraisemblablement modifiée ce qui nous a conduit à tracer le diagramme en pointillés.

Nous avons déterminé les enthalpies de fusion eutectique de divers mélanges dont les valeurs sont rapportées dans le Tableau 3; elles ne permettent de tracer

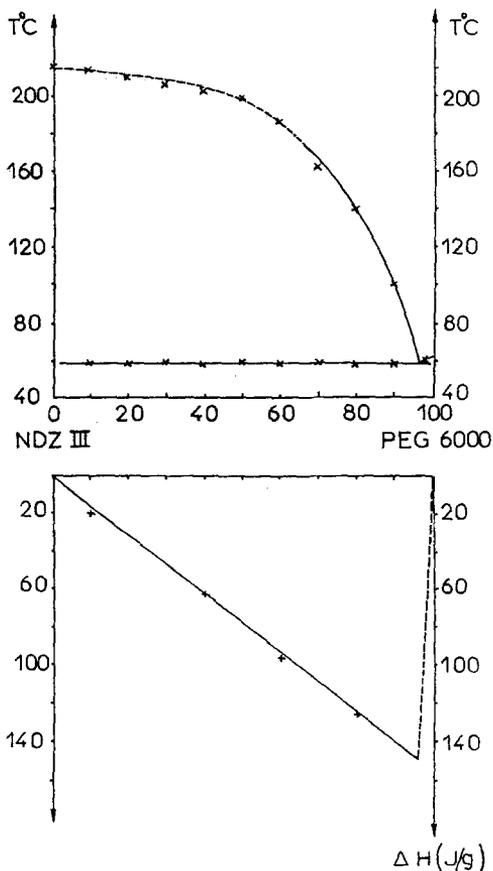


Fig. 4 Diagramme de l'interaction nordazépam III/PEG 6000 par analyse calorimétrique différentielle (x) et triangle de Tammann

qu'un côté du triangle de Tammann [9]. En conséquence nous avons confirmé la composition eutectique en utilisant la méthode de contact en thermomicroscopie [10-11].

Nous avons opposé à quelques mélanges proches de l'eutectique le PEG ou le principe actif; l'absence de couloir indique qu'il s'agit de la composition eutectique.

Tableau 3 Valeurs numériques caractérisant l'eutectique Nordazépam III – polyoxyéthylène glycol 6000

Teneur % Nordazépam	90	60	40	20
$\Delta H / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}$	20,12±1,02	64,20±1,12	94,80±1,54	125,73±2,45

Il met en évidence un seul invariant stable décelé pour toutes les compositions de 3 à 97% en principe actif; il ne se forme donc pas de solution solide.

$E = \text{PEG 6000} + \text{Nordazépam} \leftrightarrow \text{liquide eutectique}$

$m_E = 96\% \text{ PEG 6000 et } 4\% \text{ en Nordazépam}$

$T_{FE} = 59,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$

$\Delta H_{FE} = 155,9 \pm 2,4 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$

Connaissant les enthalpies de fusion des constituants et celles de l'eutectique exprimées en joules par gramme nous avons calculé l'enthalpie de fusion eutectique théorique [12] donnée par la relation:

$$\Delta H_{FE} = m_1 \Delta H_1^0 + m_2 \Delta H_2^0$$

m_1 et m_2 étant les quantités en gramme pour cent de chacun des constituants, ΔH_1^0 , ΔH_2^0 étant les enthalpies de fusion exprimées en $\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ de chacun des deux constituants ($100,0 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ pour le nordazépam et $194,4 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ pour le polyoxyéthylène glycol 6000).

$$\Delta H_{FE} = 4 \times 100,0 + 96 \times 194,4 = 19062$$

pour 100 g soit $190,6 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$.

La valeur expérimentale $155,9 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ est inférieure à la valeur théorique; cet abaissement est dû à l'enthalpie de mélange [13] (différence entre les valeurs de l'enthalpie de fusion eutectique expérimentale et théorique): $155,9 - 190,6 = -34,7 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$. Cette valeur négative correspondrait selon Rai et Mandal [6] à des interactions dues à la présence de groupements hydroxyles susceptibles de former des liaisons hydrogène: c'est le cas pour le polyoxyéthylène glycol 6000 dans l'exemple traité.

La structure de l'eutectique fondu dépendrait du signe et de l'importance de l'enthalpie de mélange, une valeur négative indiquant la formation d'assemblages de molécules, dus à des interactions.

Nous avons également déterminé les enthalpies et les entropies de fusion relatives à chacun des constituants et à la compositions eutectique évaluée en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; le rapport $\Delta S_f/R$ correspond alors à l'entropie exprimée sans unité.

Les résultats sont consignés dans le Tableau 4.

D'après Jackson et Hunt [14] le mode de croissance d'un eutectique dépend d'un facteur α proportionnel au rapport $\Delta S/R$ et à un facteur cristallographique fonction de la géométrie de la molécule dont la valeur est proche de 1.

Tableau 4 Valeur théorique de l'enthalpie de fusion eutectique et valeurs des enthalpies, des entropies de fusion et des paramètres de Jackson [14] du nordazépam III, du polyoxyéthylène glycol 6000 et du mélange eutectique.

	$\Delta H_f /$ théorique $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta H_f /$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta S_f /$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	$\Delta S_f / R$
Nordazépam		27,4± 0,8	0,056±0,001	6,62
PEG 6000		1166,4±29,0	3,483±0,087	419,00
Eutectique	619,7±1,5	505,9±13,1	1,523±0,039	183,27

Les valeurs expérimentales élevées indiquent un type de croissance irrégulière à partir du fondu comme l'avaient indiqué Jackson et Hunt [14] dans le cas des métaux.

L'étude comparative des diffractogrammes de rayons X des constituants et de l'eutectique (Fig. 5) met en évidence des modifications d'intensité, l'absence ou l'apparition de quelques raies (Tableau 5).

Nous avons noté en particulier, des pics mieux individualisés pour l'eutectique que pour le PEG notamment au niveau des massifs situées entre 11,50 et 11,75, 13,30 et 13,50, un déplacement de l'angle à 12,38 au lieu de 12,32 correspondrait au 100% du nordazépam.

Il apparaît un pic nouveau à 7,38 pour l'eutectique.

Une augmentation de l'intensité de quelques pics est décelée pour l'eutectique en particulier pour les valeurs des angles $\theta=3,65, 17,45, 17,65$ et $18,00$. D'une façon générale les pics se trouvent mieux individualisés pour l'eutectique que pour le PEG 6000.

Ainsi le spectre de diffraction des rayons X de l'eutectique différant de celui de chacun des constituants, ne résulte pas de la superposition de chacun des deux spectres.

Dans ce cas le mélange physique des deux composés n'est pas seulement un mélange mécanique selon Bassi *et coll.* [15].

La diminution de l'intensité des réflexions peut être due à un certain désordre dans la disposition des atomes, ou à une vibration thermique du mélange résultant de l'interaction des deux constituants.

L'activation thermique [13] est responsable de la formation de l'eutectique. Il semblerait que l'eutectique présente une cristallinité plus grande que le polyoxyéthylène glycol.

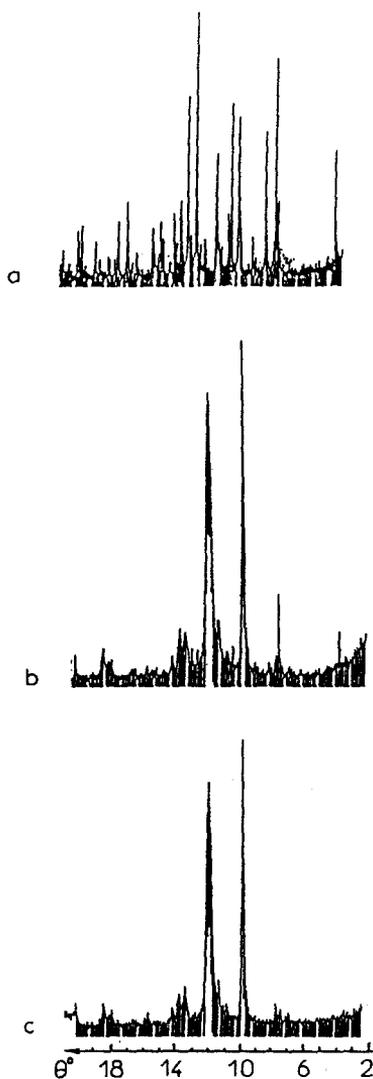


Fig. 5 Spectres de diffraction de rayons X. a) nordazépam III; b) mélange eutectique ; c) PEG 6000

Binaire nordazépam III-acide succinique

Les mélanges dont la composition est exprimée en fraction molaire sont obtenus par mélange physique; les courbes d'analyse calorimétrique sont représentées Fig. 6.

Les résultats consignés (Tableau 6) permettent de construire le diagramme de phase (Fig. 7).

Tableau 5 Valeurs et intensités relatives des angles de diffraction de rayons X des distances réticulaires du polyoxyéthylène glycol 6000, du nordazépan III et de l'eutectique

Nordazépan III		Eutectique		Polyoxyéthylène glycol 6000	
θ	I/I°	θ	I/I°	θ	I/I°
3,64	41,39	3,64	14,34		
7,13	22,58				
7,32	80,10				
				7,35	4,80
		7,38	21,73		
7,48	9,14				
		7,55	6,62	7,55	6,00
7,83	19,35				
7,94	55,37				
8,60	6,98				
8,80	13,98				
				8,90	3,82
				9,30	80,27
		9,32	10,02		
		9,55	100	9,55	100
9,74	62,36				
10,15	61,83				
		10,18	7,08		
10,33	26,88				
				10,55	6,72
10,75	10,75				
10,93	13,44				
		11,00	14,72	11,00	14,93
11,05	39,78	11,05	18,75	11,05	14,94
11,10	29,03				
		11,28	15,53	11,28	15,45
		11,52	70,03	11,52	64,48
		11,65	76,51	11,65	84,81
		11,72	71,10	11,72	72,66
11,78	10,75				
12,32	100				
		12,38	9,22		
12,65	15,59				
		12,72	8,46		
12,90	60,75				
		12,95	6,26	12,95	8,22

Table 5 Continued

Nordazépam III		Eutectique		Polyoxyéthylène glycol 6000	
θ	I/I°	θ	I/I°	θ	I/I°
		13,08	13,14	13,08	12,38
				13,12	12,00
13,33	9,67				
13,36	30,10				
		13,38	14,91		
				13,45	13,09
		13,55	10,72	13,55	7,08
13,79	22,58				
		13,90	6,47		
14,05	5,37				
14,52	11,82				
14,63	18,28				
14,80	6,99				
15,12	15,59				
15,16	13,44				
				15,40	5,21
16,65	26,88				
17,22	16,67				
		17,45	4,02		
				17,55	5,75
		17,65	4,16		
17,85	8,06				
		18,00	8,02	18,00	7,26

Un invariant stable est observé pour toutes les compositions de 0,03 à 0,97 en fraction molaire de principe actif ce qui exclut l'existence de solution solide.

$E = \text{Acide succinique} + \text{Nordazépam} \leftrightarrow \text{liquide eutectique}$

$X_E = 0,68$ en acide succinique et 0,32 en nordazépam

$T_{FE} = 163,8 \pm 0,4^\circ\text{C}$

$\Delta H_{FE} = 119,3 \pm 2,1 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$

Nous avons évalué les enthalpies de fusion eutectique de divers mélanges situés de part et d'autre de l'eutectique (Tableau 7). Elles permettent de construire le triangle de Tammann (Fig. 7) et de confirmer la composition eutectique.

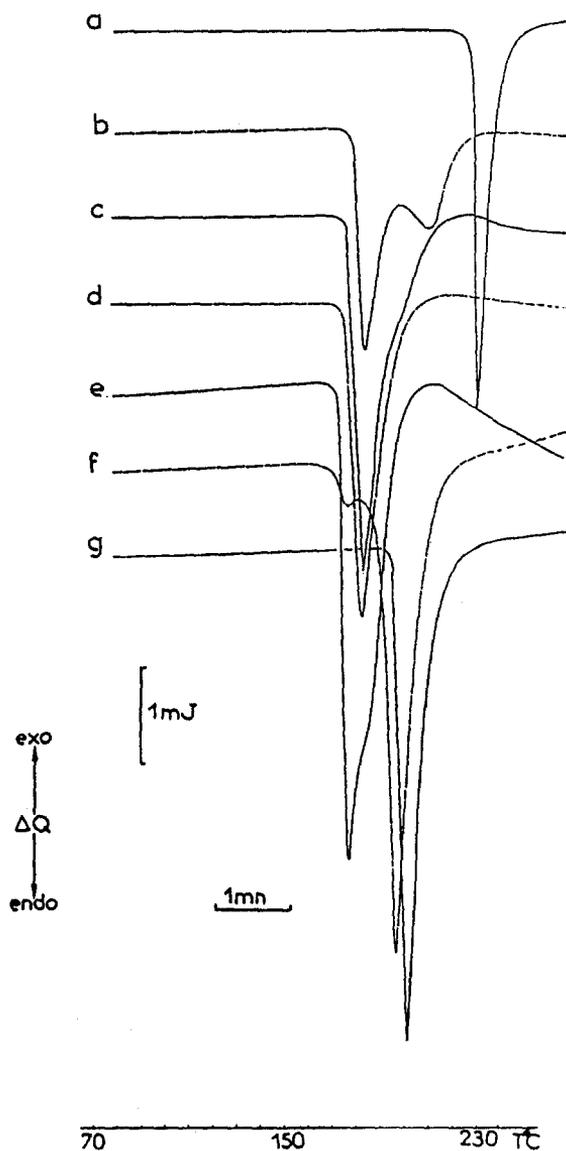


Fig. 6 Courbes d'analyse calorimétrique différentielle: vitesse de chauffage de $20 \text{ deg}\cdot\text{min}^{-1}$

- a) du nordazépam III prise d'essai 3,68 mg
- b) du mélange nordazépam III 0,7 acide succinique 0,3 prise d'essai 5,95 mg
- c) du mélange nordazépam III 0,6 acide succinique 0,4 prise d'essai 6,02 mg
- d) du mélange nordazépam III 0,32 acide succinique 0,68 prise d'essai 5,31 mg
- e) du mélange nordazépam III 0,2 acide succinique 0,8 prise d'essai 4,18 mg
- f) du mélange nordazépam III 0,03 acide succinique 0,97 prise d'essai 5,96 mg
- g) acide succinique broyé prise d'essai 4,69 mg

Tableau 6 Résultats de l'étude du binaire nordazépam III – acide succinique par analyse calorimétrique différentielle (ACD) et par thermomicroscopie (TM)

Nordazépam III	Temp. de palier d'eutexie / C°		Température de fin de fusion / Co		Acide succinique
	ACD	TM	ACD	TM	
0			189,9 ±0,5	189,2 ±0,8	1
0,1	164,2 ±0,8	163,4 ±0,5	184,8 ±0,6	185,5 ±0,7	0,9
0,2	164,1 ±0,9	164,0 ±0,6	177,5 ±0,5	176,0 ±0,5	0,8
0,3	163,4 ±0,7	163,2 ±0,7	166,0 ±0,7	166,0 ±0,8	0,7
0,32	163,8 ±0,4	164,2 ±0,6			0,68
0,4	164,9 ±0,8	163,7 ±0,6	172,2 ±0,8	170,3 ±0,5	0,6
0,5	163,7 ±0,9	164,0 ±0,5	183,0 ±0,5	183,5 ±0,6	0,5
0,6	164,3 ±0,9	164,3 ±0,7	191,7 ±0,6	193,2 ±0,8	0,4
0,7	164,9 ±0,8	163,7 ±0,5	202,5 ±0,5	202,4 ±0,7	0,3
0,8	163,6 ±0,7	164,1 ±0,6	208,0 ±0,7	209,0 ±0,8	0,2
0,9	163,3 ±0,6	163,8 ±0,5	212,6 ±0,8	214,1 ±0,7	0,1
1			216,1 ±0,7	216,5 ±0,5	0

Tableau 7 Valeurs numériques caractérisant l'eutectique nordazépam III – acide succinique

Teneur en Nordazépam III	$\Delta H / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}$
0,70	48,06±2,79
0,60	82,33±2,78
0,20	76,06±2,09
0,10	42,96±2,63

Par ailleurs l'enthalpie de fusion eutectique évaluée est inférieure à la valeur calculée d'après la relation:

$$\Delta H_{\text{théorique}} = x_1 \Delta H_1 + x_2 \Delta H_2$$

x_1 et x_2 étant les fractions molaires de chacun des constituants. En appliquant cette relation au binaire considéré nous obtenons:

$$\Delta H_{\text{théorique}} = 0,68 \times 31,61 + 0,32 \times 27,40 = 30,26 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La valeur d'enthalpie de fusion eutectique théorique a pour valeur 180,75 J·g⁻¹. La valeur trouvée expérimentalement est 119,35±2,1 J·g⁻¹.

En conséquence selon Rai et Mandal [6] l'enthalpie de mélange a pour valeur: 119,35 – 180,75 = – 61,4 J·g⁻¹.

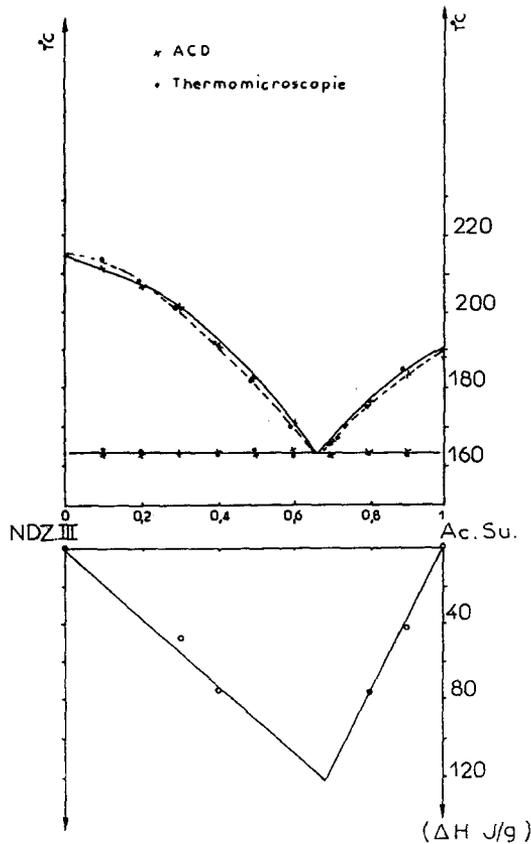


Fig. 7 Diagramme de phase nordazépam III - acide succinique par analyse calorimétrique différentielle (x) et thermomicroscopie (•) et triangle de Tammann

Cette valeur négative correspond à l'existence d'interactions [9] liées à la formation de liaisons hydrogène dues aux groupements OH et à la formation d'assemblages de molécules.

Nous observons une diminution du rapport $\Delta S/R$ pour le mélange eutectique ce qui confirme une diminution du désordre comparativement aux deux constituants. Les résultats sont en accord avec l'interprétation donnée expliquant la valeur élevée de l'abaissement de l'enthalpie de fusion eutectique.

Les valeurs des enthalpies et des entropies de fusion de chacun des constituants et de la composition eutectique sont consignées dans le Tableau 8. Une valeur élevée du rapport $\Delta S/R$ en relation, avec la géométrie de la molécule, traduirait un type de croissance irrégulier dans le cas des métaux. [13]

Tableau 8 Valeur théorique de l'enthalpie de fusion eutectique et valeurs des enthalpies, des entropies de fusion et des paramètres de Jackson [14] du nordazéпам III, de l'acide succinique et du mélange eutectique

	$\Delta H_f /$ théorique kJ·mol ⁻¹	$\Delta H_f /$ kJ·mol ⁻¹	$\Delta S_f /$ kJ·mol ⁻¹ ·K ⁻¹	$\Delta S_f / R$
Nordazéпам III		27,4±0,8	0,056±0,001	6,738
Acide succinique		31,6±0,9	0,068±0,001	8,183
Eutectique	30,26	15,4±0,4	0,035±0,001	4,251

L'étude comparative des diffractogrammes de rayons X des constituants et de l'eutectique révèle des modifications d'intensité des angles de diffractions et l'apparition ou la disparition de certains d'entre eux (Fig. 8).

Les valeurs des principaux angles de diffraction sont consignées dans le Tableau 9. L'eutectique se caractérise par quelques angles de diffraction différents de ceux des deux constituants et l'absence d'angles de diffraction caractéristique des constituants (ex: 9,74, 10,15, 12,32 essentiellement pour le nordazéпам).

De faibles déplacements sont notés 9,98 (100) au lieu de 9,95 (66); 12,35 pour 12,32, avec intensités différentes.

Des angles nouveaux apparaissent, par exemple 9,70. Les valeurs des angles de diffraction les plus intenses sont respectivement 9,98 (100) pour le mélange eutectique, 12,32 (100) pour le nordazéпам et 13,00 (100) pour l'acide succinique.

Ces résultats expérimentaux sembleraient indiquer une interaction du nordazéпам et de l'acide succinique et non un simple mélange mécanique.

La valeur importante de l'enthalpie de mélange comparativement à celle obtenue avec le polyoxyéthylène glycol illustre l'influence du nombre de groupements fonctionnels responsables de liaisons hydrogène entre les groupements OH de l'excipient et CO et NH de nordazéпам III.

Conclusion

L'établissement des diagrammes nordazéпам III/PEG 6000 et nordazéпам III/acide succinique a nécessité la mise en oeuvre de méthodes thermoanalytiques complémentaires (analyse calorimétrique différentielle, thermomicroscopie) ainsi que la diffraction de rayons X.

La composition eutectique ne correspondrait pas à un simple mélange physique; la présence des groupements fonctionnels OH et COOH pour le PEG 6000 et l'acide succinique respectivement entraîne une interaction entre le principe actif

et l'excipient décelée par une enthalpie de mélange négative et élevée en valeur absolue.

En ce qui concerne les diffractogrammes des rayons X, ils ne sont pas une simple superposition des principaux angles des constituants; des modifications dans la valeur des angles traduisent l'importance des interactions faisant intervenir des liaisons hydrogène.

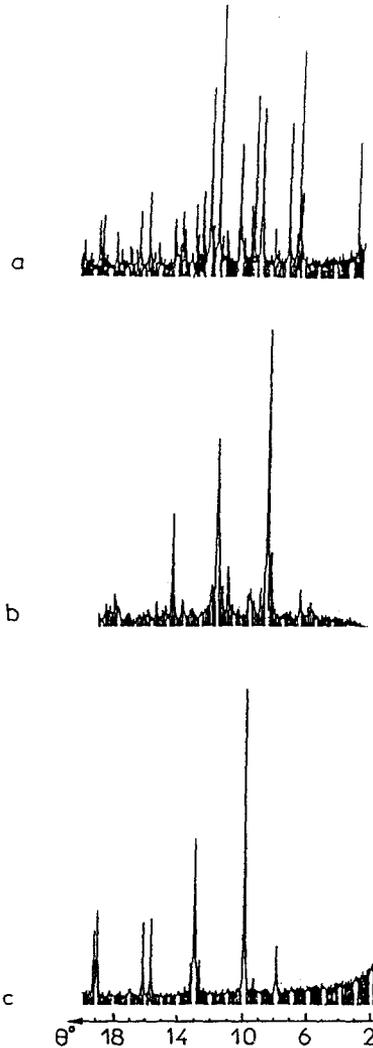


Fig. 8 Spectres de diffractions de rayons X. a) nordazépan III; b) mélange eutectique
c) acide succinique broyé

Tableau 9 Valeurs et intensités relatives des angles de diffraction de rayons X de l'acide succinique, du nordazépam III et de l'eutectique

Nordazépam III		Eutectique		Acide succinique	
θ	I/I°	θ	I/I°	θ	I/I°
3,64	41,39				
7,13	22,58				
7,32	80,10	7,32	5,90		
7,48	9,14				
7,83	19,35				
7,94	55,37	7,94	8,37		
8,60	6,98				
8,80	13,98				
		9,70	19,23		
9,74	62,36			9,95	66,00
		9,98	100		
10,15	61,83				
10,33	26,88				
		10,37	8,13		
10,75	10,75				
10,93	13,44	10,93	9,85		
11,05	39,78				
11,10	29,03	11,10	7,88		
11,78	10,75				
12,32	100				
		12,35	17,24		
12,65	15,59				
12,90	60,75				
		13,00	58,64	13,00	100
13,33	9,67				
13,36	30,10	13,36	11,33		
13,79	22,58				
14,05	5,37				
14,52	11,82				
14,63	18,28				
14,80	6,99				
15,12	15,59				
15,16	13,44				

Tableau 9 Continued

Nordazépam III		Eutectique		Acide succinique	
θ	l/l°	θ	l/l°	θ	l/l°
		15,72	31,03	15,72	31,40
16,65	26,88				
17,22	16,67				
17,85	8,06				
				19,00	11,32
		19,20	5,42	19,20	10,00

Ces interactions laissent supposer une augmentation notable de la cinétique de dissolution du principe actif pour la composition eutectique, hypothèse dont la vérification fait l'objet d'un travail en cours de réalisation.

Bibliographie

- 1 F. Theeuwes, A. Hussain et T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 63 (1974) 427.
- 2 W. L. Chiou et S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1281.
- 3 F. Puisieux et S. Henry, *Labo Pharma-Prob. Tech.*, 305 (1981) 11.
- 4 S. Henry, B. Legendre, C. Souleau, F. Puisieux et D. Duchene, *Pharm. Acta Helv.*, 58 (1983) 9.
- 5 W. L. Chiou et S. Niazi, *J. Pharm. Sci.*, 62 (1973) 498.
- 6 U. S. Rai, K. D. Mandal et N. P. Singh, *J. Thermal Anal.*, 35 (1989) 1687.
- 7 R. A. Baxter, *Thermal Analysis Vol. 1*, Academic Press, New York 1969 p. 65.
- 8 A. Chauvet, A. El Moussaoui et J. Masse, *Thermochim. Acta*, (sous presse 1992).
- 9 G. Tammann, *Z. Anorg. Chem.*, 37 (1903) 303.
- 10 M. Kuhnert Brandstätter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, International series of monographs in Analytical Chemistry, vol. 45, Pergamon Press, 1971.
- 11 A. Chauvet, Thèse ès Sciences Pharmaceutiques, Montpellier 1983.
- 12 R. P. Rastogi, N. B. Singh et K. D. Dwivedi, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 85 (1981) 85.
- 13 N. P. Singh, B. M. Shukla, N. Singh, B. Narsingh et J. Singh, *Chem. Eng. Data*, 30 (1985) 49.
- 14 K. J. Jackson and J. D. Hunt, *Acta Metallurgica*, 13 (1965) 1212.
- 15 P. S. Bassi, N. K. Sharma et K. N. Goswami, *J. Indian Chem. Soc.*, 49 (1982) 968.

Zusammensetzung —Folgende eutektische Zusammensetzungen wurden bestimmt: Nordazepam (NDZ) Polyoxyethylenglykol 6000 (PEG): 4% NDZ, 96% PEG ($T_f = 59,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ $\Delta H_f = 155,9 \pm 2,4 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$; NDZ Bernsteinsäure: 0,32 n (NDZ) und 0,68 n (Bernsteinsäure) ($T_f = 163,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ und $\Delta H_f = 119,34 \pm 2,4 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$). Es wurden keine Mischkristalle gefunden. Der negative und absolut gesehen grosse Wert der Mischenthalpie zeigt, dass das Eutektikum durch Wechselwirkungen zwischen den OH CO NH Gruppen von Carrier und Droge in Form von Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird, was durch Röntgendiffraktion bestätigt wurde.