

ETUDE THERMOANALYTIQUE ET SPECTRALE DE L'INTERACTION LORAZEPAM/PEG 6000

A. Chauvet, J. Kadoura et J. Masse*

Laboratoire de Chimie Generale et Minerale, Faculte de Pharmacie 15, Avenue Charles Flahault 34060, Montpellier, France

(Reçu le 17 Juillet 1994)

Résumé

The solubility and rate of dissolution of a poorly-soluble active principle are of importance when substances are destined for oral administration. Physical blends in which drug and carrier are able to form particular compositions, such as a eutectic, may exhibit an increased rate of dissolution. In this work the interactions lorazepam and PEG 6000, were examined, the particular thermal behaviour of lorazepam being taken into account. An eutectic was obtained and its composition was studied by means of differential scanning calorimetry, thermomicroscopy, infrared spectroscopy and X-ray methods.

Keywords: lorazepam, PEG 6000, phase diagram, thermal analysis

Introduction

Dès 1961, Sekiguchi et Obi [1] ont introduit les dispersions solides dans l'industrie pharmaceutique. En effet la dispersion de quelques milligrammes de principe actif hydrophobe, dans un substrat (excipient) très soluble dans l'eau peut améliorer considérablement la solubilité du principe actif comme l'ont montré, pour d'autres molécules Chiou et Riegelman [2] et Ford [3].

Poursuivant notre travail sur les benzodiazépines et le lorazépam en particulier nous avons envisagé l'établissement du diagramme de phase lorazépam/PEG 6000. En effet des travaux précédents relatifs à l'association diazépam/PEG 6000 ont montré une augmentation de la cinétique de dissolution surtout au niveau de la composition eutectique [4].

Les méthodes thermoanalytiques (analyse calorimétrique différentielle, thermomicroscopie) et spectroscopiques (infrarouge et diffraction de rayons X)

* To whom correspondence should be addressed.

ont été utilisées pour la connaissance préalable du comportement thermoanalytique du principe actif, de l'excipient, et de celui des différents mélanges.

Partie expérimentale

Appareils

Les appareils suivants ont été utilisés :

– l'analyseur thermique différentiel DU PONT DE NEMOURS 990 avec le module pour l'analyse calorimétrique différentielle dont le principe a été décrit par Baxter [5].

– 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 qui permet de visualiser les différents changements d'allure et de phase.

– 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, et éventuellement de transformation ainsi que les enthalpies correspondantes.

– le goniomètre CGR avec monochromateur pour la diffraction de rayons X, le cuivre étant l'anticathode ($K\alpha = 1,5405 \text{ \AA}$).

– le spectromètre PERKIN ELMER 983G pour l'enregistrement des spectres infrarouge.

– le microscope à balayage JEOL.JSA35CF pour la microscopie électronique. Les grossissements sont de mille.

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 $\text{deg}\cdot\text{min}^{-1}$, 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, sous flux d'azote ($20 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$).

Les températures de fusion ont été déterminées selon les recommandations 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. Trois expérimentations sont systématiquement réalisées. L'écart type sur la moyenne évalué par la méthode de distribution de Student, est égal à $\pm 0,3^\circ\text{C}$.

L'examen thermomicroscopique (TM) 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. Pour mettre en évidence les départs d'eau, une goutte d'huile de silicone est ajoutée entre lame et lamelle. Un dégagement de bulles est alors caractéristique de ce phénomène. Les vitesses de chauffage sont de 10 deg·min⁻¹ ou 3 deg·min⁻¹ au voisinage du changement de phase.

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

Les diagrammes de diffraction de rayons X (RX) ont été réalisés avec une vitesse de 15 °θ·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.

Le diagramme de phase a été réalisé, pour toutes les compositions en masse pour cent comprises entre 5 et 95 en lorazépam. Le mélange physique est obtenu par broyage au mortier d'agate des deux constituants préalablement pesés.

Réactifs

Le nom chimique du lorazépam* est: 7-(chloro-5-(2'-chlorophényl)-1-3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4 benzodiazépine-2-one), C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂, de masse moléculaire 321,16. Il se présente sous forme d'une poudre blanche microcristalline, soluble dans les solvants organiques mais pratiquement insoluble dans l'eau.

Le polyoxyéthylène glycol 6000** présente une masse moléculaire moyenne comprise entre 6000 et 7500, sa température de fusion étant susceptible de varier de 60 à 63°C selon le taux des différentes longueurs de chaînes en présence.

Résultats expérimentaux

Principe actif et PEG 6000

Nous avons précédemment étudié le lorazépam non broyé, son comportement thermique du point de vue du polymorphisme et du pseudopolymorphisme [6, 7] et sa dégradation au cours du chauffage [8].

Nous rappelons brièvement nos résultats. Le lorazépam subit une décomposition débutant à $T=180,0^{\circ}\text{C}$ avec formation du carboxaldéhyde correspondant, qui se traduit en ACD par deux accidents endothermiques à 184,0 et 188,0°C, pouvant être éventuellement dus au polymorphisme du lorazépam commercial (Fig. 1a).

* L'échantillon commercial lot 3638, provient du Laboratoire Pharmastra

** Merck Art. 807491 lot 7239412

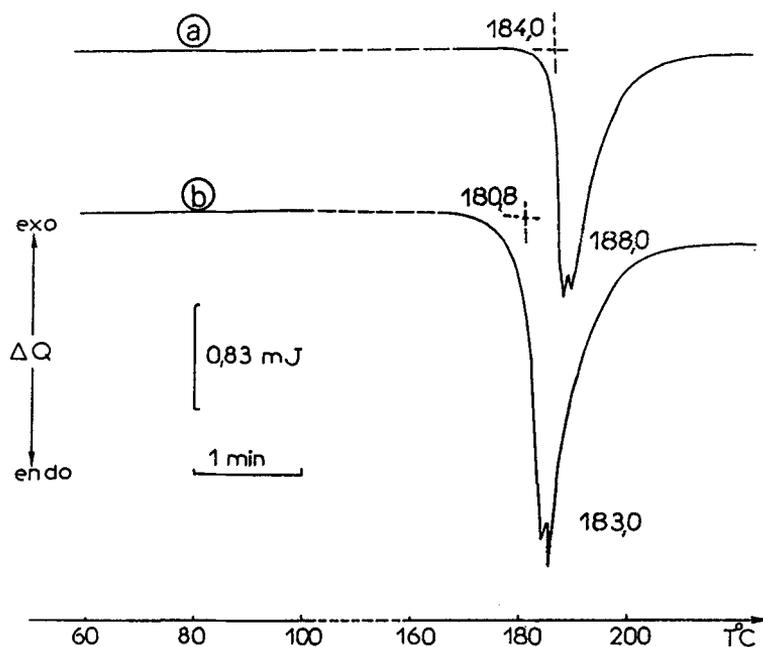


Fig. 1 Courbes ACD du lorazépam, prise d'essai de 4,23 mg. a) commercial; b) après broyage

La réalisation des mélanges physiques nécessite pour chaque mélange un broyage. Mais ce dernier est susceptible d'entraîner des modifications polymorphes pour chaque substance mise en jeu.

Il est donc nécessaire d'envisager au préalable, l'influence des conditions opératoires, en particulier la trituration au mortier, sur les courbes ACD, sur la spectroscopie IR et la diffraction de rayons X.

La courbe ACD du lorazépam trituré (Fig. 1b) présente les deux accidents endothermiques caractéristiques, mais déplacés du point de vue de la température et inversés en ce qui concerne leur intensité respective. Les températures relevées sont respectivement, $T_1 = 180,8^\circ\text{C}$ et $T_2 = 183,1^\circ\text{C}$.

En ce qui concerne le PEG 6000, l'influence de la trituration est peu sensible sur le point de fusion et la valeur de l'enthalpie.

Examen thermomicroscopique

L'étude du lorazépam a été réalisée dans un travail précédent [6, 7]. En ce qui concerne le PEG 6000, la fusion intervient à la température $T_P = 63^\circ\text{C}$.

Concernant les mélanges, deux changements de phase sont observés aux environs de 59°C pour le premier et 162 à 181°C pour le second.

La thermomicroscopie réalisée pour les différents mélanges en présence d'huile de silicone montre la fusion de quelques cristaux à une température inférieure à 60°C puis la fusion décomposition du lorazépam se traduisant par un départ d'eau (vapeur) visualisées sous formes de bulles. Le dégagement de ces bulles diminue jusqu'au mélange 10% en masse, il n'est plus visible ensuite.

L'examen thermomicroscopique permet d'identifier les différents phénomènes et de confirmer les variations de température lors des changements de phase.

L'examen infrarouge

La figure 2 révèle la modification et le déplacement de bandes d'absorption caractéristiques du lorazépam et du lorazépam trituré.

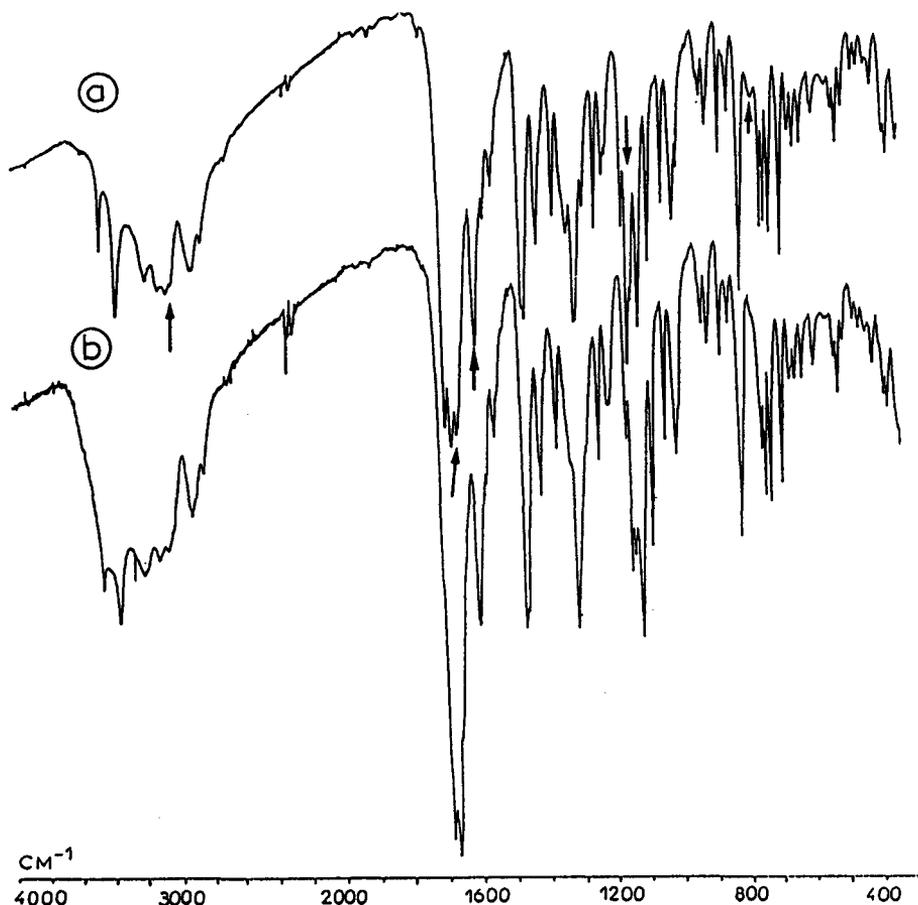


Fig. 2 Spectres infrarouges du lorazépam. a) commercial; b) après broyage

L'examen RX

Les spectres de RX du lorazépam trituré et du PEG 6000, sont représentés sur la figure 3b, c.

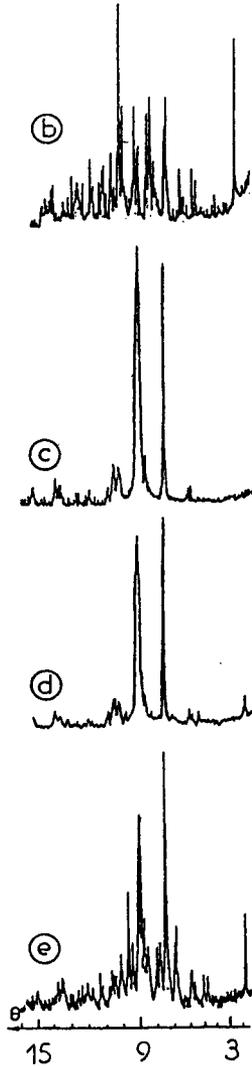


Fig. 3 Spectres de diffraction de rayons X. b) lorazépam broyé; c) PEG 6000; d) mélange 5% en masse de lorazépam; e) mélange 50% en masse de lorazépam

Les angles de diffraction et les distances réticulaires différents de ceux du lorazépam commercial sont rassemblés dans le tableau 1.

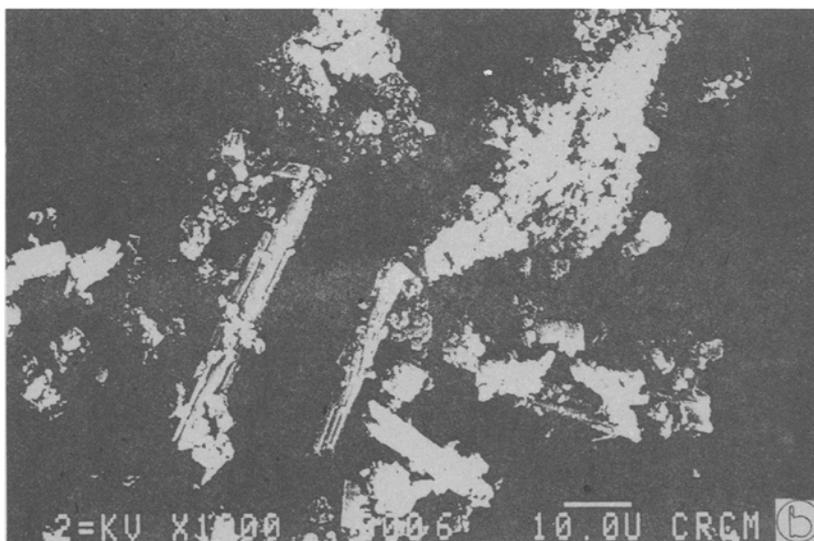
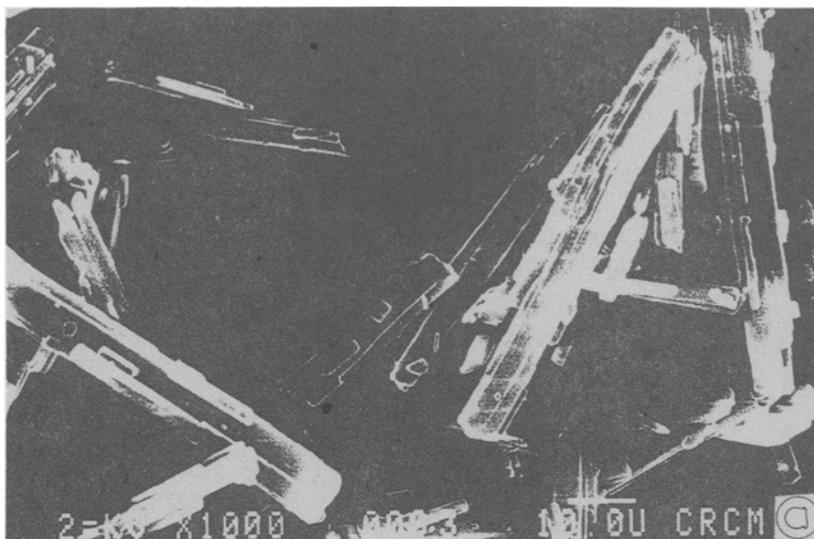


Photo. a) lorazépam commercial b) après broyage

L'examen microscopique

Les microphotographies du lorazépam et de l'échantillon après broyage ont été effectuées (photographies a et b) ; une modification de la taille et de l'agencement des cristaux est observée.

Tableau 1 Principaux angles et intensités relatives de diffraction de rayons X.

Lorazépam lot 3638		PEG 6000		Mélange 5% en masse		Mélange 50% en masse	
commercial		broyé					
θ	I/I^0	θ	I/I^0	θ	I/I^0	θ	I/I^0
3.34	71	3.30	72	3.31	7	3.31	54
4.34	18						
4.89	17	4.75	19				
6.38	20			6.66	5	6.65	16
6.72	29	6.66	35				
7.40	17			7.35	6		
7.60	22	7.55	22	7.55	5	7.55	17
7.75	26						
8.45	16	8.69	61	8.90	4	8.90	36
		8.84	47			8.85	31
9.00	40						
9.75	33	9.68	34	9.30	82	9.30	100
9.95	62	9.95	57	9.55	100	9.55	35
10.05	60	10.05	67	10.55	7	10.05	35
10.39	49	10.25	50	10.25	6	10.25	30
		10.35	32	10.55	4		
		10.90	40				
		11.27	58	11.00	15	11.24	40
				11.28	16	11.28	9

Tableau 1 Continued

Lorazépam lot 3638		PEG 6000		Mélange 5% en masse		Mélange 50% en masse	
commercial		broyé					
θ	I/I^0	θ	I/I^0	θ	I/I^0	θ	I/I^0
		11.52	65	11.52	70		
		11.65	85	11.65	82		
		11.72	73	11.72	71		
12.35	55	12.26	53	12.26	5	12.25	36
12.65	100	12.45	100	12.45	10	12.45	46
13.30	28	13.00	30	13.08	13	13.00	27
		13.70	28	13.12	12	13.13	9
				13.45	13	13.45	15
				13.55	7	13.70	7
14.15	22	14.00	27				
14.50	22						
14.60	23	14.75	33				
14.90	34						
15.40	23	15.65	24	15.40	5	15.40	6
15.89	29						
16.25	27	16.90	18				
16.55	16						
16.75	16						
17.90	22	17.70	20	17.55	6	17.45	16
18.35	17	18.55	18	18.00	8		

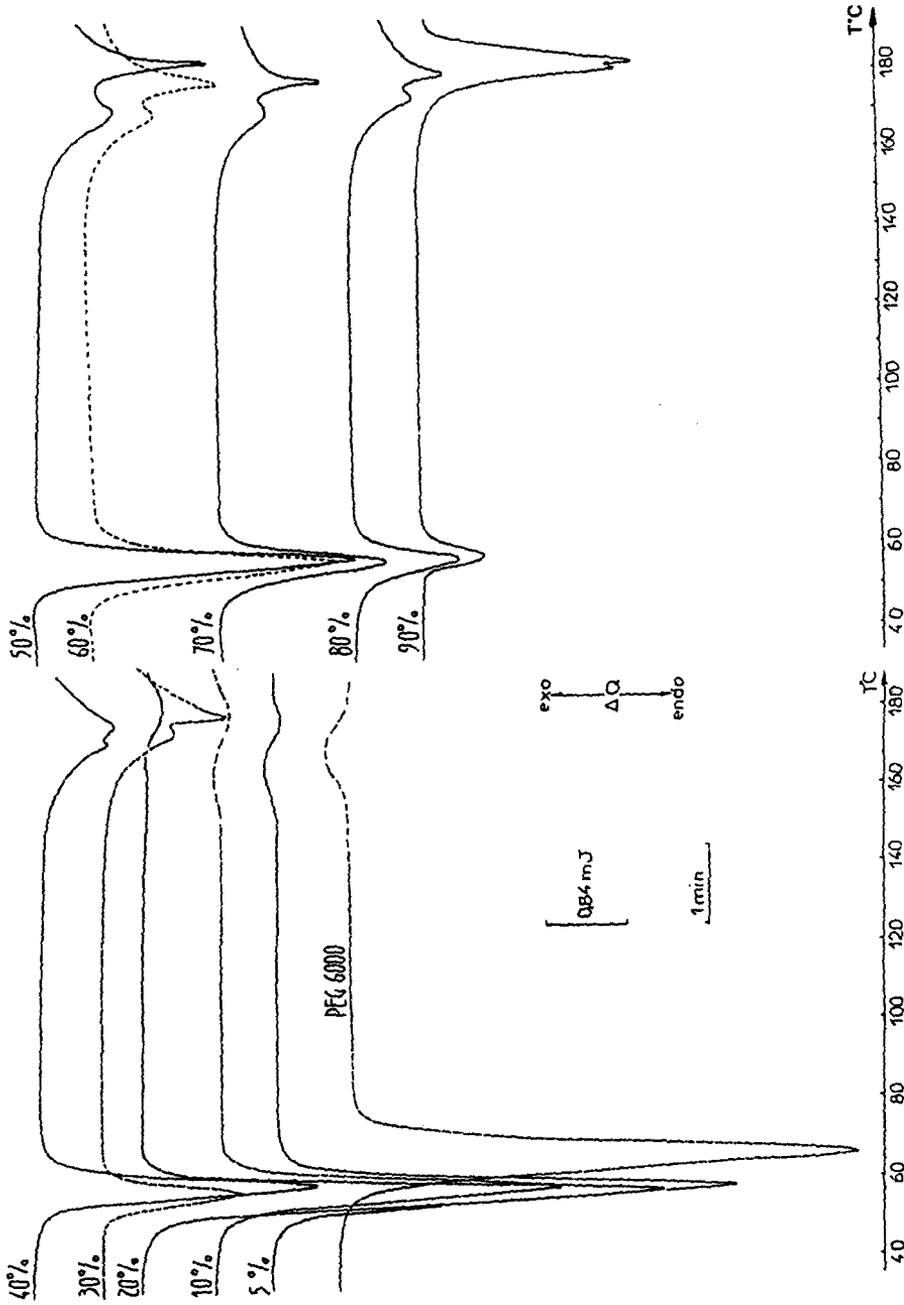


Fig. 4 Courbes ACD de chaque mélange en masse % de lorazépam et du PEG 65000 (prise d'essai 4,34 mg

Mélanges physiques

Les courbes obtenues en ACD (Fig. 4) pour chaque mélange ont permis de déterminer les températures correspondant aux différents accidents endothermiques fusion eutectique et fin de fusion. En ce qui concerne la fin de fusion seule la température correspondant au premier pic endothermique a été indiquée, le deuxième résultant de la décomposition de la molécule. Les résultats ont été confirmés par thermomicroscopie. Ils sont indiqués dans le tableau 2. Le diagramme de phase est représenté Fig. 5a. Les enthalpies de fusion eutectique, de mélanges situés de part et d'autre de la position eutectique présumée, sont évaluées tableau 3. Ces valeurs permettent de tracer le triangle de Tamman [9] (Fig. 5b).

Les spectres infrarouges du PEG 6000 et des mélanges 5 et 50% en masse sont représentés (Fig. 6). Les spectres de diffraction de RX ont été réalisés pour les compositions 5 et 50% en masse de lorazépam. Ils sont représentés Fig. 3d, e. Le tableau 1 indique les angles et les rapports des intensités des différentes raies de diffraction.

Discussion

Dans la région $4000\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$, le spectre infrarouge du lorazépam révèle une bande large correspondant au groupement hydroxyle C–OH lié ; cette dernière est non modifiée pour le lorazépam trituré mais noyée pour les mélanges 5% et 50% en masse, dans une enveloppe due à la bande du PEG 6000; cette enveloppe ne permet pas à la bande NH d'émerger.

La région $1700\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ englobe les bandes à $1704\text{--}1687\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$ des carboxyles liés et du C=N–; la trituration a pour effet de diminuer le nombre de carboxyle lié avec disparition de la bande à 1670 cm^{-1} . Ce phénomène est inversé dans les mélanges et masqué lorsque la concentration en PEG 6000 augmente (Fig. 6d, e). Il n'y a pas de modifications notables pour la bande à 1618 cm^{-1} (C=N–) sauf pour le mélange 5% en masse ou la quantité de PEG est importante (Fig. 5d).

La région $1200\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$ des vibrations d'élongation des liaisons C–OH liées montre un dédoublement de bande à $1152\text{--}1153\text{ cm}^{-1}$ (Fig. 2a, b). Par contre ce phénomène est diminué lorsque sont envisagés des mélanges de moins en moins concentrés en lorazépam.

Cela montre que le nombre de liaison type HO diminue et qu'il n'y a plus qu'un type hydroxyle (Fig. 56 et c).

Les bandes caractéristiques du PEG 6000 : 3438 cm^{-1} , 2890 cm^{-1} (OH) 1467 cm^{-1} , 1344 cm^{-1} , 1282 cm^{-1} , 843 cm^{-1} (liaisons CH de groupement alkyl) (Fig. 6c) se retrouvent dans le mélange eutectique 5% en masse. Pour l'ensemble des représentations des spectres infrarouge (Figs 2 et 6), certaines bandes

Tableau 2 Résultats de l'étude du diagramme de phases par ACD et thermomicroscopie

Lorazépam / masse %	Température de fusion / °C		Température de fin de fusion / °C		PEG 6000 / masse %
	ACD	TM	ACD	TM	
100	–	–	183	181	0
95	59.7	59.5	179	177	5
90	59.7	59.5	179	177	10
85	59.6	59.4	177	175	15
80	59.5	59.3	174	172	20
75	59.5	59.3	171	170	25
70	59.4	59.3	170	170	30
65	59.4	59.3	170	170	35
60	59.4	59.2	170	170	40
50	59.3	59.1	170	170	50
45	59.2	59.0	170	170	55
40	59.2	59.0	170	170	60
35	59.0	58.9	169	168	65
30	58.5	58.6	169	168	70
25	58.5	58.4	167	166	75
20	58.5	58.5	167	166	80
15	58.5	58.2	165	164	85
10	58.5	57.7	–	162	90
5	58.5	57.9	–	–	95
0	–	–	63	63	100

Tableau 3 Enthalpie de fusion eutectique de différents mélanges

Pourcentage en masse de lorazépam	Enthalpies de fusion eutectique / J·g ⁻¹
90	22.4±0.4
80	47.0±0.6
70	66.3±0.6
45	106.6±0.4
15	167.6±0.3
5	193.2±0.4
3	188.2±0.4
2	181.2±0.5

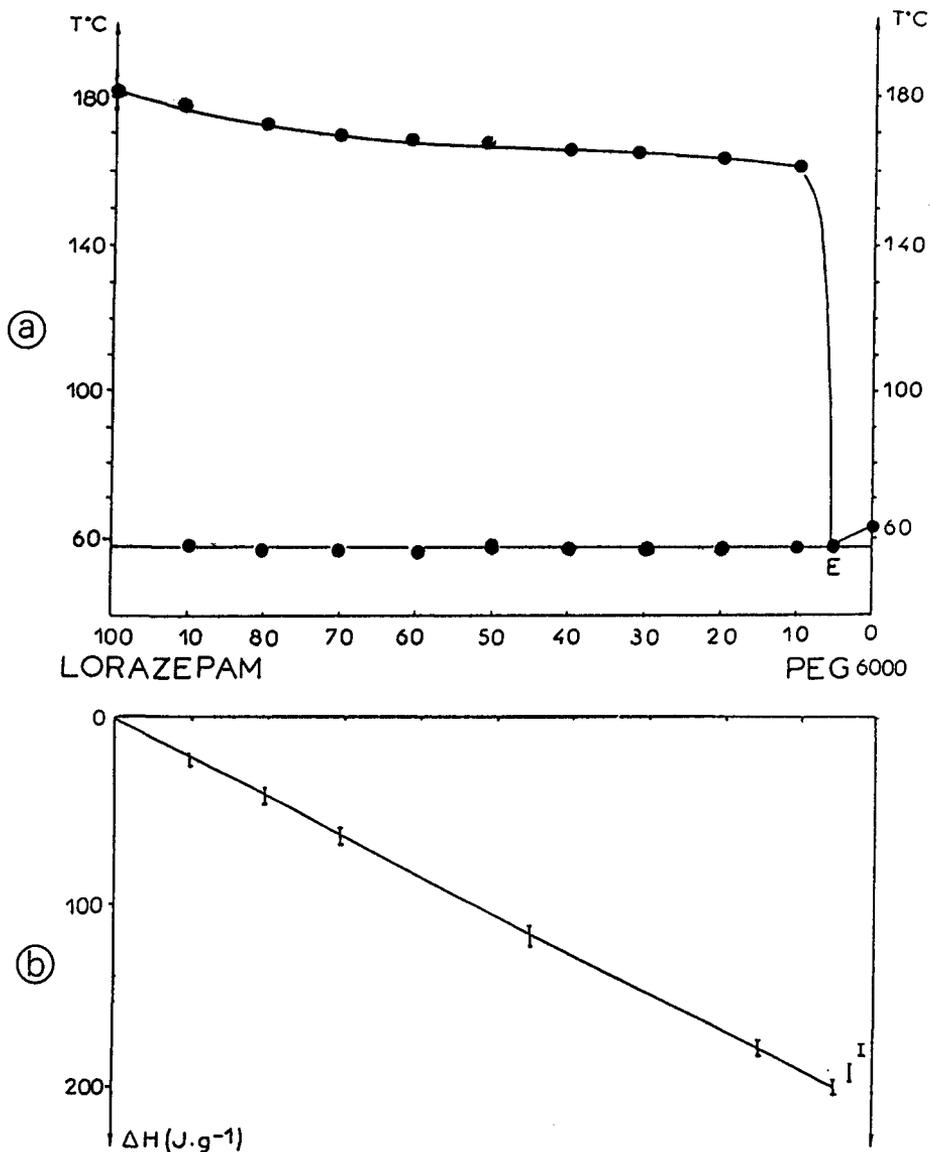


Fig. 5 a) Diagramme de phase du lorazépam/PEG 6000; b) Triangle de Tammann

sont déplacées et de nouvelles apparaissent révélant la présence du lorazépam et du PEG 6000 dans les mélanges. La trituration ne semble pas augmenter le nombre de liaisons intermoléculaires et accentue les vibrations du carboxyle.

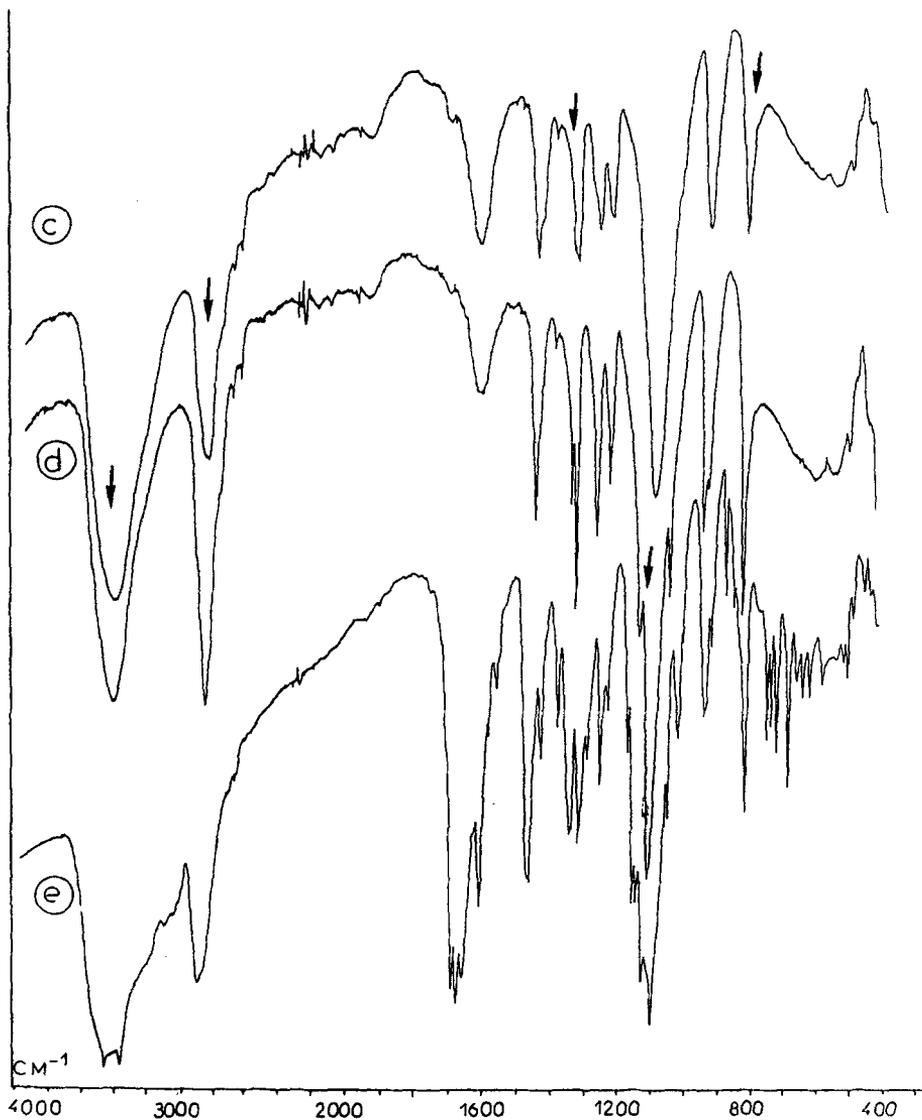


Fig. 6 Spectres infrarouges. c) PEG 6000; d) mélange 5% en masse de lorazépam; e) mélange 50% en masse de lorazépam

La simplification du spectre pour la zone $900\text{--}700\text{ cm}^{-1}$, (Fig. 6d) laisse supposer l'existence, pour la composition 5% en masse d'un mélange particulier, l'eutectique.

Les courbes ACD de chaque mélange présentent plusieurs phénomènes endothermiques, le premier la fusion eutectique, les deux autres correspondant re-

spectivement à la fin de fusion qui intervient à des températures presque identiques et à la décomposition du lorazépam.

A partir de la composition 10% en masse, la courbe d'ACD n'est constituée que par un seul endotherme. D'autre part l'analyse de différents mélanges montre que les valeurs de l'enthalpie eutectique augmentent avec la concentration en PEG 6000 dans les mélanges jusqu'à la composition 5% en masse pour diminuer ensuite, ce qui confirme la position de l'eutectique. Le triangle de Tamman [9] représente les interactions qui peuvent intervenir à l'état liquide entre lorazépam et excipient pour les compositions proches de l'eutectique.

Les exothermes observés à 160°C pour les différents mélanges 20, 10, 5% en masse résultent de l'oxydation du PEG 6000 à cette température.

L'étude des spectres infrarouges confirmerait la présence du lorazépam à la composition 5% en masse, mais également l'existence d'interactions entre la molécule de lorazépam et le PEG 6000: liaisons hydrogènes extra ou intramoléculaires en particulier.

Du point de vue des rayons X dans le spectre du mélange 5% en masse, les principales raies correspondant au lorazépam broyé et au PEG 6000 se retrouvent.

Les résultats obtenus permettent de conclure à la présence d'un invariant stable pour la composition 5% en masse en lorazépam.

Ce travail pourrait être complété par une étude des cinétiques de dissolution qui pourraient indiquer les compositions remarquables, celles pour lesquelles il serait observé une augmentation de la solubilité et donc une augmentation des interactions entre le lorazépam et le PEG 6000.

Bibliographie

- 1 K. Sekiguchi et N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, 9 (1961) 866.
- 2 W. L. Chiou et S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1281.
- 3 J. L. Ford et M. H. Rubinstein, *Pharm. Acta. Helv.*, 61 (1986) 69.
- 4 F. Puisieux et S. Henry, *Les dispersions solides*, Labo Pharma-Prob. Tech. 305 (1981) 11.
- 5 R. A. Baxter, *Thermal Analysis*, 1, Academic Press, New York, London 1969, p. 65.
- 6 J. Masse, A. Chauvet, G. de Maury et A. Terol, *Thermochim. Acta*, 96 (1985) 189.
- 7 J. Kadoura, A. Chauvet, A. Terol et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 179 (1991) 61.
- 8 A. Chauvet, J. Kadoura et J. Masse, *J. Thermal Anal.*, 38 (1992) 1593.
- 9 G. Tamman, *Z. Anorg. Chem.*, 37 (1903) 303.

Zusammenfassung — Bei der oralen Darreichung von Substanzen ist die Löslichkeit und Auflösungs geschwindigkeit schlechtlöslicher aktiver Komponenten von großer Bedeutung. Physikalische Gemische, in denen Wirkstoffe und Trägersubstanzen besondere Zusammensetzungen wie zum Beispiel Eutektika zu bilden in der Lage sind, können eine erhöhte Auflösungs geschwindigkeit zeigen. Vorliegend wird die Wechselwirkung zwischen Lorazepam und PEG 6000 untersucht, wobei das besondere thermische Verhalten von Lorazepam berücksichtigt wurde. Es wurde ein Eutektikum erhalten und dessen Zusammensetzung mittels DSC, Thermomikroskopie, Infrarotspektroskopie und Röntgenmethoden untersucht.