

## ETUDE DES TRANSFORMATIONS POLYMORPHIQUES DE LA SULFAGUANIDINE AU COURS DE LA COMPRESSION

J. MASSE et A. CHAUVET

*Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Faculté de Pharmacie, Avenue Ch. Flahault, 34060 Montpellier (France)*

J.P. SALIN, F. PUISIEUX et D. DUCHENE

*Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Paris-Sud, Rue J.B. Clément, 92290 Chatenay-Malabry (France)*

(Reçu le 13 février 1980)

### ABSTRACT

The initial (a) and compressed (b) sulfaguanidine monohydrate show different curves between 70 and 140°C in thermogravimetry, differential thermal analysis and differential scanning calorimetry. Water loss is the same but dehydration kinetics  $0.362 \text{ mg min}^{-1}$  (a)  $0.425 \text{ mg min}^{-1}$  (b) and enthalpies  $12.36 \pm 0.54 \text{ kcal mole}^{-1}$  (a),  $13.13 \pm 0.35 \text{ kcal mole}^{-1}$  (b) differ. Modifications in the bonds between water and sulfaguanidine molecules appear after compression.

Infrared spectra obtained only by the samples show differences especially in the area  $3200\text{--}3500 \text{ cm}^{-1}$ , permitting sulfaguanidine's polymorphic identification.

### RESUME

Les échantillons de sulfaguanidine monohydratée (a) et après compression (b) présentent des courbes d'analyse thermogravimétrique, thermique différentielle et calorimétrique différentielle de tracés différents dans les domaines de températures correspondant à la déshydratation. La perte en eau est identique mais les vitesses  $0,362 \text{ mg min}^{-1}$  (a),  $0,425 \text{ mg min}^{-1}$  (b) et les enthalpies de déshydratation  $12,56 \pm 0,54 \text{ kcal mole}^{-1}$  (a),  $13,13 \pm 0,35 \text{ kcal mole}^{-1}$  (b) diffèrent. Des modifications dans les liaisons entre les molécules d'eau et de sulfaguanidine apparaissent après compression.

Les spectres IR obtenus par simple étalement des échantillons présentent des modifications notamment dans la région  $3200\text{--}3500 \text{ cm}^{-1}$  permettant l'identification de formes polymorphes de la sulfaguanidine.

### INTRODUCTION

Les particules de poudre agglomérées au cours de la compression forment un comprimé de cohésion suffisante si le composé envisagé possède certaines qualités.

Les produit doit être apte à se déformer sous la pression afin de présenter les plus grandes surfaces possibles de contact. Des liaisons de nature

diverse [1], liaisons hydrogène ou de Van der Waals peuvent s'établir; des forces magnétiques et d'adsorption sont également observées. Une fusion partielle est éventuellement susceptible de se produire par suite de l'élévation de la température au cours de la compression.

Ces transformations physiques s'accompagnent parfois, dans le cas de substances monotropes de modifications cristallines des formes métastables en formes stables.

Les formes polymorphes diffèrent par leurs propriétés physiques, notamment par leur solubilité [2], les formes les plus stables étant généralement les moins solubles.

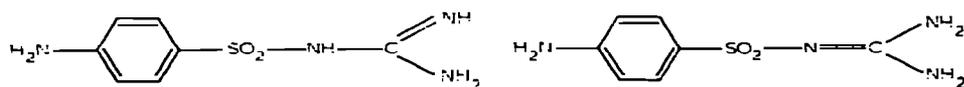
En conséquence, si de telles transformations surviennent au cours de la compression de substances pharmaceutiques, il peut en résulter une diminution d'activité du produit.

De nombreux médicaments chimiques [3] parmi lesquels certains antibiotiques [4], stéroïdes [5—7], barbituriques [8], sulfamides [9,10], la caféine [11,12], la khelline [13] présentent des formes polymorphes.

Junginger a réalisé diverses études sur les transformations polymorphiques du sulfanilamide tant au cours du séchage [14] que de la compression [15].

Prenant pour exemple la sulfaguanidine nous avons cherché à mettre en évidence d'éventuelles transformations polymorphiques lors de la compression. Le choix de ce composé a été déterminé non seulement par l'existence de nombreuses formes [3,10,16—19] mais aussi par la dureté convenable du produit.

Le nombre et la stabilité des formes polymorphes s'expliqueraient [20] par l'existence de fonctions amino entraînant de multiples possibilités de liaisons hydrogène



La structure de la forme commercialisée monohydratée [3,17] a été décrite [21]: des liaisons hydrogène interviennent entre molécules de sulfaguanidine et molécules de sulfaguanidine et d'eau.

La déshydratation de cette forme se traduit sur la courbe d'analyse thermique différentielle par la présence d'un double pic: le plus faible serait dû selon Yang et Guillory [10] à la rupture de la liaison hydrogène entre les moles d'eau et de sulfaguanidine, le plus important correspondrait à l'enthalpie de vaporisation de l'eau.

## PARTIE EXPERIMENTALE

L'identification de la forme cristalline de l'échantillon de sulfaguanidine avant et après compression à 450 MPa a été réalisée par des méthodes spectrométriques et thermoanalytiques. Cette étude a été menée comparative-ment afin de déceler d'éventuelles transformations au cours de la compression.

## *Appareils*

Nous avons utilisé le spectrophotomètre UV Perkin-Elmer 2000; le spectrophotomètre IR Perkin-Elmer 180 à haute résolution ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ); le diffractomètre C.G.R. Sigma 80 en utilisant la raie  $K_{\alpha}$  du cuivre; l'analyseur thermique différentiel DuPont de Nemours 990 avec les modules pour analyse thermogravimétrique (951), analyse thermique différentielle et analyse calorimétrique différentielle. Le principe de l'analyseur thermique a été décrit par Baxter [22], et le microscope polarisant SM Pol Leitz, la platine chauffante Mettler FP 52, le programmeur FP 5.

## *Conditions opératoires*

Les spectres UV correspondent à des solutions aqueuses saturées à  $20^{\circ}\text{C}$ . Les spectres IR ont été réalisés en étalant les poudres entre fenêtre, grille et compensation en bromure de potassium.

En ce qui concerne l'analyse thermique les conditions opératoires sont les suivantes.

Les manipulations d'analyse thermogravimétrique sont effectuées sur des prises d'essai de 14,4 mg avec une sensibilité de  $0,5 \text{ mg pouce}^{-1}$  et une vitesse de chauffage de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  sous courant d'azote.

L'analyse thermique différentielle est réalisée dans des tubes capillaires de 2 mm de diamètre (DuPont de Nemours) dans lesquels plongent les thermocouples en chromel-alumel. La substance de référence est constituée par des billes de verre. La vitesse de chauffage est de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , la sensibilité de  $0,5^{\circ}\text{ pouce}^{-1}$ , le déplacement des plumes de  $20^{\circ}\text{ pouce}^{-1}$ .

En analyse calorimétrique différentielle la vitesse de chauffage est également de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , la sensibilité de  $0,4$  et  $0,2 \text{ mcal sec}^{-1}\text{ pouce}^{-1}$ , la vitesse de déplacement des plumes de  $20^{\circ}\text{ pouce}^{-1}$ , les prises d'essai de 4 ou 6 mg. Les manipulations ont été réalisées en capsules ordinaires serties ou non afin de favoriser le départ de l'eau et d'éviter l'usage d'une presse.

Dans le cas des mesures d'enthalpie de déshydratation les capsules ordinaires non serties ont été choisies, les prises d'essai étant de 2 à 3 mg, la vitesse de chauffage de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , la sensibilité de  $0,2 \text{ mcal sec}^{-1}\text{ pouce}^{-1}$ , la base de temps de  $1 \text{ min pouce}^{-1}$ .

Les mêmes prises d'essai sont utilisées après désolvatation pour mesurer l'enthalpie de fusion dans les conditions suivantes: vitesse de chauffage  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , base de temps  $0,5 \text{ min pouce}^{-1}$ , sensibilité  $0,2 \text{ mcal sec}^{-1}\text{ pouce}^{-1}$ .

Les examens thermomicroscopiques sont faits entre lame et lamelle en lumière normale ou en lumière polarisée entre nicols croisés selon les changements de phase observés, fusion ou transformation solide—solide. Le départ de l'eau est mis en évidence en plaçant de l'huile de paraffine sur les bords de la lamelle; à l'aide de ce montage le solvant libéré se présente sous forme de bulles nettement visibles.

## RESULTATS

### *Identification spectrométrique*

Le spectre UV de la solution aqueuse saturée à  $20^{\circ}$  de la sulfaguanidine

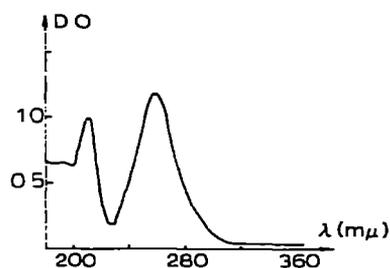


Fig. 1. Spectre UV de la sulfaguanidine monohydratée.

initiale est représenté (Fig. 1). Par suite des modifications cristallines susceptibles de se manifester lors d'un changement d'état il ne peut être envisagé d'étudier l'influence de la compression par cette méthode.

Les spectres obtenus par spectrométrie infrarouge sont donnés (Fig. 2). La disparition d'un pic à  $1270\text{ cm}^{-1}$  et l'apparition d'un doublet à  $1300\text{ cm}^{-1}$  sont observées après compression à 450 MPa. Dans la région  $3200\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$  les principales vibrations rencontrées sont consignées dans le Tableau 1.

Les vibrations entre  $3200$  et  $3500\text{ cm}^{-1}$  permettent d'identifier la sulfaguanidine I et II ainsi que l'hydrate [4]. Cette région correspond aux vibrations de valence NH et  $\text{NH}_2$ . Une réduction de la fréquence se produit après compression; elle correspondrait à une augmentation des forces de liaisons.

La région  $2800\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$  pourrait être perturbée selon Chouteau et al. [23] par l'intervention possible de liaisons hydrogène. Or après compression le pic à  $2920\text{ cm}^{-1}$  disparaît.

Les différences observées dans les spectres de diffraction X avant et après compression de la sulfaguanidine sont essentiellement à rapporter à l'inten-

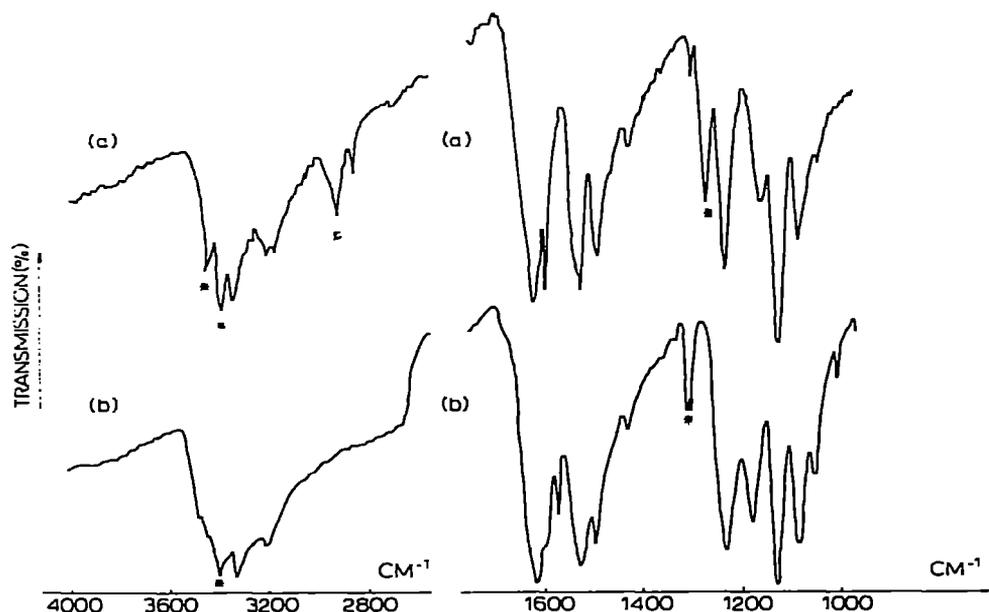


Fig. 2. Spectres IR de la sulfaguanidine. (a) Initiale; (b) comprimée à 450 MPa.

TABLEAU 1

Principales vibrations de la sulfaguanidine monohydratées observée par absorption IR entre 3200 et 3500  $\text{cm}^{-1}$

|           |      |      |      |      |
|-----------|------|------|------|------|
| Initiale  | 3440 | 3365 | 3330 | 3200 |
| Comprimée | 3390 | 3340 |      | 3200 |

sité des pics. Cependant après compression disparaît en particulier un pic correspondant à l'angle de diffraction 5,43 ( $d = 8,15 \text{ \AA}$ ) et apparaissent deux pics d'angle de diffraction respectivement égaux à 17,18 ( $d = 2,60 \text{ \AA}$ ) et à 17,65 ( $d = 2,54 \text{ \AA}$ ). Les résultats figurent dans le Tableau 2.

### Identification thermoanalytique

#### Examen Thermomicroscopique.

L'échantillon de sulfaguanidine initiale apparaît sous forme d'une poudre

TABLEAU 2

Distances interréticulaires ( $d$ ,  $\text{\AA}$ ) de la sulfaguanidine monohydratée déterminées par diffraction X: (a) sulfaguanidine initiale; (b) sulfaguanidine comprimée à 450 MPa; (c) d'après "Joint Committee on Powder Diffraction Standards"

| (a)  | (b)  | (c)  |
|------|------|------|
| 8,15 |      |      |
| 6,50 | 6,50 | 6,50 |
| 6,32 | 6,32 |      |
| 6,16 |      |      |
| 5,45 | 5,45 | 5,45 |
| 4,45 | 4,45 | 4,45 |
| 4,40 | 4,40 |      |
| 4,13 | 4,12 | 4,15 |
| 4,04 |      |      |
|      | 3,91 |      |
| 3,75 | 3,75 | 3,77 |
| 3,70 |      |      |
| 3,65 | 3,64 | 3,65 |
| 3,60 |      |      |
| 3,10 | 3,11 |      |
| 3,07 | 3,09 | 3,09 |
| 2,90 | 2,90 |      |
| 2,85 | 2,84 | 2,85 |
|      | 2,60 |      |
|      | 2,55 |      |
| 2,49 | 2,49 |      |
|      | 2,45 |      |
| 2,33 |      |      |
| 2,24 |      |      |
| 2,13 |      |      |

microcristalline; le départ du solvant s'accompagne dès 90°C d'une opacification des microcristaux observée en lumière polarisée entre nicols croisés et se poursuit jusqu'à 140°C. Un très petit nombre de cristaux fond à 176°C, la fusion totale intervenant à 189,9°C. Le montage à l'aide de l'huile de paraffine permet de noter la fin du départ de l'eau au voisinage de 135°C.

Après compression à 450 MPa la dimension des microcristaux diminue considérablement et l'opacification de ces derniers est moins nettement visible que précédemment: le départ d'eau observé à l'aide du montage à l'huile de paraffine se termine vers 130°C. La fusion d'un très petit nombre de cristaux est décelée à 176°C, celle de la totalité des cristaux à 189,5°C. La température de fusion de la sulfaguanidine II étant comprise entre 174 et 176°C, cette forme apparaît au moins partiellement après désolvatation; par chauffage ultérieur elle se transforme presque intégralement en la forme I, comportement comparable à celui de la sulfaguanidine initiale.

#### *Analyse thermogravimétrique.*

Les courbes d'analyse thermogravimétrique sont représentées (Fig. 3); les résultats qui en découlent sont rapportés dans le Tableau 3. Avant et après compression à 450 MPa la perte d'eau étant identique la sulfaguanidine correspond au monohydrate inscrit à la Pharmacopée Française.

La température de fin de déshydratation et la vitesse de déshydratation diffèrent après compression; ce comportement peut être attribué à des modifications au niveau des liaisons entre les molécules de sulfaguanidine et d'eau.

#### *Analyse thermique différentielle.*

Les courbes d'analyse thermique différentielle de la sulfaguanidine avant et après compression à 450 MPa sont reproduites (Fig. 4). Elles mettent en

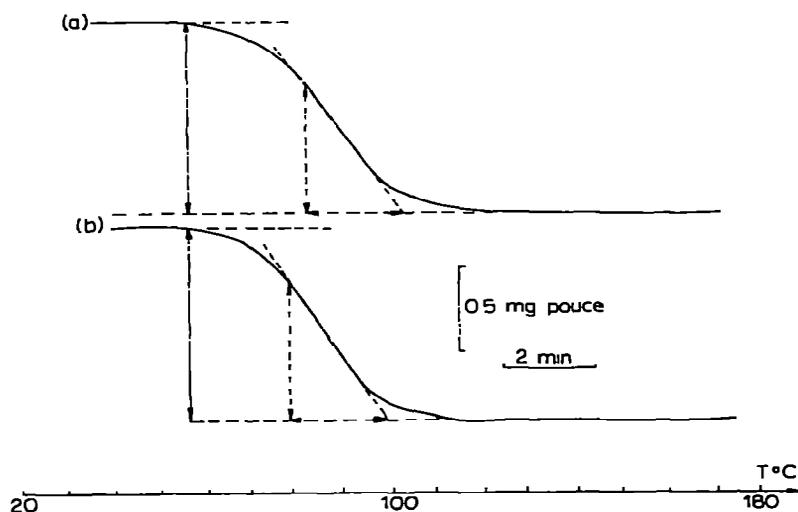


Fig. 3. Courbes thermogravimétriques de la sulfaguanidine monohydratée. (a) Initiale; (b) comprimée à 450 MPa. Conditions opératoires: prise d'essai 14,4 mg; vitesse de chauffage 10°C min<sup>-1</sup>.

TABLEAU 3

Résultats de l'analyse thermogravimétrique de la sulfaguanidine monohydratée avant et après compression à 450 MPa

| Sulfaguanidine | Perte d'eau exprimée en |                      | Température de déshydratation (°C) |     | Vitesse de déshydratation (mg min <sup>-1</sup> ) |
|----------------|-------------------------|----------------------|------------------------------------|-----|---|
|                | %                       | g mole <sup>-1</sup> | Début                              | Fin |   |
| Initiale       | 7,74                    | 17,97                | 70                                 | 127 | 0,362   |
| Comprimée      | 7,74                    | 17,97                | 70                                 | 102 | 0,425   |

évidence des modifications dans les phénomènes thermiques se produisant entre 125 et 146°C.

Dans le cas de la sulfaguanidine initiale un accident fortement endothermique se manifeste à 139°C.

En ce qui concerne la sulfaguanidine soumise à la compression il ne reste à la même température qu'un très faible accident visualisé par la courbe dérivée.

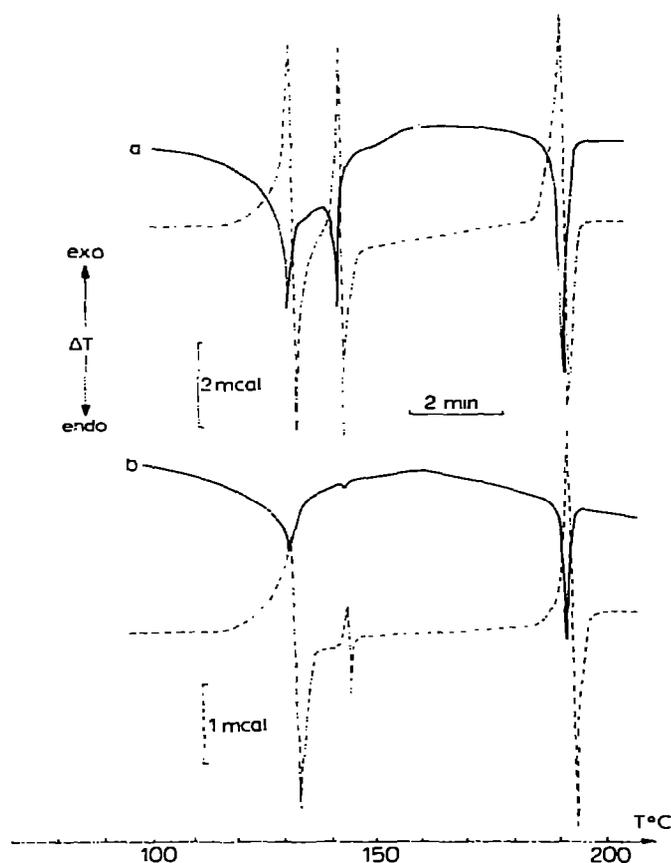


Fig. 4. Courbes d'analyse thermique différentielle de la sulfaguanidine monohydratée. (a) Initiale; (b) comprimée à 450 MPa. (—) Courbe ATD; (- - - -) courbe dérivée. Conditions opératoires: prise d'essai 6 mg environ; vitesse de chauffage 10°C min<sup>-1</sup>.

Les manipulations effectuées huit mois plus tard confirment les résultats précédents; il n'y a pas eu d'évolution sensible au cours de ce laps de temps.

*Analyse calorimétrique différentielle.*

Les expériences réalisées avec des prises d'essai de 6 mg en capsules ordinaires dont le couvercle est posé dans les conditions précédemment décrites conduisant aux courbes reproduites (Fig. 5). La différence de comportement de l'échantillon soumis à la compression se traduit par l'absence d'accident endothermique à 84° et 141°C.

Le sertissage des capsules modifie l'allure des courbes d'analyse calorimétrique différentielle (Fig. 6). Dans ces conditions le comportement thermique de la sulfaguanidine avant et après compression présente des différences:

modification de la forme du pic endothermique de désolvatation;

faible augmentation de la température à laquelle se situe le sommet du pic (127 et 129°C) avant et après compression;

très faible accident à 141°C de l'échantillon comprimé.

Les modifications observées dans les tracés des courbes d'analyse calorimétrique différentielle selon que les capsules sont serties ou non, paraissent

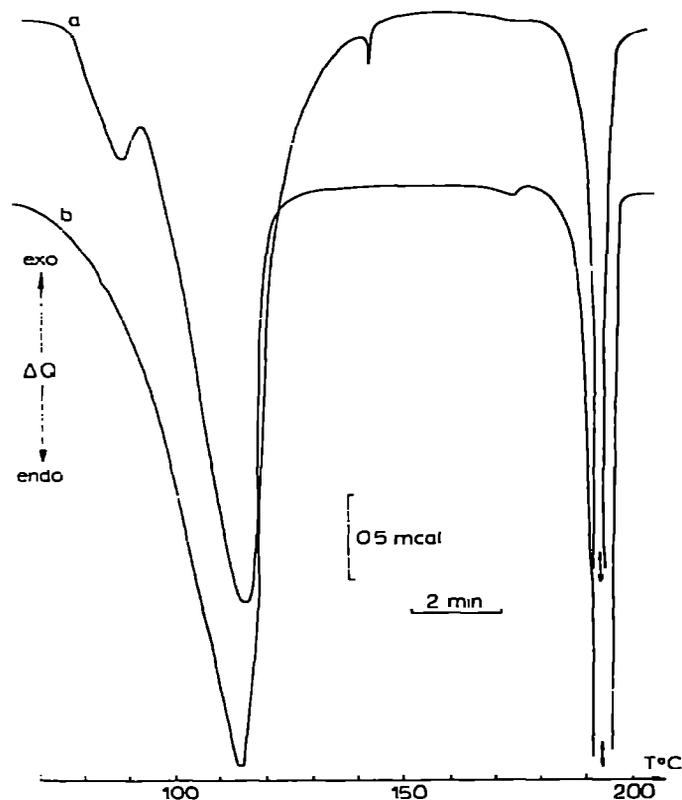


Fig. 5. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle de la sulfaguanidine monohydratée. (a) Initiale; (b) comprimée à 450 MPa. Conditions opératoires: prise d'essai 6,0 mg; capsules ordinaires non serties; vitesse de chauffage 10°C min<sup>-1</sup>.

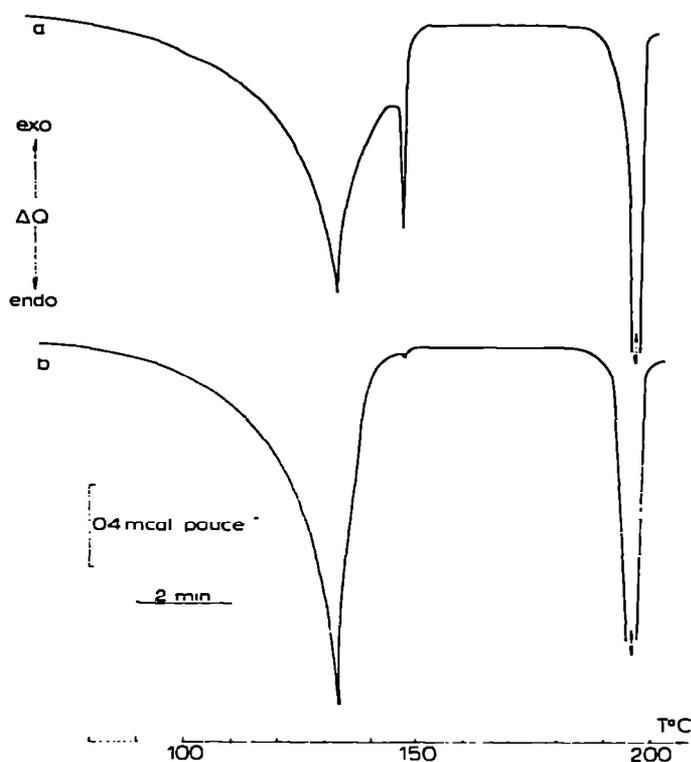


Fig. 6. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle de la sulfaguanidine monohydratée. (a) Initiale; (b) comprimée à 450 MPa. Conditions opératoires: prises d'essai 4,2 mg; capsules serties; vitesse de chauffage  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

résulter d'une différence de la pression partielle de vapeur d'eau (Figs. 5 et 6).

D'autre part il semblerait que la pression partielle de vapeur d'eau assez élevée en tubes capillaires (analyse thermique différentielle) et en capsules serties (analyse calorimétrique différentielle) conduise à des courbes concordantes (Figs. 4 et 6). Les conditions opératoires définies mettent en évidence l'influence de la pression partielle de vapeur d'eau sur les résultats obtenus.

L'enthalpie de désolvatation a été évaluée avant et après compression de la sulfaguanidine; les valeurs moyennes ont été déterminées à partir de cinq mesures effectuées selon le protocole opératoire précédemment décrit. Les résultats sont consignés dans le Tableau 4. Les valeurs moyennes des enthal-

TABLEAU 4

Enthalpies de déshydratation et de fusion de la sulfaguanidine monohydratée avant et après compression à 450 MPa

| Sulfaguanidine | $\Delta H$ déshydratation<br>(kcal mole <sup>-1</sup> ) | $\Delta H$ fusion<br>(kcal mole <sup>-1</sup> ) |
|----------------|---|---|
| Initiale       | $12,36 \pm 0,54$  | $5,70 \pm 0,12$                                 |
| Comprimée      | $13,13 \pm 0,35$  | $5,78 \pm 0,14$                                 |

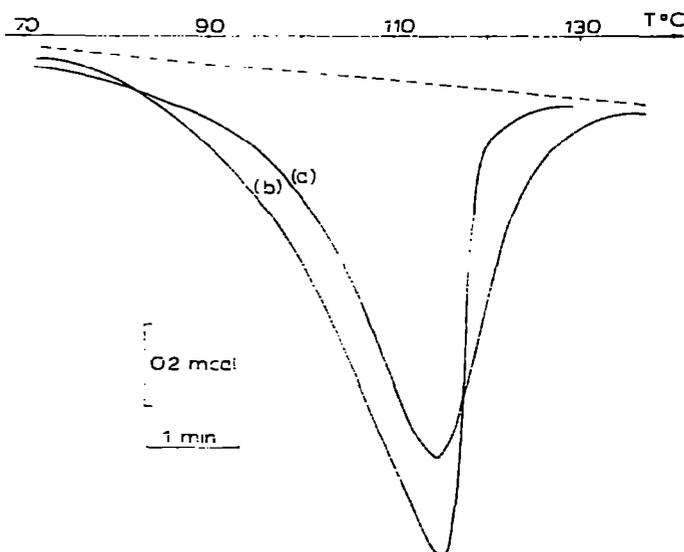


Fig. 7. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle de la sulfaguanidine monohydratée. (a) Initiale; (b) comprimée à 450 MPa. Conditions opératoires: prises d'essai 2,10 mg; capsules serties; vitesse de chauffage  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; sensibilité  $0,2 \text{ mcal sec}^{-1} \text{ pouce}^{-1}$ ; base de temps  $1 \text{ min pouce}^{-1}$ .

pies de fusion de chacun des échantillons figurent dans le Tableau 4; le mode opératoire a été précisé.

L'enthalpie de désolvatation apparaît légèrement plus élevée après compression; l'importance de l'écart type sur la moyenne s'explique par la modification de la ligne de base avant et après déshydratation due à un changement de forme cristalline. Les cinq déterminations conduisent à une valeur moyenne vraie de l'enthalpie de désolvatation qui a 95% de chance de se trouver dans les limites:  $\Delta H_d = 12,36 \pm 0,54 \text{ kcal mole}^{-1}$ . Le seuil de probabilité étant choisi à 0,05 près et la degré de liberté égal à 4 les tables de Student Fischer donnent pour  $t$  la valeur 2,776.

Les valeurs obtenues pour l'enthalpie de fusion sont sensiblement identiques avant et après compression. Les tracés différents des courbes de désolvatation de la sulfaguanidine sont représentés (Fig. 7).

En conclusion l'échantillon initial de sulfaguanidine présente une molécule d'eau de cristallisation dont la vitesse de désolvatation a été précisée par thermogravimétrie. Les spectres UV, IR et de diffraction X sont comparables à ceux de la forme hydratée généralement commercialisée, figurant à la Pharmacopée. Il en est de même de l'examen thermomicroscopique et du comportement thermique précédemment indiqué par analyse thermique différentielle.

Après compression la sulfaguanidine présente comme l'échantillon initial une molécule d'eau de cristallisation et se transforme au cours de traitement thermique après déshydratation en la forme II et en la forme I de températures de fusion respectives  $176$  et  $189\text{--}190^{\circ}\text{C}$ .

Cependant les études thermoanalytiques et spectroscopiques mettent en évidence les différences de comportement de la sulfaguanidine avant et après

compression à 450 MPa. Les modifications apparues par analyses thermogravimétrique, thermique différentielle, calorimétrique différentielle permettent d'envisager des différences au niveau des liaisons entre les molécules d'eau et de sulfaguanidine.

La spectrométrie IR réalisée avec un appareillage à haute résolution met en évidence des différences dans les spectres des deux échantillons, en particulier entre  $3200\text{ cm}^{-1}$  et  $3500\text{ cm}^{-1}$ , région où les modifications polymorphes de la sulfaguanidine se manifestent généralement.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 H. Rumpf, *Chem. Ing. Tech.*, 30 (1958) 144.
- 2 W.I. Higuchi, P.K. Lau, T. Higuchi et J.W. Shell, *J. Pharm. Sci.*, 52 (1963) 150.
- 3 M. Kuhnert-Brandstatter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, Oxford, 1971.
- 4 J.D. Mullins et T.J. Macek, *J. Pharm. Pharmacol.*, 49 (1960) 245.
- 5 R.J. Mesley et C.A. Johnson, *J. Pharm. Pharmacol.*, 17 (1965) 329.
- 6 M. Kuhnert-Brandstatter, P. Grasser, P.D. Lark, R. Linder et G. Kramer, *Microchem. J.*, 17 (1973) 719.
- 7 J. Haleblan, T. Koda et J.A. Biles, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1485.
- 8 R.J. Mesley, R.L. Clements, B. Flaherty et K. Goodhead, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20 (1968) 329.
- 9 R.J. Mesley et E.E. Houghton, *J. Pharm. Pharmacol.*, 19 (1967) 295.
- 10 S.S. Yang et J.K. Guillory, *J. Pharm. Sci.*, 61 (1972) 27.
- 11 J. Masse, R. Malaviolle, A. Chauvet, H. Massip et F. Sabon, *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 34 (1974) 287.
- 12 H. Bothe et H.K. Cammenga, *J. Therm. Anal.*, 16 (1979) 267.
- 13 J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *J. Therm. Anal.*, 16 (1979) 341.
- 14 H. Junginger, *Pharm. Ind.*, 38 (1976) 724.
- 15 H. Junginger, *Pharm. Ind.*, 38 (1976) 724.
- 16 M. Kuhnert-Brandstatter, *Oester. Apoth. Ztg.*, 13 (1959) 297.
- 17 M. Kuhnert-Brandstatter et S. Wunsch, *Mikrochim. Acta*, (1969) 1297.
- 18 M. Kuhnert-Brandstatter et F. Bachleitner-Hofman, *Spectrochim. Acta, Part A*, 27 (1971) 191.
- 19 H.J. Mesley et E.E. Houghton, *J. Pharm. Pharmacol.*, 19 (1967) 295.
- 20 M. Inoue et T. Saito, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 81 (1961) 615.
- 21 C.H. Koo, H.S. Kim, W. Shin et C. Choe, *Dachan Hwahak Hwoejee* 18 (1974) 97.
- 22 R.A. Baxter, *Thermal Analysis, Vol. 1*, Academic Press, New York, 1969, p. 65.
- 23 J. Chouteau, G. Davidovics et J.P. Defretin, *Ann. Pharm. Fr.*, 21 (1963) 487.