

ETUDE THERMOANALYTIQUE DE QUELQUES STEROIDES V. ANDROSTANOLONE

J. MASSE, G. de MAURY, A. CHAUVET et A. TEROL

*Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,
Faculté de Pharmacie, 34060 Montpellier Cedex (France)*

(Reçu le 11 mai 1988)

ABSTRACT

Thermoanalytical studies of androstanolone have indicated the existence of polymorphs and solvates. The thermal stability, desolvation, sublimation and vaporization kinetics of two commercial samples have been determined. Their melting temperatures (180.0 °C) and enthalpies of fusion (19.70 kJ mol⁻¹) have been evaluated by DSC.

After recrystallization six solvates and four polymorphs were identified. Melting temperatures were determined as: **I**, 182.3 °C; **II**, 181.0 °C; **III**, 179.8 °C; **A**, 181.0 °C after transition. Enthalpies of fusion were determined as: **I**, 27.15 ± 0.24 kJ mol⁻¹; **II**, 23.07 ± 0.21 kJ mol⁻¹; **III**, 19.79 ± 0.40 kJ mol⁻¹. Polymorphs **I**, **II** and **III** are monotropic.

RESUME

L'étude thermoanalytique de l'androstanolone a montré l'existence de formes solvatées et polymorphes. La stabilité thermique et la cinétique de sublimation et de vaporisation de deux lots commerciaux ont été déterminées. Leurs températures (180,0 °C) et enthalpies de fusion (19,70 kJ mol⁻¹) ont été évaluées par analyse calorimétrique différentielle. La teneur en solvant est de 2,85% et 1,71%; l'allure de la courbe ACD relative à la désolvatation est différente pour les deux échantillons.

Après recristallisation six solvates et quatre formes polymorphes ont été identifiés; les températures de fusion (**I**, 182,3 °C; **II**, 181,0 °C; **III**, 179,8 °C; **A**, 181,0 °C après transformations), et les enthalpies (**I**, 27,15 ± 0,24 kJ mol⁻¹; **II**, 23,07 ± 0,21 kJ mol⁻¹; **III**, 19,79 ± 0,40 kJ mol⁻¹) des solvates et des polymorphes ont été déterminés. Les formes **I**, **II** et **III** sont monotropes.

INTRODUCTION

Poursuivant notre travail de recherche dans le domaine des stéroïdes [1–4] nous rapportons présentement les résultats relatifs à l'androstanolone. Polymorphisme et pseudopolymorphisme (solvates) se rencontrent fréquemment dans cette classe de médicaments.

Nous avons effectué récemment dans notre laboratoire une étude sur le comportement thermique de l'androstanolone [5]. L'existence du polymorphisme de l'androstanolone a été indiquée [6]; la structure cristalline d'une forme anhydre [7] et d'une forme hydratée [8] obtenues respectivement par recristallisation dans l'hexane et le benzène ont été décrites.

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareils

Nous avons utilisé l'analyseur thermique différentiel Du Pont de Nemours 990 avec les modules pour l'analyse calorimétrique différentielle dont le principe a été décrit par Baxter [9] et pour l'analyse thermogravimétrique (module 951); le microscope polarisant Leitz SM POL, la platine chauffante Mettler FP52 à chauffage et refroidissement programmé par l'appareil de commande Mettler FP5; l'appareil Mettler à détermination automatique de la température de fusion, composé du four FP51, du programmeur FP5 et de l'enregistreur GA 11; et 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.

Conditions opératoires

En thermogravimétrie, les prises d'essai de 5 à 10 mg sont soumises à une vitesse de chauffage de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$, la sensibilité étant de 1 ou $0,05\text{ mg ponce}^{-1}$; pour une courbe thermogravimétrique dérivée (TGD) un pouce sur l'axe des ordonnées correspond à une vitesse de perte de poids de $0,5\text{ mg min}^{-1}$. Toutes les manipulations sont effectuées sous courant d'azote.

En analyse calorimétrique différentielle (ACD) les prises d'essai de 1 à 3 mg sont soumises à des vitesses de chauffage de $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ dans des capsules ordinaires serties, la sensibilité étant de $8,36$ ou $0,83\text{ mJ ponce}^{-1}$.

La température et la cinétique de fusion sont déterminées à l'aide de l'appareil Mettler en utilisant des tubes capillaires, le tassement des échantillons se faisant par trois chutes à l'intérieur d'un tube de verre de 60 cm de long.

Les températures de fusion sont lues par affichage direct (A) et déterminées à partir de la courbe de fusion (B) pour une vitesse de chauffage de $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$ et $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$ et de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ le chauffage débutant à des températures inférieures de 5°C ($T_d = T_f - 5$) ou de 10°C ($T_d = T_f - 10$) à celle de la température de fusion. Cinq manipulations sont effectuées, l'écart type sur la moyenne est évalué, le seuil de probabilité étant choisi égal à 0,05.

RESULTATS

L'androstanolone $C_{19}H_{30}O_2$ (androstane ol 17 β one 3), de poids moléculaire 290,43, se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, soluble dans l'acétone, l'éther, l'alcool méthylique, l'éthanol, le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'eau.

Nous avons effectué une étude thermoanalytique de deux lots commerciaux d'androstanolone (lots (a) et (b)).

Identification des échantillons commerciaux

Examen thermogravimétrique

Les résultats obtenus par analyse thermogravimétrique sont rapportés dans le Tableau 1. La désolvatation est représentée (Fig. 1) mettant en évidence les comportements différents des lots (a) et (b) observés en choisissant une très grande sensibilité.

Les lots (a) et (b) sont des solvates perdant respectivement 2,85 et 1,71 pour cent entre 50 et 125°C.

Les courbes TG et TGD (Fig. 2) de l'échantillon commercial déshydraté indiquent que la température de début de perte de poids se situe à 185°C à la vitesse de chauffage de 10°C min⁻¹. En conséquence la température de fusion (180°C) à la vitesse de 10°C min⁻¹ est inférieure à celle de début de perte de poids; le principe actif est stable thermiquement dans son domaine de fusion, les cycles de chauffage refroidissement peuvent être effectués.

Analyse calorimétrique différentielle

Afin de mettre en évidence la désolvatation des lots commerciaux, nous avons choisi une sensibilité dix fois plus importante que celle relative à la fusion.

TABLEAU 1

Résultats de l'étude thermogravimétrique des échantillons commerciaux d'androstanolone: lot (a), prise d'essai 8,40 mg; lot (b), prise d'essai 7,65 mg

Echantillon	Prise d'essai (mg)	Stade	Perte de poids (%)	Température de perte de poids		Vitesse de perte de poids (mg min ⁻¹)
				Début (°C)	Fin (°C)	
Lot (a)	8,40	Désolvatation	2,85	50	120	
		Vaporisation		185	225	0,06
				225	325	3,00
Lot (b)	7,65	Désolvatation	1,71	50	125	
		Vaporisation		185	225	0,06
				185	325	2,40

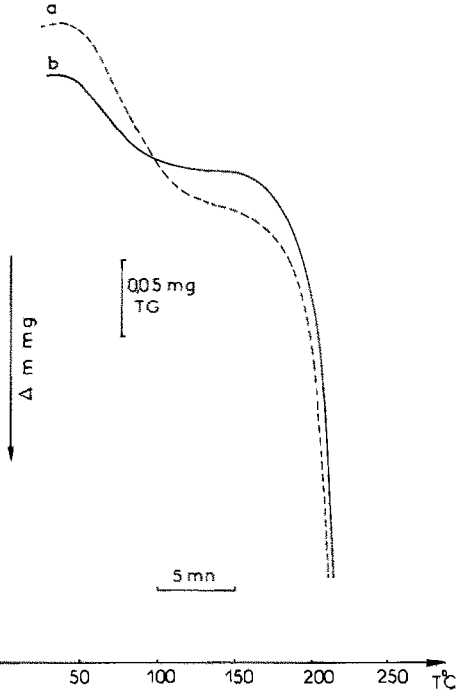


Fig. 1. Courbes TG des échantillons commerciaux d'androstano-3-one: — — — lot (a), prise d'essai 8,40 mg; — — — lot (b), 7,65 mg.

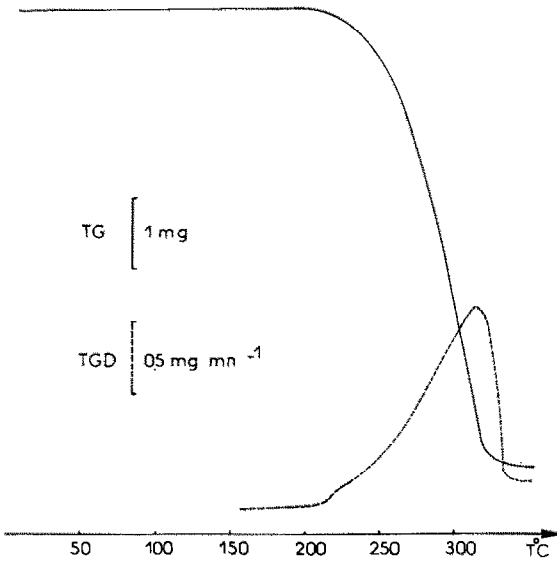


Fig. 2. Courbes TG et TGD de l'androstano-3-one commercial lot (a) désolvaté, prise d'essai 6,50 mg.

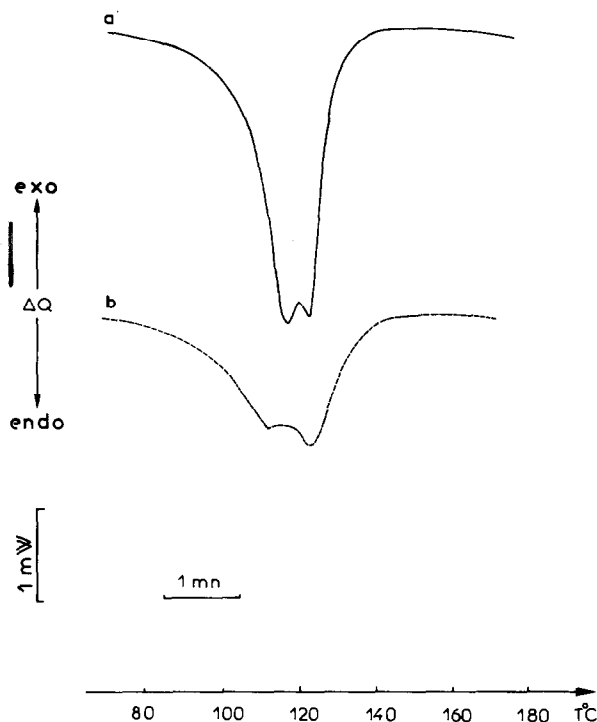


Fig. 3. Courbes ACD des échantillons commerciaux d'androstanolone, prises d'essai 2,0 mg: — lot (a), - - - lot (b).

Lot (a) La courbe ACD (Fig. 3) met en évidence deux accidents endothermiques entre 30 et 160°C relatifs à la désolvatation et à la transformation cristalline qui en résulte.

Lot (b) La courbe ACD (Fig. 3) montre que la molécule est solvatée: accident endothermique à 112°C et 124°C, correspondant à la perte de solvant et à la transformation.

Après désolvatation des lots (a) et (b) les courbes ACD sont identiques; nous reproduisons à titre d'exemple la courbe de fusion (Fig. 4a) correspondant au lot (a) désolvaté. La fusion intervient à 180°C l'enthalpie de fusion étant de 67,9 J g⁻¹.

L'échantillon est soumis à des cycles de chauffage refroidissement.

Au cours du refroidissement lent à la vitesse de 3°C min⁻¹ un accident exothermique apparaît à 160°C et correspond à la recristallisation du produit (Fig. 4b).

Lors du deuxième traitement thermique un seul accident endothermique à 178°C (Fig. 4c), la fusion apparaît à une température inférieure à celle de l'échantillon initial.

Après refroidissement rapide à la température ambiante, un faible accident exothermique apparaît au cours du chauffage à 90°C (transformation

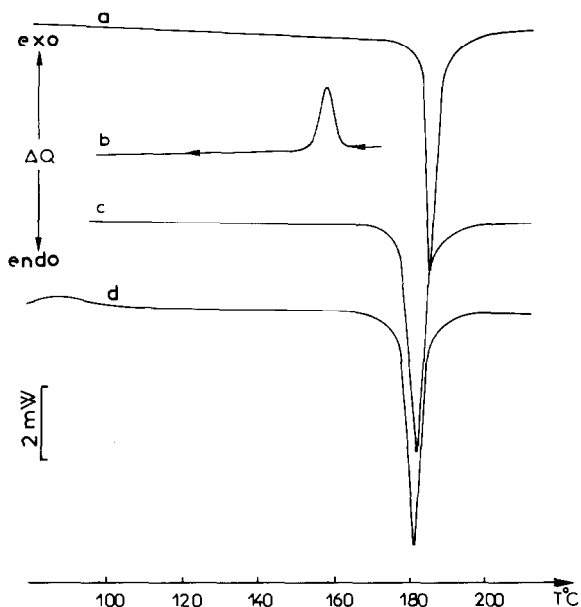


Fig. 4. Courbes ACD de l'androstano-1-one désolvatée, prise d'essai 2,0 mg, vitesse de chauffage $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$: (a) premier traitement; (b) refroidissement à $3^{\circ}\text{C min}^{-1}$ après fusion; (c) deuxième traitement thermique après refroidissement lent; (d) troisième traitement thermique après refroidissement rapide.

observée par thermomicroscopie), la fusion intervenant à 178°C comme précédemment (Fig. 4d).

Ainsi a été précisée l'existence du polymorphisme.

Thermomicroscopie

L'échantillon commercial placé entre lame et lamelle est chauffé à la vitesse de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ puis à $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$ au voisinage de la fusion.

Le départ du solvant est observé à l'aide du montage à l'huile de silicone entre 50 et 125°C pour les deux lots commerciaux considérés.

Au cours du chauffage, nous observons la fusion à la même température 180°C pour chacun des deux lots considérés.

Le fondu soumis à un refroidissement rapide, recristallise sous forme de fines sphérulites; ces dernières subissent des transformations solide-solide au cours du chauffage dès 60°C , des prismes apparaissent au voisinage de 100°C fondent à $177,8^{\circ}\text{C}$.

La substance fondue soumise à un refroidissement lent à la vitesse de $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$ recristallise sous forme de grosses sphérulites à 175°C , au cours du chauffage à $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$, ces grosses sphérulites fondent à $179,9^{\circ}\text{C}$.

Le polymorphisme de l'androstano-1-one est ainsi visualisé.

TABLEAU 2

Températures de fusion des lots (a) et (b) de l'androstanolone: (A) lues par affichage automatique; (B) déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion

Lot	Vitesse de chauffage ($^{\circ}\text{C min}^{-1}$)	$T_d = T_f - 5$		$T_d = T_f - 10$	
		A	B	A	B
(a)	1	$180,48 \pm 0,28$	$180,46 \pm 0,55$	$180,62 \pm 0,23$	$180,54 \pm 0,14$
	2	$181,00 \pm 0,23$	$180,90 \pm 0,26$	$181,30 \pm 0,45$	$181,32 \pm 0,30$
	10	$181,96 \pm 0,46$	$182,30 \pm 0,26$	$182,42 \pm 0,47$	$182,26 \pm 0,70$
(b)	2			$180,76 \pm 1,07$	$180,94 \pm 0,87$

Mesure de la transparence

Les valeurs des températures de fusion des deux lots l'androstanolone sont rapportées dans le Tableau 2 et les intervalles de fusion évalués à partir des courbes de fusion (Fig. 5 et Tableaux 2 et 3).

La température de fusion n'est influencée que par la vitesse de chauffage et les intervalles de fusion sont faibles. L'androstanolone peut être classée dans le groupe II de Vergnon et Drevon [10].

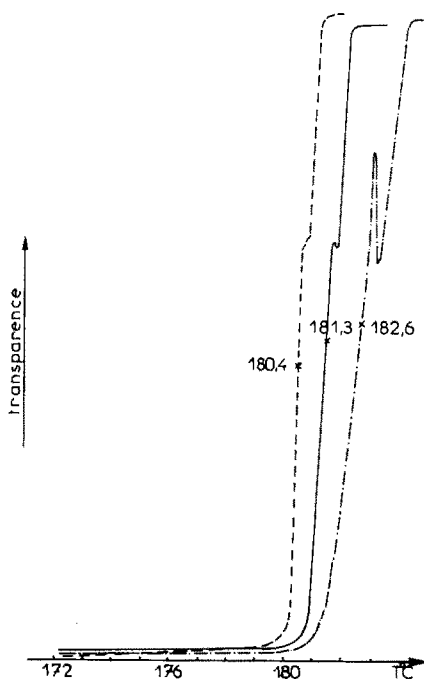


Fig. 5. Cinétique de fusion de l'échantillon d'androstanolone commercial lot (a) en fonction de la transparence vitesse de chauffage: · — · $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$; — $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$; - - - $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

TABLEAU 3

Intervalles de fusion des lots commerciaux (a) et (b) d'androstanolone

Lot	Vitesse de chauffage ($^{\circ}\text{C min}^{-1}$)	$T_d = T_f - 5$	$T_d = T_f - 10$
(a)	1	$2,84 \pm 1,00$	$3,40 \pm 0,96$
	2	$3,20 \pm 1,00$	$5,66 \pm 1,01$
	10	$4,28 \pm 0,37$	$4,90 \pm 0,66$
(b)	2		$5,32 \pm 0,82$

Pour une même température de départ, les températures de fusion et les intervalles de fusion sont comparables pour les deux lots étudiés.

En conclusion l'étude thermoanalytique comparative des deux lots commerciaux met en évidence une perte d'eau en un seul stade; toutefois la proportion de solvant diffère selon les échantillons comme l'a montré l'étude thermogravimétrique (2,72 et 1,77%). Les tracés différents des courbes (ACD), relatives à la perte de solvant, traduisent des différences dans les liaisons entre le solvant et le stéroïde.

Au cours des cycles de chauffage refroidissement le polymorphisme de l'androstanolone est décelé.

Identification des produits de recristallisation

Connaissant l'existence de formes polymorphes de l'androstanolone nous avons cherché à les isoler. Nous avons effectué des recristallisations de ce principe actif dans divers solvants; acétone, acétate d'éthyle, dichlorométhane, chloroforme, éthanol, hexane, isopropanol, méthanol, propanol, sous la pression atmosphérique à 20°C et sous pression réduite à 30°C .

Les produits de recristallisation obtenus ont été soumis à l'étude thermoanalytique et parfois à la diffraction de rayons X.

Nous avons obtenu des solvates et des formes polymorphes.

Solvates

Six solvates différents ont été décelés par recristallisation de l'androstanolone sous la pression atmosphérique dans l'acétone, l'éthanol, l'isopropanol et le méthanol, à température ambiante, et sous pression réduite dans le méthanol et la propanol.

Examen thermogravimétrique Les résultats donnés par l'analyse thermogravimétrique des solvates sont consignés dans le Tableau 4.

La perte de solvant s'effectue en un ou plusieurs stades selon les solvants et les conditions opératoires.

Analyse calorimétrique différentielle Les courbes ACD fournies par les six solvates présentent plusieurs accidents endothermiques: les uns attribués à la

TABLEAU 4

Résultats de l'étude thermogravimétrique de solvates de l'androstanolone

Echantillon	Prise d'essai (mg)	Stade	Perte de poids (%)	Température de perte de poids		Cinétique perte de poids (mg min^{-1})
				Début	Fin	
Acétone	7,65	Désolvation I	4,57	65	130	
		Désolvation II	1,30	130	180	0,050
		Décomposition		190	310	0,82
Ethanol	6,1	Désolvation I	5,73	50	150	0,050
		Décomposition		180	310	1,35
Isopropanol	7,6	Désolvation I	5,26	50	150	
		Décomposition		200	400	0,45
Méthanol	7,2	Désolvation I	6,25	50	115	0,10
		Décomposition		205	315	1,50

désolvation et à la transformation cristalline entre 80 et 130 °C, les autres à la fusion. Seuls ont été représentés (Fig. 6) les phénomènes énergétiques relatifs à la perte de solvant, en vue de les comparer. Les accidents décelés

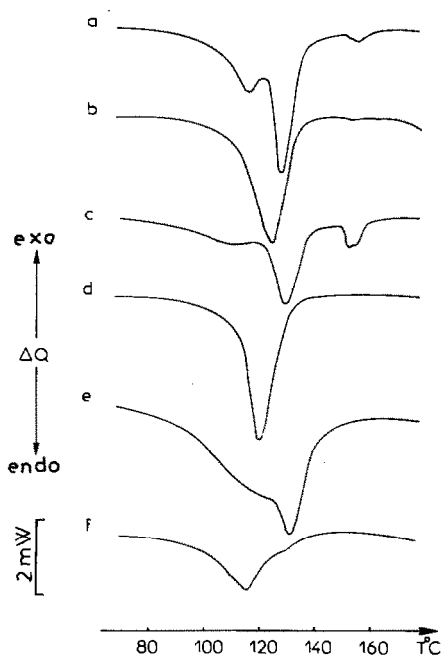


Fig. 6. Courbes ACD relatives à la désolvation et transformation se produisant entre 80 et 160 °C des différents solvates après recristallisation dans l'acétone (a), l'éthanol (b), l'isopropanol (c), le méthanol (d) sous la pression atmosphérique, et le méthanol (e) et le propanol (f) sous pression réduite. Prise d'essai de 3 mg.

TABLEAU 5

Températures et enthalpies de fusion des solvates de l'androstanolone déterminées à l'aide de l'appareillage Mettler FP800 et de la thermomicroscopie

Echantillon		T_f Thermomicroscopie (°C)	T_f Mettler FP800 (°C)	Enthalpie (J g ⁻¹)
Pression atmosphérique	Pression réduite			
Acétone		180,8	181,1	80,0
Ethanol		178,3	178,9	65,9
Isopropanol		182,3	183,0	93,6
Méthanol		181,6	181,0	79,1
	Méthanol	180,8	179,6	68,6
	Propanol	181,5	180,5	79,0

au voisinage de 150 °C correspondent à des transformations observées par thermomicroscopie dans le cas de deux d'entre eux.

Les températures auxquelles se produisent ces différentes transformations sont indiquées (Tableau 5).

Thermomicroscopie La thermomicroscopie a permis de visualiser le comportement des solvates au cours du chauffage; cristaux plus ou moins réguliers devenant foncés au cours du chauffage. Le départ de solvant a été décelé au cours du chauffage par montage à l'aide de l'huile de silicone.

En ce qui concerne les produits de recristallisation dans l'acétone et l'isopropanol nous avons observé une transformation solide-solide à 150 °C.

Les températures de fusion des produits de recristallisation sous pression atmosphérique à température ambiante interviennent à 180,8 °C (acétone) 178,3 °C (éthanol) 182,3 °C (isopropanol) et 181,6 °C (méthanol).

Dans le cas des échantillons obtenus par recristallisation sous pression réduite la fusion intervient respectivement à 179,5 et 181,5 °C.

Les produits de recristallisation sont stables dans leur domaine de fusion: les températures de décomposition (190 °C, acétone; 190 °C, éthanol; 200 °C, isopropanol; 200 °C, méthanol) sont supérieures à celles de la fusion.

Les valeurs des enthalpies de fusion constituent un critère d'identification des formes polymorphes de l'androstanolone dont les températures de fusion sont proches.

Les produits de recristallisation conduisent après désolvatation à trois formes polymorphes différentes; forme **I**, isopropanol sous pression atmosphérique; Forme **II**, acétone et méthanol sous pression atmosphérique, propanol sous pression réduite; forme **III**, éthanol sous pression atmosphérique et méthanol sous pression réduite.

Par diffraction de rayons X nous avons déterminé les angles θ de diffraction et donné les distances réticulaires et le rapport des intensités relatifs à trois échantillons (Tableaux 6-8).

TABLEAU 6

Résultats de l'étude par diffraction de rayons X de l'androstanolone (Forme I)

θ	d (Å)	I_0/I ($\times 100$)
4,70	9,40	2,66
5,49	6,81	4,88
5,55	6,75	10,22
5,65	6,65	5,55
7,16	6,17	72,00
7,60	5,82	10,66
7,75	5,71	38,00
7,85	5,63	36,88
8,40	5,27	11,55
9,45	4,69	100,00
9,55	4,64	57,33
9,65	4,59	74,22
10,00	4,43	62,22
11,15	3,98	62,00
11,28	3,93	8,00
11,60	3,83	15,55
11,75	3,78	10,22
11,85	3,75	10,22
14,25	3,12	48,44
14,65	3,04	11,55
15,00	2,97	8,00
19,49	2,30	25,55

TABLEAU 7

Résultats de l'étude par diffraction de rayons X de l'androstanolone (Forme II)

θ	d (Å)	$I_0/I(\times 100)$
4,39	10,06	50,00
6,43	6,87	56,31
7,00	6,32	48,54
7,20	6,14	64,56
7,35	6,02	61,16
7,60	5,82	64,07
7,80	5,67	58,73
8,00	5,53	26,94
8,35	5,30	100,00
8,65	5,12	29,12
9,00	4,92	77,42
9,55	4,64	57,03
9,95	4,45	43,68
10,25	4,32	28,15

TABLEAU 8

Résultats de l'étude par diffraction de rayons X de l'androstanolone (Forme III)

θ	d (Å)	$I_0/I(\times 100)$
3,85	11,47	10,51
7,25	6,10	76,32
7,50	5,90	21,02
7,75	5,71	64,20
9,55	4,64	27,27
9,70	4,57	100,00
10,00	4,43	11,93
11,65	3,81	50,56
14,30	3,11	21,02
14,75	3,02	12,50
14,85	3,00	14,20
14,95	2,98	12,50
15,65	2,85	11,36
19,75	2,27	34,09

Le solvate se transformant en la Forme I (Tableau 6) et ceux correspondant aux Formes II (Tableau 7) et III (Tableau 8) présentent des valeurs des distances réticulaires et des rapports d'intensité différents.

Les spectres de diffraction X permettent de différencier et d'identifier les solvates considérés.

Formes polymorphes

Deux formes polymorphes ont été obtenues par recristallisation de l'androstanolone dans l'acétone échantillon (1) et l'isopropanol (2) sous pression réduite.

Examen thermogravimétrique L'examen thermogravimétrique des échantillons (1) et (2) indiquent un début de décomposition à 190°C, la fin de décomposition intervenant à 330°C.

Analyse calorimétrique différentielle Les courbes ACD mettent en évidence un seul accident endothermique correspondant à la fusion à 180°C pour l'échantillon (1) et dans le cas de l'échantillon (2) 182,0°C (Fig. 7).

Thermomicroscopie En ce qui concerne l'échantillon (1) nous observons de petits cristaux dont l'aspect et la couleur ne sont pas modifiés au cours du chauffage à vitesse programmée; la fusion intervient à 180,0°C.

L'échantillon (2) se présentent en amas de petits cristaux, certains étant colorés en lumière polarisée. Les couleurs sont modifiées, l'éclat des cristaux augmentant au cours du chauffage; ils fondent à 182,5°C.

Une transformation continue, faiblement énergétique compte tenu de l'aspect de la courbe ACD, s'effectue en la Forme II. Nous désignons cette variété cristalline par la lettre A.

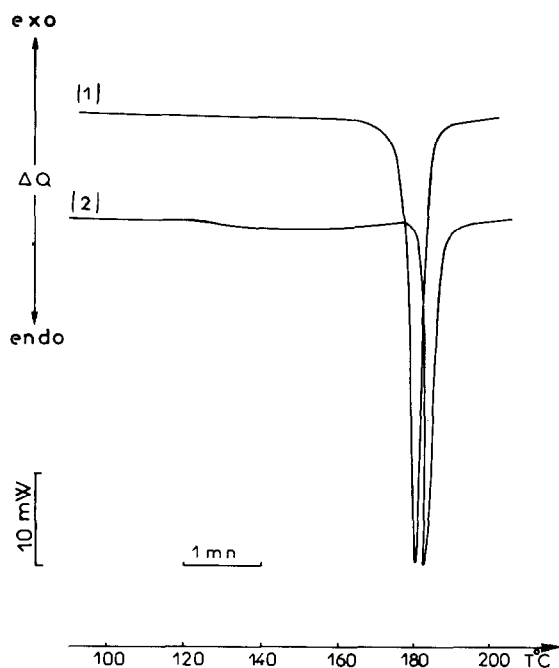


Fig. 7. Courbes ACD de produit de recristallisation sous pression réduite dans l'acétone (1), prise d'essai 2,42 mg; et l'isopropanol (2), 2,70 mg. Vitesse de chauffage $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

TABLEAU 9

Résultats de l'analyse thermomicroscopique et calorimétrique différentielle de formes polymorphes de l'androstanolone

Echantillon	T_f Thermomicroscopie ($^{\circ}\text{C}$)	T_f Mettler FP800 ($^{\circ}\text{C}$)	Enthalpie (J g^{-1})
Acétone	180,9	180,8	$66,9 \pm 0,8$
Isopropanol	182,5	182,7	$80,3 \pm 1,1$

Les résultats de l'analyse calorimétrique différentielle et thermomicroscopique sont consignés dans le Tableau 9. La forme obtenue par recristallisation dans l'acétone correspond à la forme III et celle obtenue dans l'isopropanol à la forme A se transformant en la Forme II en se référant aux valeurs des enthalpies de fusion.

CONCLUSION

Les méthodes thermoanalytiques, thermogravimétrie, analyse calorimétrique différentielle, thermomicroscopie nous ont permis d'identifier les deux

lots commerciaux d'androstanolone correspondant à des solvates de la Forme **III**. Nous avons décelé au cours de cycles de chauffage refroidissement l'existence de formes polymorphes. Afin de les isoler nous avons effectuée des recristallisations dans différents solvants sous la pression atmosphérique et sous pression réduite. Nous avons identifié six solvates et des formes polymorphes nouvelles: la forme **I** solvaté (T_f 182,3°C et ΔH 27,15 \pm 0,24 kJ mol⁻¹), la forme **II** (T_f 181°C, ΔH 23,07 \pm 0,21 kJ mol⁻¹), la Forme **III** (T_f 179,8°C, ΔH 19,79 \pm 0,40 kJ mol⁻¹) et la Forme A se transformant en la Forme **II** au cours du chauffage. Les formes **II** et **III** peuvent être solvatées. Les variétés cristallines **I**, **II** et **III** sont monotropes.

Etant donné l'influence éventuelle de la forme cristalline solvate ou polymorphe sur la cinétique de dissolution et la biodisponibilité, les méthodes thermoanalytiques présentent un intérêt tout particulier pour l'identification des principes actifs dans l'industrie pharmaceutique.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement V. Monterastelli, Docteur en Pharmacie, de sa collaboration, et les laboratoires Roussel et Besins-Iscovesco de nous avoir procuré respectivement les échantillons d'androstanolone lot (a) n° 8F0975 et lot (b) n° 85210.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 R. Perrier, A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 43 (1981) 161.
- 2 R. Perrier, A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 44 (1981) 189.
- 3 G. de Maury, A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 87 (1985) 189.
- 4 G. de Maury, A. Chauvet, A. Terol et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 97 (1986) 127.
- 5 V. Monterastelli, Thèse d'exercice en Pharmacie, Université de Montpellier I, mars 1987.
- 6 M. Kuhnert-Brandstatter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon, Oxford, 1971.
- 7 B. Busetta, C. Courseille, J.M. Fornies-Marquina et M. Hospital, *Cryst. Struct. Commun.*, 1 (1972) 43.
- 8 C. Courseille, G. Precigoux, F. Leroy et B. Busetta, *Cryst. Struct. Commun.*, 3 (1973) 441.
- 9 R.A. Baxter, *Thermal Analysis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1969, p. 65.
- 10 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 544.