

Etude thermoanalytique et spectrale de benzodiazépines. Partie 3. Oxazépam

J. Masse ^{a,*}, O. Hourri, P. Bernier ^b et M. Ribet ^b

^a *Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier I, Avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier (France)*

^b *Groupe de Dynamique des Phases Condensées, Faculté des Sciences, Université de Montpellier II, Place Eugène Bataillon, 34060 Mountpellier Cedex (France)*

(Reçu le 7 juillet 1992)

Résumé

Nous avons identifié des formes cristallines de l'oxazépam dont la cinétique et la température de début de décomposition (T_D); $T_D = 215,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (I); $T_D = 204,0 \pm 0,7^\circ\text{C}$ (II); $T_D = 200,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (III); $T_D = 195,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$ (IV); $T_D = 185,0 \pm 0,7^\circ\text{C}$ (V) diffèrent. Ce premier stade de décomposition correspond à l'élimination d'une mole d'eau par mole d'oxazépam résultant de l'interaction intramoléculaire entre groupements NH et OH avec formation de la chloro-6-phényl-5 formyl-2 quinazoline.

La fusion de l'oxazépam parfois partielle s'effectue dans un domaine de température proche de celle de la décomposition, son enthalpie ne peut donc être évaluée.

Les méthodes spectroscopiques en particulier la RMN du solide dont les spectres diffèrent (distribution électronique modifiée) selon les modes de liaisons hydrogène de chacune des formes, nous a permis de confirmer qu'il s'agissait bien de formes polymorphes.

Thermoanalytical and spectral study of benzodiazepines. Part 3. Oxazepam

Abstract

We have identified crystal forms of oxazepam for which starting decomposition kinetics and temperatures (T_D) are different; $T_D = 215.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ (I); $T_D = 204.0 \pm 0.7^\circ\text{C}$ (II); $T_D = 200.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ (III); $T_D = 195.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$ (IV); $T_D = 185.0 \pm 0.7^\circ\text{C}$ (V). The first stage of decomposition corresponds to the water mole departure resulting from intramolecular interaction between NH and OH groups and formation of 6-chloro-5-phenyl-2-formyl quinazoline.

* Correspondant.

In the case of oxazepam, partial melting occurs in the same temperature domain as that of decomposition, so melting enthalpy cannot be evaluated.

Spectroscopic methods, particularly solid state NMR which yields different spectra (modified electronic distribution) according to the hydrogen bonds of each form, have allowed us to confirm the existence of oxazepam polymorphs.

INTRODUCTION

Nous avons décrit précédemment des résultats relatifs à une étude thermique de quelques formes cristallines de l'oxazépam [1]. Compte tenu de l'instabilité thermique de cette substance dans son domaine de fusion nous avons été amené à mettre en oeuvre différentes méthodes spectrales: diffraction de rayons X, résonance magnétique nucléaire, en particulier celle du solide a été utilisée pour identifier des formes polymorphes de médicaments chimiques [2–5].

Les formes polymorphes peuvent présenter des cinétiques de dissolution différentes, et par suite une activité voire une toxicité différente [6, 7]; en conséquence il est important de les identifier dans la technologie du médicament.

La structure cristalline de l'oxazépam a été décrite par Gilli et al. [8]: l'échantillon étudié correspond au système triclinique, chaque maille étant constituée de deux molécules différentes par leur configuration.

La décomposition de l'oxazépam porté à 150°C pendant 1 h a été décrite par Kaupp et Knichala [9]; elle correspond au départ d'une mole d'eau et à la formation du chloro-6-phényl-4 quinazoline carboxaldéhyde-2.

L'étude thermogravimétrique met en évidence une décomposition en deux stades, le premier correspondant au départ d'une molécule d'eau par molécule d'oxazépam.

L'influence de la compression et de la trituration de l'oxazépam sur le comportement thermique et le réseau cristallin a été envisagée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareils

Nous avons utilisé:

(i) 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 [10] et pour l'analyse thermogravimétrique (module 951).

(ii) le système d'analyse thermique FP800 Mettler relié à un micro-ordinateur Epson HX 20 permettant d'évaluer les températures et les domaines de fusion, de cristallisation, de transformation ainsi que les enthalpies correspondantes.

(iii) l'appareil Mettler à détermination automatique de la température de fusion, composé du four FP51, du programmeur FP5 et de l'enregistreur GA 11.

(iv) le microscope polarisant Leitz SM POL, la platine chauffante Mettler FP52 à chauffage et refroidissement programmé par l'appareil de commande Mettler FP5 relié à une vidéo caméra Sony.

(v) le diffractomètre C.G.R. muni d'un goniomètre avec monochromateur, le cuivre étant l'anticathode ($K\alpha = 1,5505 \text{ \AA}$).

(iv) l'appareil Bruker 250 MHz, pour la résonance magnétique nucléaire du proton en solution et la RMN du solide (^{13}C) avec l'AM 300 équipé d'une sonde MAS en cross polarisation avec Hartmann–Hann spin-loch, et l'appareil Bruker 200 MHz pour le carbone ^{13}C en solution.

(vii) l'appareil Bruker CXP 200 MHz pour la résonance magnétique nucléaire du solide ^{13}C .

Conditions opératoires

Pour l'examen thermogravimétrique, la sensibilité choisie est 1 mg pouce^{-1} pour la courbe (TG) et $0,5 \text{ mg min}^{-1} \text{ pouce}^{-1}$ pour la courbe (TGD). Les manipulations sont effectuées sous courant d'azote. Les prises d'essai sont comprises entre 5 et 10 mg.

En analyse calorimétrique différentielle (ACD), les prises d'essai sont de l'ordre de 3 à 5 mg, la vitesse de chauffage de 10 ou 20 K 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 atmosphère d'azote. 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.

Les mesures de la température et de la cinétique de fusion par modification de la transparence à l'aide de l'appareil Mettler sont effectuées en tube capillaire. Les températures de fusion sont lues par affichage direct (A) et déterminées à partir de la courbe de fusion (B) pour des vitesses programmées de 10, 2 et 1 K 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 fusion T_f du produit. Le domaine de fusion est déterminé à partir des courbes de fusion, l'écart-type sur la moyenne est calculé à l'aide de cinq déterminations, le seuil de probabilité étant choisi égal à 0,5 selon la loi de Student.

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 $15^\circ\theta \text{ h}^{-1}$; 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.

Les spectres RMN ont été réalisés en solution dans le DMSO- d_6 (référence à l'origine avec un pic à 2,50 ppm), les prises d'essai étant comprises entre 8 et 10 mg. L'échantillon est orienté d'un angle θ par rapport au champ choisi afin d'obtenir une bonne affinité des pics de résonance pour un angle $\theta = 54^\circ 44'$ appelé angle magique comme pour la RMN du solide.

En ce qui concerne la RMN du solide, l'échantillon est soumis à une rotation de 4000 tours par seconde assurant une bonne homogénéité et une sensibilité maximale. L'envoi d'une bande de fréquence du proton (15 ppm) couvrant la largeur de la bande permet de réaliser le découplage entre le carbone 13 et le proton.

RESULTATS

Réactif

L'oxazépam (Pharmastra, lots (b) et (c); Laboratoire Sanofi Wyeth, lot L300610 (a)) chloro-7-phényl-5 dihydro-1,3 hydroxy-3,2 H-benzodiazépine-1,4-one-2, $C_{15}H_{11}Cl_2N_2O_2$, de poids moléculaire 286,72, se présente sous forme d'une poudre blanche microcristalline, soluble dans les solvants organiques mais pratiquement insoluble dans l'eau.

Nous avons effectué l'étude thermoanalytique de l'échantillon commercial et du produit de recristallisation dans divers solvants.

Nous avons obtenu des formes polymorphes désignées par des chiffres romains en fonction de la température de fusion, la forme I présentant la température de fusion la plus élevée.

Identification

Echantillons commerciaux

Etude thermogravimétrique. Les résultats obtenus (Fig. 1) sont présentés dans la Tableau 1; les échantillons commerciaux se décomposent en 3 stades [1]. La température de début de décomposition se situe dans le domaine de fusion; le premier stade correspond à une perte de l'ordre de 6% qui peut être rapportée au départ d'une molécule d'eau par mole de substance (théorie 6,27%). Ces résultats sont en accord avec les conclusions données par Kaupp et Knichala [9].

Le départ de la molécule d'eau résulte de l'interaction des groupements OH et NH; il se produit à une température de départ différente pour chacun des échantillons. Ce comportement peut s'expliquer par une différence dans les distances ou les angles des liaisons OH et NH.

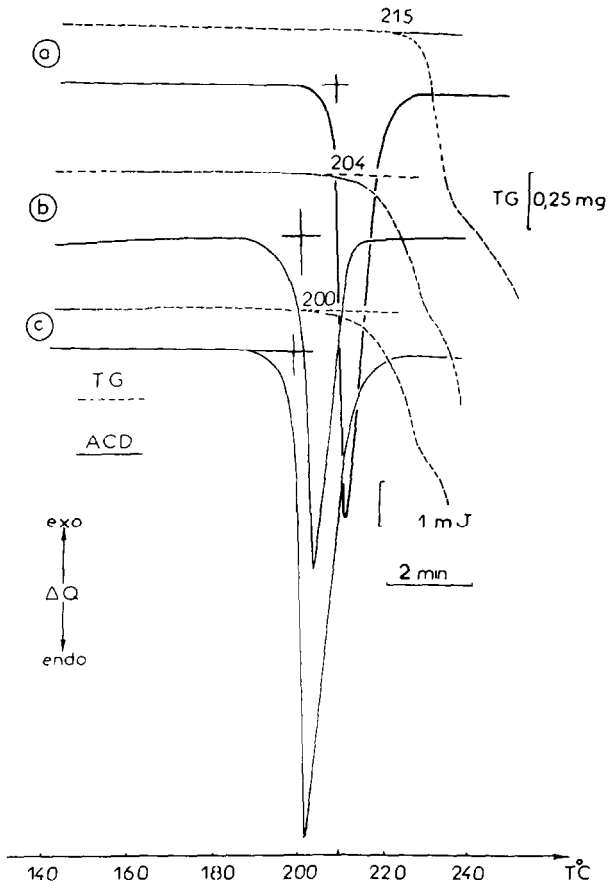


Fig. 1. Courbes d'analyse thermogravimétrique (TG) et d'analyse calorimétrique différentielle (ACD); vitesse de chauffage, 10 K min^{-1} . (a) Lot commercial (a), forme I; (b) lot commercial (b), forme II; (c) lot commercial (c), forme III.

Le deuxième stade correspondrait à la décomposition thermique du quinazoline carboxaldéhyde formé.

En conséquence les courbes thermogravimétriques présentent une allure comparable caractéristique de la molécule d'oxazépam.

Toutefois chacun des échantillons commerciaux présente une cinétique de décomposition différente (Tableau 1).

Examen thermomicroscopique. Lors de l'examen thermomicroscopique des échantillons commerciaux, nous n'avons pas mis en évidence de transformations solide \rightleftharpoons solide. Les résultats sont consignés dans le Tableau 2.

L'examen entre lame et lamelle met en évidence la fusion-décomposition caractérisée par la jaunissement de la préparation intervenant à des températures différentes selon les échantillons.

Le départ d'eau est visualisé en présence d'huile de silicone par la

TABLEAU 1

Résultats de l'analyse thermogravimétrique (TG) et l'analyse calorimétrique différentielle (ACD) des lots commerciaux (a) (forme I), (b) (forme II), (c) (forme III) des produits de recristallisation correspondants aux formes IV, V

Formes	Fusion (ACD) (°C)		Décomposition				
	20°C	10°C	Stades	Température (°C)		Cinétique	Perte poids (%)
				Début	Fin		
I(a)	214,0 ± 0,4	208,1 ± 0,4	1	215	237	2,20	6,23
			2	237	350	2,80	
II(b)	206,7 ± 0,4	199,2 ± 0,5	1	204	235	0,46	6,23
			2	235	330	0,70	
III(c)	203,0 ± 0,5	197,0 ± 0,3	1	200	235	0,62	6,10
			2	235	320	1,1	
IV	200,8 ± 0,6	194,0 ± 0,4	1	195	240	0,46	6,14
			2	240	330	0,90	
V	190,4 ± 0,4	184,1 ± 0,6	1	185	235	0,55	6,22
			2	235	315	1,45	

formation de bulles observées à des températures différentes au cours du chauffage des divers lots. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par thermogravimétrie.

Nous avons soumis les échantillons à des cycles de chauffage-refroidissement après fusion-décomposition. Après refroidissement lent, lors du chauffage, à la vitesse de 10 K min^{-1} nous avons observé la recristallisation entre 90 et 100°C suivie de la fusion partielle à $134 \pm 0,5^\circ\text{C}$ et totale à $150,2 \pm 0,6^\circ\text{C}$.

Au cours du chauffage de l'échantillon fondu et refroidi rapidement la cristallisation débute à 75°C suivie, d'une fusion en deux temps comme précédemment.

Analyse calorimétrique différentielle. Les courbes (ACD) (Fig. 1) des trois échantillons révèlent un seul accident endothermique correspondant à la fusion-décomposition, le tracé des courbes présentant après la fusion une ligne de base légèrement descendante.

TABLEAU 2

Résultats de l'examen thermomicroscopiques des lots commerciaux (a), (b) et (c)

Echantillon	Début de fusion (°C)	Fin de fusion (°C)
(a)	$205,7 \pm 0,6$	$208,4 \pm 0,6$
(b)	$200,0 \pm 0,5$	$203,9 \pm 0,6$
(c)	$196,2 \pm 0,4$	$202,6 \pm 0,5$

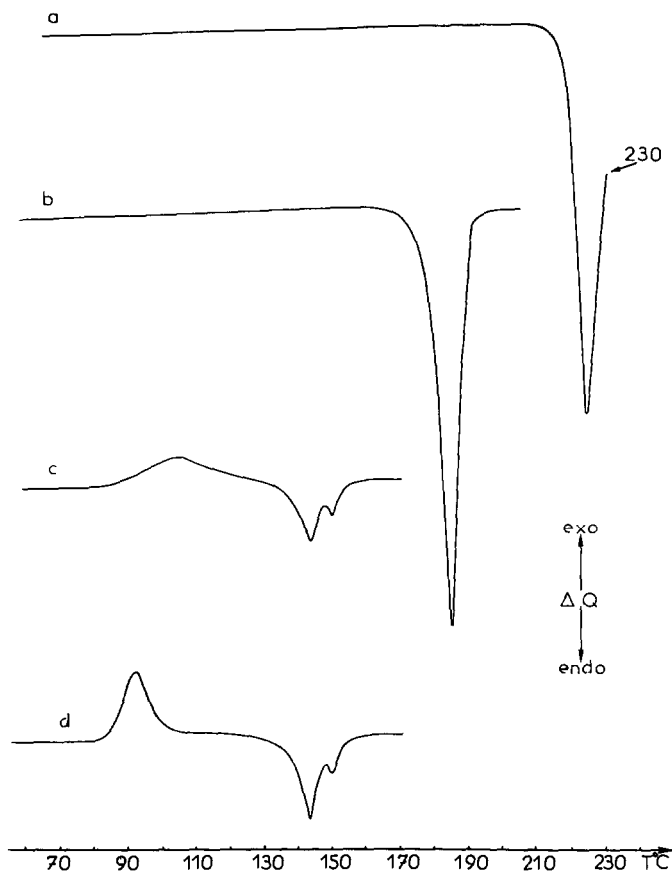


Fig. 2. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle (ACD): (a) de l'échantillon initial (b) porté à 230°C; (b) premier traitement thermique du quinazoline carboxaldéhyde obtenu après maintien de l'échantillon (b) à 150°C pendant 1 h; (c) deuxième traitement thermique après refroidissement lent de (a) ou (b); (d) troisième traitement thermique après refroidissement rapide à 20°C de (a) ou (b).

Les échantillons d'oxazépam portés à 230°C (Fig. 2(a)) sont refroidis lentement; après un deuxième traitement thermique (Fig. 2(c)) il apparaît un accident exothermique maximum à 100°C et deux accidents endothermiques entre 135 et 150°C. Après refroidissement rapide lors d'un troisième traitement thermique (Fig. 2(d)) apparaissent au cours du chauffage un accident exothermique à 90°C et deux accidents endothermiques aux mêmes températures que précédemment.

L'interprétation de ces divers accidents est effectuée par thermomicroscopie; ils correspondent respectivement à des cristallisations et à la fusion en deux temps du produit de décomposition de l'oxazépam.

Il semblerait que le quinazoline carboxaldéhyde présente du polymorphisme.

Nous avons vérifié que l'oxazépam porté à 150°C pendant 1 h se

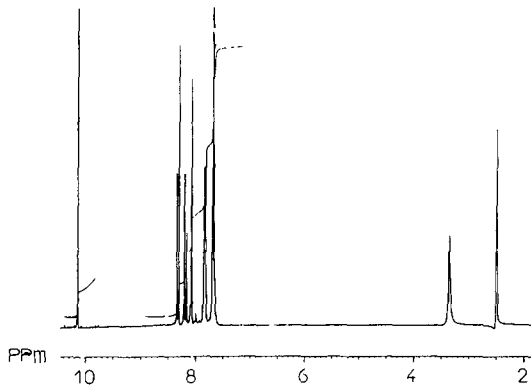


Fig. 3. Spectre RMN ^1H en solution dans la $\text{DMSO}-d_6$ du quinazoline carboxaldéhyde.

transforme en quinazoline carboxaldéhyde en utilisant l'analyse calorimétrique différentielle et la spectroscopie RMN (Fig. 3). La courbe ACD (Fig. 2(b)) révèle un accident endothermique à $173,5 \pm 0,6^\circ\text{C}$, la fusion observée par thermomicroscopie; la substance soumise à des cycles chauffage refroidissement dans les mêmes conditions que précédemment donne les courbes 2(c) et 2(d).

Le spectre RMN ^1H (Fig. 3) du produit de décomposition met en évidence des déplacements chimiques en accord avec ceux trouvés par Kaupp et Knichala [9] identifiant ainsi le quinazoline carboxaldéhyde. En conséquence les cycles chauffage–refroidissement de l'oxazépam porté à 230°C permettent d'identifier indirectement cette benzodiazépine par le comportement caractéristique du produit de décomposition.

Mesure de la transparence. Les températures et intervalles de fusion sont présentés dans les Tableaux 3 et 4.

La température de fusion de l'oxazépam est modifiée par la température de départ en utilisant une même vitesse de chauffage et également par la

TABLEAU 3

Températures de fusion en $^\circ\text{C}$ déterminées par mesure de la transparence ^a

Echantillon	Vitesse de chauffage ($^\circ\text{C min}^{-1}$)	$T_d = T_f - 5$		$T_d = T_f - 10$	
		A	B	A	B
(a)	2	$201,1 \pm 1,3$	$201,1 \pm 0,8$	$197,5 \pm 1,4$	$197,5 \pm 0,9$
	10	$206,6 \pm 1,5$	$206,5 \pm 0,6$	$205,5 \pm 1,5$	$205,5 \pm 0,7$
(b)	2	$196,7 \pm 1,4$	$196,7 \pm 0,7$	$193,5 \pm 1,3$	$193,5 \pm 0,8$
	10	$202,3 \pm 1,5$	$202,5 \pm 0,5$	$200,9 \pm 1,5$	$201,0 \pm 0,7$
(c)	2	$200,0 \pm 1,6$	$200,1 \pm 0,6$	$196,3 \pm 1,5$	$196,4 \pm 0,6$
	10	$205,9 \pm 1,7$	$205,9 \pm 0,4$	$205,2 \pm 1,7$	$205,2 \pm 0,5$

^a A, lues par affichage automatique; B, déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion.

TABLEAU 4

Intervalles de fusion en °C déterminés par mesure de la transparence

Echantillon	Vitesse de chauffage (°C min ⁻¹)	$T_d = T_f - 5$	$T_d = T_f - 10$
(a)	2	0,95 ± 0,25	1,20 ± 0,65
	10	1,20 ± 0,62	2,25 ± 0,75
(b)	2	1,45 ± 0,55	2,10 ± 0,72
	10	3,83 ± 0,70	4,05 ± 0,80
(c)	2	0,80 ± 0,20	1,08 ± 0,50
	10	3,05 ± 0,65	3,76 ± 0,76

vitesse de chauffage ce qui permet de classer l'oxazépam dans le groupe III de Vergnon et Drevon [11].

Diffraction de rayons X. Nous avons rapporté les principaux angles de diffraction θ , et le rapport I/I° caractéristiques des trois échantillons (a), (b), (c), (Tableau 5, Fig. 4).

Ces résultats révèlent des différences entre les échantillons traduisant une structure cristalline différente; ainsi se trouvent confirmées les différences décelées par les méthodes thermoanalytiques.

En conclusion l'analyse thermogravimétrique a permis de mettre en évidence des températures de début de décomposition légèrement différentes dues au départ d'une molécule d'eau résultant de l'interaction entre un groupement OH et un groupement NH d'une même molécule. Ces résultats laissent penser que les échantillons diffèrent par la conformation des groupements NH et OH qui interrégissent.

Aussi avons nous pensé à une étude par résonance magnétique nucléaire pour confirmer le polymorphisme de cette benzodiazépine.

Résonance magnétique nucléaire du proton en solution (RMN ¹H).

Nous avons utilisé cette méthode pour identifier la molécule.

Nous avons réalisé les spectres RMN des échantillons commerciaux (Fig. 5(a)). Chaque proton a été localisé par intégration et la constante de couplage entre protons évaluée. Le spectre révèle deux types de couplages:

(i) Un système classique type AB entre OH et H du carbone asymétrique donnant chacun un doublet. Pour s'assurer du couplage H et OH et de leur déplacement chimique l'un des deux pics a été irradié.

En irradiant le pic de résonance correspondant au proton du groupement OH, le couplage entre H et OH du carbone asymétrique est éliminé (Fig. 5(b)); de plus l'intensité du pic correspondant au groupement NH diminue ce qui confirme l'interaction entre les groupements. Signalons les travaux de Sadee et al. [12] relatifs aux benzodiazépines.

En irradiant le pic de proton NH l'intensité du doublet du proton du

TABLEAU 5

Angles de diffraction de rayons X caractéristiques des échantillons commerciaux (a) (forme I), (b) (forme II), (c) (forme III)

(a)		(b)		(c)	
θ	I/I^0	θ	I/I^0	θ	I/I^0
		3,24	100		
				3,26	100
3,27	100				
9,90	41,5				
10,02	7,2				
10,19	7,8				
10,33	8,1				
		10,49	12,8		
		10,52	14,1	10,51	16,31
		10,54	12,8		
		10,64	16,8		
		10,66	17,7		
		10,74	18,4		
				10,77	22,1
				11,27	10,4
				11,46	12,1
				11,54	16,7
		11,59	16,8		
		12,64	11	12,10	14
		12,65	11	12,66	13,8
				13,28	12,5

groupement OH diminue (Fig. 5(d)). Ces résultats confirment les interactions intramoléculaires entre les groupements NH et OH.

L'addition de l'eau deutériée conduit à éliminer OH et par conséquent à le localiser (Fig. 5(c)); ainsi le groupement OH est déblindé par rapport au proton du carbone asymétrique.

(ii) Un système ABX dégénéré dont le couplage BX est nul (Fig. 5(a)) représentant l'expansion du spectre. Les déplacements chimiques des protons du groupement NH, ceux du cycle B, du groupement OH et du proton H du carbone asymétrique sont les mêmes que ceux trouvés antérieurement par Kaupp et Knichala [9] (Tableau 6) et décrits par Haran et Tuchagnes [13].

Résonance magnétique nucléaire du carbone 13 en solution (RMN ^{13}C). Nous avons également effectué une étude par résonance magnétique nucléaire ^{13}C en solution des échantillons (a), (b), (c) afin de les

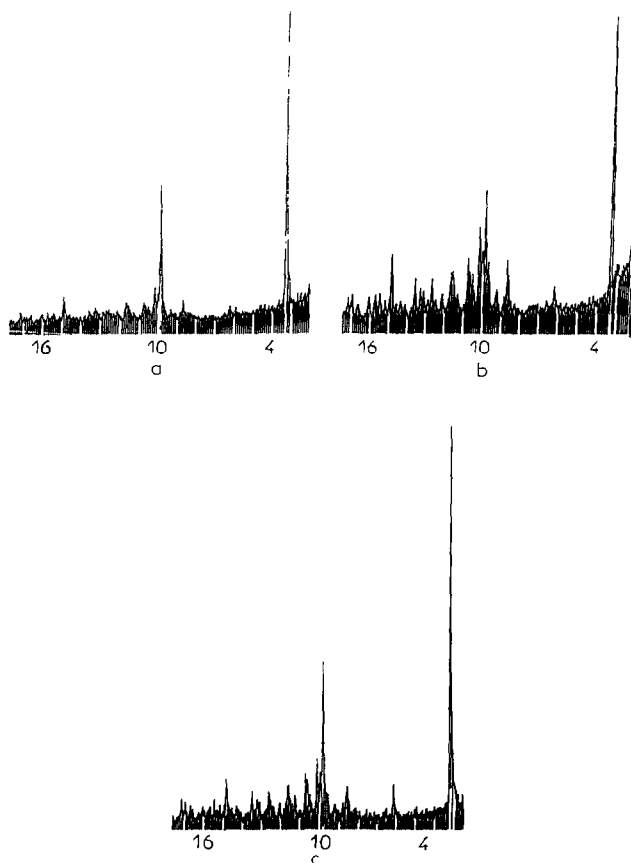


Fig. 4. Spectre de diffraction de rayons X des échantillons commerciaux (a) (forme I), (b) (forme II), (c) (forme III).

identifier et de comparer ces résultats à ceux obtenus par résonance magnétique nucléaire du solide.

Les spectres des échantillons (a), (b), (c) étant identiques, nous rapportons celui de l'échantillon (b) (Fig. 6); les résultats sont regroupés dans le Tableau 7 chaque carbone étant localisé par intégration et par son déplacement chimique. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par Haran et Tuchagnes [13].

Influence de la compression et de la trituration

Nous avons cherché à connaître l'influence éventuelle de la compression et de la trituration (1 h) sur les échantillons d'oxazépam. Rappelons des travaux antérieurs sur la sulfaguanidine [14].

Nous rapportons nos résultats relatifs à l'échantillon (b) pris pour exemple.

La courbe ACD de l'échantillon commercial est rapportée (Fig. 7(a)); celle de l'échantillon trituré (Fig. 7(b)) présente plusieurs accidents, l'un

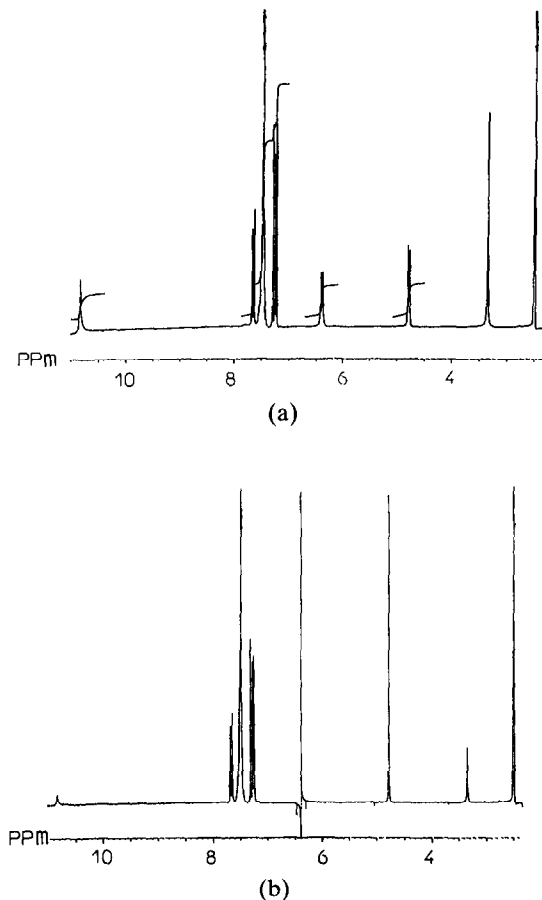


Fig. 5. Spectre RMN ^1H en solution dans le $\text{DMSO-}d_6$ de l'échantillon commercial (a) initial, (b) OH irradié, (c) deutérié, (d) NH irradié.

exothermique vers 75°C les autres endothermiques respectivement à 180°C (transformation) et à 195°C (fusion, décomposition observées au microscope). La transformation faiblement énergétique diminue après maintien de l'échantillon à 180°C pendant quelques secondes.

La courbe ACD (Fig. 7(c)) décelé la fusion décomposition intervenant après compression, à $194,2 \pm 0,6^\circ\text{C}$, température inférieure à celle de l'échantillon initial ($199,2 \pm 0,5^\circ\text{C}$): l'examen thermomicroscopique n'a pas décelé de transformation solide \rightleftharpoons solide au cours du chauffage.

Les différences observées dans les spectres de rayons X avant (Fig. 8(a)) et après trituration (Fig. 8(b)) ou après compression (Fig. 8(c)) sont essentiellement à rapporter au déplacement et à l'intensité des angles de diffraction; nos résultats sont donnés dans le Tableau 8.

L'identification des produits comprimés et triturés a été faite par RMN ^1H en solution.

L'étude comparative des spectres de résonance magnétique nucléaire de

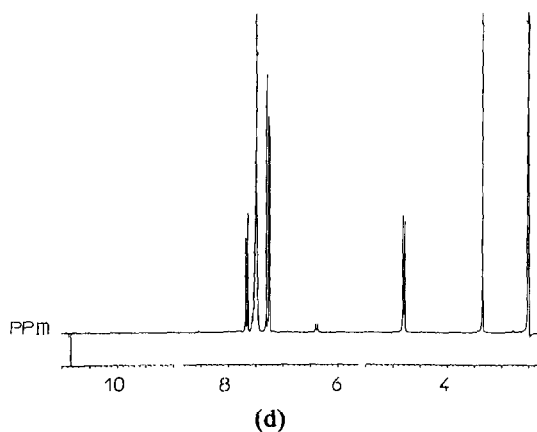
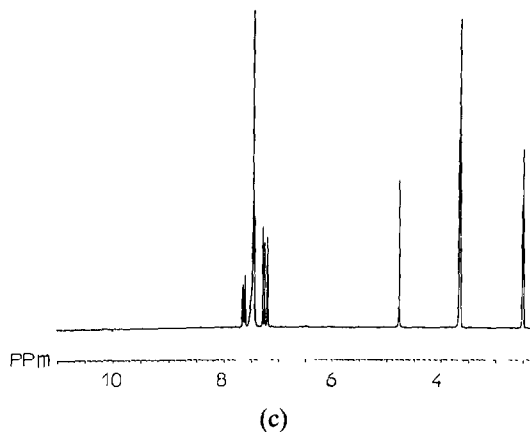


Fig. 5. (suite)

TABLEAU 6

Résultats du spectre RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$ de l'échantillon commercial

Protons	Déplacements chimiques (ppm)	Protons	Couplage J - J (Hz)
N-H	10,83	d (H_3 ; O-H)	8,5
d (O-H)	6,37; 6,41	d (H_6 ; H_8)	2,4
d (H_3)	4,76; 4,80	d (H_8 ; H_9)	8,8
Cycles	7,67; 7,22		

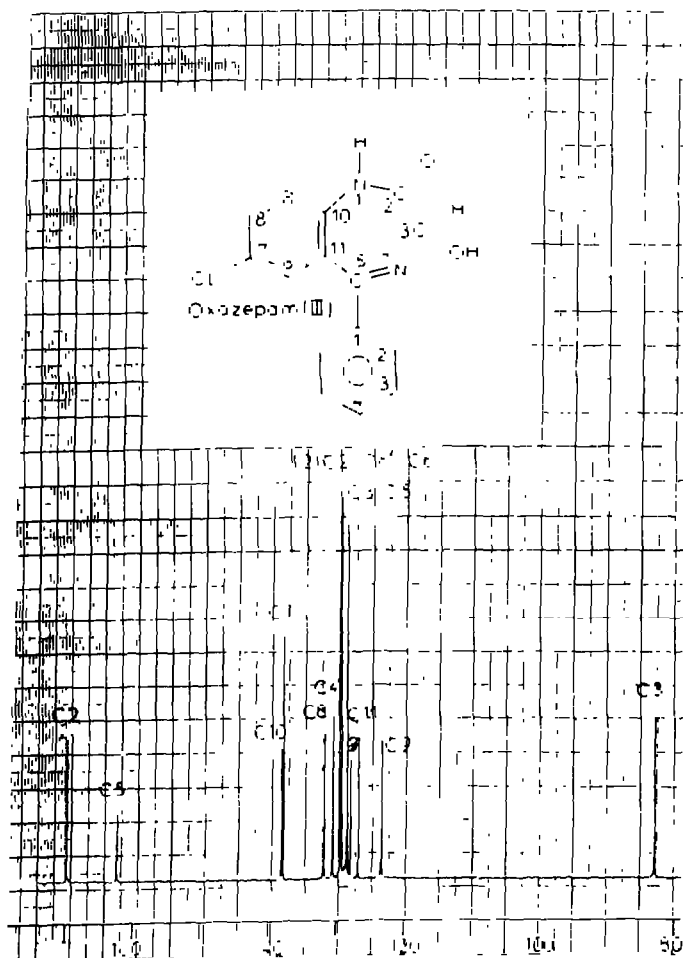


Fig. 6. Spectre RMN ^{13}C en solution dans le DMSO- d_6 de l'échantillon commercial.

l'échantillon **(b)** avant (Fig. 5(a)) et après trituration (Fig. 9) laisse apparaître des modifications dans les couplages entre H et OH qui tendent à disparaître et dans la forme du pic de résonance du groupement NH élargi après trituration.

Ainsi la trituration semble bien affecter les liaisons hydrogène au niveau des groupements NH et OH de la molécule.

La compression et la trituration modifient donc les liaisons inter- et intramoléculaires et vraisemblablement la structure de cette molécule, ainsi que la taille des particules et la cristallinité des échantillons (spectres RX).

Ce comportement confirme l'hypothèse de l'existence du polymorphisme de l'oxazépam.

Par conséquent la nature cristalline des échantillons d'oxazépam étant modifiée par la compression et la mise en suspension dans le nujol étant susceptible d'entraîner des modifications cristallines, la spectroscopie

TABLEAU 7

Déplacements chimiques des divers atomes de carbone de l'oxazépam par RMN ^{13}C en solution dans le $\text{DMSO-}d_6$

Carbone	Déplacements chimiques (ppm)
C_2	169,7774
C_5	162,3196
C_{10}	138,0067
C'_1	137,7345
C_8	131,7400
C'_4	130,4342
$\text{C}'_2\text{-C}'_6$	129,2328
C_6	129,2328
$\text{C}'_3\text{-C}'_5$	128,3411
C_7	127,8366
C_{11}	126,6382
C_9	123,1900
C_3	82,8350

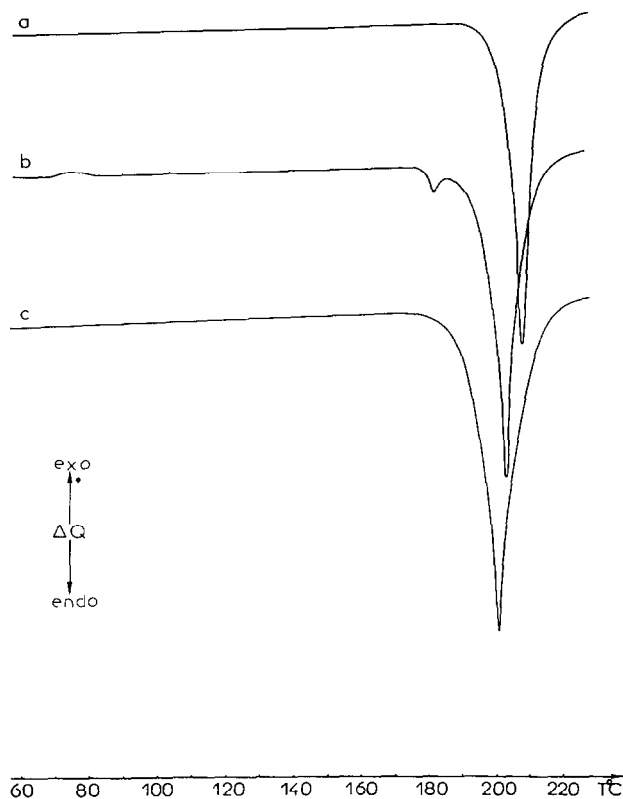


Fig. 7. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle (ACD) de l'échantillon commercial (a) avant, (b) après trituration, (c) après compression 10 t cm^{-2} . Prise d'essai 4 mg, vitesse de chauffage 10 K min^{-1} .

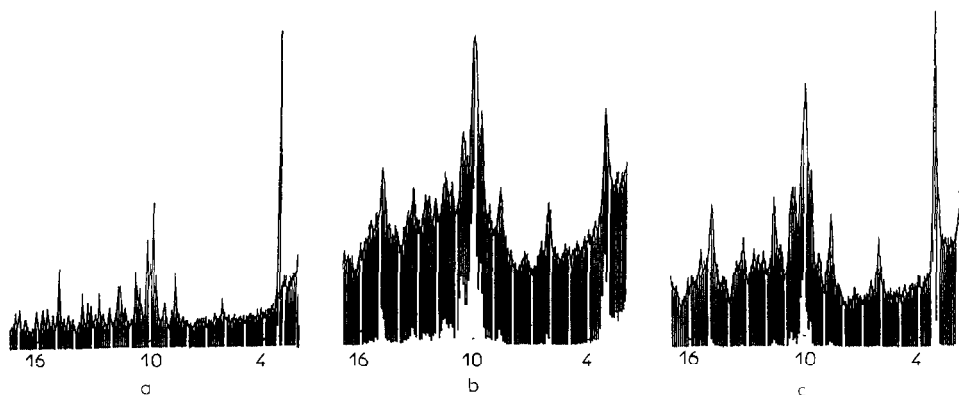


Fig. 8. Spectre de diffraction de rayons X de l'échantillon commercial (forme II): (a) initial, (b) trituré, (c) après compression.

TABLEAU 8

Etude comparative de l'examen par diffraction de RX de l'échantillon commercial (b)

Avant trituration		Après trituration		Après compression ^a	
θ (deg)	I (%)	θ (deg)	I (%)	θ (deg)	I (%)
3,25	100	3,24	100	3,21	65,86
6,18	10,12	6,19	24,31	6,16	24,48
8,64	19,32	6,56	8,51	7,21	5,17
9,24	9,50	6,59	8,51	7,36	7,58
9,67	18,09	8,66	32,52	8,66	31,72
9,84	37,42	9,69	49,84	9,66	62,75
9,97	26,99	10,02	78,42	10,02	96,55
10,15	29,44	10,53	39,51	10,08	100
10,49	12,88	10,65	44,07	10,62	56,89
10,51	14,11	10,72	44,98	10,68	56,20
10,54	12,88	11,63	37,38	11,54	34,48
10,64	16,87	11,66	37,38	14,89	44,13
10,66	17,79	14,85	36,69		
10,74	18,40				
11,59	16,87				
11,65	15,95				
12,64	11,04				
12,65	11,04				
13,54	12,27				
14,87	18,71				

^a 10 t cm²

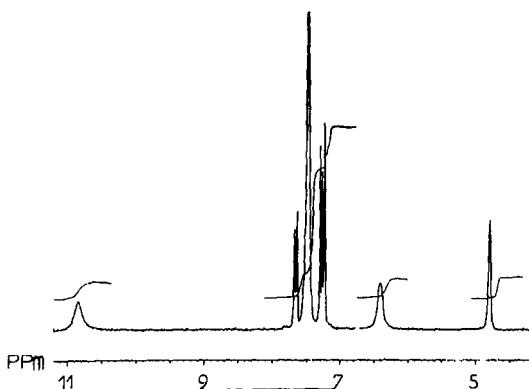


Fig. 9. Spectre RMN ^1H en solution dans le $\text{DMSO-}d_6$ de l'échantillon commercial après trituration.

infrarouge ne peut constituer une méthode de choix pour l'étude du polymorphisme de ce principe actif; toutefois l'utilisation d'appareillages performants et récents ne nécessitant pas de contrainte physique peut être envisagée.

Produits de recristallisation

Nous avons utilisé de nombreux solvants parmi lesquels, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le dichlorométhane, le trichloréthylène, le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'acétone, des mélanges à parties égales de solvants à fonction alcool et solvants chlorés.

Nous avons opéré à diverses températures 50°C , 20°C , 0°C et -10°C afin d'isoler des formers polymorphes éventuelles.

Nous rapportons les résultats relatifs à deux formes cristallines ne présentant pas de transformation solide \rightleftharpoons solide au cours du traitement thermique.

Après recristallisation dans l'éthanol absolu à 20°C les cristaux obtenus donnent les courbes ACD et TG (Fig. 10) avec un seul accident endothermique à $194,0 \pm 0,4^\circ\text{C}$ (vitesse de chauffage 10 K min^{-1}) identifié par thermomicroscopie; cette forme serait la forme (d).

Les échantillons préparés recristallisation dans le mélange trichloréthylène méthanol 1-1 à 50°C ou sous pression réduite donnent une courbe ACD et TG (Fig. 10(b)) avec un accident endothermique à $184,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$ (vitesse de chauffage 10 K min^{-1}) (forme (e)).

Compte tenu des températures de fusion décomposition nous pouvons classer ces différentes formes: les formes commerciales I(a), II(b), III(c), IV(d), V(e).

Etant donné l'impossibilité d'évaluer les enthalpies de fusion il est apparu nécessaire de les identifier à l'aide des spectres de diffraction de rayons X (Tableau 9 et Fig. 11).

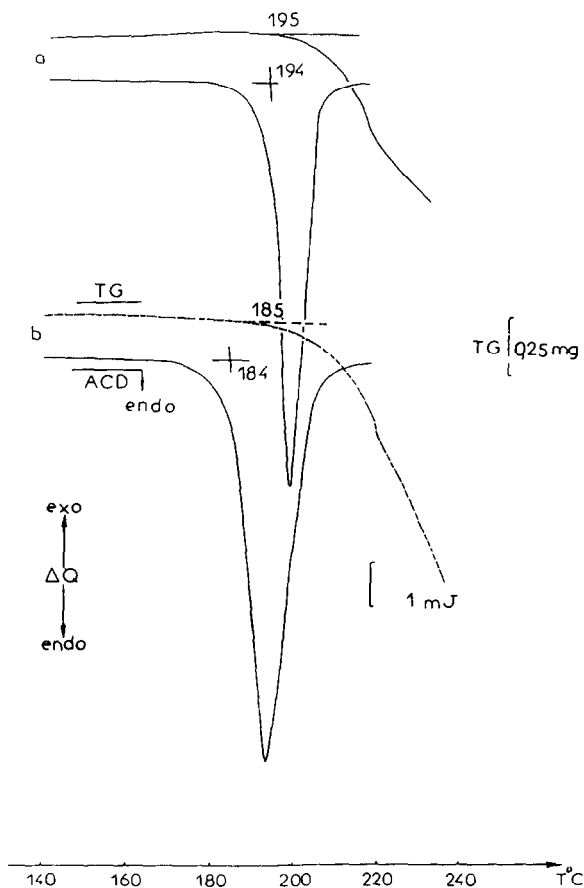


Fig. 10. Courbes thermogravimétriques (TG) et d'analyse calorimétrique différentielle (ACD) des formes polymorphes IV (a) et V (b).

Nous avons vérifié que les échantillons soumis au broyage avant et après la diffraction de rayons X présentent les mêmes courbes ACD que les échantillons initiaux.

L'examen des résultats de diffraction de rayons X permet d'envisager pour les échantillons considérés une structure cristalline différente.

Ces différentes formes présentent le même spectre par RMN ^1H en solution.

RMN ^{13}C du solide

Les spectres des formes I, II et V sont représentés (Fig. 12). Leur étude comparative met en évidence des déplacements de la position de résonance de chaque carbone contribuant aux signaux, notamment le carbone asymétrique et celui des groupements C=N et CO.

TABLEAU 9

Angles de diffraction et intensité relative des produits de recristallisation par RX

Forme IV		Forme V	
θ (deg)	I/I^0	θ (deg)	I/I^0
		3,24	100
3,24	100	6,16	9,67
6,21	5,64	8,66	20,50
8,69	10,35	9,24	8,98
		9,66	19,12
9,71	13,17	9,85	40,55
9,90	36,70	9,96	26,26
10,04	18,82	10,14	32,95
10,20	27,29	10,50	17,97
10,53	8,94	10,65	17,05
10,68	11,29	10,73	17,51
10,80	14,58	11,29	4,38
11,61	10,35	12,11	8,98
12,11	5,88	12,63	10,13
12,69	7,76	13,28	7,14
13,29	5,88	13,28	7,14
13,31	5,88	13,56	11,52
13,56	7,52	14,86	19,81
14,89	12,23		

Les résultats sont consignés dans le Tableau 10. Ils indiquent les déplacements chimiques en particulier des groupements CO, CN et COH différents pour chacune des formes.

De plus le déblindage de COH traduit le blindage de CO, C=N. En effet une diminution de la densité électronique des groupements CO et CN se traduit par une augmentation de celle du carbone asymétrique. L'établissement d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre C=O, C=N

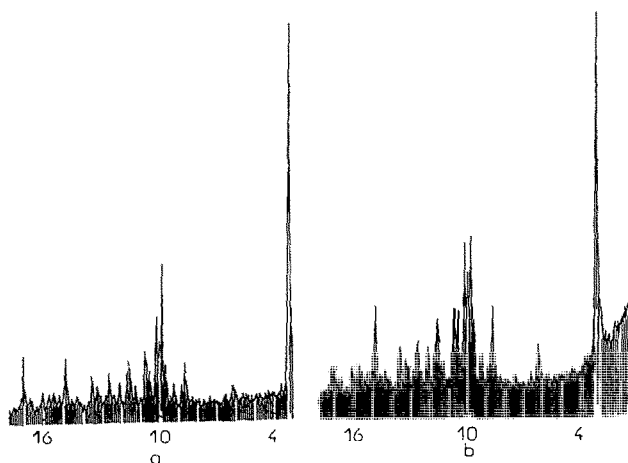


Fig. 11. Spectre de diffraction de rayons X des formes polymorphes IV (a) et V (b).

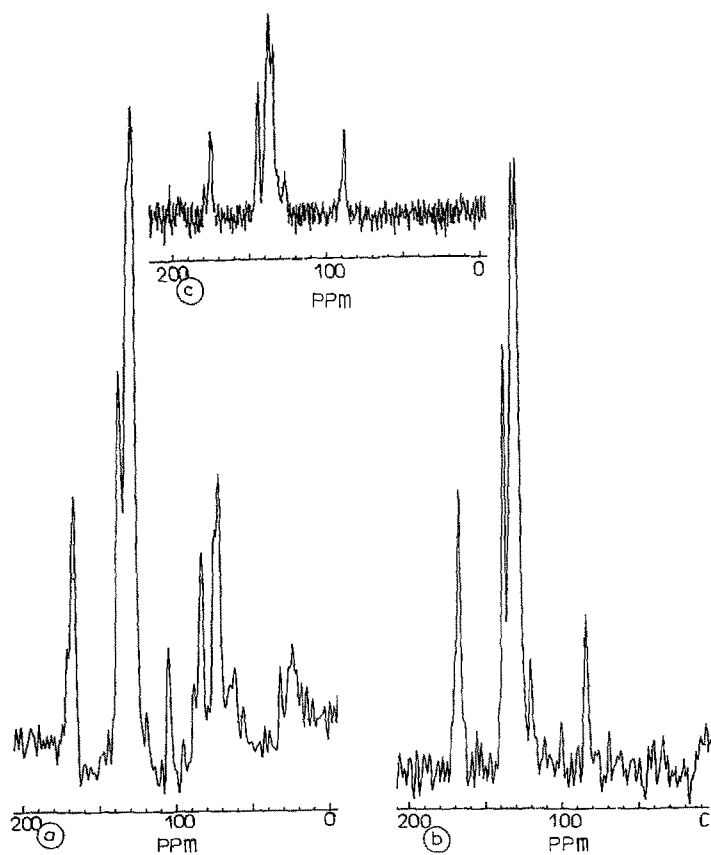


Fig. 12. Spectre RMN ^{13}C du solide des formes I (a), II (b), V (c).

TABLEAU 10

Déplacement chimique (ppm) des formes I, II et V par RMN ^{13}C solide

Forme I	Forme II	Forme V
72,4	83,7	83,52
83,5	119,8	84,02
104,9	128,0	128,42
129,2	131,0	131,01
132,0	137,6	131,63
137,6	166,7	137,20
167,5		166,19
170,9		167,0
		167,62
		170,80

d'une part et OH d'autre part est la cause de cette variation de densité électronique.

En conséquence une modification de la distribution électronique affecte tous les cycles ce qui est confirmé par les déplacements chimiques des carbones des cycles qui diffèrent selon les échantillons (Tableau 10).

La spectroscopie RMN ^{13}C solide nous permet de conclure à une structure cristalline différente et à l'existence d'un polymorphisme pour cette molécule. Les liaisons hydrogène (COH CN, CO), la mobilité du noyau phényle sont à l'origine du polymorphisme de l'oxazépam.

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par diffraction de rayons X et analyse thermique.

CONCLUSION

L'étude du comportement thermique de cette molécule instable dans son domaine de fusion a nécessité la connaissance de la substance résultant du 1er stade de décomposition. L'examen thermoanalytique de cette dernière a permis de la caractériser au cours de cycles de chauffage refroidissement ($T_f = 173,5 \pm 0,6^\circ\text{C}$) et de déceler l'existence de formes polymorphes.

Le comportement thermique du quinazoline carboxaldéhyde identique à celui donné par l'oxazépam porté à 230°C peut caractériser l'oxazépam.

L'examen thermogravimétrique s'est révélé très important pour différencier les formes cristallines. Son intérêt a été confirmé par l'étude spectroscopique et essentiellement par la RMN du solide, méthode particulièrement adaptée à l'identification des formes polymorphes par leur tracé spectral en relation avec leur conformation. Cette spécificité est à associer à l'absence totale de mouvement moléculaire comparativement à la RMN en solution pour laquelle l'agitation rotationnelle et la diffusion translationnelle des spins nucléaires sont rapides, en d'autres termes la

configuration du produit se perd dans le cas d'une solution. La spectroscopie infrarouge n'a pas été utilisée étant donné l'influence des contraintes physiques sur la structure cristalline de cette molécule.

Ce travail illustre la complémentarité des méthodes thermoanalytiques et, dans le cas présent, de la résonance magnétique nucléaire du solide.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Laboratoire Sanofi Wyeth de nous avoir procuré aimablement l'oxazépam lot L300610 (a).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. Masse, A. Chauvet, G de Maury et A. Terol, *Thermochim. Acta*, 71 (1985) 79.
- 2 J. Barbe, Introduction au polymorphisme du nordazépam, Edition de Santé, Paris, 1984.
- 3 R. Byrn, G. Cray, R. Pfeiffer et J. Frye, *J. Pharm. Sci.*, 74 (1985) 565.
- 4 G.R. Hays, *Analyst*, 1272 (1982) 241.
- 5 S. Beauchamp et R.S. Lind, *J. Chem. Soc. C*, (1980) 4544.
- 6 W. Higuchi, K. Laup, T. Higuchi et J.W. Shell, *J. Pharm. Sci.*, 52 (1963) 150.
- 7 D. Giron, *Labo-Pharma—Probl. Tech.*, 307 (1981) 151.
- 8 G. Gilli, V. Bertolasi, M. Sacerdoti et P. Borea, *Acta. Crystallogr.*, 34 (1978) 2826.
- 9 G. Kaupp et B. Knichala, *Chem. Ber.*, 118 (1985) 463.
- 10 R.A. Baxter, *Thermal Analysis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1969, p. 65.
- 11 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 541.
- 12 W. Sadee, H.J. Schwandt et K.H. Beyer, *Arch. Pharm. (Paris)*, 306 (1973) 751.
- 13 R. Haran et J.P. Tuchagnes, *J. Heterocycl. Chem.*, 17 (1980) 1483.
- 14 J. Masse, A. Chauvet, J.P. Salin, F. Puisieux et D. Duchene, *Thermochim. Acta*, 40 (1980) 463.