

Polymorphisme et pseudopolymorphisme de l'oxazépam

O. Hourri et J. Masse *

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

(Reçu le 10 juillet 1992)

Résumé

Nous avons identifié les formes: II ($T_{f,d} = 203,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$), IV ($T_{f,d} = 198,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$), VII ($T_{f,d} = 188,0 \pm 0,7^\circ\text{C}$) et IX ($T_{f,d} = 181,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$) ainsi que les formes A, B se transformant au cours du chauffage en la forme VII.

Nous avons obtenu un seul solvate avec le dioxane 1-4 de composition stoechiométrique 3-1 déterminée par TG et RMN ^1H en solution; il présente une transformation solide \rightleftharpoons solide à $72,5^\circ\text{C}$ dont l'énergie d'activation ($57,6 \text{ kJ mol}^{-1}$) et la cinétique de transformation mettent en évidence le caractère métastable ($\alpha \rightleftharpoons \beta$). Les différentes phases ont été identifiées par RX et RMN ^1H .

Polymorphism and pseudopolymorphism of oxazepam

Abstract

We have identified forms of oxazepam having different temperature of onset of fusion: II ($T_{f,d} = 203.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$), IV ($T_{f,d} = 198.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$), VII ($T_{f,d} = 188.0 \pm 0.7^\circ\text{C}$) and IX ($T_{f,d} = 181.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$), and forms A, B giving form VII after transition during heating.

We have obtained one solvate with 1,4-dioxane having stoichiometric composition 3:1 determined by TG and ^1H NMR in solution. It shows solid \rightleftharpoons solid transition at 72.5°C , the activation energy (57.6 kJ mol^{-1}) and transition kinetics of which indicate its metastability ($\alpha \rightleftharpoons \beta$). The different phases have been identified by X-ray and ^1H NMR studies.

INTRODUCTION

Dans le cadre de travaux sur le polymorphisme et le pseudopolymorphisme de benzodiazépines [1, 2] nous rapportons les résultats relatifs à des formes cristallines obtenues par recristallisation de l'oxazépam.

Précédemment nous avons confirmé le polymorphisme de l'oxazépam [2] à l'aide de méthodes spectrales (résonance magnétique nucléaire, diffraction de rayons X) et thermiques (thermogravimétrie en particulier) contrairement à ce qui avait été avancé par certains auteurs [3].

* Correspondant.

Le polymorphisme de cette benzodiazépine est lié à la mobilité du noyau benzénique, à des différences de conformation au niveau du carbone asymétrique et à des modifications dans l'établissement des liaisons hydrogène (énergie et distance de la liaison).

En ce qui concerne la formation de solvate nous avons observé que la molécule d'oxazépam n'a qu'une faible aptitude à donner des solvates, comportement qui la différencie de celle du lorazépam [1].

Nous avons vérifié précédemment [2] l'intérêt de l'analyse thermogravimétrique pour l'étude du polymorphisme de l'oxazépam, en conséquence au cours de ce travail, nous avons fait appel à cette méthode ainsi qu'à la diffraction de rayons X.

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) 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.

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

(v) l'appareil Bruker 250 MHz, pour la résonance magnétique nucléaire du proton en solution.

Conditions opératoires

Pour l'examen thermogravimétrique, la sensibilité choisie est $0,25 \text{ mg cm}^{-1}$ pour la courbe TG et $0,20 \text{ mg min}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 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.

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.

RESULTATS

Réactif

L'oxazépam (Pharmastra, lots 3660), chloro-7-phényl-5 dihydro-1,3 hydroxy-3,2 H-benzodiazépine-1,4-one-2 ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$), 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.

En ce qui concerne les solvants nous avons utilisé: le méthanol, l'éthanol absolu, le propanol Carbo Erba RPE ACS; le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le trichloréthylène, l'acétate d'éthyle, l'acétone Merck pro analysi; le dioxane 1-4 Merck 2967.

Produits de recristallisation

Indépendamment des solvants cités nous avons utilisé des mélanges à parties égales de solvants à fonction alcool et chlorés.

Nous avons opéré à diverses températures 50°C, 20°C, 0°C et -10°C ainsi que sous pression réduite à l'aide d'un rotavapor afin d'isoler des formes polymorphes éventuelles.

Nous avons caractérisé les produits de recristallisation par leurs spectres RMN ^1H en solution qui sont identiques à celui de l'échantillon commercial [2].

Ces produits ont été soumis au broyage pendant 3 à 4 min au mortier d'agate afin d'amener les échantillons à l'état de poudre nous avons ainsi

vérifié que les courbes ACD des formes cristallines ne présentent pas de transformation solide \rightleftharpoons solide et sont identiques avant et après ce traitement physique.

Par contre la compression (dans les conditions d'utilisation du bromure de potassium (10 t cm^{-2}) en spectroscopie infrarouge) modifie le comportement thermique et le diffractogramme de rayons X. En conséquence les appareillages de spectroscopie IR impliquant des contraintes physiques ne peuvent être utilisés pour ces produits.

Formes polymorphes ne présentant pas de transformation solide \rightleftharpoons solide

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

Les échantillons obtenus par recristallisation dans le dichlorométhane à 0°C et l'acétate d'éthyle sous pression réduite fournissent les courbes ACD et TG (Fig. 1(a)) présentant un seul accident endothermique à

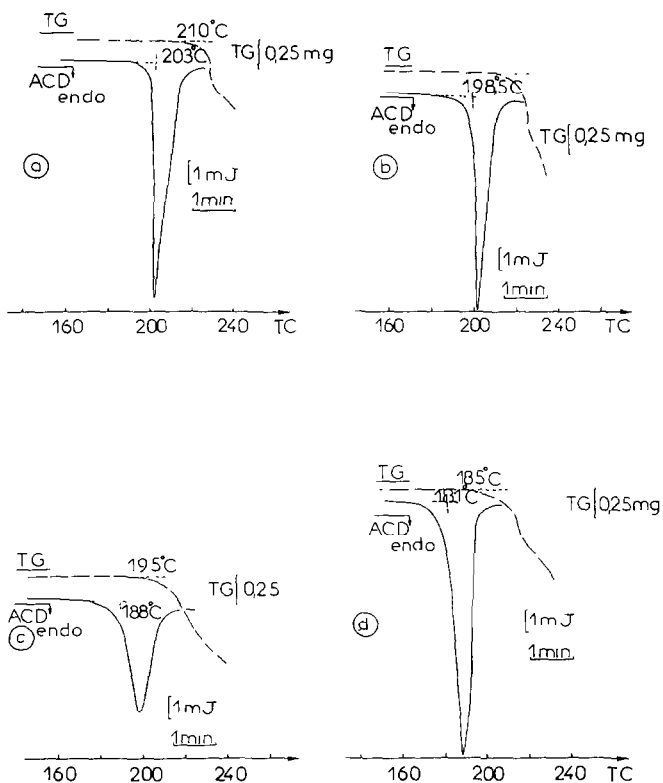


Fig. 1. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle (ACD) et d'analyse thermogravimétrique (TG) de 4 formes polymorphes. Vitesse de chauffage 10 K min^{-1} . ACD: prises d'essai, (a) 5,00 mg (forme II); (b) 5,95 mg (forme IV); (c) 6,34 mg (forme VII); (d) 5,27 mg (forme IX).

et TG (Fig. 1(a)) présentant un seul accident endothermique à $203,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$, la fusion décomposition observée par thermomicroscopie suivie de décomposition. Cette forme est appelée forme II.

Après recristallisation dans l'acétone à -10°C les cristaux obtenus donnent les courbes ACD et TG (Fig. 1(b)) avec un seul accident endothermique à $198,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$, la fusion décomposition identifiée par thermomicroscopie; cette forme serait la forme IV.

Les échantillons préparés recristallisation dans le mélange trichloréthylène, propanol à parties égales à 0°C ou le trichloréthylène/éthanol à 25°C fournissent une courbe ACD (Fig. 1(c)) mettant en évidence un seul accident endothermique, la fusion décomposition à $188,0 \pm 0,7^\circ\text{C}$. La courbe TG décèle un début de perte de poids à 195°C .

Ainsi se trouve caractérisée la forme VII.

En utilisant le mélange trichloréthylène-éthanol absolu à 0°C nous avons obtenu des cristaux dont la courbe ACD (Fig. 1(d)) présente un seul phénomène endothermique à $181,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$ identifié par thermomicroscopie comme étant une fusion accompagnée de décomposition. La courbe TG décèle un début de perte de poids à 185°C (forme IX).

Nous indiquons dans le Tableau 1, les différentes formes obtenues. Parmi ces formes certaines avaient été décelées antérieurement par analyse thermique [1].

Compte tenu de l'instabilité thermique de cette molécule dans le domaine de fusion il n'est pas possible d'évaluer l'enthalpie de fusion contrairement à ce qui a pu être publié [3]. Il est apparu intéressant de les identifier par diffraction de rayons X (Tableau 2, Fig. 2).

TABLEAU 1

Résultats de l'étude par analyse calorimétrique différentielle (ACD) et par analyse thermogravimétrique (TG) des formes polymorphes ^a

Formes	Fusion (ACD) ($^\circ\text{C}$)		Décomposition				
	20 $^\circ\text{C}$	10 $^\circ\text{C}$	Stades	Température ($^\circ\text{C}$)		Cinétique	Perte poids (%)
				Début fusion	Fin fusion		
II	$209,4 \pm 0,4$	$203,0 \pm 0,6$	1	210	240	0,46	6,21
			2	240	330	0,70	
IV	$205,1 \pm 0,4$	$198,5 \pm 0,5$	1	202	235	0,55	6,15
			2	235	330	0,70	
VII	$195,1 \pm 0,5$	$188,0 \pm 0,7$	1	195	235	0,47	6,25
			2	235	325	1,15	
IX	$187,5 \pm 0,6$	$181,0 \pm 0,6$	1	185	220	0,24	6,10
			2	220	320	0,38	

^a Vitesse de chauffage 10 K min^{-1} ; prises d'essai 3 mg en ACD et entre 5 et 10 mg en TG.

TABLEAU 2

Valeurs et intensités relatives des angles de diffraction de rayons X

Forme II		Forme IV		Forme VII		Forme IX	
θ	I/I^0	θ	I/I^0	θ	I/I^0	θ	I/I^0
3,24	100						
		3,25	100			3,26	100
				3,27	100		
3,64	5,13	6,18	7,60				
8,63	7,70	8,63	12,40			8,64	5,90
		8,83	5,00	8,66	6,65		
		9,53	4,56				
9,66	5,90	9,66	7,80				
		9,84	40,00			9,84	35,90
9,86	34,60			9,87	49,13		
		9,97	11,70				
9,98	7,90	9,98	11,70	10,01	10,01		
		10,11	13,50				
10,16	9,70	10,14	13,00	10,15	11,27	10,14	7,67
10,50	5,13	10,48	8,00			10,50	9,97
10,70	6,90	10,70	10,60				
		10,74	10,60			10,73	5,37
						10,76	5,60
		11,27	6,00				
11,48	5,40						
11,51	5,60	11,52	6,50				
11,57	6,15	11,56	8,00				
		11,60	8,90				
		11,61	8,90			11,62	5,60
		11,64	8,20			11,63	5,60
						11,66	5,37
						11,69	5,10
12,64	6,15						
		12,66	7,80				
		12,26	5,60				
13,56	5,90	13,57	4,50				
14,86	6,15	14,86	12,80				
				14,88	6,93		
				14,89	6,93		

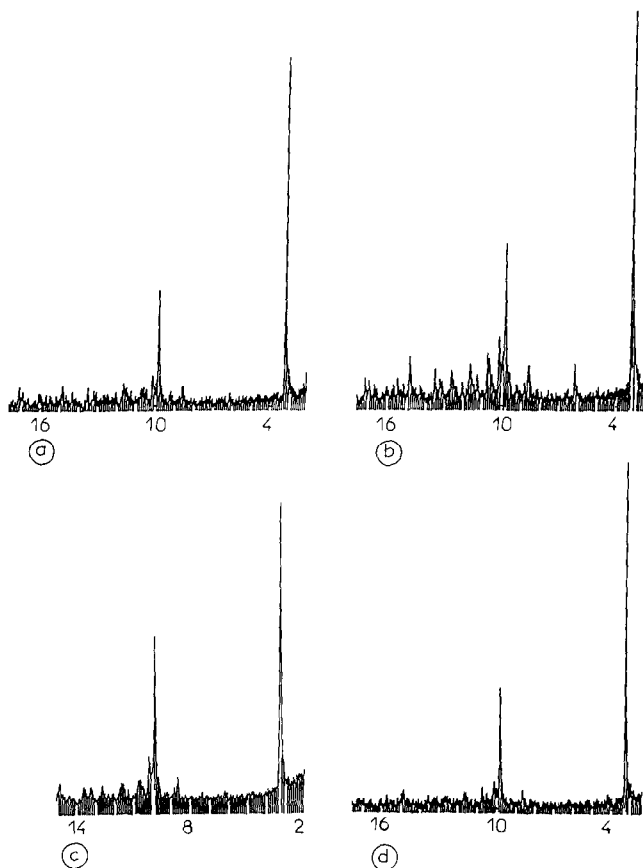


Fig. 2. Spectres de diffraction de rayons X des 4 formes polymorphes: (a) forme II; (b) forme IV; (c) forme VII; (d) forme IX.

En conclusion la thermogravimétrie renseigne sur la température de décomposition de l'oxazépam en chloro-6-phényl-4 quinazoline carboxaldéhyde-2 [2] en relation avec la conformation de l'oxazépam.

Toutefois la courbe ACD identifie chaque forme cristalline par la température "onset" extrapolée de l'endotherme, fusion décomposition permettant ainsi le classement des formes polymorphes, les formes I, III, V, VI et VIII ayant été décrites précédemment [2].

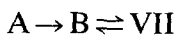
Formes polymorphes présentant des transformations solide \rightleftharpoons solide

Ces formes ont été obtenues à partir de mélanges de solvants à 0 et 50°C.

Nous avons ainsi identifié des formes cristallines qui après transformation fondent et se décomposent à des températures correspondant à celle de la forme VII.

En utilisant le mélange à parties égales trichloréthylène-propanol à 50°C ou tétrachlorure de carbone-éthanol à 0°C les cristaux obtenus par

recristallisation constituent la forme A se transformant à 65°C en la forme B elle même transformée à 140°C en la forme VII transformation réversible; par contre le premier pic exothermique correspond à une transformation irréversible (monotropisme) d'après Burger et Ramberger [4] (Fig. 3(a)).



Les formes polymorphes B et VII sont énantiotropes [4].

Avec le mélange trichloréthylène-méthanol à parties égales à 50°C la courbe ACD (Fig. 3(b)) de l'échantillon ainsi obtenue révèle une transformation solide \rightleftharpoons solide (forme B) à 140°C, la fusion décomposition intervenant à $195,1 \pm 0,6^\circ\text{C}$ (forme VII).

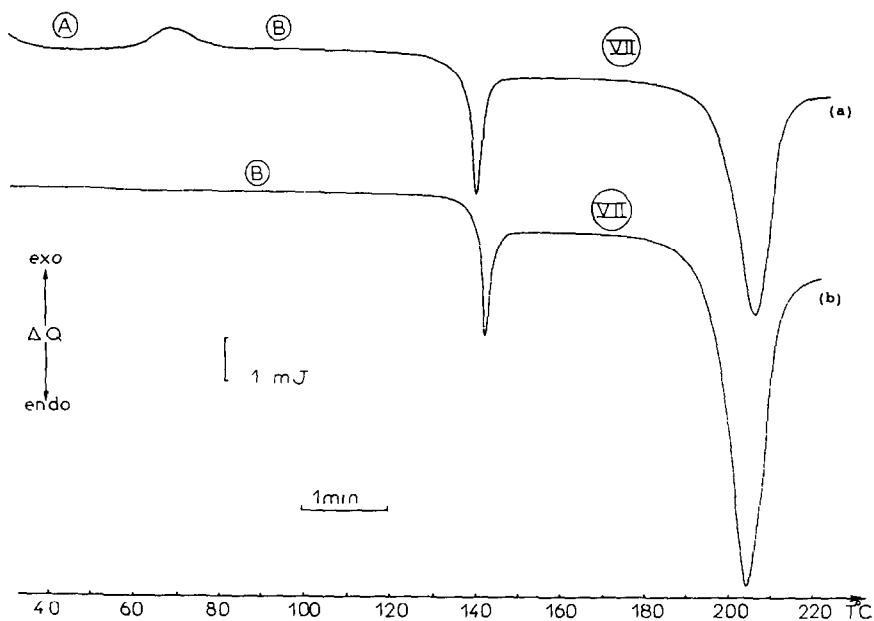
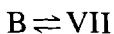


Fig. 3. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle (ACD) des formes présentant des transformations solide \rightleftharpoons solide: (a) $A \rightleftharpoons B \rightleftharpoons VII$; (b) $B \rightleftharpoons VII$.

La réversibilité de la transformation a été vérifiée; après chauffage à 145°C et refroidissement la transformation est décelée par analyse calorimétrique différentielle au cours d'un deuxième chauffage. Cette forme désignée par la lettre B se transforme en la forme VII.



L'examen thermomicroscopique de ces différents cristaux a permis d'observer les transformations solide \rightleftharpoons solide se traduisant par des modifications de la luminosité et de la couleur. Ces échantillons subissant des transformations décelées par ACD lors du broyage et a fortiori de la

compression, les méthodes spectroscopiques nécessitant des contraintes physiques ne peuvent être utilisées valablement.

Forme pseudopolymorphe

Après recristallisation à température ambiante (20°C), dans le dioxane 1-4, nous avons obtenu un solvate.

La courbe ACD (vitesse 20 K min⁻¹) présente trois accidents endothermiques, une transformation vers $72,5 \pm 0,6^\circ\text{C}$ (Fig. 4(a)) confirmée par l'examen TM de l'échantillon entre lame et lamelle par un changement de couleurs.

Lors du premier traitement thermique, l'échantillon porté à 90°C est refroidi et soumis à un deuxième traitement thermique; la courbe ACD (Fig. 4(b)) décèle deux accidents endothermiques, la désolvatation débutant à 120°C et la fusion décomposition à $211,0 \pm 0,7^\circ\text{C}$. Après

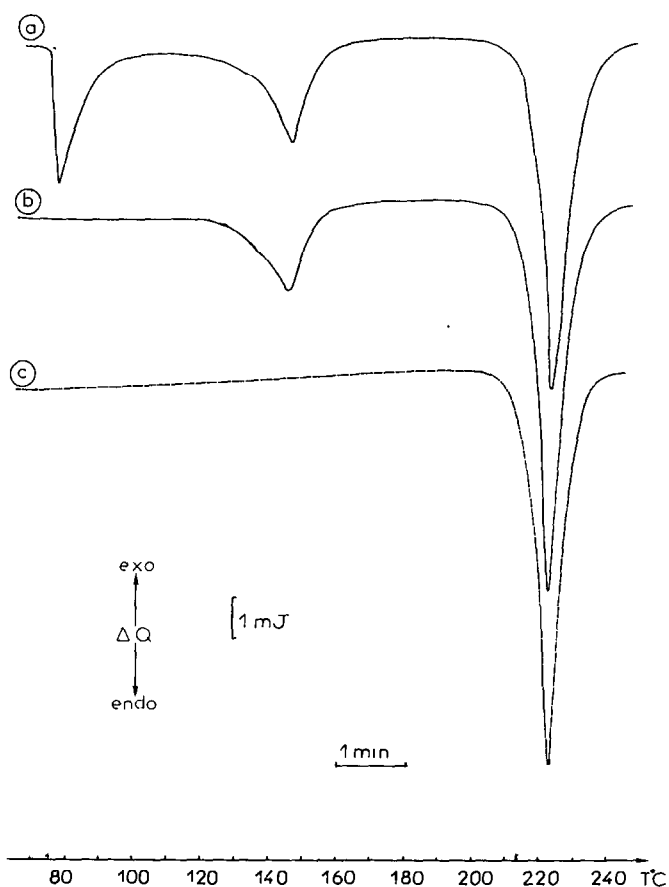


Fig. 4. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle (ACD): (a) solvate; (b) 2ème traitement thermique après chauffage à 90°C; (c) 3ème traitement thermique après chauffage à 160°C.

chauffage à 160°C la courbe ACD (Fig. 4(c)) ne met en évidence qu'un seul accident endothermique la fusion décomposition à la même température que précédemment.

L'examen thermomicroscopique de l'échantillon entre lame et lamelle en présence d'huile de silicone permet d'observer le départ de solvant visualisé par la formation de bulles au cours du chauffage à partir de 100°C.

La courbe TG indique une première perte de poids de 10% correspondant à la désolvatation débutant à 90°C.

Le solvate répond donc à la composition stoechiométrique 3-1. Une deuxième perte de poids de 5,62% intervient à 214°C correspondant à l'élimination de la molécule d'eau [2].

Ces résultats ont été vérifiés par RMN ^1H en solution dans le DMSO- d_6 avant (Fig. 5(a)) et après désolvatation (Fig. 5(b)). Cette étude permet de confirmer la composition molaire et d'identifier le produit comparativement au spectre de l'échantillon commercial.

Nous avons caractérisé les différentes phases décelées au cours du chauffage par ACD (Fig. 4(a-c)) et par diffraction de rayons X.

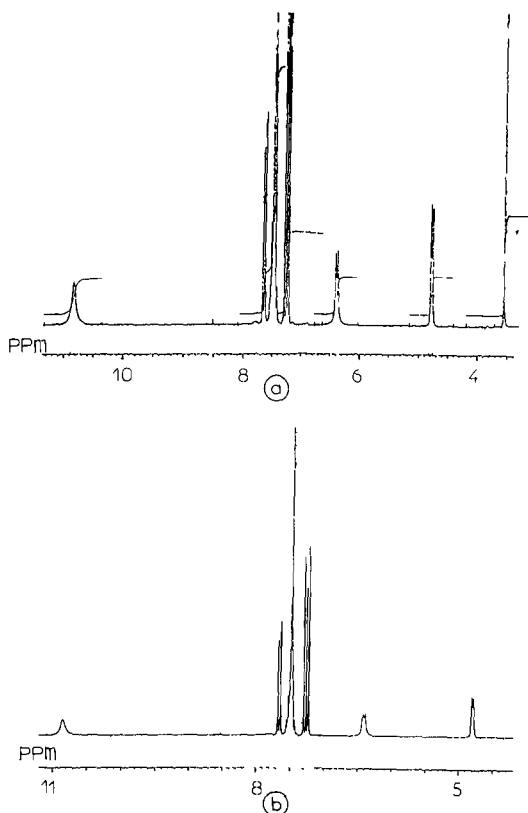


Fig. 5. Spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) en solution dans le DMSO- d_6 : (a) avant désolvatation; (b) après désolvatation à 160°C.

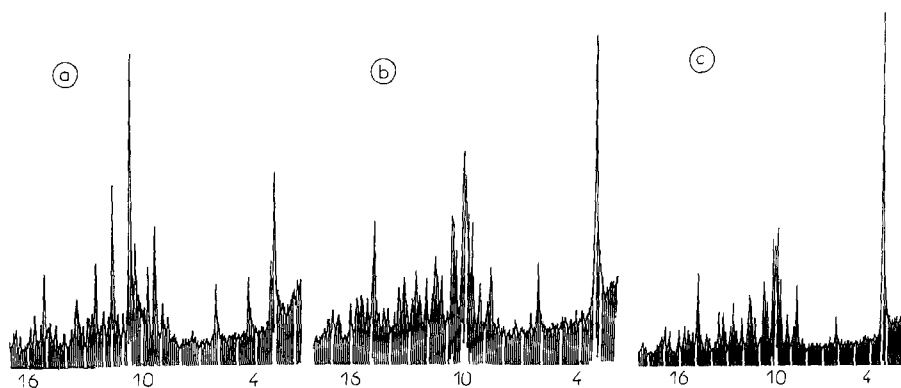


Fig. 6. Spectres de diffraction de rayons X: (a) solvate; (b) 2ème traitement thermique après chauffage à 90°C; (c) 3ème traitement thermique après désolvatation à 160°C.

TABLEAU 3

Valeurs et intensités relatives des angles de diffraction de rayons X

Solvate		2ème Traitement ^a		3ème Traitement ^b	
θ (deg)	Int. rel. (%)	θ (deg)	Int. rel. (%)	θ (deg)	Int. rel. (%)
3,09	53,97	3,27	100	3,29	100
3,24	23,51	6,21	21,67	6,23	9,85
4,46	15,56	8,67	21,67	8,69	20,89
6,19	14,90	9,25	13,87	9,29	11,97
8,91	10,26	9,68	33,52	9,73	20,65
9,33	32,12	9,89	34,97	9,89	38,02
9,67	20,19	10,03	49,13	10,03	33,33
10,37	28,14	10,10	59,24	10,19	40,37
10,64	100	10,17	59,24	10,55	13,61
11,59	53,31	10,53	21,38	10,79	20,89
12,44	25,16	10,69	35,84	11,33	10,56
13,46	10,92	10,76	38,15	11,66	17,84
15,13	19,20	11,31	14,45	12,14	9,85
		11,64	21,95	12,69	12,20
		12,10	16,76	13,30	11,03
		12,11	16,76	13,31	11,03
		12,67	17,05	13,58	14,78
		13,31	15,60	14,89	25,35
		13,56	16,18	14,56	25,35
		14,90	35,26		

^a Après chauffage à 90°C. ^b Après chauffage à 160°C.

Les spectres du solvate à la température ambiante (Fig. 6(a)), porté à 90°C (Fig. 6(b)) et après désolvatation à 160°C (Fig. 6(c)) mettent en évidence des modifications dans les valeurs et les intensités des angles de diffraction (Tableau 3).

Nous avons mis en évidence une forme α stable à température ambiante et une forme β au dessus de 73°C.

Nous avons cherché à connaître la stabilité thermodynamique [5–7] de ces formes en déterminant l'énergie d'activation par la méthode de Kissinger [8] appliquée à des transformations solide \rightleftharpoons solide par Shami et al. [9] utilisant l'équation

$$\frac{d(\ln v/T_m^2)}{d(1/T_m)} = -E/R$$

R constante des gaz parfaits, v étant la vitesse de chauffage, T_m la température maximum de la transition. Le graphe $d(\ln v/T_m^2)$ en fonction de $1/T_m$ est une droite dont la pente est égale à $-E/R$.

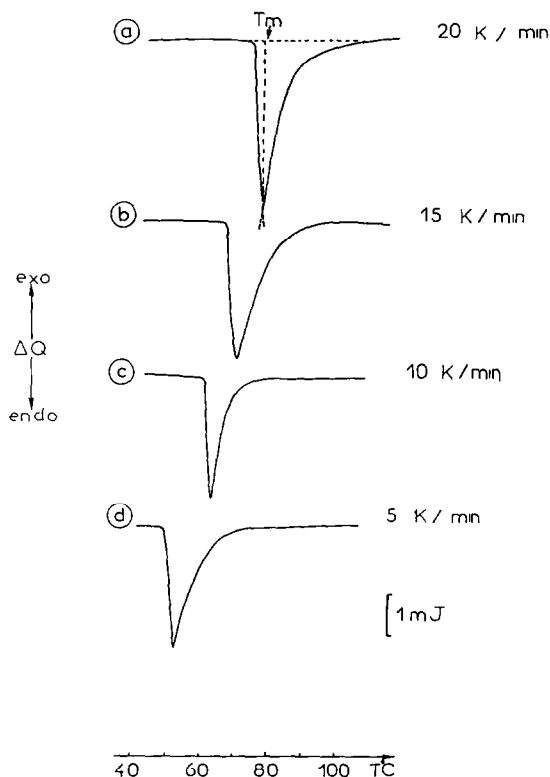


Fig. 7. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du solvate (pris d'essai 4 mg) de la transformation solide \rightleftharpoons solide: (a) 20 K min⁻¹; (b) 15 K min⁻¹; (c) 10 K min⁻¹; (d) 5 K min⁻¹.

TABLEAU 4

Valeurs de la température maximum (T_m) de transformation solide \rightleftharpoons solide du solvate en fonction de la vitesse de chauffage; prise d'essai 4 mg

	Vitesse ($^{\circ}\text{C min}^{-1}$)			
	20	15	10	5
T_m ($^{\circ}\text{C}$)	73,0	69,0	62,5	52,5
$1/T_m \times 10^{-3}$ (K^{-1})	2,890	2,924	2,980	3,072
$\log v/T_m^2$	-8,700	-8,950	-9,330	-9,960

La température maximum de l'endotherme de transition est mesurée à diverses vitesses de chauffage avec une prise d'essai de 4 mg (Fig. 7(a-d)).

Les résultats figurent dans le Tableau 4; l'équation de la droite (Fig. 8) obtenue par régression linéaire $y = 11,219 - 6,895x$ (y étant $\log v/T_m^2$, x représentant $1/T_m \times 10^3$) le coefficient de corrélation étant 0,999 ($R^2 = 0,9999$).

L'énergie d'activation ainsi déterminée a pour valeur $57,6 \text{ kJ mol}^{-1}$; le passage de la forme α à la forme β nécessite l'apport d'énergie symbolisée par E et représentée schématiquement (Fig. 9).

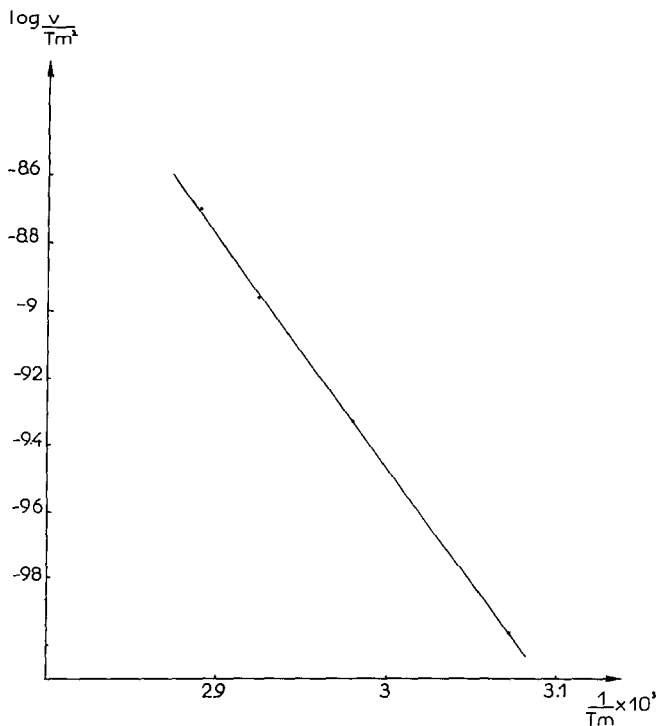


Fig. 8. Représentation de $\log v/T_m^2$ en fonction de $1/T_m$.

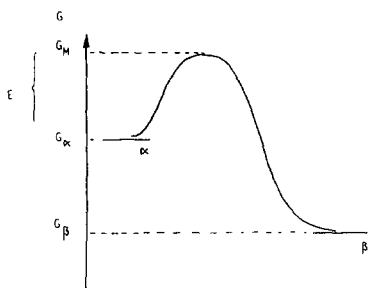


Fig. 9. Schéma représentant l'énergie d'activation de la transformation solide \rightleftharpoons solide du solvate ($\alpha \rightleftharpoons \beta$).

Compte tenu de la valeur de l'énergie d'activation la transformation de α en β est possible ($G_\alpha > G_\beta$, G étant l'énergie libre). La forme α est donc instable thermodynamiquement.

Les valeurs de la constante de vitesse peuvent être déterminées à partir de la relation d'Arrhenius en supposant le facteur de fréquence A égal à 1:

$$K = A e^{E/RT}$$

avec $A = 1$.

La constante de vitesse K a pour valeur indépendamment de la température 0,980, cette faible valeur traduit une réaction lente, donc la forme α est cinétiquement stable.

En conséquence la forme α est métastable, ce qui est à l'origine du polymorphisme de ce solvate.

CONCLUSION

L'oxazépam présente des formes polymorphes caractérisées par les méthodes d'analyse thermique et par diffraction de rayons X.

Une étude de solubilité en cours peut permettre de déterminer les stabilités relatives des formes polymorphes.

Une forme solvatée a été obtenue avec le dioxane; la thermogravimétrie et la résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) en solution nous ont permis d'en déterminer la stoechiométrie (3-1).

De plus ce solvate présente une transformation solide \rightleftharpoons solide ($\alpha \rightleftharpoons \beta$) à 72,5°C; chacune des phases a été décelée par analyse calorimétrique différentielle et identifiée par diffraction de rayons X. La détermination de l'énergie d'activation et de la constante de vitesse de transformation permet de conclure au caractère métastable de la forme α .

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. Masse, A. Chauvet, G de Maury et A. Terol, Thermochim. Acta, 96 (1985) 189.
- 2 J. Masse, O. Hourri, P. Bernier et M. Ribet, Thermochim. Acta, 216 (1993) 191.
- 3 J. Rambaud, L. Maury, B. Pauvert, M. Audran, C. Berge et Y. Lasserre, Pharm. Acta Helv., 62 (1987) 53.

- 4 A. Burger et R. Ramberger, *Mickrochim. Acta*, 3/4 (1979) 259, 312.
- 5 J. Barbe, *Introduction au polymorphisme*, Edition de Santé, Paris, 1984.
- 6 T. Umeda, *Chem. Pharm. Bull.*, 33 (1985) 3422.
- 7 I. Himuro, Y. Tsudp, K. Sekiguchi, I. Horikoski et M. Kanti, *Chem. Pharm. Bull.*, 19 (1971) 103.
- 8 H.E. Kissinger, *Anal. Chem.*, 29 (1957) 1702.
- 9 E.G. Shami, P.D. Bernardo, E.S. Rattie et J.L. Ravin, *J. Pharm. Sci.*, 61 (1972) 1318.
- 10 R.A. Baxter, *Thermal Analysis*, Vol 1, Academic Press, New York, 1969, p. 65.