

## ETUDE THERMOANALYTIQUE DE QUELQUES STEROIDES. III. ESTROGENES

G. DE MAURY, A. CHAUVET et J. MASSE

*Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Faculté de Pharmacie, 34060 Montpellier (France)*

(Reçu le 14 novembre 1984)

### ABSTRACT

The thermoanalytical study of estradiol benzoate (a) and phenylpropionate (b), and mestranol (c) has enabled the existence of polymorphs to be shown.

The thermal stability and decomposition kinetics of commercial forms of estradiol benzoate (I) and phenylpropionate (I), and mestranol (I) have been determined; their temperatures and intervals of fusion are given.

Knowing the thermal behaviour of these drugs, their degree of purity:  $99.68 \pm 0.07\%$  (a),  $99.39 \pm 0.13\%$  (b), (c), their enthalpy of fusion:  $41.75 \pm 1.12$  (a),  $33.03 \pm 2.08$  (b),  $34.55 \pm 1.80$  (c)  $\text{kJ mol}^{-1}$ , and entropy have been evaluated by differential scanning calorimetry.

### RESUME

L'étude thermoanalytique du benzoate (a) du phénylpropionate (b) d'estradiol et du mestranol (c) a permis de montrer l'existence de formes polymorphes.

La stabilité thermique, la cinétique de décomposition de la forme commerciale du benzoate (I), du phénylpropionate d'estradiol (I), et du mestranol (I) ont été déterminées; leurs températures et intervalles de fusion ont été précisés.

Connaissant le comportement thermique de ces principes actifs, leur taux de pureté  $99,68 \pm 0,07\%$  (a);  $99,39 \pm 0,13\%$  (b), (c), leur enthalpie de fusion  $41,75 \pm 1,12$  (a),  $33,03 \pm 2,08$  (b),  $34,55 \pm 1,80$  (c)  $\text{kJ mol}^{-1}$ , et entropie de fusion ont été évalués par analyse calorimétrique différentielle.

### INTRODUCTION

Nous avons montré antérieurement l'intérêt d'utiliser les techniques thermoanalytiques pour la détermination de la stabilité thermique et du taux de pureté des substances médicamenteuses [1–6].

Récemment, nous avons appliqué ces techniques à quelques stéroïdes, testostérone et esters correspondants [7] et dérivés de la cortisone [8]. Présentement, nous rapportons les résultats relatifs aux estrogènes, esters de

l'estradiol (benzoate, phénylpropionate), et au mestranol. Les estrogènes constituent en effet une classe thérapeutique importante.

La connaissance de leur comportement thermique est indispensable avant d'entreprendre l'étude d'associations d'estrogènes rencontrées dans diverses spécialités pharmaceutiques. Le polymorphisme de ces composés a été signalé précédemment [9,14,15], nous en avons précisé les conditions d'obtention.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### *Appareils*

Nous avons utilisé:

(1) l'analyseur thermique différentiel DuPont avec les modules pour analyse calorimétrique différentielle dont le principe a été décrit par Baxter [10] et pour analyse thermogravimétrique (module 915);

(2) l'appareil Mettler à détermination automatique de la température de fusion [11,13] composé du four FP 51, du programmeur FP 5 et de l'enregistreur GA 11;

(3) le microscope polarisant SM Pol Leitz, la platine chauffante FP 52 et le programmeur FP 5 pour l'étude thermomicroscopique.

### *Conditions opératoires*

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 ( $10, 3$  et  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ) ou de chauffage lors d'un deuxième traitement thermique.

Les courbes thermogravimétriques (TG) sont obtenues avec des prises d'essai de 6–7 mg, une vitesse de chauffage de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , un pouce sur l'axe des ordonnées représentant une perte de poids de 0,5 ou 1 mg; en ce qui concerne les courbes dérivées (TGD) un pouce sur l'axe des ordonnées correspond à une vitesse de perte de poids de 0,5 ou 1  $\text{mg min}^{-1}$  pouce<sup>-1</sup>. Toutes les manipulations sont effectuées sous courant d'azote.

En analyse calorimétrique différentielle (ACD), les prises d'essai de 1–3 mg sont soumises à des vitesses de chauffage de  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , la sensibilité étant de 2 mJ pouce<sup>-1</sup> pour l'étude du comportement thermique.

Pour déterminer le taux de pureté les conditions retenues sont les suivantes: prises d'essai 2–5 mg, vitesse de chauffage  $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , base de temps 0,2 min pouce<sup>-1</sup>, sensibilité 0,5 2 mJ pouce<sup>-1</sup>. Les expériences sont réalisées en capsules ordinaires serties.

Les enthalpies de fusion sont évaluées en se référant à l'indium et par pesée des courbes.

La température et la cinétique de fusion sont déterminées à l'aide de l'appareil Mettler en utilisant des tubes capillaires. Le tassement de la substance préalablement triturée au mortier d'agate se fait par trois chutes du tube à l'intérieur d'un cylindre 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 des vitesses de chauffage programmées de 1, 2 et  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , le chauffage débutant à des températures inférieures de  $5^{\circ}$  ( $T_d = T_f - 5$ ) ou  $10^{\circ}$  ( $T_d = T_f - 10$ ) à celle du principe actif.

Le domaine de fusion est évalué à partir des courbes de fusion. L'écart-type sur la moyenne est déterminé à partir de cinq déterminations, le seuil de probabilité étant choisi égal à 0,05.

### *Réactifs*

Le benzoate d'estradiol,  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_3$ , estratriène 1,3,5 [10] ol 17 $\beta$  benzoate 3, de poids moléculaire 376,50, se présente sous forme d'une poudre microcristalline blanche, inodore pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acétone, le dioxane, assez soluble dans l'éther et les huiles végétales.

Le phénylpropionate d'estradiol,  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_3$ , estratriène 1,3,5 [10] ol 17 $\beta$  phénylpropionate 3, de poids moléculaire 405,46, poudre blanche, est soluble dans l'alcool, l'éther et l'eau.

Le mestranol,  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2$ , 3 méthoxy 19 nor 17 $\alpha$  pregna 1,3,5 [10] triène 20 yn 17 ol, de poids moléculaire 310,44, se présente également sous forme d'une poudre blanche, soluble dans le méthanol et l'acétone.

### *Identification*

#### *Examen thermogravimétrique*

Les résultats obtenus par analyse thermogravimétrique (Fig. 1) sont rapportés dans le Tableau 1.

Ces substances se décomposent en deux stades; notons la similitude de comportement des esters de l'estradiol. La température de début de perte de poids de chacun des esters de l'estradiol est largement supérieure à celle de la fusion; il en est de même pour le mestranol. En conséquence l'étude thermique avec cycles chauffage et refroidissement peut être effectuée sans risque de décomposition.

#### *Analyse calorimétrique différentielle*

L'examen des courbes d'analyse calorimétrique différentielle obtenues avec le benzoate d'estradiol (Fig. 2) met en évidence un seul accident endothermique au cours du chauffage, la fusion à  $193^{\circ}\text{C}$  (forme I). Après refroidissement rapide à la température ambiante un accident exothermique apparaît, au cours du chauffage, à  $93^{\circ}\text{C}$  (recristallisation) la fusion intervenant à  $173^{\circ}\text{C}$  (forme III).

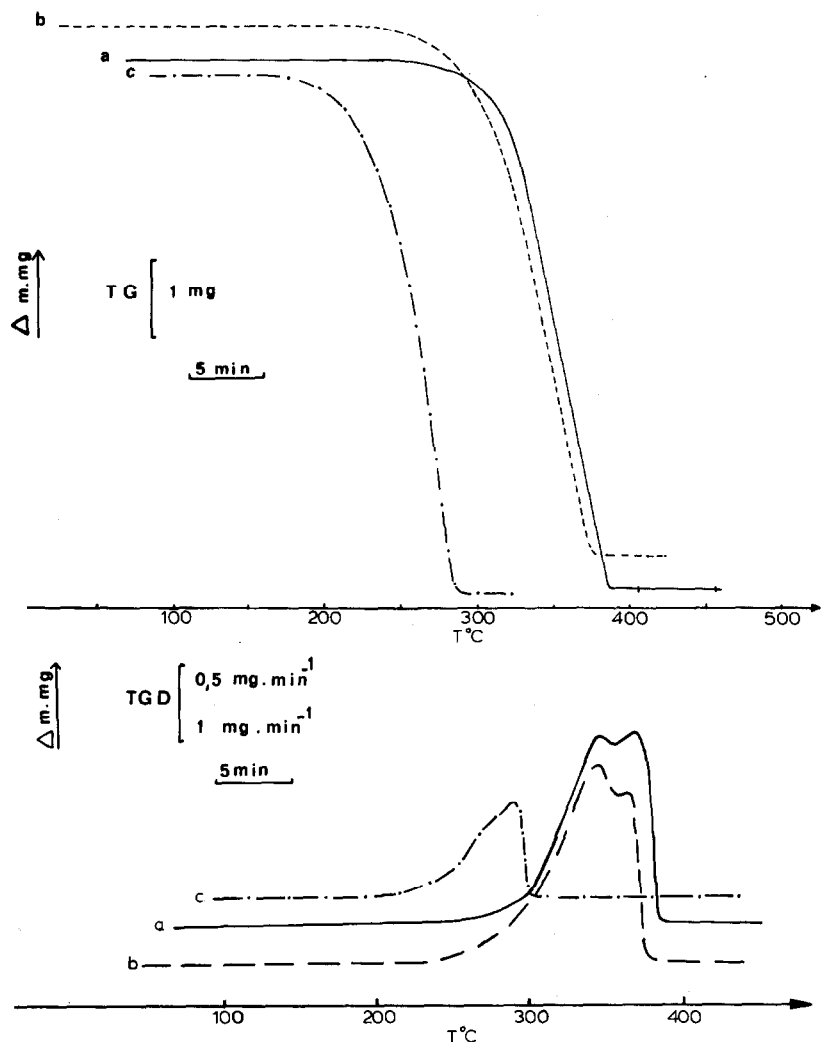


Fig. 1. Courbes thermogravimétriques (TG) et dérivées (TGD). (a) Benzoate d'estradiol (—) prise d'essai 6,9 mg; perte de poids 1 mg pouce<sup>-1</sup>; vitesse de perte de poids 0,5 mg min<sup>-1</sup> pouce<sup>-1</sup> (TGD). (b) phénylpropionate d'estradiol (---); prise d'essai 7,4 mg; perte de poids 1 mg pouce<sup>-1</sup>; vitesse de perte de poids 0,5 mg min<sup>-1</sup> pouce<sup>-1</sup> (TGD). (c) mestranol (-.-); prise d'essai 7,2 mg, perte de poids 1 mg pouce<sup>-1</sup>; vitesse de perte de poids 1 mg min<sup>-1</sup> pouce<sup>-1</sup>.

Après refroidissement lent suivi d'un deuxième traitement thermique un accident exothermique se produit à 177°C (recristallisation) suivi d'un accident endothermique (fusion) à 193°C (forme I).

En ce qui concerne le phénylpropionate d'estradiol (Fig. 3) un seul accident endothermique apparaît à 128°C (fusion). Dans les conditions précédemment retenues pour la recristallisation ce composé reste à l'état vitreux.

Dans le cas du mestranol le produit initial présente une courbe d'analyse

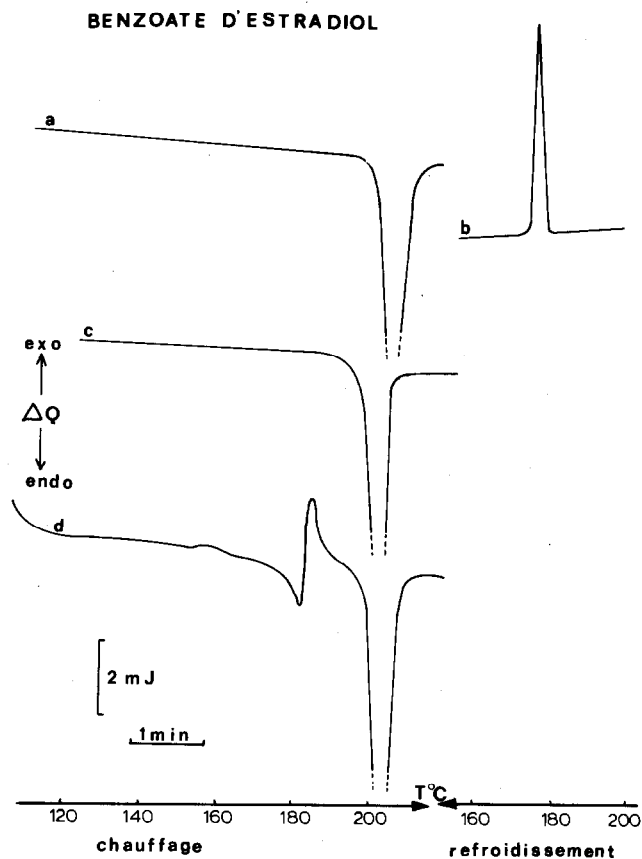


Fig. 2. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du benzoate d'estradiol; conditions expérimentales, prise d'essai 1,68 mg vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; (a) premier traitement thermique, (b) recristallisation au cours d'un refroidissement lent; (c) deuxième traitement thermique après refroidissement lent; (d) troisième traitement thermique après refroidissement rapide.

TABLEAU 1

Résultats de l'étude thermogravimétrique

Composés	Prise d'essai en mg	Stades	Température de décomposition ( $^{\circ}\text{C}$ )		Vitesse de décomposition ( $\text{mg min}^{-1}$ )
			Début	Fin	
Benzoate d'estradiol	6,9	1	240	355	1,20
		2	355	385	1,30
Phénylpropionate d'estradiol	7,4	1	220	340	1,30
		2	355	375	1,05
Mestranol	7,2	1	200	280	1,20
		2	280	310	1,40

## PHENYL PROPIONATE D'ESTRADIOL

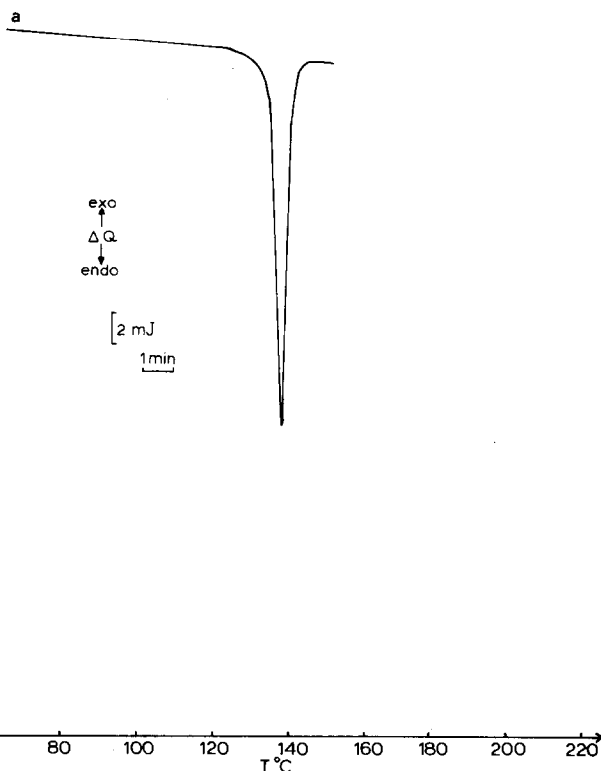


Fig. 3. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle du phénylpropionate d'estradiol. Conditions expérimentales: prise d'essai 1,60 mg; vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; premier traitement thermique.

calorimétrique différentielle avec un seul accident endothermique à  $153^{\circ}\text{C}$  (fusion) (Fig. 4).

Après refroidissement rapide, deux accidents exothermiques apparaissent au cours du chauffage: l'un intense à  $77^{\circ}\text{C}$  (recristallisation) et l'autre à  $132^{\circ}\text{C}$  (transformation) la fusion intervenant à  $153^{\circ}\text{C}$  (Fig. 4). Au cours du refroidissement lent un accident exothermique se produit à  $140^{\circ}\text{C}$  (recristallisation), par chauffage la fusion se produit à  $153^{\circ}\text{C}$ .

#### *Examen thermomicroscopique*

Ces principes actifs ne présentent pas de transformation solide-solide au cours du premier traitement thermique.

Le benzoate d'estradiol fondu ( $T_f = 195,0^{\circ}\text{C}$ ) soumis à un refroidissement rapide recristallise à  $70^{\circ}\text{C}$  sous une forme granuleuse; chauffé à la vitesse de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  une transformation se produit à  $85^{\circ}\text{C}$  en une mosaïque de petits prismes et à la température de  $120^{\circ}\text{C}$  apparaissent des sphérulites fondant à  $177^{\circ}\text{C}$ . Le fondu recristallise à la température ambiante en

## MESTRANOL

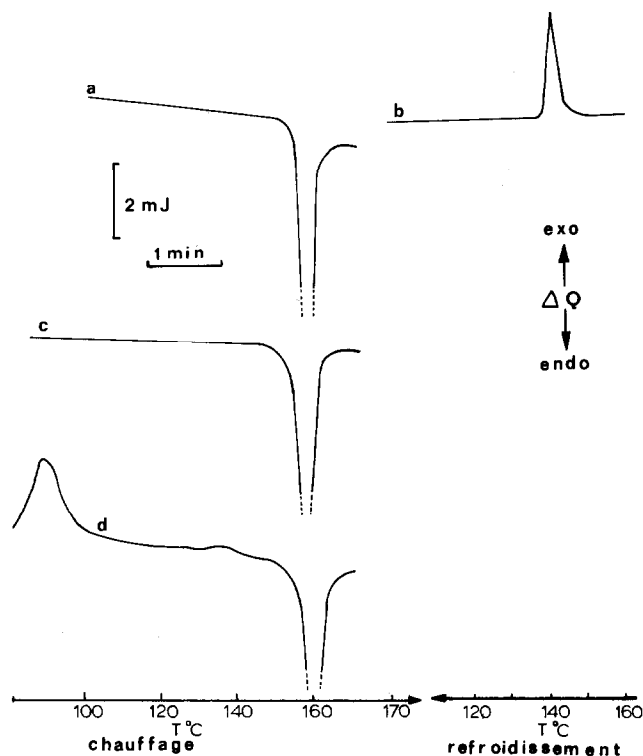


Fig. 4. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du mestranol. Conditions expérimentales: prise d'essai 1,25 mg, vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , (a) premier traitement thermique; (b) recristallisation au cours du refroidissement lent; (c) deuxième traitement thermique après refroidissement lent; (d) troisième traitement thermique après refroidissement rapide.

prismes et en formes arborescentes grandissant dans le fondu, la fusion intervient à  $195^{\circ}\text{C}$ .

Le fondu refroidi lentement à la vitesse de  $3^{\circ}\text{C min}^{-1}$  recristallise en prismes à la température de  $169^{\circ}\text{C}$  ( $T_f = 197,5^{\circ}\text{C}$ ).

Le fondu refroidi à  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  recristallise à  $137^{\circ}\text{C}$  en formant un "mouchetis" (forme III,  $T_f = 176^{\circ}\text{C}$ ) et des sphérulites (forme IV), se transformant par chauffage en la forme II ( $T_f = 177,5^{\circ}\text{C}$ ).

Des prismes apparaissent dans le fondu ( $T_f = 195^{\circ}\text{C}$ ).

De plus ces mêmes formes polymorphes sont observées en refroidissant la substance préalablement fondue à  $170^{\circ}\text{C}$ .

Le phénylpropionate d'estradiol placé entre lame et lamelle, chauffé à  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  fond à  $130^{\circ}\text{C}$  au cours du premier traitement thermique. Le fondu soumis à un refroidissement rapide ne recristallise pas. Abandonné plusieurs jours au réfrigérateur apparaissent de petits cristaux les uns étant

épars et les autres regroupés (non mis en évidence en analyse calorimétrique différentielle). La lame portée à 40°C est chauffée à 10°C min<sup>-1</sup>; de petits prismes se forment au bord de la lame à 84,2°C (forme II) ( $T_f = 117^\circ\text{C}$ ), grandissant dans le vitreux. Par ailleurs de rares cristaux ne fondent qu'à 119°C.

Nos résultats confirment l'existence d'une forme polymorphe signalée antérieurement [9] ( $T_f = 117^\circ\text{C}$ ) les conditions d'obtention en ont été précisées.

Au cours du premier traitement thermique, le mestranol fond à 150,6°C. Après refroidissement rapide, la lame portée à la température de 50°C est chauffée à la vitesse de 10°C min<sup>-1</sup>; des sphérulites apparaissent à 72°C, à 127,5°C un fin mouchetis d'aiguilles se superpose aux sphérulites ( $T_f = 150,8^\circ\text{C}$ ).

Dans ces conditions de recristallisation, les sphérulites (forme IV) se transforment en aiguilles (forme I) et fondent à 150°C.

Au cours du refroidissement lent à 3°C min<sup>-1</sup>, apparaissent à 137°C des grands prismes (forme II), puis à 124°C des formes arborescentes (forme III) instables. Lors du chauffage, la fusion des prismes intervient à 144°C. L'examen thermomicroscopique nous a permis de mettre en évidence au moins quatre formes polymorphes.

Le benzoate, le phénylpropionate d'estradiol et le mestranol présentent plusieurs formes polymorphes; ces principes actifs peuvent être identifiés par leur température de fusion eutectique avec des substances de référence (Tableau 2).

### *Mesure de la transparence*

#### *Température et cinétique de fusion par mesure de la transparence*

Les résultats moyens correspondant aux valeurs déterminées par affichage direct (A) et à partir des courbes de fusion (B) (Fig. 5) de cinq mesures, sont

TABLEAU 2

Températures de fusion des eutectiques du benzoate et du phénylpropionate d'estradiol ainsi que du mestranol avec le salophène, le dicyandiamide, l'acétanilide, la phénacétine, et le benzanilide

Eutectiques		Résultats	Travaux antérieurs
Benzoate d'estradiol	Salophène	165,5	165
	Dicyandiamide	199,9	185
Phénylpropionate d'estradiol	Acétanilide	90,3	89
	Phénacétine	102,6	101
Mestranol	Phénacétine	119,1	118
	Benzanilide	132,5	132



TABLEAU 3  
Températures de fusion (°C)

Composés	Vitesse de chauffage (°C min <sup>-1</sup> )	$T_0 = T_f - 5$		Vitesse de chauffage (°C min <sup>-1</sup> )	$T_0 = T_f - 10$	
		A	B		A	B
Benzoate d'estradiol	1	190,14 ± 0,83	190,36 ± 0,40	1	191,74 ± 0,66	191,10 ± 0,45
	2			2		
	10			10		
Phénylpropionate d'estradiol	1	126,64 ± 0,14	126,64 ± 0,73	1	126,62 ± 0,10	127,04 ± 0,58
	2			2		
	10			10		
Mestranol	1	150,88 ± 0,20	150,90 ± 0,46	1	150,70 ± 0,41	150,60 ± 0,18
	2			2		
	10			10		

A: Lues par affichage automatique.

B: Déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion.

indiqués dans le Tableau 3; l'intervalle de confiance a été calculé avec un seuil de probabilité choisi à 0.05 près.

La température de fusion du phénylpropionate d'estradiol et du mestranol n'est pas modifiée par la température de départ; elle l'est faiblement dans le cas du benzoate d'estradiol ( $T_d = T_f - 5$  ou  $T_d = T_f - 10$ ) en utilisant une même vitesse de chauffage. Les intervalles de fusion faibles pour le phénylpropionate d'estradiol sont plus larges pour le mestranol et plus particulièrement pour le benzoate d'estradiol (Tableau 4).

Le phénylpropionate d'estradiol peut être classé dans le groupe I de Vergnon et Drevon [11,12]; le mestranol dans le groupe II. Le benzoate d'estradiol ne pouvant être inclus dans les groupes I et III appartiendrait au groupe II en dépit de l'influence de la température de départ sur la température de fusion.

### Détermination de la pureté

Les conditions opératoires de détermination du taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle sont choisies en fonction de l'étendue du domaine de fusion, de la stabilité thermique et de l'existence du polymorphisme après recristallisation des principes actifs envisagés.

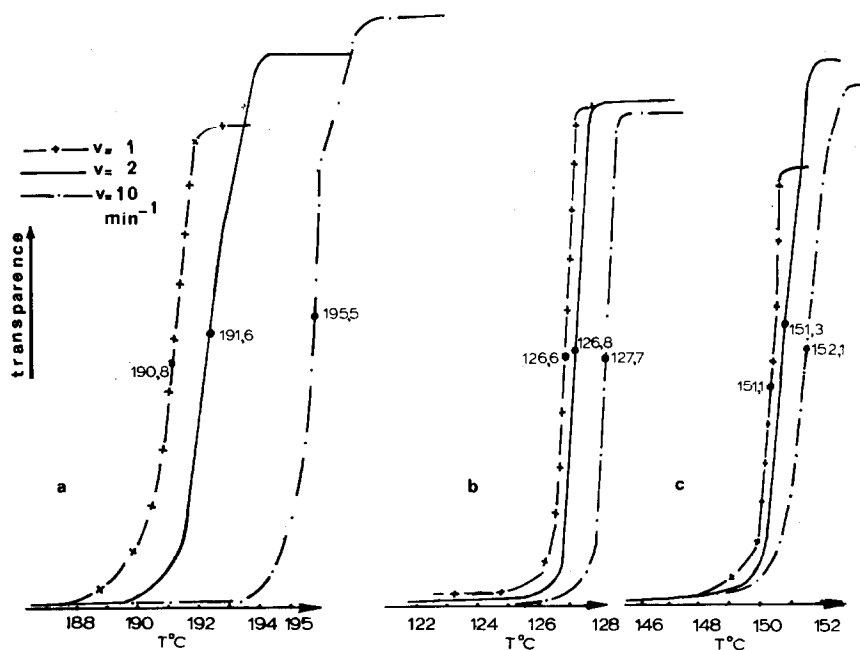


Fig. 5. Cinétique de fusion du benzoate et du phénylpropionate d'estradiol et du mestranol en fonction de la transparence. Conditions expérimentales: vitesse de chauffage  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (-+-),  $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (—),  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (- - -). Température de départ ( $T_d = T_f - 10$ ) (a) benzoate d'estradiol; (b) phénylpropionate d'estradiol; (c) mestranol.

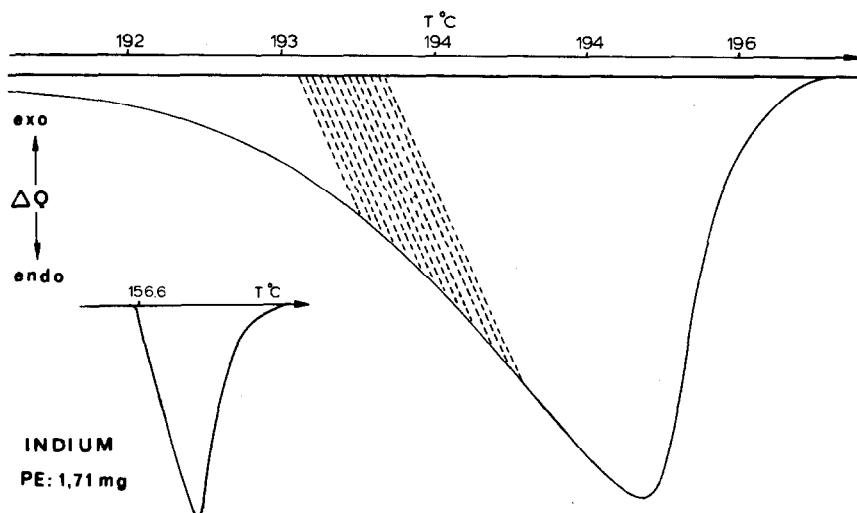


Fig. 6. Courbe de fusion du benzoate d'estradiol par analyse calorimétrique différentielle. Conditions expérimentales: prise d'essai 2,80 mg; vitesse de chauffage  $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; base de temps  $0,1 \text{ min pouce}^{-1}$ .

La vitesse de  $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$  a été retenue en utilisant les courbes obtenues lors du premier traitement thermique. Le pic endothermique résultant de la fusion du benzoate d'estradiol est présenté (Fig. 6). Les différentes fractions de substance fondue  $F$  et les températures de fusion ont été également mesurées (Fig. 6).

La droite représentant l'inverse de la fraction de fondu  $1/F$  en fonction de la température après linéarisation, définit, par son intersection avec l'axe des températures, la valeur  $T_f^0$  (Fig. 7). Nous rapportons les résultats d'une manipulation effectuée sur une prise d'essai de 2,80 mg (Tableau 5). La pente de la droite étant de 0,162 la température de fusion de l'échantillon

TABLEAU 4

Intervalles de fusion ( $^{\circ}\text{C}$ )

Composés	Vitesse de chauffage ( $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ )	$T_0 = T_f - 5$	$T_0 = T_f - 10$
Benzoate d'estradiol	1	$7,04 \pm 0,14$	$6,70 \pm 0,44$
	2		$5,72 \pm 0,48$
	10		$8,12 \pm 0,08$
Phénylpropionate d'estradiol	1	$3,40 \pm 1,12$	$3,88 \pm 0,22$
	2		$4,24 \pm 0,68$
	10		$4,80 \pm 1,61$
Mestranol	1	$4,32 \pm 1,41$	$5,24 \pm 1,08$
	2		$6,56 \pm 1,08$
	10		$7,88 \pm 0,62$

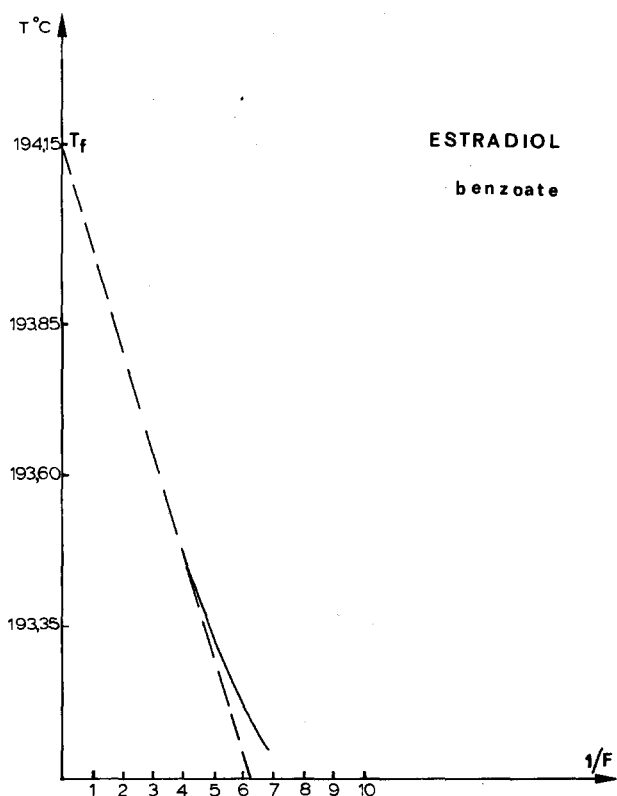


Fig. 7. Courbes présentant les températures de fusion ( $^{\circ}\text{C}$ ) du benzoate d'estradiol en fonction de l'inverse de la fraction de substance fondue.

pur  $196,15^{\circ}\text{C}$  (soit  $467,15\text{ K}$ ) (Fig. 7), l'enthalpie de fusion évaluée  $40,59\text{ kJ mol}^{-1}$ , la fraction molaire d'impureté est donnée par la relation

$$x_2 = \frac{0,162 \times 40590}{8,31 \times (467,15)^2} = 0,0036$$

TABLEAU 5

Températures de fusion en fonction de  $1/F$ , inverse de la fraction de substance fondue du benzoate d'estradiol

$1/F$	Température de fusion ( $^{\circ}\text{C}$ ) après correction	$1/F$ après linéarisation
2,70	193,70	2,62
3,29	193,60	3,29
3,81	193,50	3,81
4,18	193,45	4,18
4,47	193,40	4,22
4,84	193,35	4,55
5,36	193,30	4,99
5,75	193,25	5,31
6,23	193,20	5,72
6,76	193,15	6,15

TABLEAU 6

Taux de pureté de l'échantillon commercial du benzoate d'estradiol déterminé par analyse calorimétrique différentielle

$x_i, \%$	$ x_i - \bar{x}  \times 10^2$	$(x_i - \bar{x})^2 \times 10^4$
99,64	4	16
99,70	2	4
99,78	10	100
99,64	4	16
99,66	2	4
$\overline{498,42}$		$\overline{140}$

Résultats moyens: 99,68%

Ecart type sur la moyenne: 0,026

Intervalle de confiance:  $\pm 0,07$

Taux de pureté:  $99,68 \pm 0,07\%$

soit en pourcentage 0,36. Le taux de pureté en pour cent est donc 99,64.

Les déterminations effectuées sur cinq prises d'essai d'un même échantillon dans des conditions opératoires identiques ont donné les résultats consignés dans le Tableau 6. Le taux de pureté du benzoate d'estradiol est déterminé avec précision.

Les résultats obtenus en respectant le même protocole expérimental pour les trois composés étudiés sont rapportés dans le Tableau 7.

La fiabilité de la méthode de détermination de la pureté par analyse calorimétrique différentielle apparaît excellente dans le cas des principes actifs considérés.

#### *Enthalpie et entropie de fusion*

Les résultats moyens calculés à partir de cinq déterminations effectuées pour chacun des principes actifs sont donnés dans le Tableau 7.

TABLEAU 7

Valeurs du taux de pureté, de l'enthalpie et de l'entropie de fusion du benzoate, du phénylpropionate d'estradiol et du mestranol, résultat moyen et intervalle de confiance

	Taux de pureté (%)	Enthalpie de fusion (kJ mol <sup>-1</sup> )	Entropie de fusion (kJ mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )
Benzoate d'estradiol	$99,68 \pm 0,07$	$41,75 \pm 1,12$	$0,089 \pm 0,002$
Phénylpropionate d'estradiol	$99,39 \pm 0,13$	$33,03 \pm 2,08$	$0,082 \pm 0,005$
Mestranol	$99,39 \pm 0,13$	$34,55 \pm 1,80$	$0,081 \pm 0,004$

## CONCLUSION

L'étude thermoanalytique a permis de déceler le polymorphisme du mestranol, du benzoate et du phénylpropionate d'estradiol par différentes méthodes: thermomicroscopie, éventuellement analyse calorimétrique différentielle.

Les conditions de recristallisation ont été indiquées, leurs températures de fusion précisées. La forme commercialisée des composés envisagés correspond à la modification cristalline possédant la température de fusion la plus élevée (forme I).

Les enthalpies,  $41,75 \pm 1,12$  (a),  $33,03 \pm 2,08$  (b),  $34,55 \pm 1,80$  (c) kJ mol<sup>-1</sup>, et les entropies de fusion,  $0,089 \pm 0,02$  (a),  $0,082 \pm 0,05$  (b),  $0,081 \pm 0,004$  (c) kJ mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup> ont été calculées et les taux de pureté évalués par analyse calorimétrique différentielle; la reproductibilité de la méthode se trouve confirmée. Les conditions expérimentales, en particulier la base de temps, la vitesse de chauffage ont été précisées.

L'analyse thermogravimétrique met en évidence deux stades de décomposition pour chacun des principes actifs étudiés; signalons une similitude de comportement des esters de l'estradiol. La stabilité thermique et la cinétique de décomposition ont été déterminées, contribuant à la connaissance des possibilités de l'étude thermoanalytique des principes actifs considérés.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le laboratoire Organon qui a eu l'obligeance de nous procurer gracieusement les échantillons.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. Masse et A. Chauvet, *J. Therm. Anal.*, 14 (1978) 299.
- 2 J. Masse et A. Chauvet, *J. Therm. Anal.*, 14 (1978) 313.
- 3 J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *J. Therm. Anal.*, 16 (1979) 123.
- 4 J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *J. Therm. Anal.*, 16 (1979) 341.
- 5 J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *J. Therm. Anal.*, 17 (1979) 463.
- 6 J. Masse, A. Chauvet, J.P. Salin, F. Puisieux et D. Duchene, *Thermochim. Acta*, 40 (1980) 377.
- 7 R. Perrier, A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 44 (1981) 189.
- 8 A. Chauvet, R. Perrier et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 43 (1981) 161.
- 9 M. Kuhnert-Brandstatter et H. Winkler, *Sci. Pharm.*, 3 (1976) 177.
- 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) 544.
- 12 P. Vergnon et B. Drevon, *Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon*, 15 (4) (1971) 119.
- 13 A. Chauvet, Thèse Pharmacie, Montpellier, 1978.
- 14 M. Kuhnert-Brandstatter, E. Junger et A. Kofler, *Microchem. J.*, 9 (1965) 105.
- 15 M. Kuhnert-Brandstatter, P. Grasser, P.D. Lark, R. Linder et G. Kramer, *Microchem. J.*, 17 (1972) 719.