

ETUDE THERMOANALYTIQUE ET SPECTRALE DE BENZODIAZEPINES

Partie I. Lorazépam

J. KADOURA, A. CHAUVET, A. TEROL et J. MASSE

*Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Faculté de Pharmacie, avenue Charles Flahaut,
34060 Montpellier Cedex (France)*

(Reçu le 9 juillet 1990)

ABSTRACT

Thermoanalytical and spectral studies have been performed on commercial lorazepam (**a**) and its solvates obtained after recrystallisation at 20 °C in methanol (**b**), propanol (**c**), ethyl acetate (**d**) and chloroform (**e**).

The solvates' stoichiometry has been determined by thermogravimetry to be **b**, 3–2; **c**, 1–1; **d**, 3–1, and **e**, 3–2 and confirmed by nuclear magnetic resonance for **b**, **c**, and **e**. Their melting points (°C), measured by differential scanning calorimetry, are **b**, 176.1 ± 0.5 ; **c**, 178.9 ± 0.8 ; **d**, 183.0 ± 0.6 ; and **e**, 178.9 ± 0.6 . These differ from the value for **a** (183.1 ± 0.6), confirming lorazepam polymorphism.

RESUME

Nous avons réalisé l'étude thermoanalytique et spectrale de la forme commerciale du lorazépam (**a**) et des solvates obtenus après recrystallisation à 20 °C dans le méthanol (**b**), le propanol (**c**), l'acétate d'éthyle (**d**) et le chloroforme (**e**).

La composition stoechiométrique est déterminée par thermogravimétrie: **b**, 3–2; **c**, 1–1; **d**, 3–1; et **e**, 3–2 et confirmée par résonance magnétique nucléaire pour **b**, **c** et **e**. Leur température de fusion (°C), déterminée par analyse calorimétrique différentielle, étant respectivement **b**, $176,1 \pm 0,5$; **c**, $178,9 \pm 0,8$; **d**, $183,0 \pm 0,6$; et **e**, $178,9 \pm 0,6$ différent de celle de **a** ($183,1 \pm 0,6$), confirmant ainsi le polymorphisme du lorazépam.

INTRODUCTION

Nous avons abordé l'étude thermoanalytique de substances psychotropes dès 1975; nos premiers travaux étaient relatifs à la détermination thermométrique de la pureté [1] et à l'étude du comportement thermique [2].

Poursuivant nos investigations dans cette classe de médicaments, nous avons publié nos résultats concernant l'étude thermoanalytique d'anxiolytiques (clobazam, médazépam) [3], d'antipsychotiques [4] et d'antidépresseurs [5]; l'ensemble de ces travaux a fait l'objet d'une thèse [6].

Une étude analytique du lorazépam a été réalisée par Rutgers [7] aux Laboratoires Wyeth qui le commercialise sous le nom de Temesta.

Depuis 1983 nous étudions le polymorphisme et le pseudopolymorphisme éventuels de benzodiazépines après recristallisation dans des conditions différentes (solvant, température, pression).

Nous avons rapporté en 1984 quelques résultats relatifs au pseudopolymorphisme du lorazépam [8]; par la suite nous avons mis en évidence le polymorphisme et le pseudopolymorphisme du lorazépam et le polymorphisme de l'oxazépam à l'aide de méthodes thermoanalytiques [9].

Des résultats relatifs à quelques solvates du lorazépam obtenus dans l'acétone et dans l'éthanol, les alcools isoamylique et isopropylique ont été décrits [10]. La structure de deux d'entre eux a été étudiée [11].

La structure du solvate avec l'éthanol avait été décrite antérieurement par Bandoli et coll. [12].

Il nous a paru intéressant d'approfondir l'étude du pseudopolymorphisme du lorazépam en associant aux méthodes thermoanalytiques des méthodes spectrales (infrarouge, résonance magnétique nucléaire et diffraction de rayons X).

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareils

Nous avons utilisé:

(1) L'analyseur thermique différentiel Du Pont De Nemours 990 avec les modules pour l'analyse calorimétrique différentielle et pour l'analyse thermogravimétrique (module 951) dont le principe a été décrit par Baxter [13].

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

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

(4) L'appareil Varian EM 360 pour les spectres de résonance magnétique nucléaire protonique.

(5) Le spectrophotomètre infrarouge Perkin-Elmer 983 G. La position des bandes est donnée en cm^{-1} . Les abréviations TF, F, m, f, signifient respectivement intensité, très forte, forte, moyenne, faible.

(6) Pour la diffraction de rayons X le goniomètre CGR avec monochromateur, le cuivre étant l'anticathode ($K\alpha = 1,54051 \text{ \AA}$).

Conditions opératoires

L'examen thermomicroscopique est réalisé sur l'échantillon avant fusion. Les courbes thermogravimétriques (TG) et thermogravimétriques dérivées

(TGD) sont obtenues avec des prises d'essai comprises entre 5 et 10 mg. Toutes les manipulations sont effectuées sous courant d'azote.

En analyse calorimétrique différentielle (ACD), les prises d'essai sont de l'ordre du milligramme. Les manipulations ont été effectuées en capsules serties non étanches. 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 pour la plus grande pente du pic du côté des basses températures.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés à température ambiante en utilisant comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS), le solvant étant le diméthylsulfoxyde deutérié ($\text{DMSO}d_6$). En général 75 mg de principe actif commercial ou recristallisé sont solubilisés dans 0,5 ml de $\text{DMSO}d_6$. Les signaux sont désignés selon les conventions internationales par les lettres s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

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.

RESULTATS

Réactif

Le lorazépam, chloro-7-(chloro-2'-phényl)-5 dihydro-1,3 hydroxy-3,2 H-benzodiazépine-1,4-one-2, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, de poids moléculaire 321,16, se présente sous forme d'une poudre blanche microcristalline, soluble dans les solvants organiques mais pratiquement insoluble dans l'eau. L'échantillon commercial, lot 36–38, provient du Laboratoire Pharmastra.

Identification

Nous rappelons nos résultats décrits antérieurement [9].

La thermogravimétrie montre que la décomposition débute à 180°C et s'effectue en trois stades.

L'échantillon fond à $183,1 \pm 0,6^\circ \text{C}$ pour une vitesse de chauffage de $20^\circ \text{C min}^{-1}$; le lorazépam se décompose en début de fusion, ce qui exclut l'étude de cycle chauffage–refroidissement. Toutefois les températures de fusion $167\text{--}170^\circ \text{C}$ indiquées par Kunhert-Brandstatter [14] et Rutgers [7] diffèrent notablement.

Nous rapportons présentement les résultats de la diffraction de rayons X de l'échantillon commercial (Fig. 1).

L'examen de nos résultats expérimentaux décèle une différence du spectre de diffraction comparativement à celui donné antérieurement, en particulier

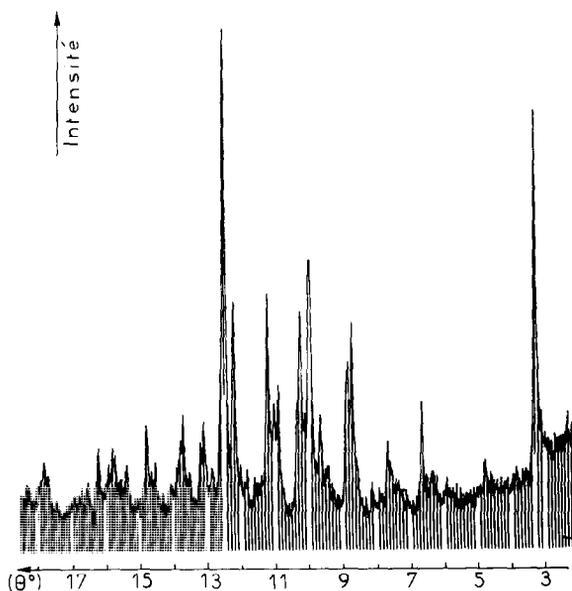


Fig. 1. Spectre de diffraction de rayons X de l'échantillon de lorazépam commercial.

les distances réticulaires 13,22 (71%), 4,27 (49%), 3,60 (54,6%), 3,94 (53%), 3,34 (28%), 3,28 (22%), 2,52 (20%), 2,50 (23%), 2,44 (18%) n'ont pas été signalées pour l'échantillon commercial étudié antérieurement par Rutgers [7]. Ainsi se trouve confirmée l'existence de formes cristallines commercialisées différentes comme nous l'avons indiqué antérieurement en utilisant les méthodes thermoanalytiques [9]. Le polymorphisme se trouve confirmé au niveau de formes commerciales.

En ce qui concerne les spectres de résonance magnétique nucléaire (Fig. 2a, Tableau 1), nous avons obtenu des résultats comparables à ceux fournis dans la littérature [7]. Toutefois les doublets aliphatiques et aromatiques sont mieux individualisés dans les spectres que nous avons réalisés que dans ceux publiés antérieurement [7].

La spectroscopie infrarouge permet d'identifier les modes de vibration correspondant aux longueurs d'onde $4000-200\text{ cm}^{-1}$. Nos résultats sont sensiblement identiques à ceux précédemment décrits [7,15].

Etude des produits de recristallisation

Analyse élémentaire

Les résultats, par comparaison au lorazépam, consignés dans le Tableau 2, confirment la composition stoechiométrique des différents solvates.

Méthodes thermoanalytiques

Etude thermogravimétrique. Les résultats obtenus (Fig. 3) et (Tableau 3) mettent en évidence la formation de solvates; la perte de masse correspond à

TABLEAU 1

Résultats de l'analyse spectrale par résonance magnétique nucléaire du lorazépam commercial (a)

Nombre de protons	Déplacement chimique δ (ppm)	Type
Aliphatique		
C-H(1)	4,88	Doublet
O-H(1)	6,38	Doublet
Aromatique		
C-H(4)	7,4 à 7,7	Multiplet
Aromatique		
C-H(1)	6,97	Doublet
Aromatique		
C-H(1)	7,6	Doublet de doublet
Aromatique		
C-H(1)	7,30	Doublet
N-H(1)	10,96	Singulet Elargi

TABLEAU 2

Résultats de l'analyse élémentaire du produit commercial lot 3638 (a), des solvates obtenus dans le méthanol (b), le propanol (c), l'acétate d'éthyle (d), et le chloroforme (e)

Echantillons	En gramme pour 100 grammes de produit pur			
	C	H	N	Cl
(a)				
Calculé	56,04	3,42	8,71	22,10
Trouvé	56,39	3,12	8,87	22,67
(b)				
Calculé	54,89	3,69	8,17	20,73
Trouvé	54,88	3,48	8,23	21,35
(c)				
Calculé	56,69	4,70	7,34	18,63
Trouvé	56,87	4,59	7,17	18,74
(d)				
Calculé	44,85	2,75	6,87	39,18
Trouvé	44,59	2,70	6,16	39,10
(e)				
Calculé	53,02	3,69	8,14	21,32
Trouvé	52,97	3,64	8,28	21,07

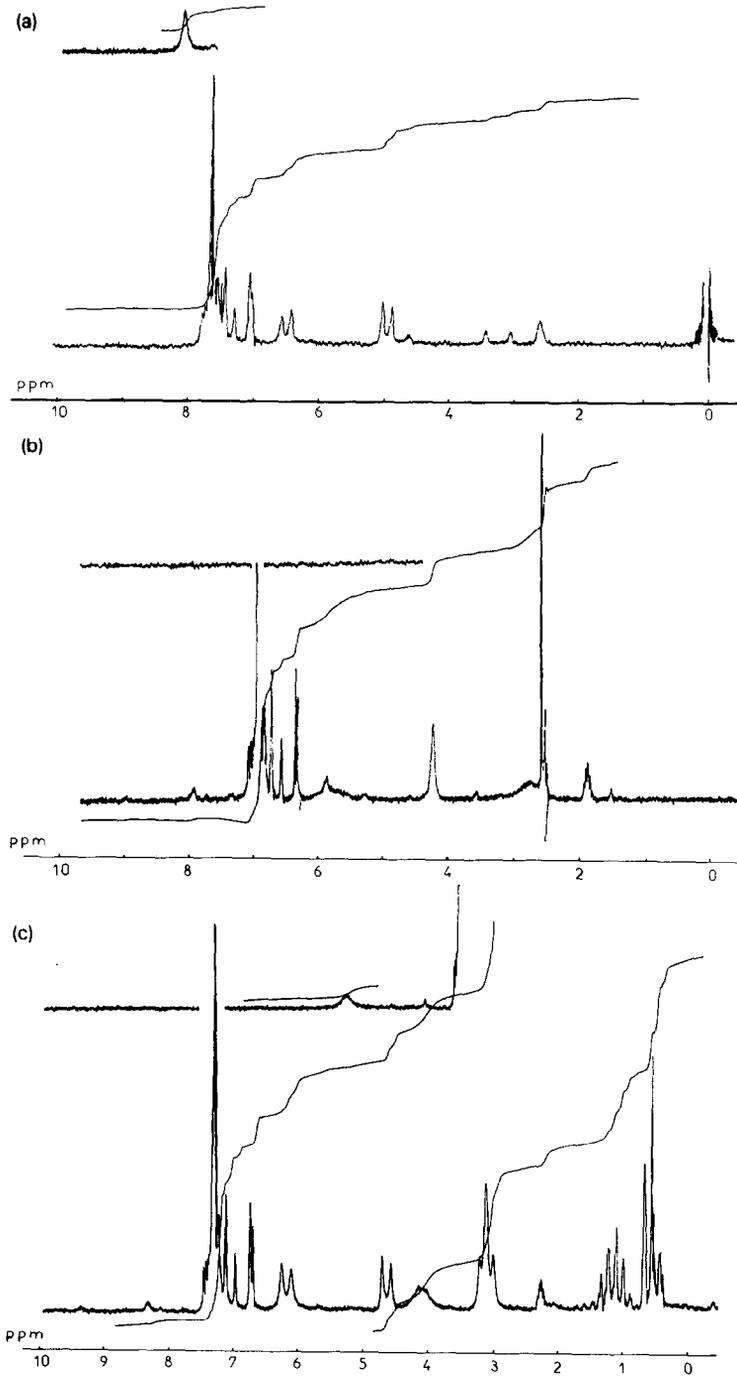


Fig. 2. Spectre de résonance magnétique nucléaire de l'échantillon commercial de lorazépan (a) et de ses solvates obtenus dans le méthanol (b), le propanol (c), l'acétate d'éthyle (d), le chloroforme (e).

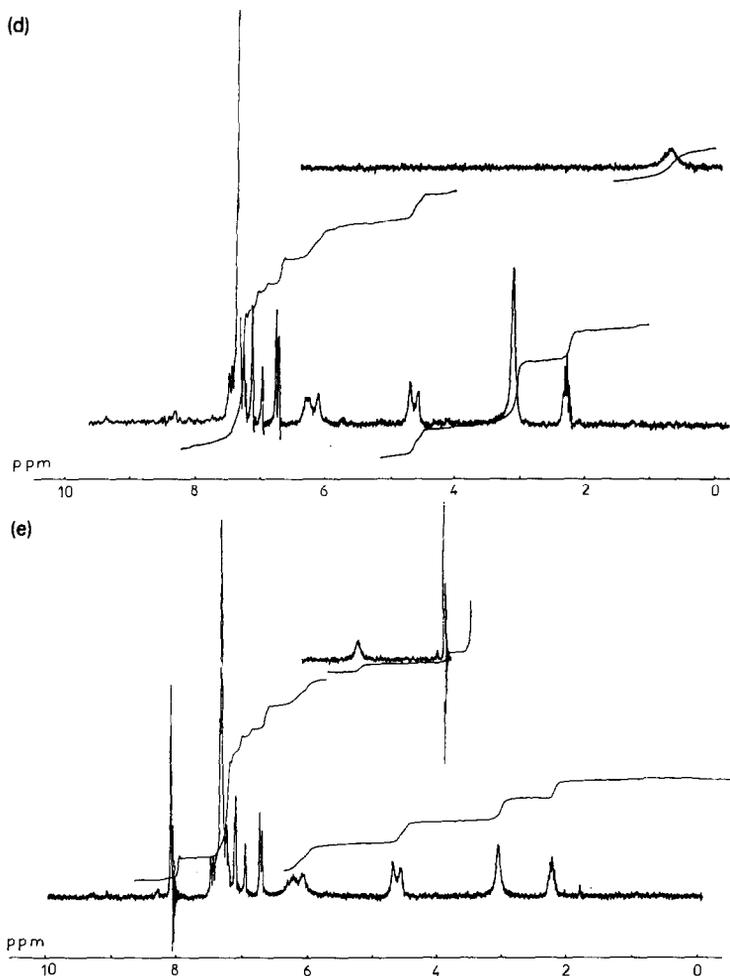


Fig. 2 (continué)

un composé moléculaire 1-1 avec le propanol et 3-2 avec le chloroforme, la perte de solvant étant suivie d'un palier mis en évidence par la courbe thermogravimétrique dans le cas des deux autres solvates dont la composition évolue dans le temps comme le laisse supposer la courbe TG la composition stoechiométrique peut être évaluée par la courbe TG. Elle correspond sensiblement à des composés moléculaires 3-1 avec l'acétate d'éthyle et 3-2 avec le méthanol, résultat confirmé par RMN.

La désolvatation s'effectue en deux stades dans le cas de l'acétate d'éthyle et en un seul stade pour les autres précisées par les courbes thermogravimétriques dérivées.

Etude calorimétrique différentielle. Nous rappelons la courbe (Fig. 4a) de l'échantillon commercial du lorazépam en vue d'une étude comparative. La courbe réalisée (Fig. 4b) pour le lorazépam solvate par le méthanol révèle la

présence de plusieurs pics endothermiques. Les deux premiers larges aux températures de $124,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ et $136,1 \pm 0,6^\circ\text{C}$ correspondent à la désolvatation. La fusion intervient à $176,1 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Dans le cas du lorazépam–propanol (Fig. 4c), le pic endothermique de désolvatation intervient à $115,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, la fusion à $178,9 \pm 0,8^\circ\text{C}$.

Pour le lorazépam–acétate d'éthyle, (Fig. 4d) le tracé présente trois pics endothermiques un très important à $120,0 \pm 0,7^\circ\text{C}$, un faible à $154,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$ et la fusion à $183,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$.

La courbe obtenue (Fig. 4e) avec le lorazépam–chloroforme met en évidence plusieurs pics endothermiques, les trois premiers à $84,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $94,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$; $120,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ correspondent à la perte du solvant, la fusion se produisant à $178,9 \pm 0,6^\circ\text{C}$.

Thermomicroscopie. Les différents cristaux du lorazépam obtenus dans les solvants ont été observés au microscope.

L'huile de silicone permet de constater le départ de solvant: dès $102,5^\circ\text{C}$ avec un maximum à 166°C pour le lorazépam–méthanol; entre $121,1$ et $130,9^\circ\text{C}$ pour le lorazépam–propanol; de $87,4$ – $129,3^\circ\text{C}$ pour le lorazépam–chloroforme; $133,1^\circ\text{C}$ pour le lorazépam–acétate d'éthyle. Pour certains d'entre eux, le lorazépam–méthanol et le lorazépam–acétate d'éthyle, une recristallisation intervient avant la fin de la désolvatation.

En analyse calorimétrique différentielle ce phénomène est vraisemblablement masqué car situé dans le pic de désolvatation.

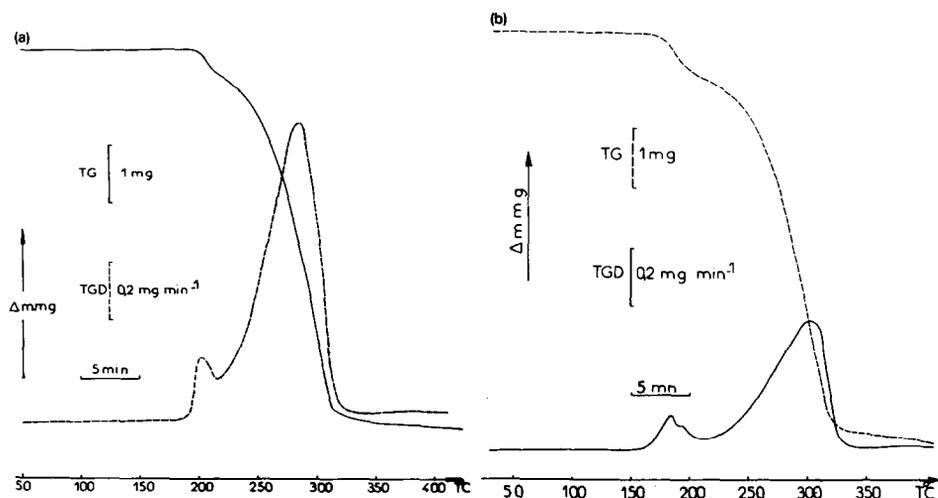


Fig. 3. Courbes d'analyse thermogravimétrique (TG) et thermogravimétrie dérivée (TGD): produit commercial (a) des solvates obtenus dans le méthanol (b), le propanol (c), l'acétate d'éthyle (d), le chloroforme (e).

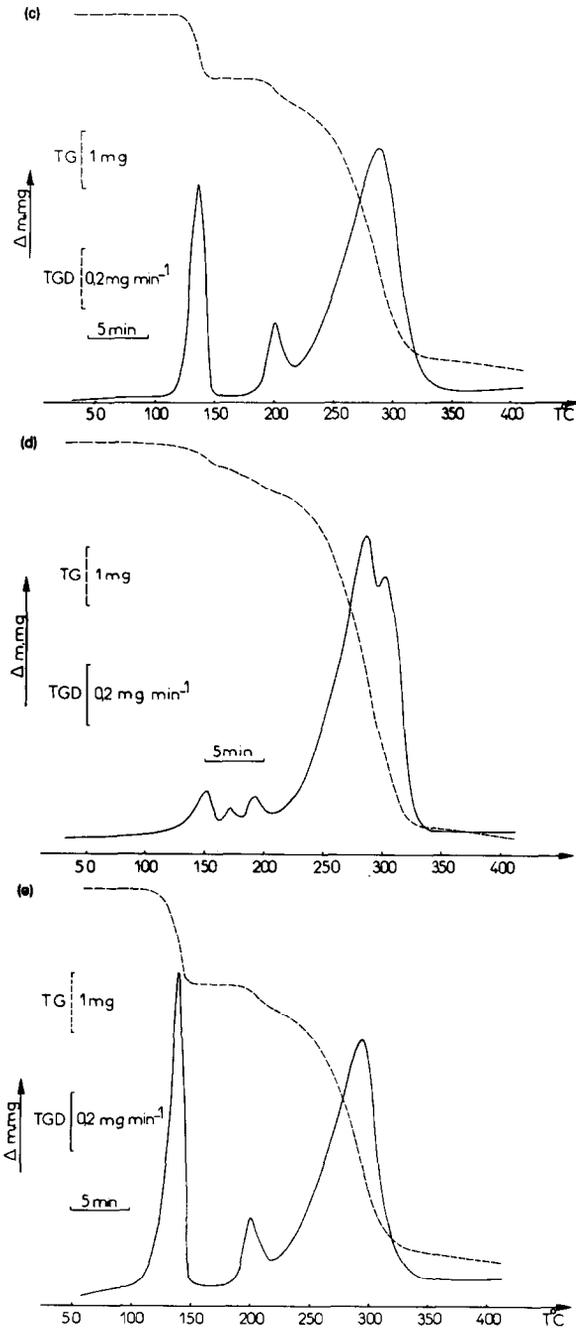


Fig. 3 (continué)

La fusion très proche de la décomposition se produit entre 175–176 °C pour le lorazépam–méthanol, 178–179,5 °C pour le lorazépam–propanol et le lorazépam–chloroforme, et 182–183 °C pour le lorazépam–acétate d'éthyle.

TABLEAU 3

Résultats de l'analyse thermogravimétrique du produit commercial lot 3638 (a), des solvates obtenus dans le méthanol (b), le propanol (c), l'acétate d'éthyle (d), et le chloroforme (e)

Echantillon	Désolvatation				Décomposition		
	Perte de poids (%)	Température (°C)		Cinétique (mg min ⁻¹)	Température (°C)		Cinétique (mg min ⁻¹)
		Début	Fin		Début	Fin	
(a)							
Produit commercial (7,60 mg)					185	215	0,19
					215	320	1,06
					320	440	0,03
(b)							
Méthanol (7,60 mg)	6,57	160	180	0,14	190	215	0,10
					215	345	0,34
(c)							
Propanol (6,90 mg)	15,20	135	150	0,72	180	215	0,26
					215	395	0,84
(d)							
Acétate d'éthyle (7,25 mg)	7,58	85	165	0,16	190	215	0,14
		165	185	0,10	210	300	1,02
					300	350	0,88
(e)							
Chloroforme (7,30 mg)	21,91	100	145	0,95	185	220	0,23
					185	340	0,84

Méthodes spectrales

Résonance magnétique nucléaire. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du produit commercial et des solvates du lorazépam obtenus dans le méthanol, propanol, acétate d'éthyle et chloroforme ont été réalisés (Fig. 2). Les déplacements chimiques sont donnés dans les Tableaux 1 et 4.

Les différents spectres obtenus révèlent à côté des signaux normaux du lorazépam le singulet $\delta = 8,3$ ppm qui indique la présence du chloroforme; $\delta = 3,50$ ppm pour le méthanol; $\delta = 0,95$ ppm et $\delta = 4,30$ ppm pour le propanol.

L'intégration permet de déterminer la stoechiométrie des trois solvates et confirme les résultats obtenus par thermogravimétrie.

Toutefois le spectre RMN du lorazépam-acétate d'éthyle correspond à celui du produit commercial. Mais les limites de la méthode de l'ordre de 5% se situent dans le domaine du taux d'acétate d'éthyle, déterminé par thermogravimétrie.

La spectroscopie RMN, met en évidence les formes solvatées obtenues avec le lorazépam. Elle s'avère être une technique sensible du point de vue qualitatif et selon le cas quantitatif.

TABLEAU 4

Résultats de l'analyse spectrale par résonance magnétique nucléaire des solvates du lorazépam obtenus avec le méthanol (b), avec le propanol (c), avec le chloroforme (e)

	Nombre de protons	Déplacement chimique δ (ppm)	Type	Stoechiométrie
(b)				
MeOH	C-H(3)	3,50	Triplet	3-2
	O-H(1)	4,30	Massif	
(c)				
n-PrOH	C-H(3)	0,95	Triplet	1-1
	C-H(2)	1,60	Quadruplet	
	C-H(2)	3,62	Triplet	
	O-H(1)	4,30	Massif	
(e)				
CHCl ₃	C-H	8,22	Singulet	3-2
	O-H(1)	4,30	Massif	

Spectroscopie infrarouge

L'étude comparative des spectres infrarouge du lorazépam et des solvates obtenus par recristallisation dans le méthanol, le propanol, acétate d'éthyle et chloroforme permet de distinguer quatre zones de vibration identifiant les solvates et la nature du solvant inclus dans le cristal.

L'interprétation a fait appel à divers ouvrages [16-19] dans la région 2800-3000 cm^{-1} les solvates lorazépam-méthanol (b) et lorazépam-propanol (c) présentent respectivement deux bandes à 2935 cm^{-1} (TF) et 2752 cm^{-1} (TF), d'une part, 2960 cm^{-1} (TF) et 2875 cm^{-1} (TF), d'autre part, qui n'apparaissant pas dans le produit initial caractérisent les liaisons C-H de groupements alkyles (Fig. 5).

De la même façon les bandes apparaissant dans cette région dans le cas du solvate du lorazépam-chloroforme et du lorazépam-acétate d'éthyle vérifient bien la présence de ces solvants respectivement par les bandes (2956 (TF), 1224 (m) et 753 cm^{-1} (TF) et (2945 (TF), 2797 (TF), 1478 (F), 1383 (TF), 1256 (TF), 1055 cm^{-1} (TF)).

En ce qui concerne le domaine 3600-3000 cm^{-1} , l'allure du spectre diffère d'un solvate à l'autre. Le spectre du lorazépam initial révèle une bande large entre 3210-3000 cm^{-1} attribuée au groupement hydroxyle lié, et deux bandes fines et intenses dues aux vibrations d'élongation du groupement νNH à 3460 et 3364 cm^{-1} .

Dans le cas des solvates lorazépam-alcool est observée une différence avec le spectre du lorazépam initial et également entre les spectres des deux autres solvates envisagés. Ainsi le spectre du lorazépam solvaté par le méthanol possède une seule des bandes attribuée au νNH à 3453 cm^{-1} , et la

zone des OH liés $3199\text{--}3109\text{ cm}^{-1}$ (TF) à $3189\text{--}3109\text{ cm}^{-1}$ (TF) est élargie comparativement au produit commercial.

Le solvate du lorazépam–propanol, présente une enveloppe de plusieurs bandes non distinctes entre $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ de laquelle les bandes νNH n'émergent pas.

Le spectre du solvate lorazépam–acétate d'éthyle, révèle une bande fine et importante à 3600 cm^{-1} qui pourrait indiquer la présence de groupes hydroxyle libres, à côté des deux bandes fines νNH et de la bande large ($3000\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$).

Quant au solvate lorazépam–chloroforme l'allure de son spectre dans la zone étudiée se rapproche de celle du solvate lorazépam–propanol, avec une bande large entre $3000\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$.

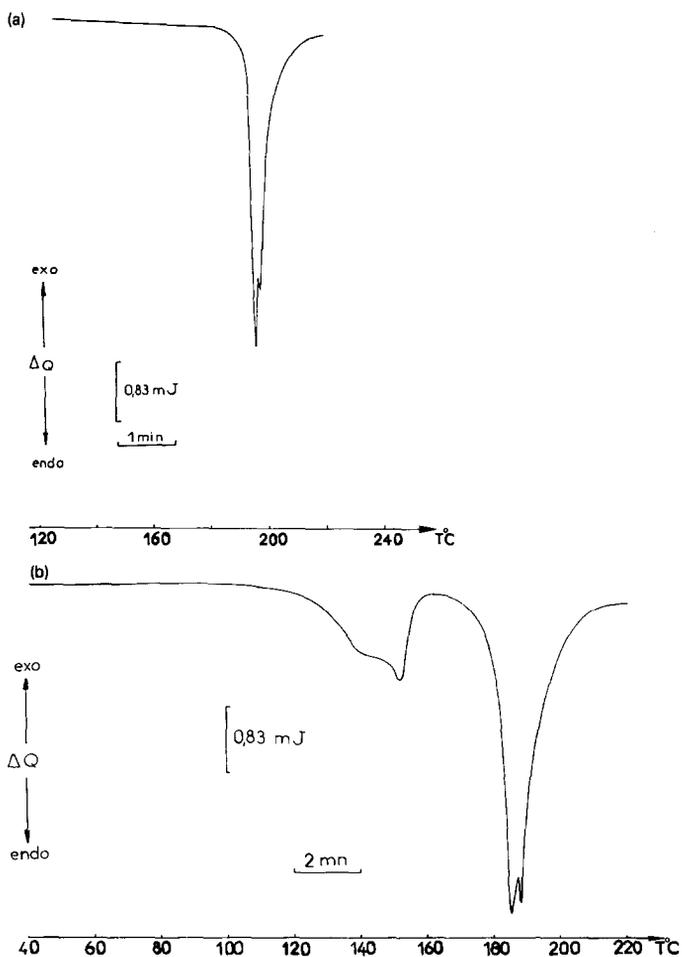


Fig. 4. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du produit commercial (a) et des solvates (b), (c), (d), (e).

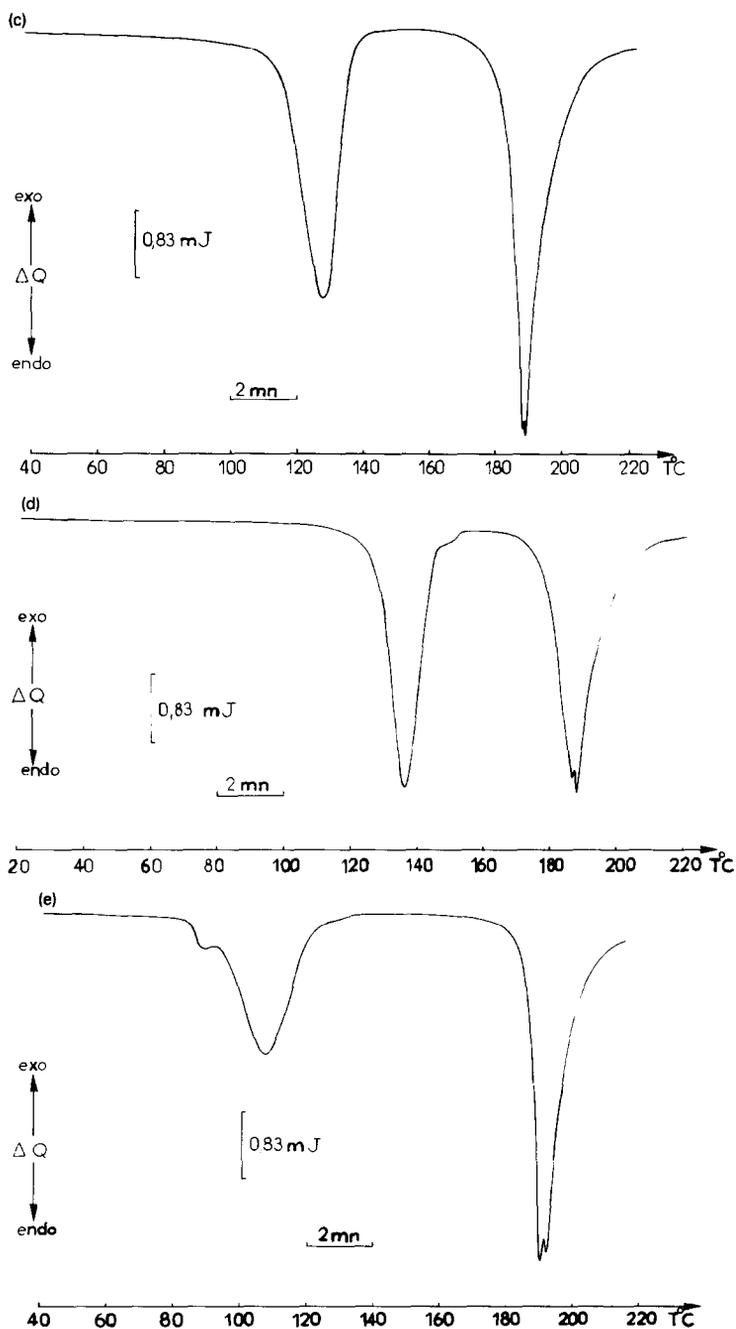


Fig. 4 (continué)

Dans la zone caractéristique des fonctions carbonyles il existe une grande différence dans les spectres. Si dans le produit de référence apparaissent les deux types de carbonyle libre 1771 cm^{-1} (TF) et lié 1689 cm^{-1} (F) ainsi que

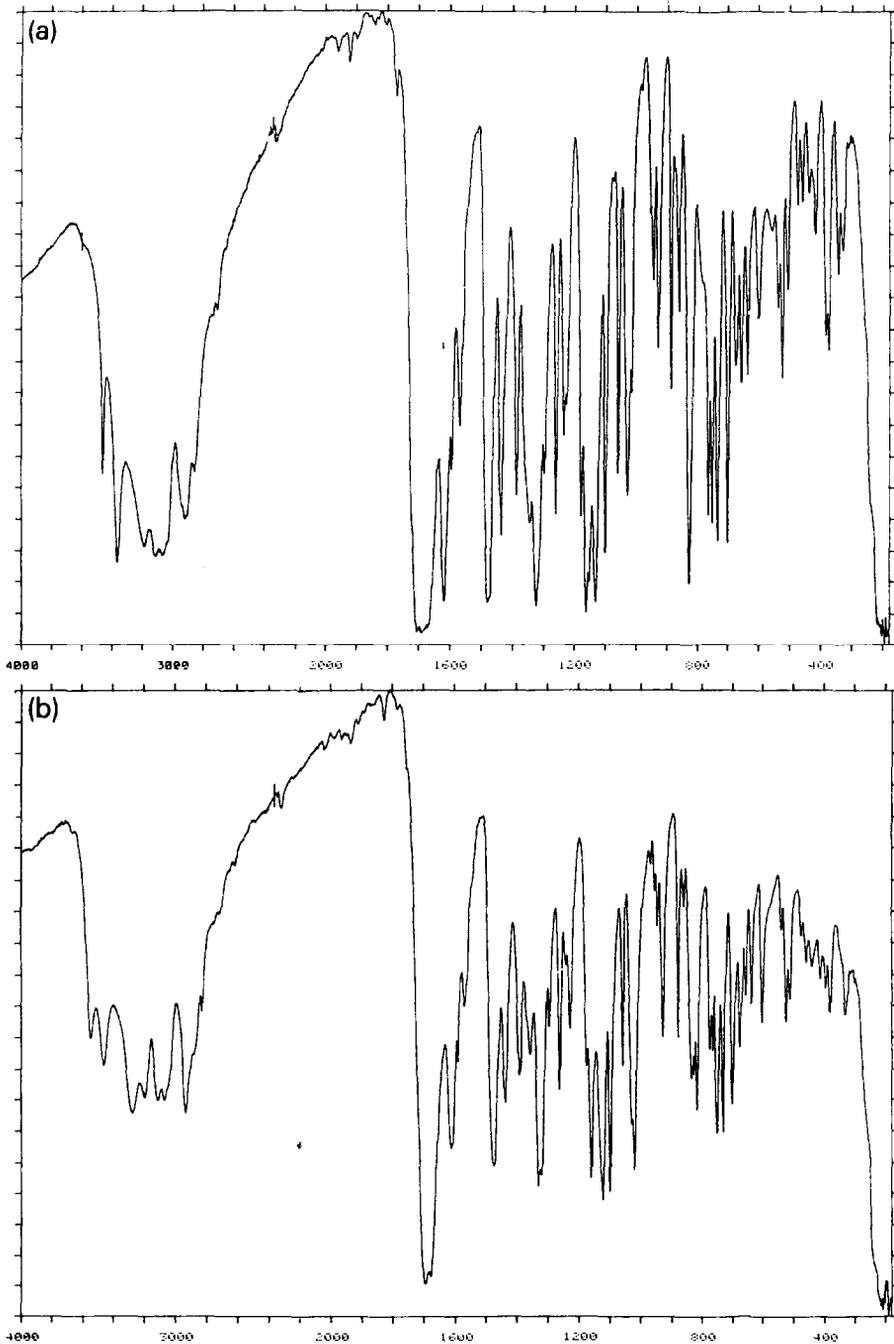


Fig. 5. Spectres infrarouge: produit commercial (a) des solvates obtenus avec le méthanol (b), avec le propanol (c), l'acétate d'éthyle (d), avec le chloroforme (e).

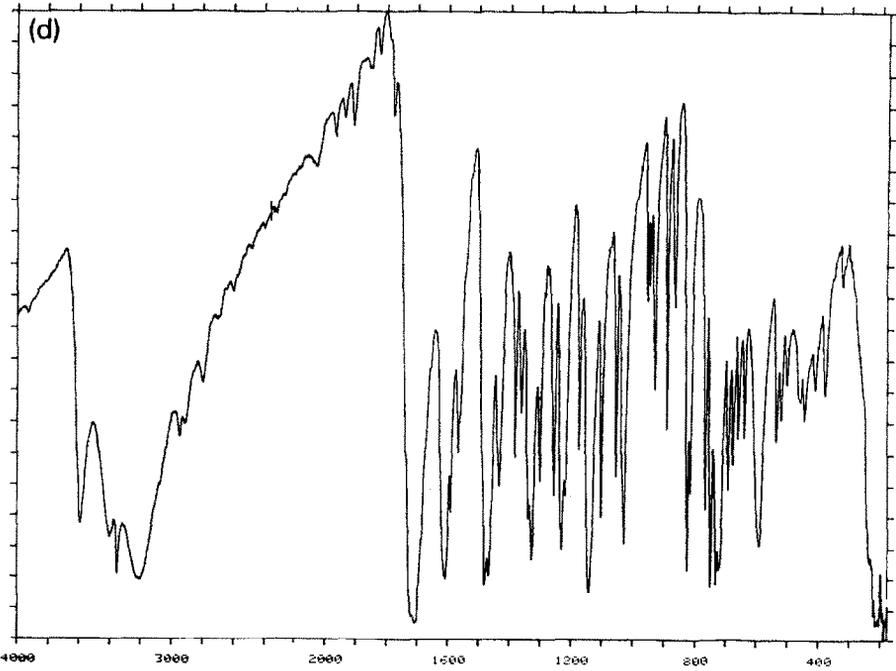
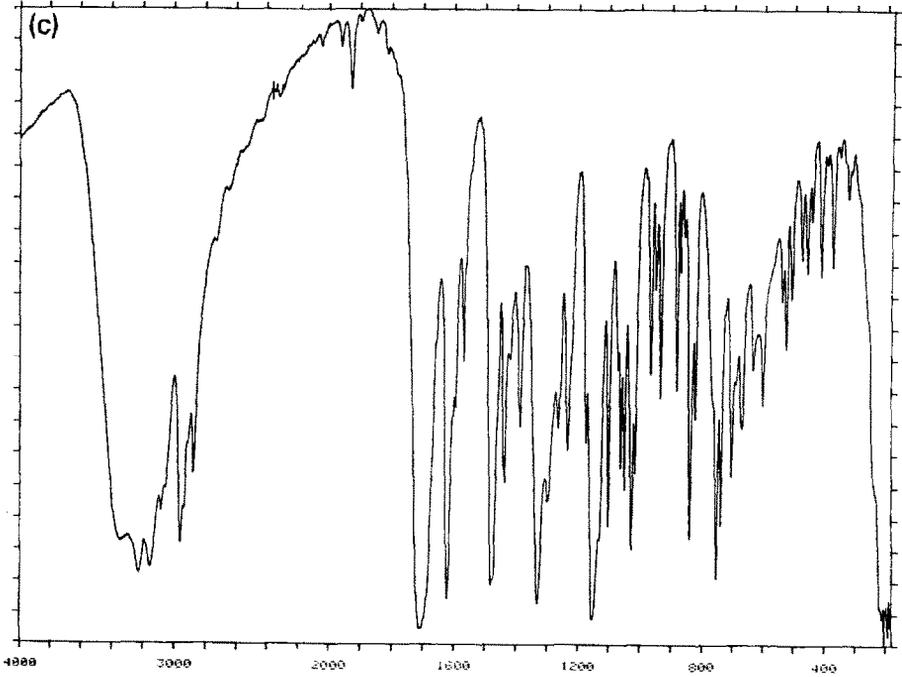


Fig. 5 (continuée)

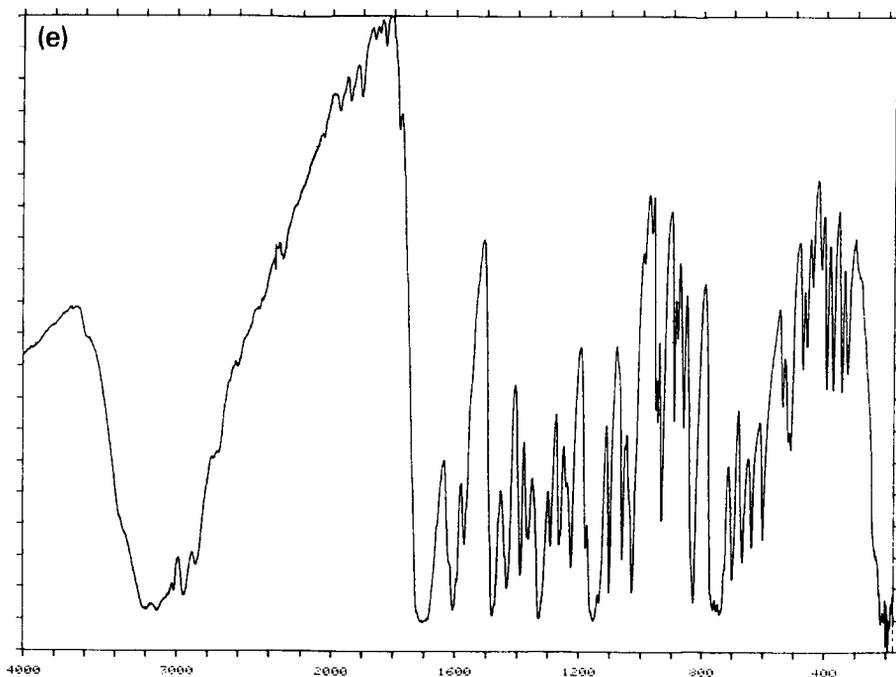


Fig. 5 (continuée)

dans le solvate lorazépam–acétate d'éthyle 1777 (TF) et 1709 cm^{-1} (f). Pour les trois autres solvates seule $\nu\text{C}=\text{O}$ lié apparaît à 1709 (TF), 1704 (TF) et 1698 cm^{-1} (TF) lorsque le solvant est respectivement, le propanol, le chloroforme ou le méthanol ainsi la forme $\text{C}=\text{O}$ lié serait seule présente dans ces trois cas. Pour l'acétate d'éthyle une imprécision demeure de par la nature ester du solvant. Toutefois l'intensité de la bande nous conduit à penser que les deux formes $\text{C}=\text{O}$ libre et lié existent.

La région des vibrations d'élongation des liaisons $\text{C}-\text{OH}$ lié comprise entre 1170–1100 cm^{-1} (TF) est fertile en renseignements. Elle met en évidence des modifications subies par ce type de liaison du fait de la présence et de la nature des solvants. Le doublet des bandes à 1163 (f) et 1131 cm^{-1} (F) pour le lorazépam commercial est remplacé par une bande unique localisée à 1153 (f), 1152 (f), 1142 (F) et 1122 cm^{-1} (F) respectivement avec les solvates lorazépam–chloroforme, –propanol, –acétate d'éthyle, –méthanol, ce qui signifierait qu'il n'y a plus qu'un seul type d'hydroxyle lié.

Ces constatations indiqueraient que le nombre de liaisons possibles pour le groupement hydroxyle dans le lorazépam peut se trouver diminué du fait de la présence des solvants inclus dans le lorazépam. Ces solvants jouent un rôle dans le mode d'auto-association de ce type de molécule. Réciproquement ces effets vérifient la présence des solvants considérés dans ces entités solvatées.

Diffraction de rayons X. La diffraction de rayons X permet de différencier les différentes formes cristallines en particulier les deux formes commerciales dont l'une a été décrite antérieurement confirmant ainsi l'existence de forme polymorphe.

TABLEAU 5

Principaux angles et intensités relatives de diffraction de rayons X des solvates du lorazépam

Produit commercial		CH ₃ OH		C ₃ H ₇ OH		Acétate d'éthyle		CHCl ₃	
θ	I/I^0	θ	I/I^0	θ	I/I^0	θ	I/I^0	θ	I/I^0
3,34	71			3,50	100	3,20	17		
								3,56	18
4,34	18	4,40	15						
4,89	17	4,70	18						
						5,09	19	5,12	14
6,38	20			6,80	20			5,34	16
6,72	29							6,60	19
7,40	17							7,05	18
7,60	22							7,30	13
7,75	26								
8,45	16			8,20	13			8,34	20
9,00	40					9,10	15		
9,75	33	9,69	19			9,30	30		
9,95	62					9,45	100	9,55	20
10,05	60								
10,39	49	10,70	10						
		11,20	19					11,60	17
12,35	55	12,10	20			12,60	15		
12,65	100	12,20	22			12,98	25		
13,30	28							13,25	75
		14,05	100					13,45	63
14,15	22	14,95	10			14,10	38		
14,50	22					14,45	17	14,80	15
14,60	23								
14,90	34								
15,40	23							15,15	33
15,89	29								
16,25	27								
16,55	16			16,40	10				
16,75	16					16,40	10		
								17,75	100
17,90	22					17,10	13		
						17,99	21		
18,35	17							18,08	15
18,62	17							18,26	19
								18,50	13
		19,15	21			19,10	17		

De plus les formes solvatées considérées présentent des diagrammes spécifiques concourant à leur identification.

Nous rapportons les principales raies de chacun d'entre eux dans le Tableau 5.

CONCLUSION

Les méthodes thermoanalytiques et spectrales permettent d'identifier les formes cristallines. Thermogravimétrie et résonance magnétique nucléaire concourent à la détermination de la stoechiométrie des formes solvatées.

L'analyse calorimétrique différentielle et la thermomicroscopie contribuent à la connaissance du comportement thermique décelant en particulier désolvatation et fusion; nous avons ainsi pu comparer nos résultats à ceux précédemment présentés. Ainsi trois nouveaux solvates ont été obtenus avec les mêmes solvants mais faisant apparaître des formes polymorphes nouvelles.

La spectroscopie infrarouge décèle les liaisons formées entre le solvant et le principe actif notamment le mode d'auto-association des molécules.

En ce qui concerne la diffraction de rayons X nous avons présenté les angles de diffraction caractéristiques de chacun des solvates.

Nous avons abordé l'étude structurale des formes cristallines polymorphes et pseudopolymorphes du lorazépam et celle de la cinétique de dissolution en relation avec la biodisponibilité.

REMERCIEMENTS

L'ensemble de nos travaux se situe dans le cadre du programme de recherche privilégié soutenu par le Ministère de la Recherche depuis 1987: "Optimisation de la biodisponibilité du médicament: Application aux benzodiazépines".

Nous exprimons nos vifs remerciements à Madame Eliane Toreilles, chargée de recherche au CNRS (Laboratoire de Chimie Organique UA 458 CNRS, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier) pour sa collaboration personnelle en spectroscopie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. Masse et A. Chauvet, *Talanta*, 26 (1979) 1019.
- 2 A. Chauvet, Thèse Pharmacie, Université de Montpellier, 1978.
- 3 A. Chauvet, S. Rubio et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 57 (1982) 173.
- 4 A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 64 (1983) 267.

- 5 A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 65 (1983) 179.
- 6 A. Chauvet, Thèse Etat ès Sciences Pharmaceutiques, Université de Montpellier, 1983.
- 7 J.G. Rutgers et C.M. Shearer, in K. Florey (Ed.), *Analytical Profiles of Drugs Substances*, Vol. 9, Academic Press, New York, 1980, pp. 397-429.
- 8 F. Salager, Thèse exercice en Pharmacie, Université de Montpellier, 1984.
- 9 J. Masse, A. Chauvet, G. de Maury et A. Terol, *Thermochim. Acta*, 96 (1986) 189.
- 10 J. Rambaud, B. Pauvert, L. Maury, J.L. Delarbre et A. Dubourg, *Il Farmaco*, 44(5) (1989) 519.
- 11 J. Rambaud, J.L. Delarbre, B. Pauvert, L. Maury, A. Dubourg et J.P. Declercq, *Acta Crystallogr., Sect. C*, 43 (1987) 2195.
- 12 G. Bandoli et D.A. Clemento, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1976) 413.
- 13 R.A. Baxter, *Thermal Analysis*, Vol. 1, Academic Press, New York and London, 1969, p. 65.
- 14 M. Kuhnert-Brandstaetter, A. Kofler et G. Friedch-Sander, *Sci. Pharm.*, 42 (1974) 234.
- 15 H. Schütz, *Benzodiazépines*, Springer, Berlin, 1982.
- 16 L.J. Bellamy, (Ed.), *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Methuen, London, 1964, pp. 95-113.
- 17 J.R. Dyer, *Spectroscopie d'Absorption Appliquée aux Composés Organiques*, Edition française, Dunod, Paris, 1967.
- 18 N.L. Alinger, M.P. Cava, D.C. De Jongh, C.R. Johnson, N.A. Lebel et C.L. Stevens, *Chimie Organique*, Vol. 1: Structure, Edition française dirigée par E. Brown, 1984.
- 19 A. Herman et C. Szymanki, *Infrared Handbook*, Plenum, New York, 1963.