

## Etude thermoanalytique et spectrale de benzodiazépines. Partie 2. Nordazepam

A. Chauvet, A. El Moussaoui et J. Masse

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

(Reçu le 24 février 1992)

### Abstract

Continuing our investigation of the thermal and spectral behaviour of benzodiazepines we have studied nordazepam. After crystallization in various solvents at different temperatures the samples show thermal and spectral behaviour which allows us to characterize the polymorphism and pseudopolymorphism of nordazepam. We have obtained form I after transition at  $213.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$  ( $T_f = 221.3 \pm 0.6^\circ\text{C}$ ;  $\Delta H = 24.45 \pm 0.75 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), form II ( $T_f = 216.7 \pm 0.4^\circ\text{C}$ ;  $\Delta H = 34.00 \pm 0.49 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) form III ( $T_f = 216.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$ ;  $\Delta H = 27.40 \pm 0.58 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) form IV ( $T_f = 214.2 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ;  $\Delta H = 33.62 \pm 0.40 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) and a solvate (5–1) nordazepam–dioxane.

### Résumé

Poursuivant l'étude thermoanalytique et spectrale de benzodiazépines nous sommes intéressés au nordazépam. Après recristallisation dans divers solvants et à différentes températures les échantillons présentent un comportement thermique et spectral permettant de déceler le polymorphisme et le pseudopolymorphisme du nordazépam. Nous avons obtenu la forme I après transformation solide solide à  $213.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$  ( $T_f = 221.3 \pm 0.6^\circ\text{C}$ ;  $\Delta H_f = 24.45 \pm 0.75 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), la forme II ( $T_f = 216.7 \pm 0.4^\circ\text{C}$   $\Delta H = 34.00 \pm 0.49 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) la forme III ( $T_f = 216.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$   $\Delta H = 27.40 \pm 0.58 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) la forme IV ( $T_f = 214.2 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ;  $\Delta H = 33.62 \pm 0.40 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) et une forme solvatée nordazépam–dioxanne (5–1).

### INTRODUCTION

Nous avons décrit précédemment les résultats relatifs au polymorphisme et au pseudopolymorphisme de benzodiazépines, le lorazépam [1, 2] et l'oxazépam [1].

Présentement nous rapportons les résultats concernant le nordazépam dont la solubilité en milieu aqueux est très faible et pour laquelle nous

---

*Correspondant:* J. Masse, Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Faculté de Pharmacie, avenue Charles Flahaut, 34060 Montpellier, France.

recherchons une forme polymorphe ou une association avec une substance inerte, susceptible de présenter une meilleure biodisponibilité.

En effet la forme polymorphe la moins stable présente généralement la meilleure solubilité [3]. En ce qui concerne les solvates leur solubilité est augmentée comparativement à la forme non solvatée.

Nous avons identifié différentes formes polymorphes et pseudo-polymorphes en utilisant les méthodes thermoanalytiques, la diffraction de rayons X.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### *Appareils*

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

Le microscope polarisant Leitz SM POL, la platine chauffante Mettler FP52 à chauffage et refroidissement programmés par l'appareil de commande Mettler FP5, la vidéo caméra Sony DXC 101P avec moniteur.

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

Le système d'analyse thermique FP800 Mettler relié à un microordinateur Epson HX 20 permettant d'évaluer les températures et les domaines de fusion, de cristallisation, de transformation ainsi que les enthalpies correspondantes.

La diffraction de rayons X est réalisée à l'aide du goniomètre CGR avec monochromateur, le cuivre étant l'anticathode ( $K\alpha = 1.5505 \text{ \AA}$ ).

### *Conditions opératoires*

Pour l'examen thermogravimétrique, la sensibilité choisie est  $1 \text{ mg ponce}^{-1}$  pour la courbe (TG) et  $0.5 \text{ mg min}^{-1} \text{ ponce}^{-1}$  pour la courbe (TGD). La vitesse de chauffage est de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ ; les manipulations sont effectuées sous atmosphère d'azote.

En analyse calorimétrique différentielle (ACD), les prises d'essai sont de l'ordre de 3 à 5 mg, la vitesse de chauffage de 20, 10 et  $2^\circ\text{C min}^{-1}$ , 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. 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 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°C min<sup>-1</sup>, 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°θ h<sup>-1</sup>; 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 EXPERIMENTAUX

### Réactifs

Le nordazépam (Nous exprimons nos vifs remerciements au Laboratoire Bouchara qui nous a aimablement procuré ce principe actif lot 19 M 6180.) chloro 7 phényl 5 dihydro 1,3-2H, benzodiazépine 1,4 one 2, C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ON<sub>2</sub>Cl, de poids moléculaire 270.72 g, se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche parfois très légèrement jaune, inodore, soluble dans les solvants organiques mais pratiquement insoluble dans l'eau.

TABLEAU 1

Résultats de l'analyse élémentaire du lot commercial (a) et du solvate (b)

Échantillon	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
a Calculé	66.48	4.06	10.34	13.11
Obtenu	66.10	3.84	9.87	13.03
b Calculé	69.26	4.38	9.73	12.34
Obtenu	68.90	4.17	9.32	12.21

Les résultats de l'analyse élémentaire (Les analyses élémentaires des différents échantillons ont été effectuées au laboratoire de microanalyse du CNRS de Montpellier.) sont consignés dans le Tableau 1. Les valeurs obtenues étant pratiquement identiques seules sont rapportées celles de l'échantillon commercial, et de la forme solvatée.

### Examen de l'échantillon commercial

#### Etude thermogravimétrique

Les courbes thermogravimétrique (TG) et thermogravimétrique dérivée (TGD) sont représentées Fig 1; la perte de poids se fait en un seul stade entre 215 et 430°C avec une vitesse de décomposition de  $1 \text{ mg min}^{-1}$  pouce $^{-1}$ .

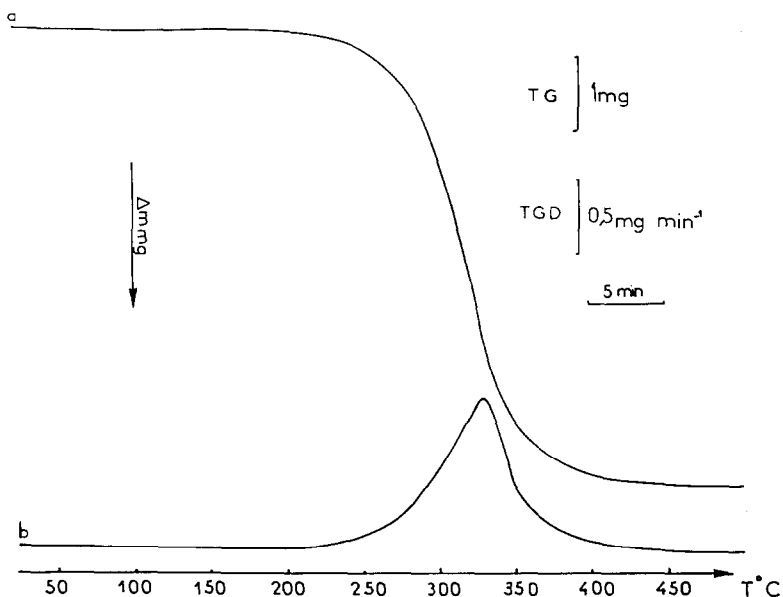


Fig. 1. Courbes d'analyse thermogravimétrique (TG) (courbe a) et thermogravimétrique dérivée (TGD) (courbe b) de l'échantillon commercial du nordazépam.

#### Thermomicroscopie

L'échantillon commercial est chauffé à une vitesse de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ , puis au voisinage de la fusion, à  $2^\circ\text{C min}^{-1}$ ,  $1^\circ\text{C min}^{-1}$ . Aucune transformation n'est observée avant la fusion à  $215.9 \pm 0.4^\circ\text{C}$ .

Le fondu est soumis à un refroidissement à la vitesse de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ . La recristallisation est visualisée aux alentours de  $180^\circ\text{C}$ , sous forme de prismes ( $T_f = 216.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ).

Par chauffage de la substance recristallisée, la fusion est observée à la même température que précédemment.

Après refroidissement rapide le fondu est à l'état vitreux la recristallisation débute à 110°C, la fusion est observée à  $216.1 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

#### Analyse calorimétrique différentielle

L'échantillon commercial du nordazépam a été soumis à des cycles de chauffage–refroidissement.

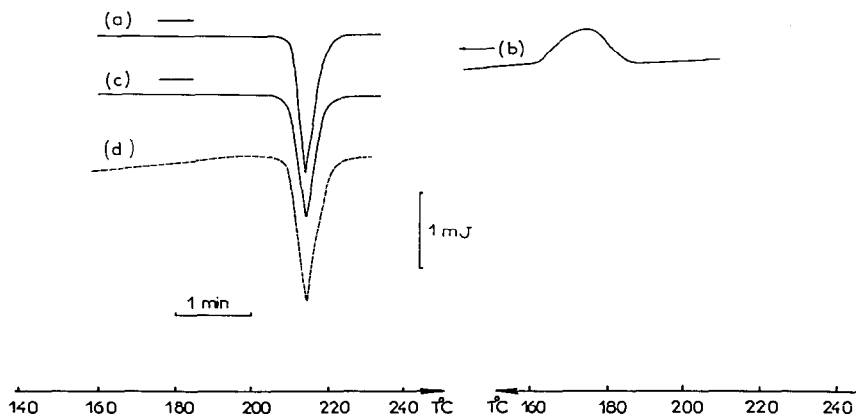


Fig. 2. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle (ACD): courbe a, premier traitement thermique de l'échantillon commercial; courbe b, recristallisation lors d'un refroidissement lent de cet échantillon; courbe c, deuxième traitement thermique après refroidissement lent; courbe d, premier traitement thermique de l'échantillon commercial soumis à la compression.

Au cours du premier traitement thermique (Fig. 2, courbe a) à la vitesse de  $20^\circ\text{C min}^{-1}$ , un seul accident endothermique est observé, la fusion à  $216.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$ . La recristallisation s'effectue aux environs de  $180^\circ\text{C}$  (Fig. 2, courbe b) lors d'un refroidissement lent.

L'enthalpie de fusion a été déterminée:  $\Delta H_f = 27.40 \pm 0.58 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

Le deuxième traitement thermique (Fig. 2, courbe c) conduit à un pic endothermique à la même température que précédemment, en utilisant la même vitesse de chauffage.

Lors du troisième traitement thermique après fusion et refroidissement rapide la recristallisation débute à  $100^\circ\text{C}$  (accident exothermique) et la fusion se produit à  $216.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , l'enthalpie de fusion étant  $28.00 \pm 0.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

#### Mesure de la transparence

Les valeurs moyennes des températures de fusion sont rapportées dans le Tableau 2 et celles des intervalles de fusion dans le Tableau 3.

D'après les résultats obtenus, le nordazépam appartient au groupe II, du classement des substances médicamenteuses préconisé par Vergnon et Drevon [5].

TABLEAU 2

Températures de fusion déterminées à l'aide de l'appareil Mettler par affichage direct (A) et à partir de la courbe de fusion (B)

Vitesse de chauffage (°C min <sup>-1</sup> )	$T_0 = T_f - 5$ (°C)		$T_0 = T_f - 10$ (°C)	
	A	B	A	B
2	215.92 ± 0.24	215.90 ± 0.12	215.78 ± 0.14	215.84 ± 0.11
10	217.36 ± 0.22	217.88 ± 1.00	217.14 ± 0.42	217.92 ± 0.78

TABLEAU 3

Intervalles de fusion déterminés à l'aide de l'appareil Mettler à partir de la courbe de fusion en fonction de la transparence

Vitesse de chauffage (°C min <sup>-1</sup> )	$T_0 = T_f - 5$ (°C)	$T_0 = T_f - 10$ (°C)
2	2.46 ± 0.45	2.28 ± 0.91
10	4.28 ± 0.81	4.36 ± 0.48

Ce groupe comprend des substances présentant un large intervalle de fusion; la température de fusion est influencée par la vitesse de chauffage et non par la température de départ. L'intervalle de fusion et les températures de début et de fin de fusion caractériseraient les composés de ce groupe.

#### *Etude thermoanalytique et spectrale de l'échantillon commercial soumis à la compression*

Nous avons soumis ce principe actif à une compression de 10 t cm<sup>-2</sup> pendant 2 min afin de déceler l'influence éventuelle sur la forme cristalline.

Nous avons réalisé une étude par analyse calorimétrique différentielle de l'échantillon commercial avant et après compression dans les mêmes conditions opératoires [7–9].

La courbe ACD (Fig. 2, courbe d) de l'échantillon commercial après compression présente une ligne de base ascendante; après un traitement thermique à 180°C suivi d'un refroidissement rapide et du chauffage la ligne de base de la courbe ACD est horizontale les valeurs de la température 216.0 ± 0.6°C et l'enthalpie de fusion  $\Delta H = 27.40 \pm 0.58$  kJ mol<sup>-1</sup> permettent d'obtenir la forme initiale (forme III) après traitement thermique.

Par diffraction de rayons X nous identifions la forme cristalline initiale (Fig. 3(a)). Après compression apparaissent de nouveaux angles de

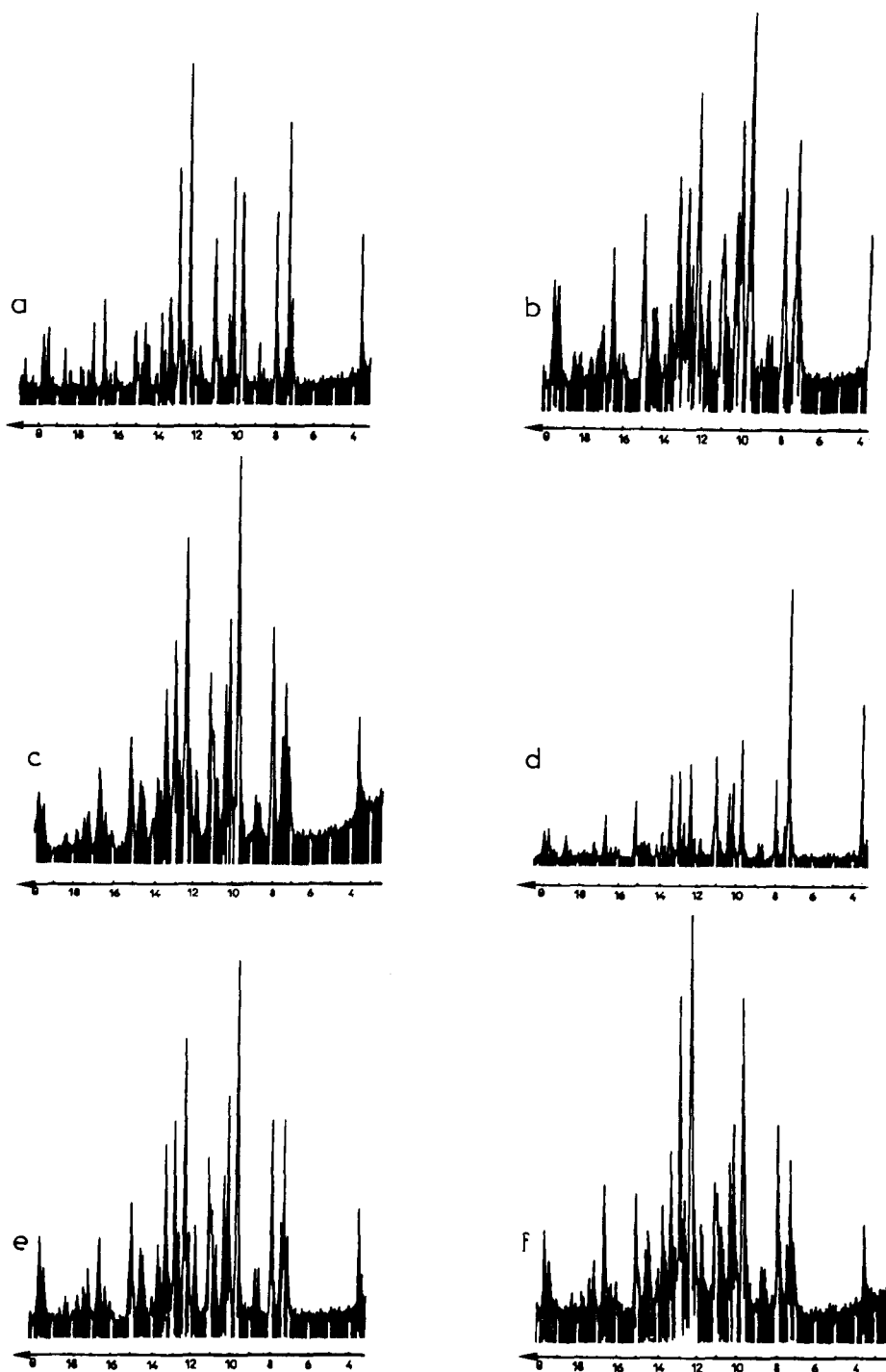


Fig. 3. Spectres de diffraction de rayons X. (a) Échantillon initial; (b) après compression; des produits de recrystallisation dans (c) le benzène à 20°C; (d) le méthanol à 50°C; (e) l'acétate d'éthyle à 20°C; (f) le dioxanne à 50°C (solvate).

diffraction (Fig. 3(b)) 8.00; 8.60; 11.85; 12.15; 13.67 et disparaissent les angles de diffraction ayant pour valeur 7.86; 10.33; 11.05; 11.10; 11.78 comparativement aux diffractogrammes de l'échantillon commercial.

Les principales valeurs des angles de diffraction et de leur intensité relative sont consignées dans le Tableau 4.

En conclusion la compression entraîne une modification de la structure cristalline; cette forme se transforme au cours du traitement thermique en la forme commerciale ce qui indique l'existence du polymorphisme de cette molécule.

TABLEAU 4

Principaux angles et intensités de diffraction de rayons X de l'échantillon commercial avant et après compression

Avant compression		Après compression	
$\theta$ (deg)	$I/I_0$	$\theta$ (deg)	$I/I_0$
3.64	41.4		
7.32	80.1		
		7.35	40.0
7.94	55.4		
		8.00	56.7
9.74	62.4		
		9.75	100
10.15	61.8	10.15	68.3
		10.38	42.8
11.05	39.8		
11.10	29.0		
		11.15	46.7
12.32	100		
		12.35	87.2
12.90	60.8		
		12.95	51.7
13.36	30.1		
		13.38	50.0
		15.14	37.2

### Produits de recristallisation

Nous avons utilisé de nombreux solvants, (éthanol, méthanol, acétone, butanol 1, alcool isopropylique, acétate d'éthyle, propanol, dichlorométhane, chloroforme, benzène, dioxanne à la température de  $-10^\circ\text{C}$ ,  $+20^\circ\text{C}$ ,  $+50^\circ\text{C}$ . Chaque produit de recristallisation a été étudié par analyse calorimétrique différentielle, thermomicroscopie, diffraction de rayons X et infrarouge.



*Formes cristallines ne présentant pas de transformation solide–solide*

Par recristallisation dans le méthanol à 50°C nous avons obtenu une forme dont la température et l'enthalpie de fusion ont respectivement pour valeur  $216.7 \pm 0.4^\circ\text{C}$  et  $34.00 \pm 0.49 \text{ kJ mol}^{-1}$ , cette forme constituerait la forme II.

La forme III correspond au produit commercial; elle est obtenue par recristallisation dans le chloroforme à  $-10^\circ\text{C}$ , la température et l'enthalpie de fusion sont respectivement  $216.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$  et  $27.40 \pm 0.58 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

La forme IV est obtenue par recristallisation du produit commercial dans l'acétate d'éthyle à  $20^\circ\text{C}$ , la température et l'enthalpie de fusion étant respectivement  $214.2 \pm 0.3^\circ\text{C}$  et  $33.62 \pm 0.40 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

Les formes, II et III présentent des températures de fusion très proches mais différent par leurs enthalpies de fusion.

*Formes cristallines présentant une transformation solide–solide*

Nous avons obtenu un produit de recristallisation dans le benzène à température ambiante présentant une transformation solide–solide décelée par analyse calorimétrique différentielle; en thermomicroscopie cette transformation se traduit par une modification de luminosité à  $211^\circ\text{C}$ .

La courbe ACD Fig. 4 met en évidence deux accidents endothermiques, l'un de très faible intensité à  $213.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , l'autre important, la fusion intervenant à  $221.3 \pm 0.6^\circ\text{C}$ , dont l'enthalpie est de  $24.45 \pm 0.75 \text{ kJ mol}^{-1}$  la vitesse de chauffage étant de  $20^\circ \text{ min}^{-1}$ . Cette forme (A) se transforme en la forme I. En utilisant une vitesse de chauffage de 1 ou  $2^\circ\text{C min}^{-1}$  la transformation est moins bien individualisée qu'à la vitesse de  $20^\circ\text{C min}^{-1}$  par rapport à la fusion. Ce produit de recristallisation chauffé à  $212.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$  est refroidi rapidement au cours du chauffage la fusion intervient à  $221.3 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , l'enthalpie de fusion étant de  $24.45 \pm 0.75^\circ\text{C}$ . (Tableau 5).

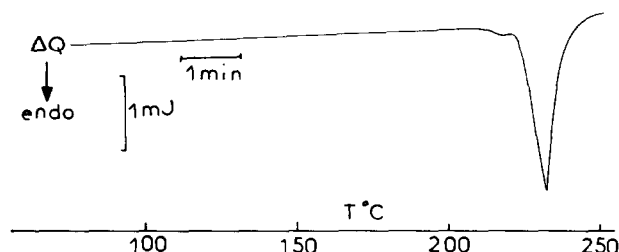


Fig. 4. Courbe ACD du produit de recristallisation dans le benzène à  $20^\circ\text{C}$ .

TABLEAU 5

Températures et enthalpies de fusion des formes polymorphes après recristallisation

Echantillons	Fusion		Formes polymorphes
	Température (°C)	$\Delta H$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	
a	216.1 ± 0.3	27.40 ± 0.58	III
b	214.2 ± 0.3	33.62 ± 0.40	IV
c	221.3 ± 0.6	24.45 ± 0.75	A-I
d	216.7 ± 0.3	34.00 ± 0.49	II

L'application des règles de Burger et Ramberger [6] relatives aux températures et aux enthalpies de fusion des formes polymorphes nous permet de tracer la Schéma 1.

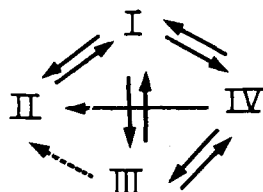


Schéma 1. Règles de Burger et Ramberger [6] appliquées aux différentes formes polymorphes.

Les formes II, III et IV seraient énantiotropes par rapport à la forme I et les formes III et IV monotropes par rapport à la forme II; par ailleurs les formes III et IV sont énantiotropes.

Par chauffage lent à la vitesse de 1°C min<sup>-1</sup> les formes III et IV se transforment en la forme II ( $T_f$  216.7 ± 0.4°C,  $\Delta H_f$  = 34.0 ± 0.49 kJ mol<sup>-1</sup>).

Nous avons réalisé l'étude par diffraction de rayons X (Fig. 3). Les résultats consignés dans le Tableau 6 font apparaître les dix angles de diffraction les plus intenses; ils permettent d'identifier quatre formes cristallines par la présence ou l'absence de quelques angles de diffraction et par des intensités différentes.

### Forme pseudopolymorphe

Par recristallisation dans le dioxanne à 50°C le produit cristallisé formé présente des courbes thermogravimétrique (TG) et thermogravimétrique dérivée (TGD) Fig. 5, courbes b et c, indiquant une perte de poids de 6.1% entre 50 et 150°C avec une cinétique de 0.2 mg min<sup>-1</sup> correspondant à la perte de solvant visualisée par thermomicroscopie. L'échantillon est placé entre lame et lamelle et chauffé en présence d'huile de silicone, la

TABLEAU 6

Principaux angles de diffraction de rayons X et intensités relatives de quatre formes polymorphes et du solvate

A		II		III		IV		Solvate	
$\theta$	$I/I_0$	$\theta$	$I/I_0$	$\theta$	$I/I_0$	$\theta$	$I/I_0$	$\theta$	$I/I^0$
3.65	29.3	3.64	66.9	3.64	41.4				
								7.25	27.5
		7.32	100	7.32	80.1	7.28	50.9		
7.35	40.5					7.92	50.9	7.92	39.9
				7.94	55.4				
7.95	50.5	7.95	27.6			9.65	100	9.65	61.4
		9.70	44.7						
9.75	100			9.74	62.4				
								10.10	33.9
						10.11	57.1		
10.15	56.7	10.15	38.0	10.15	61.8				
		10.34	25.2						
10.35	36.5	10.36	22.0			10.36	36.4	10.35	27.5
								10.95	22.0
						11.00	41.5		
		11.04	38.0						
				11.05	39.8				
				11.10	29.0			11.10	28.9
11.15	38.3								
						12.25	71.9		
								12.30	100
				12.32	100				
12.35	77.5	12.35	39.9						
								12.85	61.4
						12.87	50.7		
12.90	57.2			12.90	60.8				
		12.92	31.3						
								13.28	30.2
		13.32	27.6						
						13.33	42.4		
13.35	41.0								
				13.36	30.1				
						14.96	29.5		

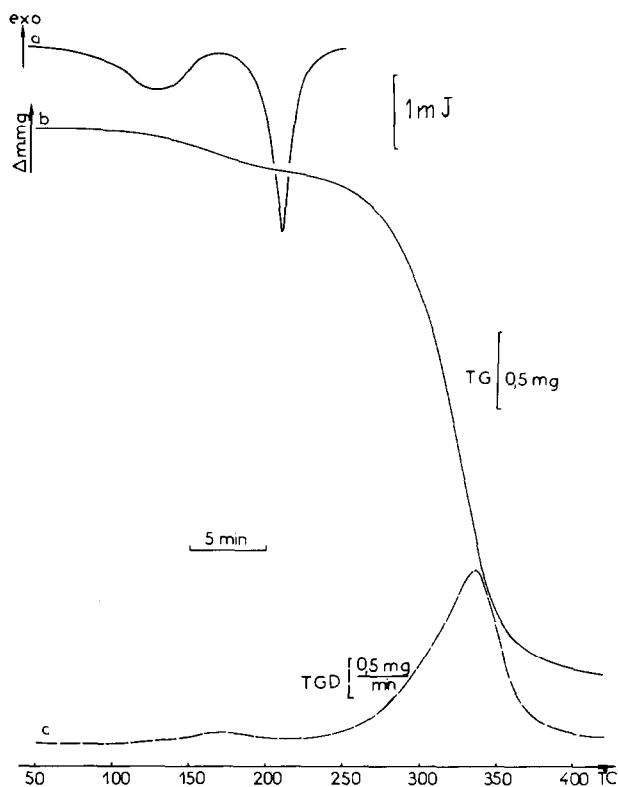


Fig. 5. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle (ACD); (courbe a), d'analyse thermogravimétrique (TG); (courbe b), et thermogravimétrique dérivée (TGD); (courbe c) du solvate obtenu par recristallisation dans le dioxanne à 50°C.

formation de bulles (départ du solvant) observée dès 50°C est maximum à 120°C.

La fusion observée par thermomicroscopie intervient à  $197 \pm 0.6^\circ\text{C}$ . La courbe ACD (Fig. 5, courbe a) présente un endotherme faiblement énergétique entre 50 et 140°C, un large endotherme à  $197.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

La stoechiométrie du solvate: 5–1 est déterminée à partir des données thermogravimétriques. Ce solvate a été identifié par diffraction de rayons X (Tableau 6 et Fig. 3(f)).

## CONCLUSION

Nous avons mis en évidence l'existence de quatre formes polymorphes et une forme solvatée (pseudopolymorphe) en vue d'étudier leur cinétique de dissolution.

Les méthodes thermoanalytiques généralement associées à la diffraction de rayons X nous ont permis de noter l'influence de la compression sur la forme cristalline.

La forme I est énantiotrope vis à vis des formes II, III et IV, les formes III et IV sont énantiotropes et seraient monotropes vis à vis de la forme II.

### *Remerciements*

L'ensemble de nos travaux se situe dans le cadre du programme de recherche privilégiée soutenue par le Ministère de la Recherche depuis 1987; Optimisation de la biodisponibilité du médicament application aux benzodiazépines.

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. Masse, A. Chauvet, G. de Maury et A. Terol, *Thermochim. Acta*, 96 (1985) 189–206.
- 2 J. Kadoura, A. Chauvet, A. Terol et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 179 (1991) 61.
- 3 E. Shefter et T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 52 (1963) 781.
- 4 R.A. Baxter, *Thermal Analysis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1969, p. 65.
- 5 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 544.
- 6 A. Burger et R. Ramberger, *Microchim. Acta*, Wien, 2 (1979) 259.
- 7 O. Cruaud, D. Duchene, F. Puisieux, A. Chauvet et J. Masse, *J. Pharm. Belg.*, 36 (1981) 1–15–20.
- 8 L. Borcka et K. Backe-Hansen, *Acta. Pharm.*, 5 (1968) 271.
- 9 H. Junginger et F. Uhrer, *Pharm. Ind.*, 39 (1977) 1, 68.