

ETUDE THERMOANALYTIQUE DE SUBSTANCES PSYCHOTHERAPEUTIQUES. I. ANXIOLYTIQUES. PHENPROBAMATE, MEPROBAMATE, CLOBAZAM ET MEDAZEPAM

A. CHAUVET, S. RUBIO et J. MASSE

Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, U E R des Sciences Pharmaceutiques, Faculté de Pharmacie, 34060 Montpellier (France)

(Reçu le 18 février 1982)

ABSTRACT

The thermoanalytical study of phenprobamate (a), meprobamate I (b), clobazam (c), medazepam I (d) has enabled the existence of polymorphs for (d) to be established, and to confirm that of (b). The thermal stability and decomposition kinetics of commercial forms of drugs have been determined; their temperatures and intervals of fusion are given. Knowing the thermal behaviour of these compounds, their degree of purity: $99.67 \pm 0.19\%$ (a), $99.32 \pm 0.04\%$ (b), $99.61 \pm 0.07\%$ (c), $99.66 \pm 0.14\%$ (d), their enthalpy, 27.58 ± 0.69 (a), 34.23 ± 1.22 (b), 30.38 ± 0.81 (c), 21.48 ± 0.75 kJ mole⁻¹, and entropy of fusion have been evaluated by differential scanning calorimetry.

RESUME

L'étude thermoanalytique du phenprobamate (a), du méprobamate I (b), du clobazam (c), du médazépam I (d) a permis de montrer l'existence de formes polymorphes pour (d) et de confirmer celle de (b). La stabilité thermique, la cinétique de décomposition de la forme commerciale du phenprobamate, du méprobamate I, du clobazam, du médazépam I ont été déterminées, leurs températures et intervalles de fusion ont été précisés. Connaissant le comportement thermique de ces composés, leurs taux de pureté: $99.67 \pm 0.19\%$ (a), $99.32 \pm 0.04\%$ (b), $99.61 \pm 0.07\%$ (c), $99.66 \pm 0.14\%$ (d); leur enthalpie de fusion 27.58 ± 0.69 (a), 34.23 ± 1.22 (b), 30.38 ± 0.81 (c), 21.48 ± 0.75 (d) en kJ mole⁻¹; et l'entropie de fusion ont été évalués par analyse calorimétrique différentielle

Nous avons montré récemment l'intérêt d'utiliser les techniques thermoanalytiques pour la détermination de la stabilité thermique du comportement thermique en relation avec le polymorphisme et du taux de pureté de substances médicamenteuses [1–8]. Nous avons appliqué ces techniques à quelques substances psychothérapeutiques; nous indiquons présentement les

résultats relatifs à quelques médicaments chimiques anxiolytiques appartenant à la série des carbamates et à celle des benzodiazépines. Ce travail a été réalisé dans le but d'étudier ultérieurement les interactions à l'état solide entre principes actifs parfois associés ou entre principes actifs et excipients. Le comportement thermique permet d'identifier un principe actif; ainsi peut être décelé le polymorphisme qui constitue non seulement un critère d'identification mais une orientation de recherche en vue de l'obtention de la forme cristalline dont l'activité thérapeutique est la plus grande. Nous avons mis en évidence le polymorphisme du médazépam qui ne semble pas avoir été signalé antérieurement. Le polymorphisme du méprobamate a fait l'objet de divers travaux [9-13].

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareils

Nous avons utilisé:

l'analyseur thermique différentiel Du Pont de Nemours 990 avec les modules pour analyse calorimétrique différentielle dont le principe a été décrit par Baxter [14] et pour analyse thermogravimétrique (module 951) [15];

l'appareil Mettler à détermination automatique de la température de fusion [16] composé du four FP 51, du programmeur FP 5 et de l'enregistreur GA 11;

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°C min⁻¹ ou de chauffage lors d'un deuxième traitement thermique. Les courbes thermogravimétriques (TG) sont obtenues avec des prises d'essai de 6-10 mg, une vitesse de chauffage de 10°C min⁻¹, un pouce sur l'axe des ordonnées représentant une perte de poids de 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 mg min⁻¹. 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°C min⁻¹, la sensibilité étant de 2.09×10^{-3} J pouce⁻¹. Les expériences sont réalisées en capsules ordinaires serties.

Pour déterminer le taux de pureté les conditions retenues pour le phenprobamate, le méprobamate, et le médazépam sont les suivantes: prises d'essai 2-5 mg, vitesse de chauffage $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$, base de temps $0.5 \text{ min pouce}^{-1}$ et $0.2 \text{ min pouce}^{-1}$ (pour le médazépam), sensibilité $2.09 \times 10^{-3} \text{ J pouce}^{-1}$. Les capsules ordinaires serties sont utilisées. 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 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°C ($T_d = T_f - 5$) ou 10°C ($T_d = T_f - 10$) 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.

RESULTATS

Réactifs

Le phenprobamate* (γ -phénylpropylcarbamate), $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, de poids moléculaire 179.21 est une poudre blanche soluble dans les solvants organiques, chloroforme propylène glycol, éthylène diamine, pratiquement insoluble dans l'eau.

Le méprobamate** (2-méthyl 2-propyl 1-3 propanediol dicarbamate), $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, de poids moléculaire 218.25 se présente sous forme d'une poudre blanche soluble dans la plupart des solvants organiques, très peu soluble dans l'éther et l'eau. Ce composé figure à diverses Pharmacopées.

Le clobazam** (7-chloro 1-méthyl 2-4 dione 5-phényl 2,3,4,5 tétrahydro 1H benzo [b]1-4 diazépine), $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$, de poids moléculaire 300.74, figure au supplément de la Pharmacopée Française IX Edition.

Le médazépam** (7-chloro 2-3 dihydro 1-méthyl 5-phényl 1H dibenzo

* Nous adressons nos remerciements au Laboratoire Paillusseau qui a eu l'obligeance de nous procurer cet échantillon (lot No. 20).

** Nous remercions vivement les Laboratoires Synthetic, Roussel UCLAF et Roche de nous avoir procuré respectivement le méprobamate (No. 444 I B), le clobazam (9 G 1527) et le médazépam (BA 79278).

1-4-diazépine), $C_{16}H_{15}ClN_2$, de poids moléculaire 270.70 se présente en poudre fine légèrement jaune, soluble dans l'eau et l'alcool.

Identification

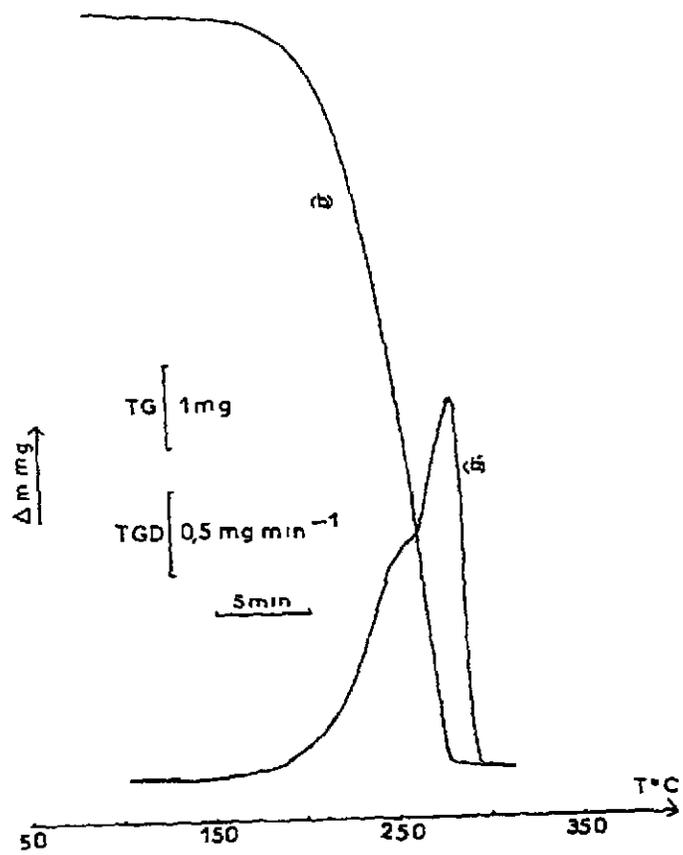
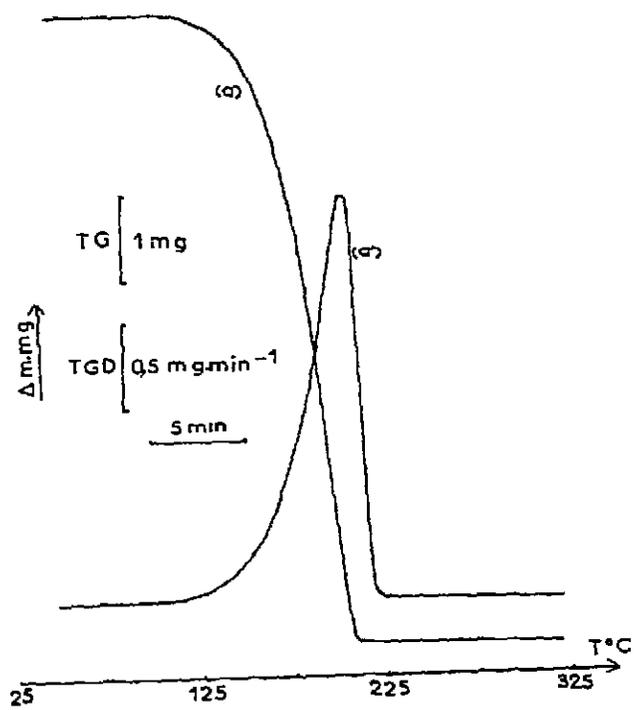
Examen thermogravimétrique. La stabilité thermique et la cinétique de décomposition ont été déterminées pour chacun des composés. Les températures de début et de fin de décomposition sont indiquées (Tableau 1). L'examen des courbes thermogravimétriques met également en évidence la nature non solvatée des principes actifs étudiés. Pour le phenprobamate, le méprobamate et le médazépam, les températures de début de perte de poids sont largement supérieures à celles de la fusion; en conséquence l'étude thermique peut s'effectuer facilement. Dans le cas du clobazam la décomposition débutant à $190^{\circ}C$ se termine à $327^{\circ}C$; la température de fusion légèrement inférieure à celle de début de décomposition conditionne le choix de la vitesse de chauffage notamment lors de la détermination du taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle. La décomposition de ces principes actifs s'effectue en un ou deux stades mis en évidence par la courbe dérivée tracée simultanément (Fig. 1). Les résultats sont consignés dans le Tableau 1.

Examen thermomicroscopique. Dans le cas du phenprobamate aucune transformation solide \rightleftharpoons solide n'apparaît lors du premier traitement thermique. Quel que soit le cycle de chauffage et refroidissement lent ou rapide il apparaît des prismes dont la température de fusion est $102.5^{\circ}C$ pour une vitesse de chauffage de $3^{\circ}C \text{ min}^{-1}$; en refroidissant la substance fondue à la vitesse de $2^{\circ}C \text{ min}^{-1}$ la cristallisation s'effectue à $95^{\circ}C$ en prismes. L'existence de polymorphisme n'a pas été décelée pour ce composé.

TABLEAU 1

Résultats de l'étude thermogravimétrique

	Prise d'essai (mg)	Stade	Temp. de décomposition ($^{\circ}C$)		Vitesse de décomposition ($mg \text{ min}^{-1}$)
			Début	Fin	
Phenprobamate	6.45	1	115	220	2.40
Méprobamate	9.50	1	135	250	1.30
		2	250	280	2.20
Clobazam	7.00	1	190	327	2.15
Médazépam	7.00	1	140	277	1.75



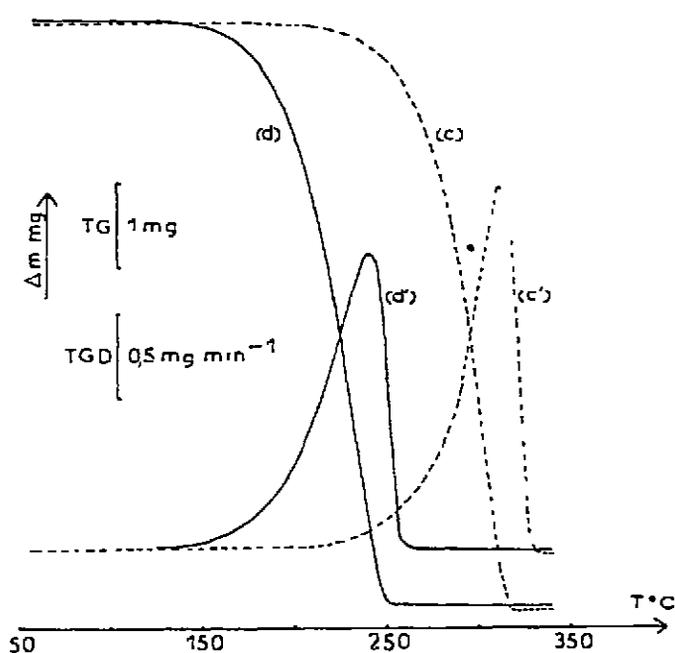


Fig 1 Courbes thermogravimétriques (TG) et dérivées (TGD) Perte de poids $1 \text{ mg} \text{ pouce}^{-1}$ (TG), vitesse de perte de poids $0.5 \text{ mg min}^{-1} \text{ pouce}^{-1}$ (TGD) (a) Phenprobamate; (b) meprobamate, (c) clobazam (d) medazepam Les prises d'essais sont données dans le Tableau I

L'échantillon de méprobamate I fond à 104.9°C ; après fusion suivie d'un refroidissement lent à 1°C min^{-1} , apparaissent des sphérulites arborescentes fondant à 104.9°C (forme I) La substance fondue et refroidie rapidement à la température ambiante cristallise en une mosaïque de petits prismes fondant à 94.5°C (forme III). Cette dernière se transforme rapidement au voisinage de sa température de fusion en la modification II (température de fusion 97°C). Nous avons photographié dans le même champ du microscope la forme I et l'évolution de la forme III en la forme II (Fig. 2).

Le clobazam, échantillon commercial envisagé, ne présente pas de transformation solide \rightleftharpoons solide au cours du premier traitement thermique. Les conditions de sa recristallisation ont été déterminées. Au voisinage de 120°C apparaissent des prismes dont la température de fusion, 181.5°C est identique à celle du produit initial. Au cours de l'examen thermomicroscopique il n'a pas été mis en évidence de modification cristalline.

Le médazépam présente, selon les conditions de recristallisation, deux aspects différents: sphérulites (température de fusion 99°C) et prismes (température de fusion 100.5°C). Ces deux modifications cristallines cristallisent l'une à 85°C et l'autre à 50°C (forme II dont la température de fusion est inférieure à celle de la forme I, par convention). Les deux formes ont été

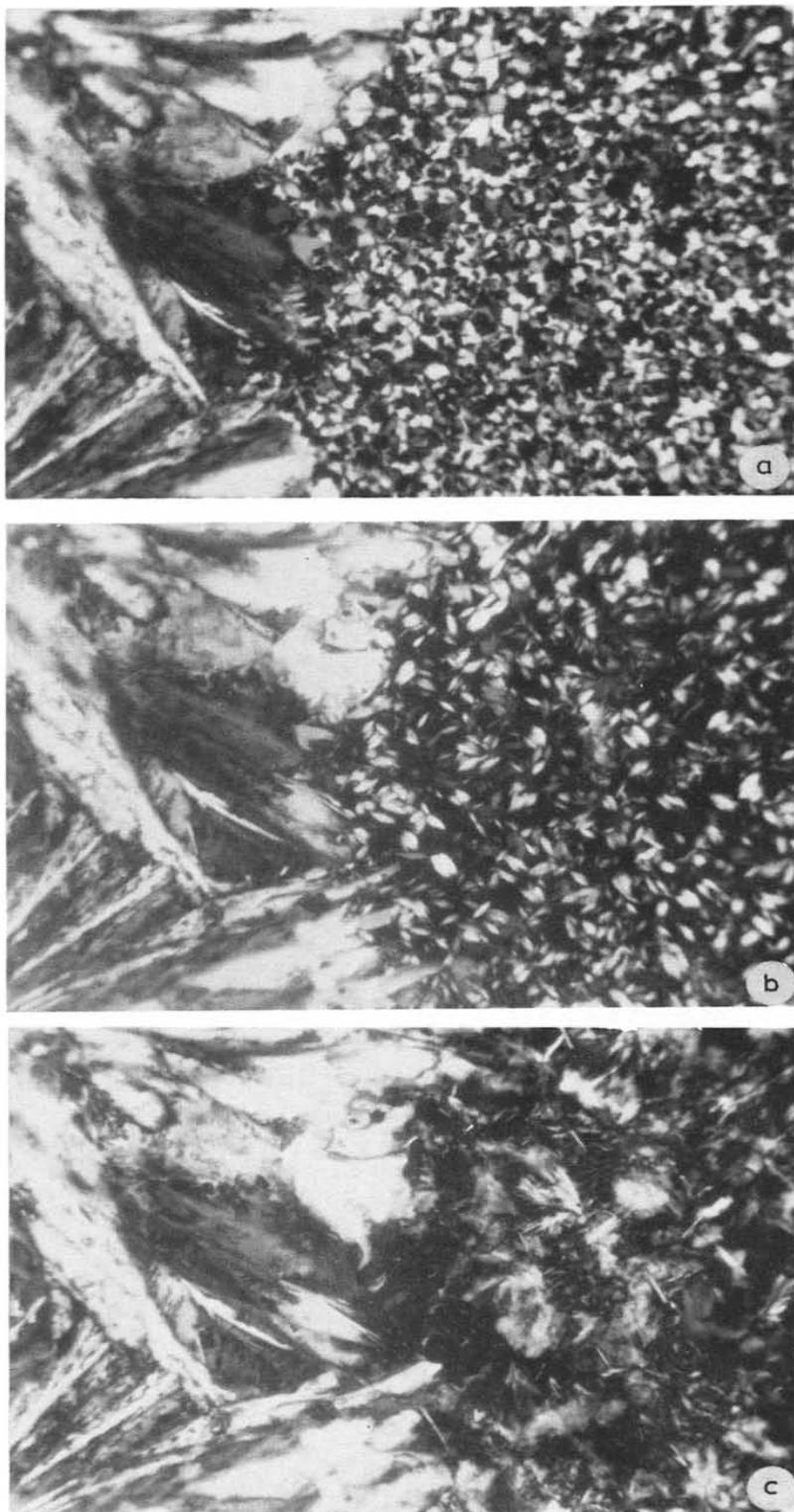


Fig. 2. Formes cristallines du méprobamate (a) Dans le même champ du microscope sont observées la forme I en sphérulites arborescentes et la forme III en mosaïque de petits prismes (b) Dans le même champ du microscope fusion de la forme III et transformation en la forme II en prismes dentelés. (c) Dans le même champ du microscope fusion à 97°C de la forme II et recristallisation de la forme I

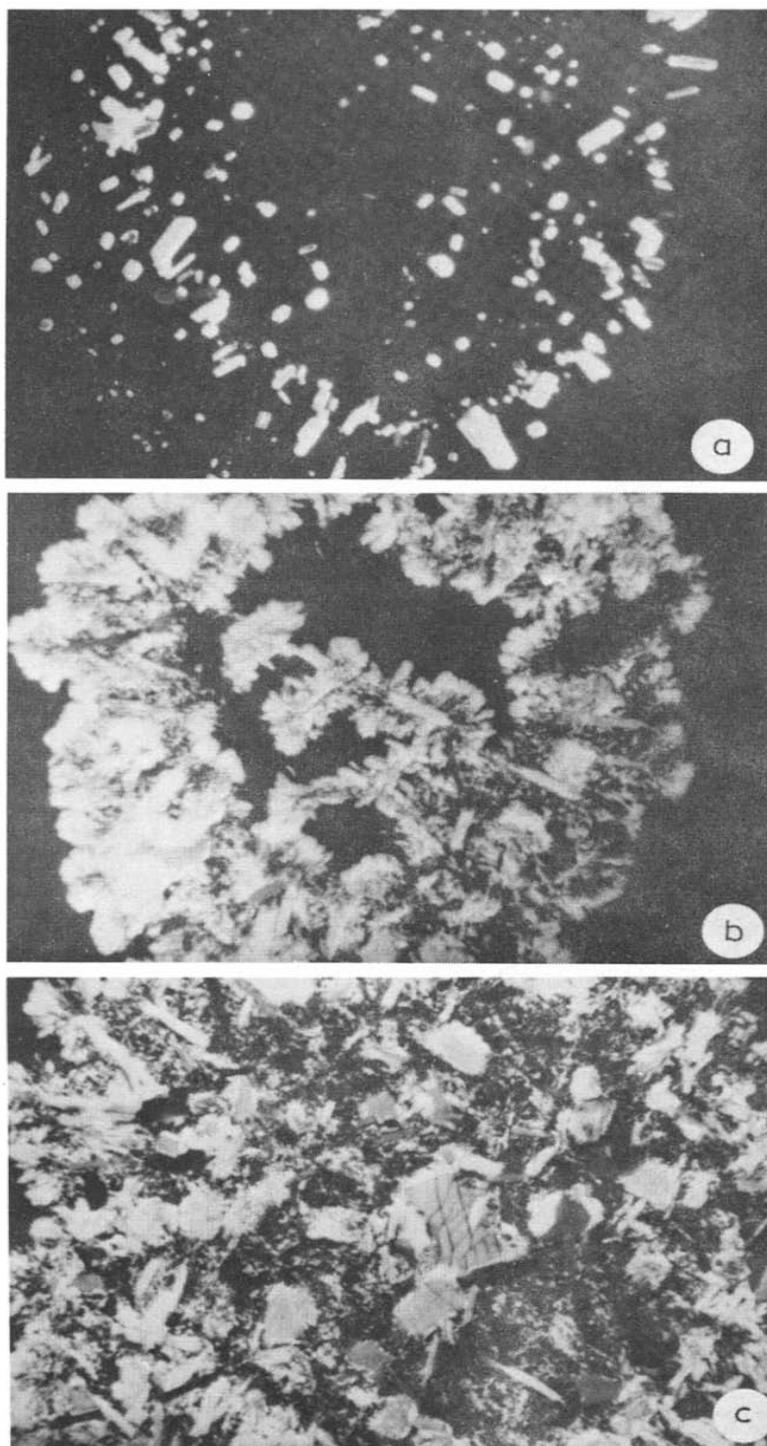


Fig 3. Formes cristallines du médazépam. (a) Dans le champ du microscope forme I en prismes subsistant après le début de fusion de cette modification (b) Par refroidissement à 50°C recrystallisation de la forme II dans le fondu de la forme I. (c) Formes I et II recrystallisées dans le même champ du microscope.

TABLEAU 2

Températures de fusion eutectique du phenprobamate, du méprobamate I et II, du clobazam et du médazépam I et II avec le benzile, l'acétanilide, ou le benzanilide et le salophène. Les valeurs entre parenthèses ont été publiées antérieurement [9].

Composés anxiolytiques	Temp. de fusion eutectique (°C)			
	Benzile	Acétanilide	Benzanilide	Salophène
Phenprobamate	77.2 (76)	80.5 (79)		
Méprobamate I	88.7 (89)	83.2 (83)		
Méprobamate II	86.8	80.2		
Clobazam			126.1	130-135
Médazépam I	65.5 (63)	81.5 (81)		
Médazépam II	60.1	80.5		

observées dans le même champ du microscope (Fig. 3).

L'étude thermomicroscopique n'a pas permis, dans les conditions retenues, d'observer de formes polymorphes pour le phenprobamate ni pour le clobazam. Par contre le polymorphisme du médazépam a été décelé et celui du méprobamate confirmé.

Les températures de fusion eutectique permettent d'identifier les composés envisagés; les substances de référence utilisées permettent d'obtenir une température de fusion eutectique précise à l'exception du salophène qui conduit avec le clobazam à une fusion eutectique étendue. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 2.

Analyse calorimétrique différentielle. Dans le cas du phenprobamate les courbes obtenues mettent en évidence un pic endothermique (fusion) à la même température lors du premier et du deuxième traitement thermique quel que soit le mode de refroidissement lent ou rapide (Fig. 4). Ce résultat est en accord avec celui trouvé précédemment par thermomicroscopie.

La courbe d'analyse calorimétrique différentielle de l'échantillon commercial de méprobamate permet de déceler un seul pic endothermique, la fusion, à 105°C. Le refroidissement rapide de la substance fondue conduit à la recristallisation à la température ambiante; au cours du deuxième traitement thermique sont mises en évidence trois formes cristallines, la forme II étant prépondérante, les formes III et I apparaissant sous forme d'un épaulement (Fig. 5c). Le traitement thermique précédé d'un refroidissement dans l'azote liquide conduit à une courbe identique. La substance soumise à un refroidissement lent puis à un deuxième traitement thermique donne la courbe (Fig. 5b) un accident exothermique (recristallisation, éventuellement transforma-

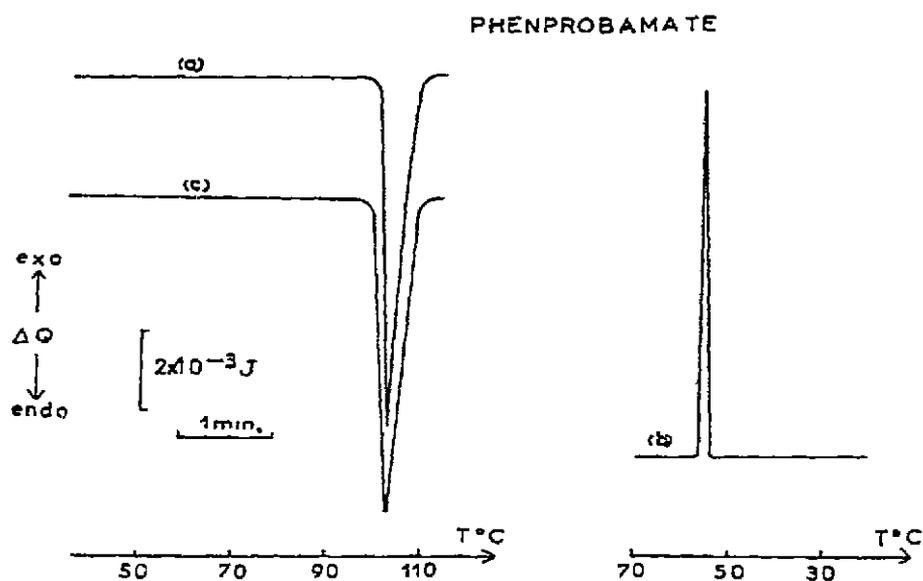


Fig. 4. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du phenprobamate. Conditions expérimentales: prise d'essai 1.20 mg, vitesse de chauffage $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$. (a) Premier traitement thermique; (b) refroidissement lent; (c) deuxième traitement thermique après refroidissement lent.

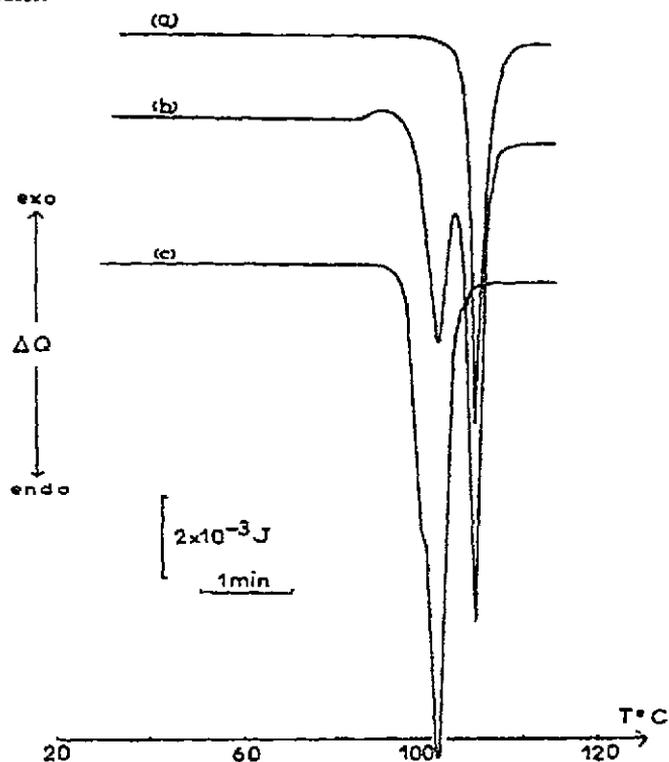


Fig 5 Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du méprobamate. Conditions expérimentales: prise d'essai 1.32 mg, vitesse de chauffage $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$. (a) Premier traitement thermique; (b) deuxième traitement thermique après refroidissement lent; (c) troisième traitement thermique après refroidissement rapide.

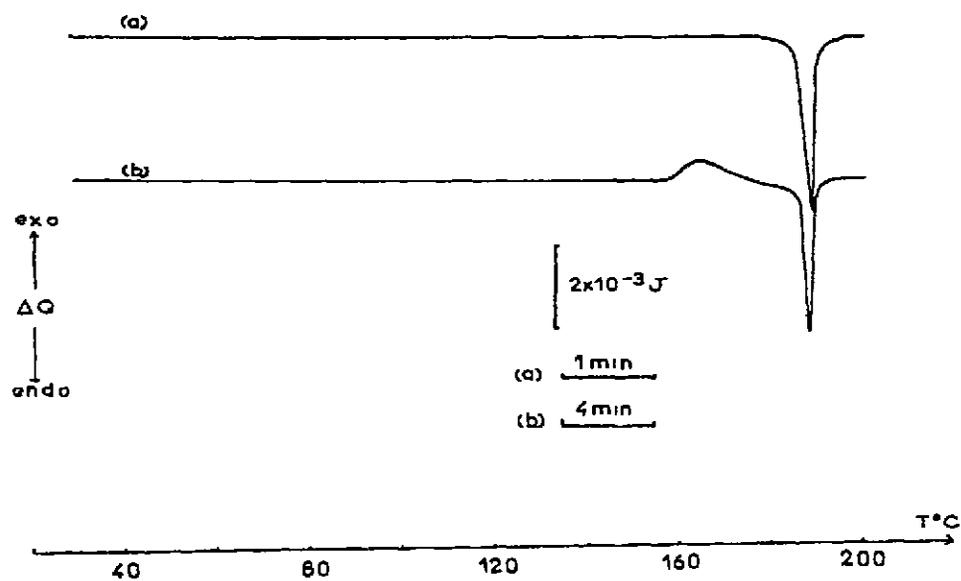


Fig. 6. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du clobazam. Conditions expérimentales: prise d'essai 1.30 mg; (a) premier traitement thermique, vitesse de chauffage $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$; (b) deuxième traitement thermique après refroidissement lent, vitesse de chauffage $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

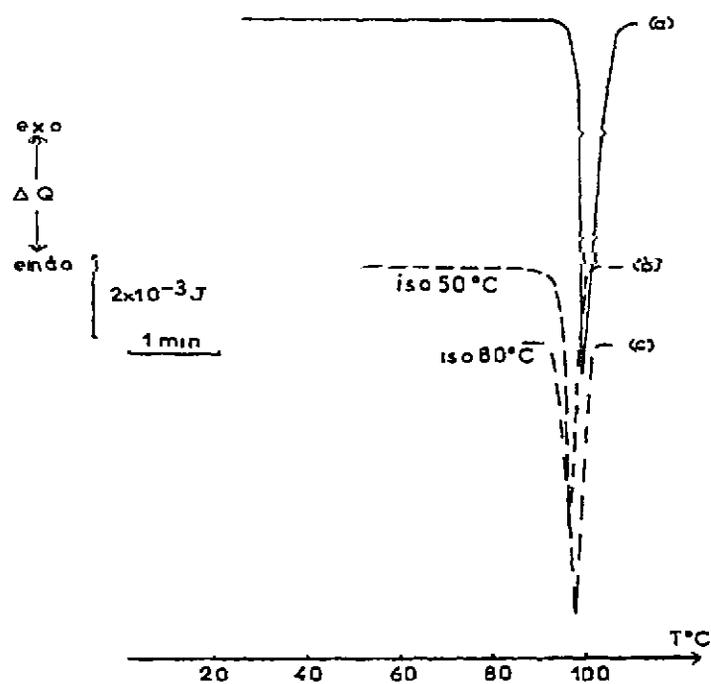


Fig. 7. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du médzépam. Conditions expérimentales: 2.10 mg, vitesse de chauffage $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$. (a) Premier traitement thermique; (b) deuxième traitement thermique; (c) troisième traitement thermique

TABLEAU 3

Températures de fusion du phenprobamate, du méprobamate, du clobazam et du médazépam I et II
 A = lues par affichage automatique, B = déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion.

Anxiolytiques	Vitesse de chauffage (°C min ⁻¹)	$T_0 = T_f - 5$		$T_0 = T_f - 10$	
		A	B	A	B
Phenprobamate	1	103.36 ± 0.07	103.32 ± 0.05	103.40 ± 0.05	103.25 ± 0.16
	2	103.78 ± 0.18	103.62 ± 0.10	103.64 ± 0.11	103.72 ± 0.22
	10	105.14 ± 0.47	105.36 ± 0.32	104.78 ± 0.28	105.34 ± 0.07
Méprobamate I	1	105.44 ± 0.11	105.36 ± 0.32	105.54 ± 0.18	105.34 ± 0.07
	2	105.86 ± 0.40	105.94 ± 0.35	105.70 ± 0.17	105.94 ± 0.24
	10	107.88 ± 0.40	107.86 ± 0.23	107.40 ± 0.28	107.70 ± 0.52
Clobazam	1	181.80 ± 0.09	181.76 ± 0.11	181.98 ± 0.05	181.90 ± 0.09
	2	181.98 ± 0.27	181.96 ± 0.34	182.18 ± 0.16	182.10 ± 0.12
	10	182.64 ± 0.53	181.96 ± 0.28	182.48 ± 0.86	182.38 ± 0.37
Médazépam I	1	100.72 ± 0.24	100.60 ± 0.15	100.96 ± 0.26	100.66 ± 0.19
	2	101.88 ± 0.17	101.46 ± 0.37	101.00 ± 0.16	100.76 ± 0.19
	10	104.14 ± 0.16	103.29 ± 0.11	103.34 ± 0.47	102.60 ± 0.23
Médazépam II	1	99.10 ± 0.28	99.22 ± 0.30	99.30 ± 0.25	99.16 ± 0.27
	2	99.47 ± 0.12	99.52 ± 0.27	99.52 ± 0.27	99.72 ± 0.24
	10	101.54 ± 0.35	101.35 ± 0.40	101.66 ± 0.16	101.12 ± 0.24

tion) et deux pics endothermiques l'un à 97°C (forme II), l'autre à 105°C (forme I). Dans le cas du clobazam, après recristallisation, le pic endothermique de fusion apparait à la même température que lors du premier traitement thermique (Fig. 6).

Compte tenu des températures de fusion très proches 99°C et 100,5°C des deux formes de médazépam décelées par thermomicroscopie les recristallisations de chacune d'elles ont été effectuées dans les conditions précédemment mises au point par thermomicroscopie. Les courbes ainsi obtenues sont représentées (Fig. 7).

Température et cinétique de fusion par mesure de la transparence. Nous rapportons les valeurs des températures de fusion de ces composés, déterminées dans les conditions précédemment décrites ainsi que les intervalles de fusion évalués à partir des courbes de fusion (Tableaux 3 et 4, Figs. 8 et 9).

Phenprobamate, méprobamate et médazépam peuvent être classés dans le groupe II défini par Vergnon et Drevon [17], leurs températures de fusion n'étant pas influencées par la température de départ mais par la vitesse de chauffage.

La température de fusion constitue un critère d'identification à condition de préciser les conditions opératoires. Le clobazam dont la température de

TABLEAU 4

Intervalles de fusion du phenprobamate, du méprobamate I, du clobazam et du medazépam I

	Vitesse de chauffage (°C min ⁻¹)	$T_0 = T_f - 5$	$T_0 = T_f - 10$
Phenprobamate	1	2.20 ± 0.08	2.36 ± 0.69
	2	3.34 ± 0.16	3.62 ± 0.55
	10	5.44 ± 0.35	5.12 ± 0.74
Méprobamate I	1	3.76 ± 0.07	3.98 ± 0.07
	2	4.36 ± 0.28	4.26 ± 0.16
	10	6.04 ± 0.15	6.00 ± 0.15
Clobazam	1	1.78 ± 0.28	1.40 ± 0.09
	2	1.72 ± 0.46	1.44 ± 0.21
	10	3.04 ± 0.77	3.76 ± 0.46
Médazépam I	1	2.20 ± 0.07	3.98 ± 0.07
	2	3.34 ± 0.16	4.26 ± 0.16
	10	5.44 ± 0.21	6.00 ± 0.15

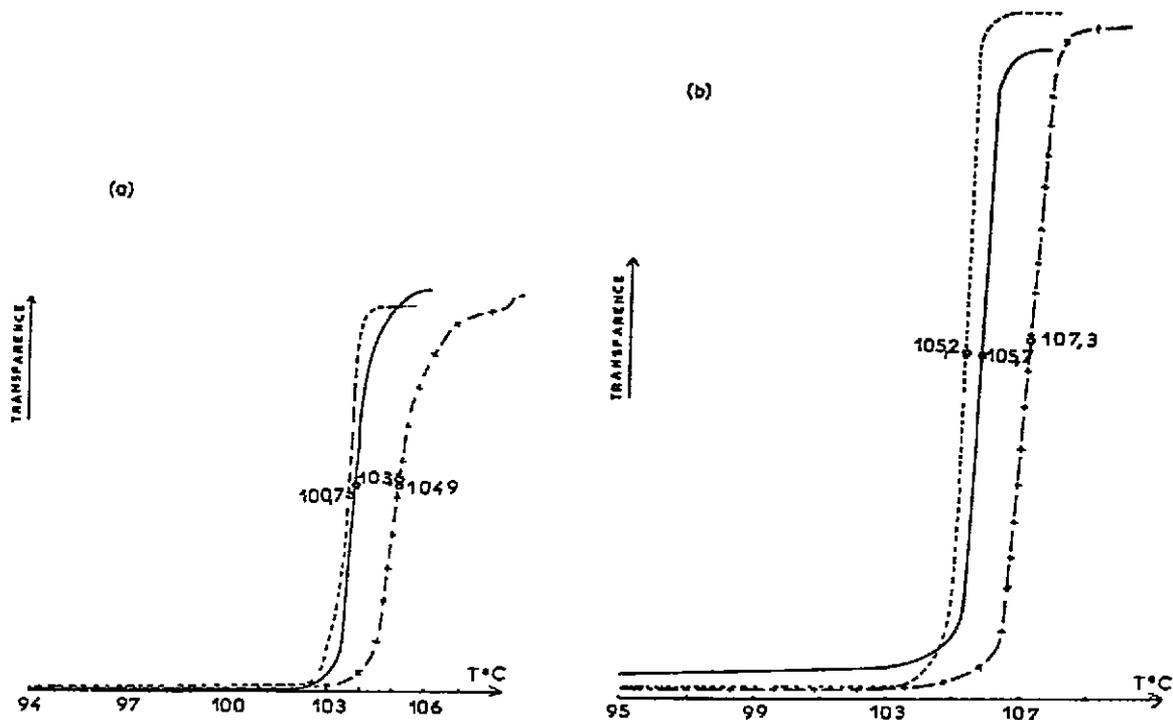


Fig. 8. Cinétique de fusion (a) du phenprobamate et (b) du méprobamate en fonction de la transparence. Conditions expérimentales: vitesses de chauffage 1°C min⁻¹ (-----), 2°C min⁻¹ (——) et 10°C min⁻¹ (- + - + -).

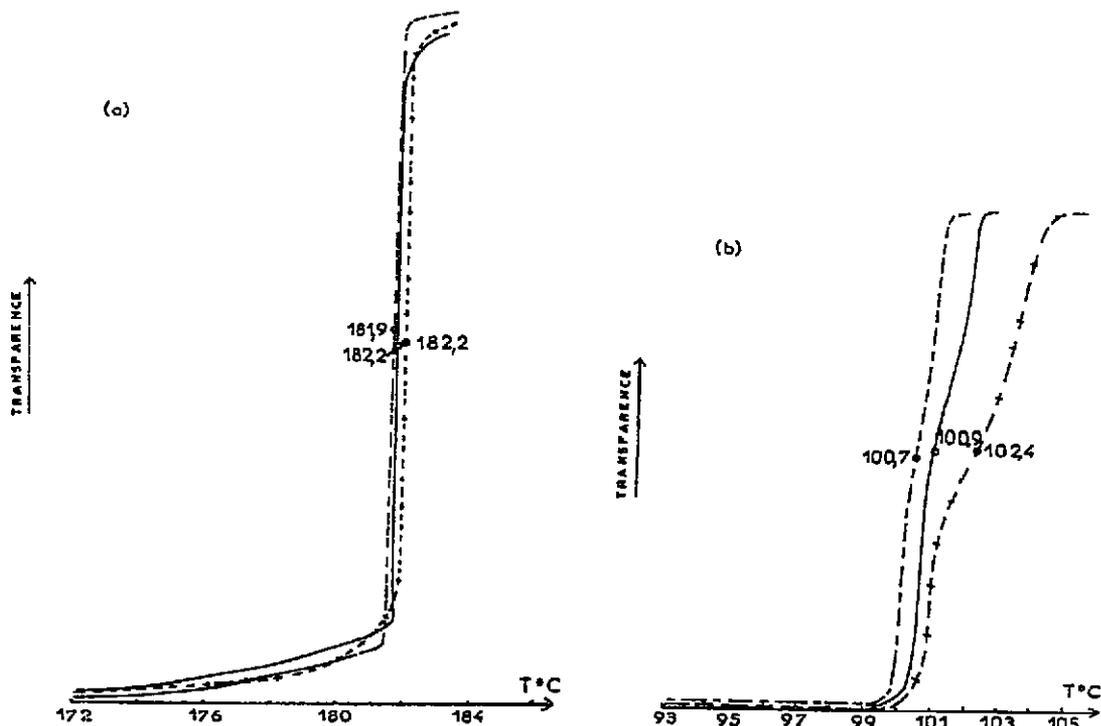


Fig. 9. Cinétique de fusion (a) du clobazam et (b) du médazépam en fonction de la transparence. Conditions expérimentales: vitesses de chauffage 1°C min⁻¹ (-----), 2°C min⁻¹ (——) et 10°C min⁻¹ (- + - + -).

fusion n'est pas modifiée notablement par la température de départ ni par la vitesse de chauffage et dont les intervalles de fusion sont faibles, peut être classé dans le groupe I défini par les auteurs précédemment cités [17]. Pour ce composé la température de fusion constitue outre un critère d'identification un critère de pureté.

Nous avons essayé de mettre en évidence la présence de formes polymorphes par enregistrement des modifications de la transparence au cours des cycles chauffage-refroidissement à des vitesses programmées. Le refroidissement lent à l'intérieur du four ou rapide fait apparaître des formes de stabilité différente. Ainsi la cinétique de fusion du méprobamate préalablement fondu et recristallisé indique des modifications de la transparence pour trois températures différentes correspondant sensiblement aux températures de fusion des formes III, II et I (Fig. 10a) dans le cas d'un refroidissement rapide à la température ambiante. Après refroidissement lent à l'intérieur du four de la substance préalablement fondue la cinétique de fusion permet de déceler une petite quantité de la forme II, la forme I étant prépondérante. Ces résultats sont en accord avec les conditions de formation des modifica-

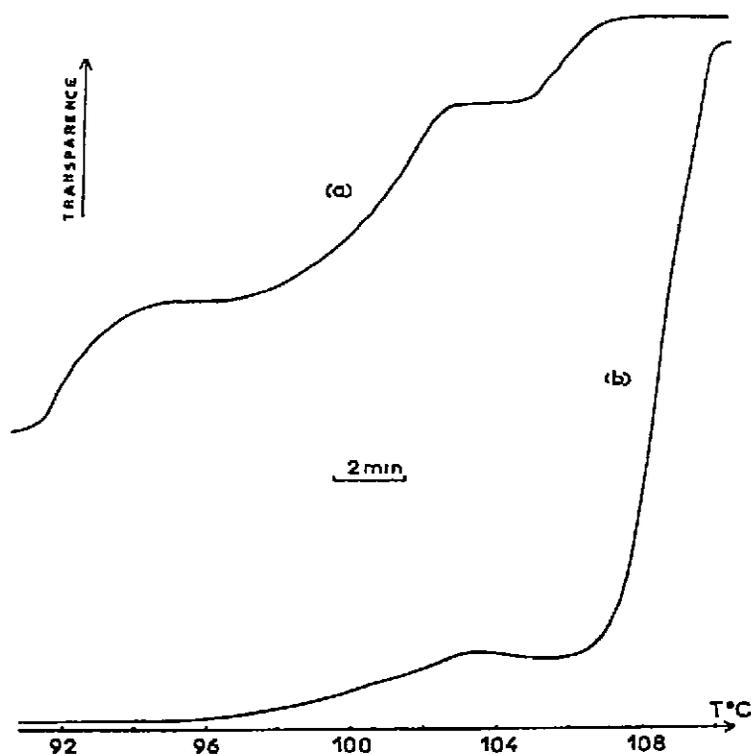


Fig. 10. Cinétique de fusion du méprobamate, deuxième traitement thermique précédé (a) d'un refroidissement rapide à la température ambiante le tube étant maintenu 48 h à cette température; (b) d'un refroidissement lent. Vitesse de chauffage: $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

tions cristallines du méprobamate par thermomicroscopie.

Les premiers travaux relatifs au polymorphisme du méprobamate [9,10] indiquaient l'existence de deux formes. Récemment [12] des conditions d'obtention de trois formes ont été décrites l'identification s'effectuant par analyse thermique et par spectroscopie infrarouge.

Utilisant la thermomicroscopie, l'analyse calorimétrique différentielle et la mesure de la transparence nous avons, au cours des cycles chauffage-refroidissement, mis en évidence trois modifications cristallines du méprobamate.

Les résultats et les méthodes utilisées sont rappelées:

- | | | |
|--------------------------|-----|--------------------------------------|
| Kuhnert-Brandstätter [9] | (a) | I (104-106), II (95-96) |
| Clements et Popli [10] | (b) | I (104-106), II (94-96) |
| Burger et Schulte [12] | (c) | I (102-105), II (97-99), III (94-96) |
| les auteurs | (d) | I (104.9), II (97.0), III (94.5) |

Les températures de fusion sont données en °C et indiquées entre parenthèses. (a) = thermomicroscopie sur le produit fondu [9]; (b) = thermomicroscopie (températures de fusion), analyse thermique différentielle DuPont de Nemours 900, spectroscopie infrarouge, diffraction X [10]; (c) = méthodes d'étude thermoanalytique et spectroscopie infrarouge de chacune des trois formes [12]; et (d) = thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle mesure de la transparence sur le produit fondu.

Les méthodes d'analyse thermique occupent une place privilégiée pour mettre en évidence le polymorphisme d'un principe actif soit par étude du fondu soit par recristallisation des diverses modifications cristallines obtenues à partir de solvants. La stabilité thermique de la substance étudiée constitue une condition préalable à l'étude des diverses formes cristallines.

Détermination du taux de pureté

La détermination du taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle étant basée sur le comportement thermique au cours de la fusion, les conditions opératoires ont été choisies en fonction de l'étendue du domaine de fusion, de la stabilité thermique et de l'existence du polymorphisme éventuelle après recristallisation. Les courbes utilisées correspondent au premier traitement thermique étant donné les difficultés de recristallisation et l'importance de la température de recristallisation pour l'obtention des diverses formes polymorphes du méprobamate et du médazépam.

La vitesse de chauffage de 1°C min⁻¹ a été retenue pour le médazépam, le phenprobamate et le méprobamate; par contre la vitesse de 5°C min⁻¹ a été choisie étant donné la stabilité thermique du clobazam.

Nous rapportons, à titre d'exemple, le résultat d'une manipulation effectuée sur 1.61 mg de clobazam, la température de départ étant 177°C; les conditions opératoires sont données sur le graphique (Fig. 11). La courbe

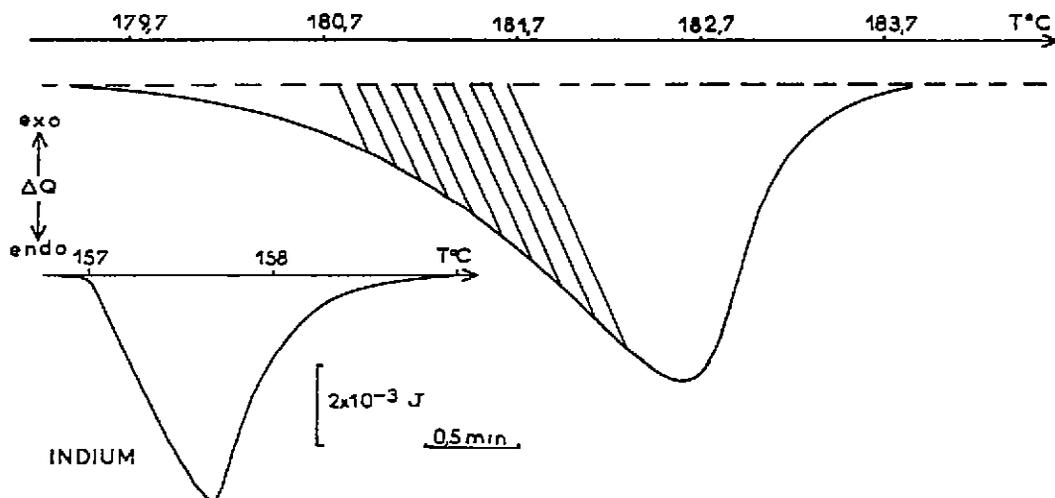


Fig. 11. Courbe de fusion du clobazam par analyse calorimétrique différentielle. Conditions expérimentales: prise d'essai 161 mg, vitesse de chauffage $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$, base de temps 0.5 min pouce $^{-1}$.

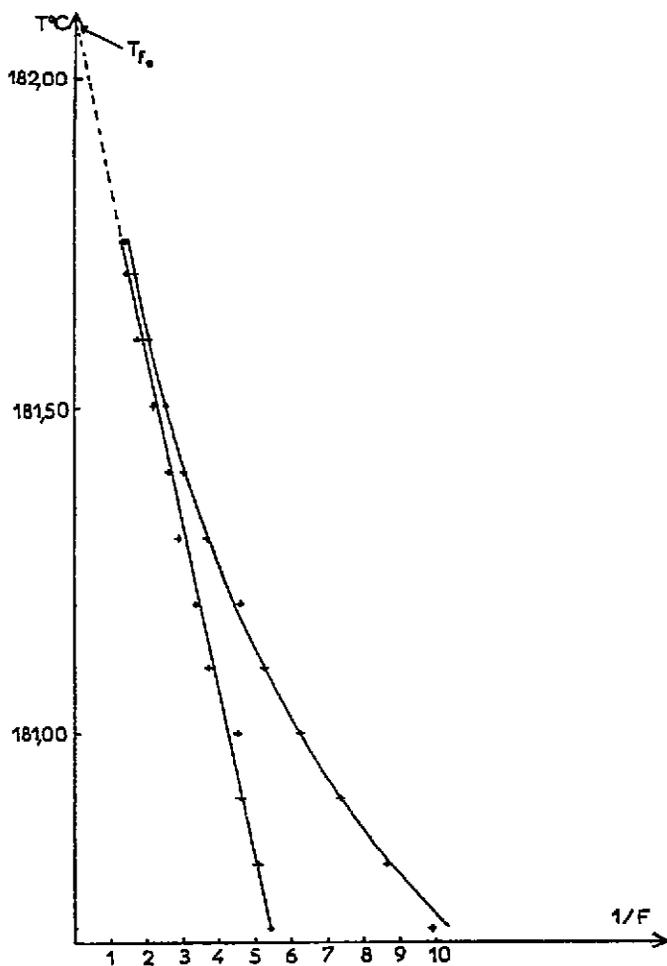


Fig. 12. Courbes présentant les températures de fusion en $^{\circ}\text{C}$ du clobazam en fonction de l'inverse de la fraction de substance fondue.

TABLEAU 5

Températures de fusion en fonction de $1/F$, inverse de la fraction de substance fondue du clobazam

$1/F$	Temp. de fusion après correction (°C)	$1/F$ après linéarisation
2.08	181.70	1.89
2.55	181.60	2.25
3.06	181.50	2.57
3.72	181.40	2.89
4.59	181.30	3.45
5.28	181.20	3.78
6.29	181.10	4.52
7.39	181.00	4.65
8.65	180.90	5.07
9.95	180.80	5.45

permet d'évaluer l'enthalpie de fusion comparativement à une substance de référence d'enthalpie de fusion connue, l'indium. Les diverses fractions de fondu F et les températures de fusion sont également mesurées (Fig. 12). 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 $T^{\circ}\text{C}$ (Fig. 12). La pente de la droite étant calculée la fraction molaire d'impureté peut être évaluée. Nous indiquons les résultats

TABLEAU 6

Taux de pureté de l'échantillon commercial de clobazam déterminé par analyse calorimétrique différentielle

x_i (%)	$ x_i - \bar{x} $ $\times 10^2$	$(x_i - \bar{x})^2$ $\times 10^4$
99.61		
99.68	7	49
99.60	1	1
99.52	9	81
99.64	3	9
498.05		140

Résultat moyen, 99.61; écart type sur la moyenne, 0.026; intervalle de confiance, ± 0.073 ; taux de pureté, 99.61 ± 0.07 .

d'une manipulation effectuée sur une prise d'essai de 1.61 mg (Tableau 5).

La pente de la droite étant de 0.190, la température de fusion de l'échantillon pur étant 181.90°C, soit 455 K (Fig. 12), l'enthalpie de fusion évaluée 29.32 kJ mole⁻¹, la fraction molaire d'impureté est donnée par la relation

$$x_2 = \frac{0.190 \times 29320}{8.31 \times (455)^2}$$

soit en pourcentage 0.32. Le taux de pureté en pour cent est 99.68. Les déterminations effectuées sur cinq prises d'essai d'un même échantillon dans des conditions opératoires identiques ont donné les résultats rapportés dans le Tableau 6. Les résultats obtenus pour tous les composés étudiés en respectant le protocole expérimental décrit précédemment sont consignés dans le Tableau 7. La fiabilité de la méthode de détermination de la pureté par analyse calorimétrique différentielle apparaît excellente en ce qui concerne les principes actifs envisagés.

Enthalpie et entropie de fusion. Les résultats moyens calculés à partir de cinq déterminations réalisées pour chacun des composés sont indiqués dans le Tableau 7.

La valeur de l'enthalpie de fusion du méprobamate I est un peu plus faible que celle donnée par Grady et al. [18] (8900 cal ou 37.20 kJ mole⁻¹). En fait cette différence peut s'expliquer par le taux de pureté des échantillons, 99.60% pour celui des auteurs précédents et 99.32% pour notre produit, ces taux de pureté ayant été dans les deux cas déterminés par analyse calorimétrique différentielle. L'influence du taux de pureté sur la valeur de l'enthalpie se trouve confirmée.

TABLEAU 7

Valeurs du taux de pureté, de l'enthalpie et de l'entropie de fusion du phénprobamate, du méprobamate I, du clobazam et du médazépam I et II

	Taux de pureté (%)	Enthalpie de fusion (kJ mole ⁻¹)	Entropie de fusion (kJ mole ⁻¹ K ⁻¹)
Phenprobamate	99.67 ± 0.19	27.58 ± 0.69	0.073 ± 0.002
Méprobamate I	99.32 ± 0.04	34.23 ± 2.02	0.083 ± 0.003
Clobazam	99.61 ± 0.07	30.38 ± 0.81	0.067 ± 0.003
Médazépam I	99.66 ± 0.14	21.48 ± 0.75	0.057 ± 0.002
Médazépam II		18.74 ± 0.75	0.050 ± 0.002

L'enthalpie de fusion de la forme II ($T_f = 99.30^\circ\text{C}$) du médazépam est inférieure à celle de la forme I ($T_f = 100.96^\circ\text{C}$); le monotropisme de ces deux modifications cristallines du médazépam paraît vraisemblable, cependant une étude prenant en compte d'autres paramètres est en cours.

CONCLUSION

L'étude du comportement thermique a permis de mettre en évidence le polymorphisme du médazépam, de confirmer l'existence de trois modifications cristallines pour le méprobamate, par différentes méthodes, thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle, et mesure de la transparence.

Les conditions de recristallisation, l'aspect des formes observées ont été indiqués, les températures de fusion précisées. Ainsi la forme I du médazépam fond à $100.96 \pm 0.26^\circ\text{C}$ et la forme II à $99.30 \pm 0.25^\circ\text{C}$ pour une même vitesse de chauffage 1°C min^{-1} , les températures étant lues par affichage direct.

Les enthalpies 27.58 ± 0.69 (a), 34.23 ± 1.22 (b), 30.38 ± 0.81 (c), 21.48 ± 0.75 kJ mole^{-1} et les entropies de fusion 0.060 ± 0.002 (a), 0.083 ± 0.003 (b), 0.067 ± 0.003 (c), 0.057 ± 0.002 (d), $\text{kJ mole}^{-1} \text{K}^{-1}$ ont été calculées et les taux de pureté évalués par analyse calorimétrique; les conditions opératoires ont été définies compte tenu de la stabilité thermique des principes actifs. La reproductibilité de la méthode se trouve confirmée.

La stabilité thermique et la cinétique de décomposition ont été déterminées par analyse thermogravimétrique contribuant à la connaissance des possibilités de l'étude thermoanalytique des principes actifs envisagés.

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 A. Chauvet, R. Perrier et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 43 (1981) 161.
- 8 R. Perrier, A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 44 (1981) 189.
- 9 M. Kuhnert-Brandstatter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, Oxford, 1971.
- 10 J.A. Clements et S.D. Popli, *Can. J. Pharm. Sci.*, 8 (1973) 88.
- 11 A. Burger et R. Ramberger, *Mikrochim. Acta (Vienne)*, 2 (1979) 272.
- 12 A. Burger et K. Schulte, *Arch. Pharm.*, 314 (1981) 398.

- 13 R. Ramberger, A. Burger et K. Schulte, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 84 (1980) 1261.
- 14 R.A. Baxter, *Thermal Analysis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1969, p. 65.
- 15 R. Perrier, *Thèse Pharmacie*, Montpellier, 1980.
- 16 A. Chauvet, *Thèse Pharmacie*, Montpellier, 1978.
- 17 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 541.
- 18 L.T. Grady, S.E. Hays, R.H. King, H.R. Klein, W.J. Mader, D.K. Wyatt et R.O. Zimmerer, *J. Pharm. Sci.*, 62 (1973) 459.