

**ETUDE THERMOANALYTIQUE DE SUBSTANCES  
PSYCHOTHERAPEUTIQUES. III. ANTIDEPRESSEURS.  
CHLORHYDRATE D'IMIPRAMINE, CHLORHYDRATE DE  
CLOMIPRAMINE, CHLORHYDRATE DE NORTRIPTYLINE,  
CHLORHYDRATE D'AMITRIPTYLINE**

A. CHAUVET et J. MASSE

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

(Reçu le 4 decembre 1982)

**ABSTRACT**

The thermoanalytical study of imipramine hydrochloride (a), clomipramine hydrochloride (b), nortriptyline hydrochloride (c) and amitriptyline hydrochloride (d) has enabled the existence of their polymorphs to be shown. The thermal stability and decomposition kinetics of commercial forms of the drugs have been determined. The thermal behaviour of (c) does not permit the determination of the degree of purity by differential scanning calorimetry. The temperatures and intervals of fusion are given for every substance. Knowing the thermal behaviour the degree of purity,  $99.76 \pm 0.10$  (a),  $99.77 \pm 0.09$ (b),  $99.45 \pm 0.20$  (d); enthalpy  $28.89 \pm 0.46$  (a),  $31.36 \pm 0.61$  (b),  $31.54 \pm 0.63$  (d); and entropy of fusion have been evaluated by differential scanning calorimetry.

**RESUME**

L'étude thermoanalytique du chlorhydrate d'imipramine (a), du chlorhydrate de clomipramine (b), du chlorhydrate de nortriptyline (c), et du chlorhydrate d'amitriptyline (d) a permis de montrer l'existence de formes polymorphes. La stabilité thermique et la cinétique de décomposition de la forme commerciale de ces médicaments chimiques ont été déterminées. Le comportement thermique de (c) ne permet pas de déterminer le taux de pureté de (c) par analyse calorimétrique différentielle. Les températures de fusion et les intervalles de fusion sont précisés. Leur taux de pureté  $99,76 \pm 0,10$  (a),  $99,77 \pm 0,09$  (b),  $99,45 \pm 0,20$  (d), leur enthalpie de fusion  $28,89 \pm 0,46$  (a),  $31,36 \pm 0,61$  (b),  $31,54 \pm 0,63$  (d), et l'entropie de fusion ont été évalués par analyse calorimétrique différentielle.

**INTRODUCTION**

Nous rapportons présentement les résultats relatifs à des antidépresseurs tricycliques, deux dérivent de l'aminodibenzyle, l'imipramine et la

clomipramine et deux du dihydrodibenzocycloheptène la nortriptyline et l'amitriptyline. Ce travail a été réalisé en vue d'aborder l'étude des interactions à l'état solide entre principes actifs associés ou entre principes actifs et excipients.

Le comportement thermique constitue une identification du principe actif et permet de déceler le polymorphisme; la mise en évidence de ce phénomène contribue à identifier le principe actif et à orienter éventuellement la recherche et l'obtention de la forme cristalline dont l'activité thérapeutique est la plus grande.

Nous avons déterminé les possibilités d'identification et de déterminations du taux de pureté par différentes méthodes thermoanalytiques: thermogravimétrie, thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle et mesure de la transparence.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### *Appareils*

Les appareils utilisés ont été décrits dans la première partie de ce travail [1].

### *Conditions opératoires*

Les conditions opératoires indiquées antérieurement ont été retenues. Pour la détermination des taux de pureté nous avons utilisé des prises d'essai de 2-5 mg, une vitesse de chauffage de  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$  et une sensibilité de  $2,09 \times 10^{-3} \text{ J pouce}^{-1}$ .

## RESULTATS

### *Réactifs*

Le chlorhydrate d'imipramine (propanamine-5 dihydro 10-11-N,N' diméthyl-5-dibenz [b,f] azépine)  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$ , HCl, de poids moléculaire 316,50 se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche soluble dans l'eau et les solvants polaires. Il figure à la Pharmacopée Française (IX Edition) et à la Pharmacopée Européenne (I Edition).

Le chlorhydrate de clomipramine (chloro-3 aminopropyl-5 dihydro 10-11-5 H-dibenz [b,f] azépine),  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$ , HCl, de poids moléculaire 351,33, est une poudre cristalline blanche soluble dans les solvants polaires.

Le chlorhydrate de nortriptyline (dihydro 10-11 5 H-dibenz [a,d] cycloheptilidène 5-N méthylpropylamine),  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}$ , HCl, de poids moléculaire

299,84, se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche soluble dans les solvants polaires.

Le chlorhydrate d'amitriptyline (dihydro-10,11-5-dibenz[a,d]cycloheptylidène 5-N,N diméthylpropylamine),  $C_{20}H_{23}N$ , HCl, de poids moléculaire 313,86, a l'aspect d'une poudre cristalline blanche soluble dans les solvants polaires.

### Identification

#### *Examen thermogravimétrique*

La stabilité thermique et la cinétique de décomposition ont été déterminées pour chacun des composés (Tableau 1). L'examen des courbes thermogravimétriques met en évidence la nature non solvatée des principes actifs considérés. Pour le chlorhydrate d'imipramine et le chlorhydrate de clomipramine les températures de début de perte de poids sont supérieures à celle de la fusion; en conséquence l'étude thermique peut s'effectuer aisément.

Dans le cas du chlorhydrate d'amitriptyline la température de début de décomposition, pour une vitesse de chauffage de  $10^{\circ}C \text{ min}^{-1}$ , est proche de celle de la fusion; par suite des précautions sont prises pour l'étude de la substance fondue.

En ce qui concerne le chlorhydrate de nortriptyline sa température de fusion est supérieure à celle du début de décomposition thermique. Cette donnée doit être prise en considération; elle limite les possibilités d'étude

TABLEAU 1

Résultats de l'examen thermogravimétrique

Composés antidépresseurs	Prise d'essai (mg)	Stade	Temp. de décomposition ( $^{\circ}C$ )		Vitesse de décomposition ( $mg \text{ min}^{-1}$ )
			Début	Fin	
Chlorhydrate d'imipramine	7,45	1	185	335	1,64
Chlorhydrate de clomipramine	8,70	1	200	350	1,90
		2	360	405	0,45
Chlorhydrate de nortriptyline	7,65	1	215	240	0,05
		2	240	340	3,55
		3	340	400	0,25
Chlorhydrate d'amitriptyline	7,20	1	195	220	0,10
		2	220	290	2,60
		3	290	310	0,25
		4	310	400	0,17

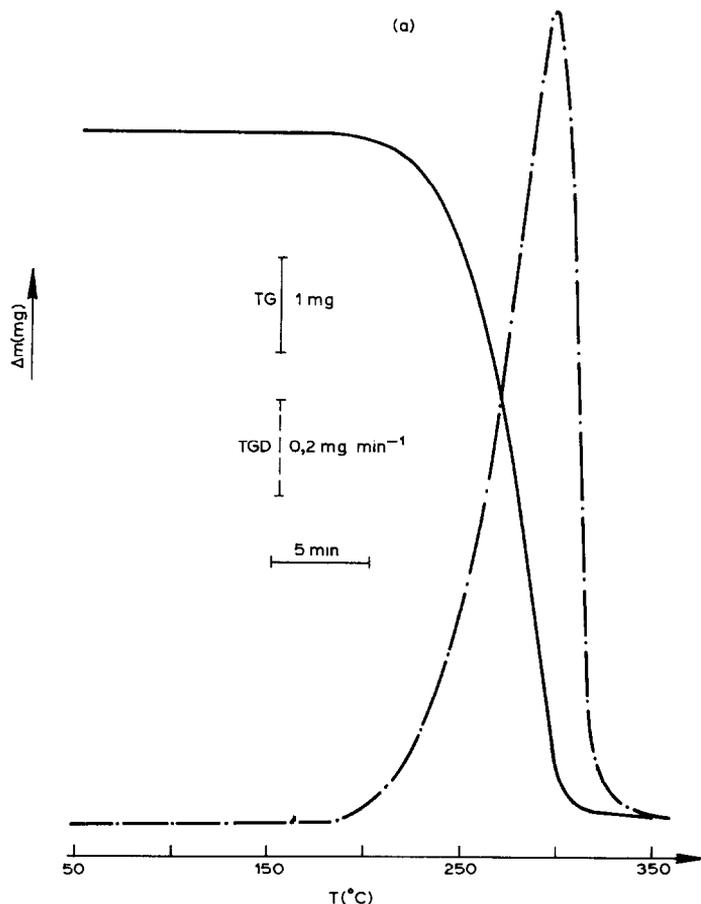


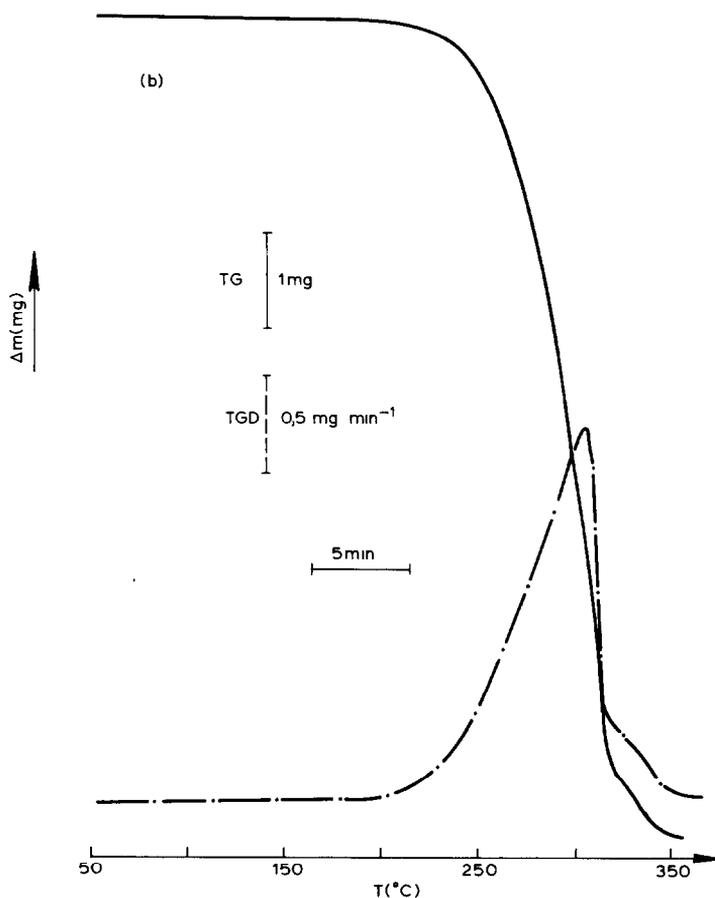
Fig. 1. Courbes thermogravimétriques (TG) et dérivées (TGD). Perte de poids  $1 \text{ mg pouce}^{-1}$  (TG), vitesse de perte de poids  $0,5 \text{ mg min}^{-1} \text{ pouce}^{-1}$  (TGD). (a) Chlorhydrate d'imipramine, (b) chlorhydrate de clomipramine, (c) chlorhydrate de nortriptyline, et (d) chlorhydrate d'amitriptyline.

thermoanalytique de cette substance. En particulier, cycle chauffage-refroidissement, évaluation du taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle ne peuvent être envisagés.

La décomposition de ces antidépresseurs s'effectue en un, deux, trois ou quatre stades mis en évidence par la courbe dérivée tracée simultanément (Fig. 1, Tableau 1).

#### *Examen thermomicroscopique*

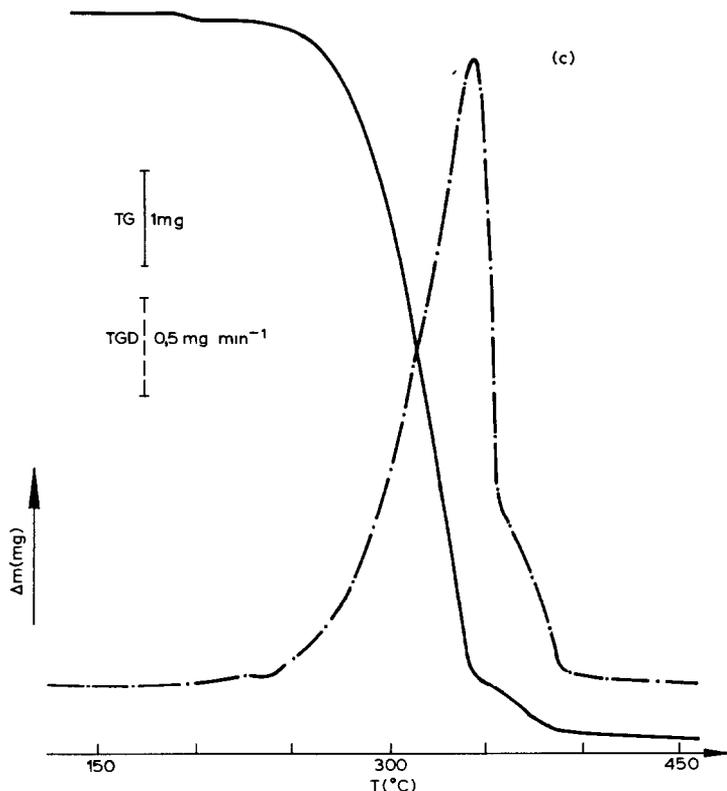
L'examen thermomicroscopique du chlorhydrate d'imipramine permet d'observer un phénomène de sublimation à partir de  $135^{\circ}\text{C}$  et la fusion à  $171,8^{\circ}\text{C}$ . Cette substance présente une solidification vitreuse. La recristallisation du produit fondu s'effectue au cours du chauffage; dès  $70^{\circ}\text{C}$  se forment des sphérulites ( $T_f$   $157,0^{\circ}\text{C}$ ), forme III, à  $156^{\circ}\text{C}$  des colonnes ( $T_f$   $162^{\circ}\text{C}$ ),



forme II, et à 160°C des prismes ( $T_f = 171,8^\circ\text{C}$ ), forme I. Au cours du refroidissement lent, à la vitesse de  $3^\circ\text{C min}^{-1}$ , de la substance préalablement fondue apparaissent, à 153°C, des prismes ( $T_f = 171,8$ ), forme I.

En ce qui concerne le chlorhydrate de clomipramine une sublimation apparaît à 140°C, la fusion s'observant à 191,5°C, pour une vitesse de chauffage de  $1^\circ\text{C min}^{-1}$ . L'échantillon fondu et refroidi à la vitesse de  $3^\circ\text{C min}^{-1}$ , recristallise à 170°C sous forme de plaques allongées prismatiques diversement colorées en lumière polarisée ( $T_f = 191,5^\circ\text{C}$ ), forme I. Au cours du deuxième traitement thermique précédé d'un refroidissement rapide à la température ambiante se forment à 70°C, des sphérulites ( $T_f = 178,1^\circ\text{C}$ ), forme III. A 168°C cristallisent de larges tiges colorées ( $T_f = 187,7^\circ\text{C}$ ), forme II.

Pour effectuer l'examen thermomicroscopique du chlorhydrate de nortriptyline nous avons choisi des conditions opératoires susceptibles de limiter la décomposition thermique: début de chauffage à 180°C, vitesse de chauffage  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ . Dans ces conditions l'échantillon présente une aug-



mentation de la luminosité des cristaux, observée entre nicols croisés. La fusion débute à 215°C, l'équilibre semble atteint vers 217°C (la vitesse de chauffage de 10°C min<sup>-1</sup> ne permet pas de déterminer avec précision une température de fusion). L'instabilité thermique de cette substance empêche de réaliser des cycles chauffage-refroidissement incluant la fusion.

Le chlorhydrate d'amitriptyline se sublime au voisinage de 150°C, la fusion intervenant à 193,2°C pour une vitesse de chauffage de 1°C min<sup>-1</sup>. Cette substance présente, comme les substances précédentes, une solidification vitreuse. Par chauffage de la substance fondue à partir de 110°C, à la vitesse de 3°C min<sup>-1</sup>, la recristallisation s'effectue à 122°C sous forme de losanges ( $T_f = 171,8^\circ\text{C}$ ), forme II, et à 124,3°C en sphérulites grandissant à leur dépens ( $T_f = 193,2^\circ\text{C}$ ), forme I. La détermination de la température de fusion de la forme II est réalisée à la vitesse de 10°C min<sup>-1</sup> pour éviter la transformation totale en le forme I avant la température de fusion (forme II). L'évolution de ces deux formes dans le même champ du microscope est facilement observée.

L'identification de ces substances peut être complétée en déterminant les températures de fusion eutectique avec deux substances de référence (Tableau 2).

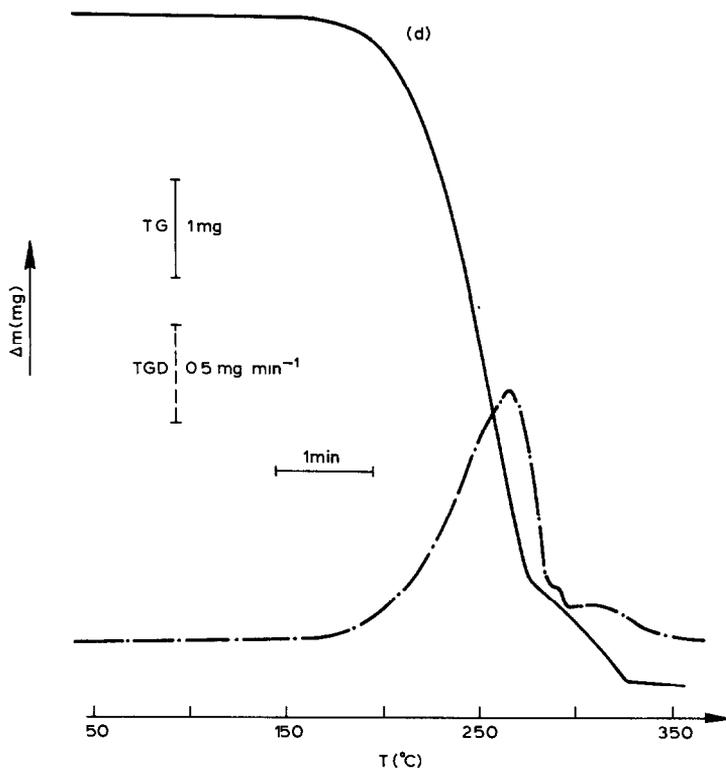


TABLEAU 2

Températures de fusion eutectique du chlorhydrate d'imipramine, du chlorhydrate de clomipramine, du chlorhydrate de nortriptyline et du chlorhydrate d'amitriptyline avec le salophène, le benzanilide, et le dicyandiamide

Composés antidépresseurs		Temp. de fusion eutectique ( $^{\circ}\text{C}$ )	
		Nos résultats	Travaux antérieurs [2,3]
Chlorhydrate d'imipramine	Salophène	124,0	124
	Benzanilide	109,0	109
Chlorhydrate de clomipramine	Salophène	140,5	140
	Dicyandiamide	118,2	119
Chlorhydrate de nortriptyline	Salophène	149,0	151
	Dicyandiamide	145,5	146
Chlorhydrate d'amitriptyline	Salophène	132,5	133
	Dicyandiamide	99-105	106

### Analyse calorimétrique différentielle

La courbe d'analyse calorimétrique différentielle obtenue lors du premier traitement thermique du chlorhydrate d'imipramine met en évidence un seul pic endothermique, la fusion. Après refroidissement lent, un deuxième traitement thermique permet de déceler trois pics endothermiques (Fig. 2) apparaissant aux températures de fusion des formes I, II et III. Un troisième traitement thermique précédé d'un refroidissement rapide de la substance fondue permet de déceler un seul pic endothermique à  $164^{\circ}\text{C}$  (température de fusion de la forme II observée par thermomicroscopie). Lors d'un traitement thermique précédé d'une trempe de la substance préalablement fondue dans l'azote liquide, sont décelés deux pics endothermiques à  $164$  et  $172^{\circ}\text{C}$ , températures de fusion des formes II et I. Un pic exothermique apparaît à  $120^{\circ}\text{C}$ , température à laquelle la recristallisation est observée par thermomicroscopie.

Le chlorhydrate de clomipramine conduit à une courbe d'analyse calorimétrique différentielle présentant un seul pic endothermique, la fusion à  $192^{\circ}\text{C}$  au cours du premier traitement thermique (Fig. 3a). La substance préalablement fondue fournit des courbes caractérisées par deux pics endo-

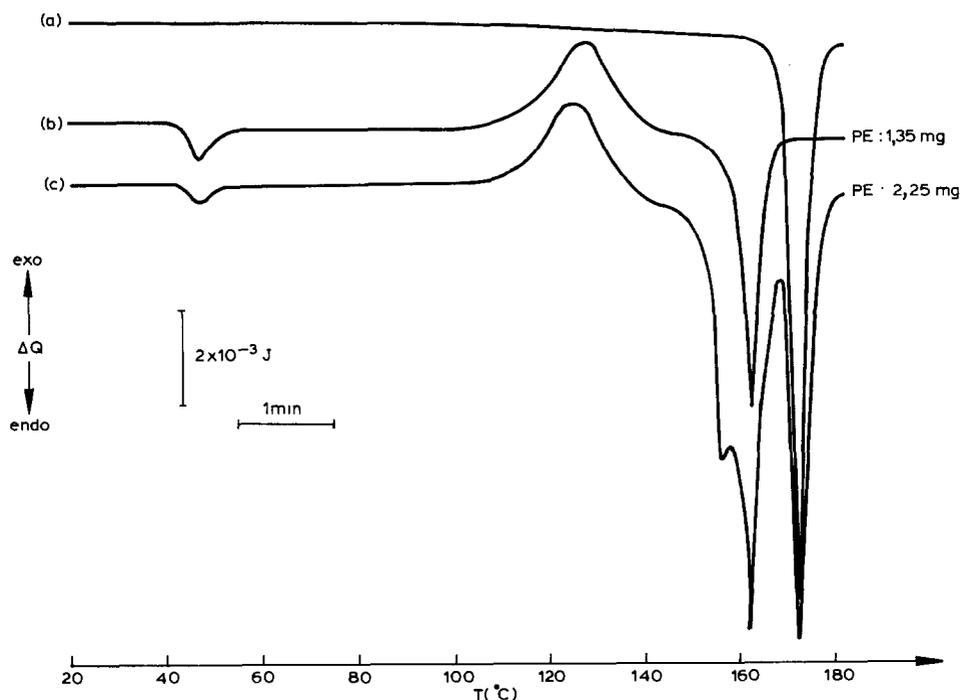


Fig. 2. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du chlorhydrate d'imipramine: prise d'essai 2,25 et 1,35 mg, vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . (a) Premier traitement thermique, (b) deuxième traitement thermique après refroidissement rapide, et (c) troisième traitement thermique après refroidissement lent.

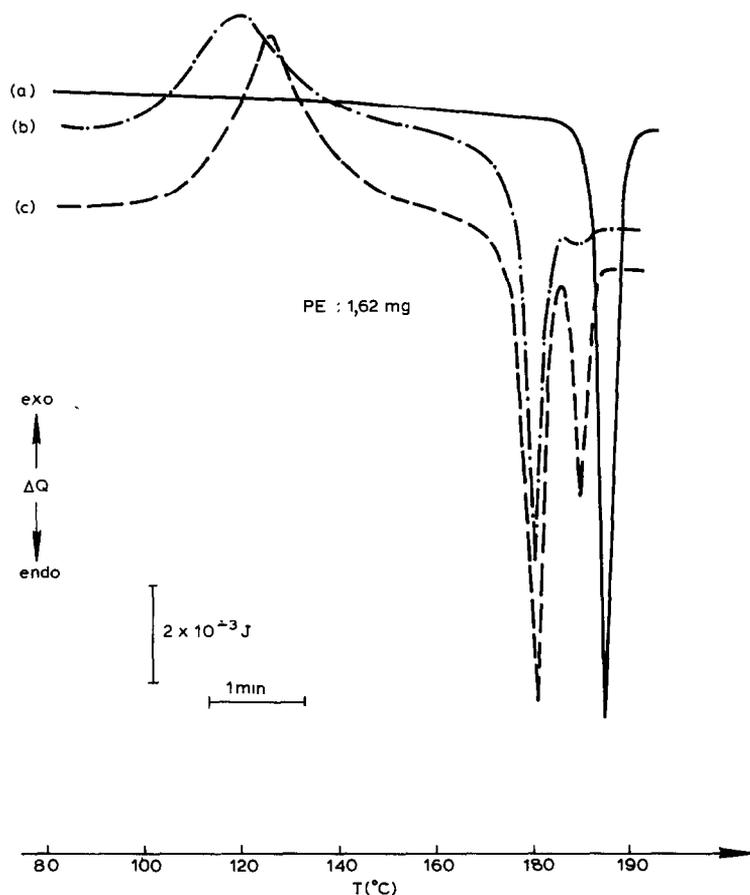


Fig. 3. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du chlorhydrate de clomipramine: prise d'essai 1,62 mg, vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . (a) Premier traitement thermique, (b) deuxième traitement thermique après refroidissement lent, et (c) troisième traitement thermique après refroidissement rapide.

thermiques à 179 et  $188^{\circ}\text{C}$ , températures de fusion des formes II et III; cette dernière se forme préférentiellement après refroidissement lent (Fig. 3b, c).

La courbe d'analyse calorimétrique différentielle du chlorhydrate de nortriptyline présente lors du premier traitement thermique un seul pic endothermique, la fusion à  $219^{\circ}\text{C}$  (Fig. 4a). Après refroidissement rapide (trempe) de la substance fondue dans l'azote liquide la courbe (Fig. 4b) présente un pic endothermique à  $219^{\circ}\text{C}$ , la fusion.

En ce qui concerne le chlorhydrate d'amitriptyline quels que soient les cycles chauffage-refroidissement auxquels cette substance ait été soumise (Fig. 5) un seul pic endothermique est observé à  $194^{\circ}\text{C}$  (température de fusion de la forme I).

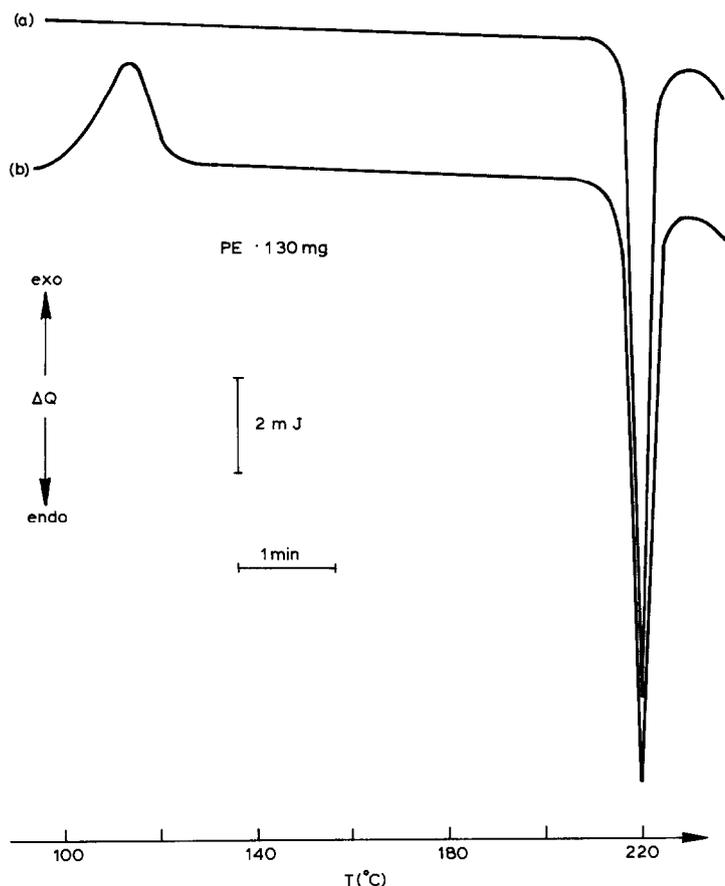


Fig. 4. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du chlorhydrate de nortriptyline: prise d'essai 1,50 mg, vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . (a) Premier traitement thermique, et (b) deuxième traitement thermique après refroidissement dans l'azote liquide.

#### *Température et cinétique de fusion à l'aide de l'appareil Mettler*

Nous rapportons les valeurs des températures et des intervalles de fusion dans les conditions précédemment décrites [1] (Tableaux 3 et 4, Fig. 6). La température de départ ne modifie que très faiblement la température de fusion de ces substances; par contre dans le cas du chlorhydrate de clomipramine, celle-ci varie dans de faibles limites en fonction de la vitesse de chauffage. Tous ces composés présentent un intervalle de fusion étendu.

Le chlorhydrate d'imipramine, le chlorhydrate d'amitriptyline et le chlorhydrate de nortriptyline peuvent être classés dans le groupe II de la classification de Vergnon et Drevon [4]. Le chlorhydrate d'imipramine serait susceptible d'être placé dans un groupe intermédiaire entre le groupe I et le groupe II. A la vitesse de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , le chlorhydrate d'imipramine fond à une température comparable à celle donnée par le banc chauffant  $174\text{--}175$

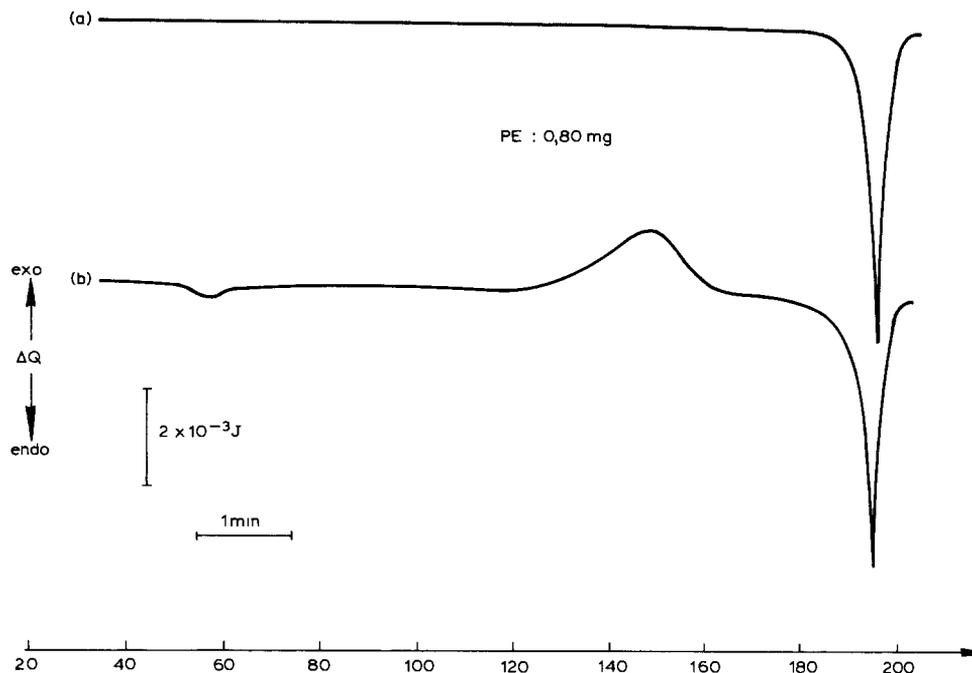


Fig. 5. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du chlorhydrate d'amitriptyline: prise d'essai 0,80 mg, vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . (a) Premier traitement thermique, et (b) deuxième traitement thermique.

(Index Merck). Les Pharmacopées Française (IX Edition) et Européenne (I Edition) indiquent pour cette substance une température de fusion comprise entre  $170$  et  $174^{\circ}\text{C}$ . Les températures de fusion signalées correspondent à celle de la forme I du chlorhydrate d'imipramine.

La température de fusion constitue un critère d'identité pour toutes les substances considérées; dans le cas du chlorhydrate d'imipramine elle peut être un critère de pureté à condition de préciser les conditions opératoires. La décomposition thermique au cours de la fusion se manifeste sur les courbes de cinétique de fusion en fonction de la transparence; elle se traduit par des intervalles de fusion importants (Tableau 4) dans le cas du chlorhydrate d'amitriptyline et le chlorhydrate de nortriptyline.

#### *Détermination du taux de pureté*

Les déterminations du taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle, basées sur le comportement au cours de la fusion, ont été réalisées pour le chlorhydrate d'imipramine, le chlorhydrate de clomipramine, et le chlorhydrate d'amitriptyline. Les conditions opératoires ont été choisies en fonction de l'étendue du domaine de fusion, de la stabilité thermique de

TABLEAU 3  
Températures de fusion des composés antidépresseurs considérés

Composés antidépresseurs	Vitesse de chauffage (°C min <sup>-1</sup> )	$T_0 = T_f - 5$		$T_0 = T_f - 10$	
		A	B	A	B
Chlorhydrate d'imipramine	1	171,82 ± 0,33	171,84 ± 0,21	171,90 ± 0,19	171,68 ± 0,16
	2			172,38 ± 0,19	172,34 ± 0,14
	10			173,90 ± 0,20	173,94 ± 0,24
Chlorhydrate de clomipramine	1	193,44 ± 0,22	193,45 ± 0,14	194,30 ± 0,90	194,20 ± 0,09
	2			194,34 ± 0,26	194,32 ± 0,22
	10			195,18 ± 0,63	194,90 ± 0,46
Chlorhydrate de nortriptyline	1	216,58 ± 0,46	216,26 ± 0,45	215,72 ± 0,32	215,70 ± 0,27
	2			216,70 ± 0,21	216,70 ± 0,15
	10			218,72 ± 0,79	217,80 ± 0,63
Chlorhydrate d'amitriptyline	1	195,28 ± 0,25	195,30 ± 0,12	195,44 ± 0,14	195,02 ± 0,10
	2			195,96 ± 0,14	195,84 ± 0,11
	10			198,88 ± 0,22	197,12 ± 0,16

A = Lues par affichage automatique; B = déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion.

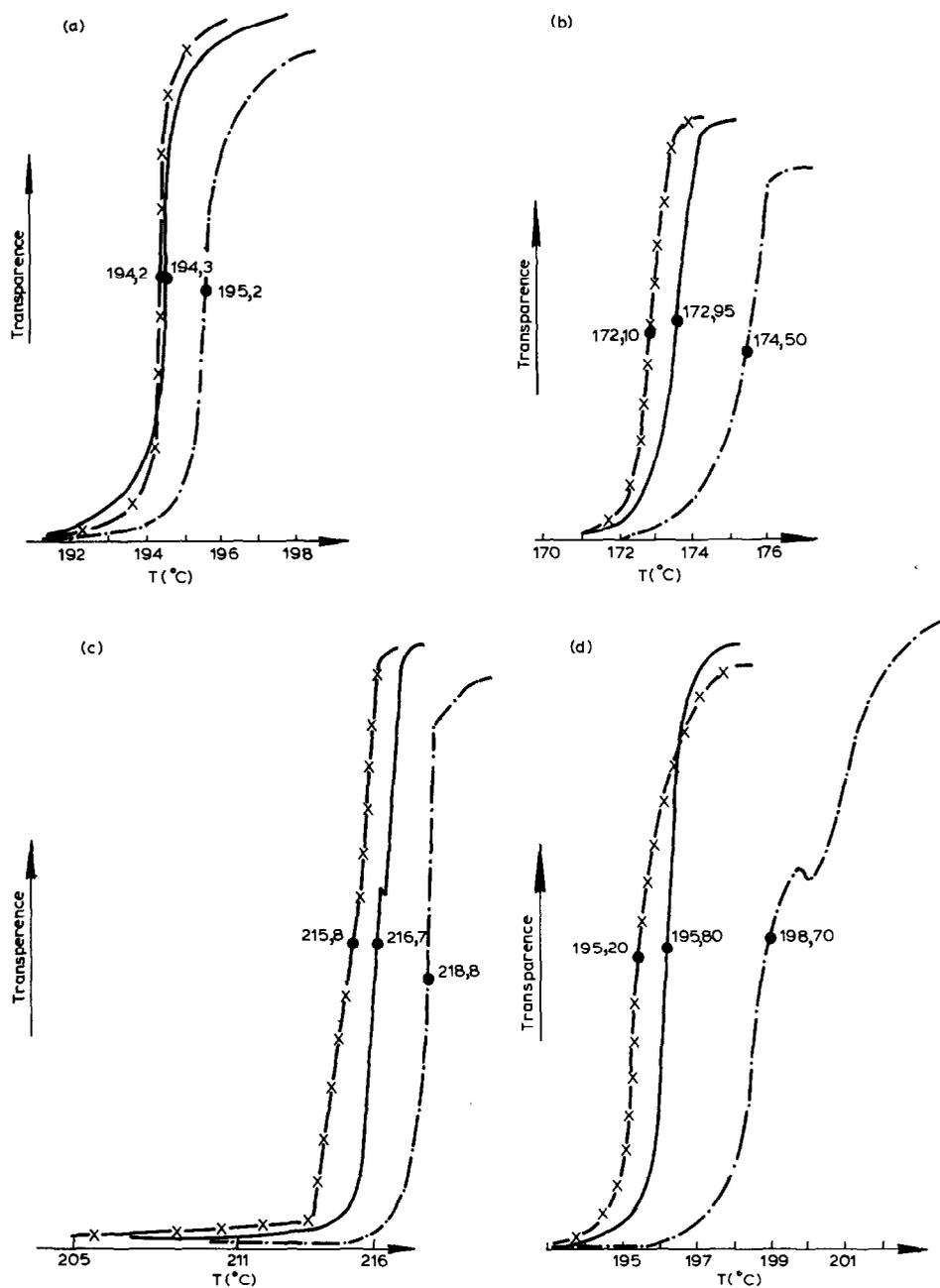


Fig. 6. Cinétique de fusion, du chlorhydrate de clomipramine (a), du chlorhydrate d'imipramine (b), du chlorhydrate de nortriptyline (c), et du chlorhydrate d'amitriptyline (d). Conditions expérimentales:  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (+ - + - +),  $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (—) et  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (- - - -).

TABLEAU 4

Intervalles de fusion des composés antidépresseurs considérés

Composés antidépresseurs	Vitesse de chauffage (°C min <sup>-1</sup> )	$T_0 = T_f - 5$	$T_0 = T_f - 10$
Chlorhydrate d'imipramine	1	$3,02 \pm 0,22$	$3,32 \pm 0,20$
	2		$3,52 \pm 0,16$
	10		$6,40 \pm 0,25$
Chlorhydrate de clomipramine	1	$3,28 \pm 0,27$	$3,20 \pm 0,09$
	2		$4,42 \pm 0,39$
	10		$6,40 \pm 0,33$
Chlorhydrate de nortriptyline	1	$5,00 \pm 0,56$	$2,80 \pm 0,27$
	2		$7,10 \pm 0,26$
	10		$8,14 \pm 0,83$
Chlorhydrate d'amitriptyline	1	$3,90 \pm 0,27$	$3,50 \pm 0,22$
	2		$4,42 \pm 0,39$
	10		$6,40 \pm 0,33$

l'existence éventuelle de polymorphisme après recristallisation et des difficultés de recristallisation rencontrées dans le cas de solidification vitreuse. Les courbes utilisées correspondent au premier traitement thermique pour les antidépresseurs envisagés. Rappelons que le taux de pureté du chlorhydrate de nortriptyline ne peut être évalué par analyse calorimétrique différentielle compte tenu de la stabilité thermique de cette substance.

Nous rapportons, à titre d'exemple, le résultat d'une manipulation effectuée sur une prise d'essai de 4,47 mg, la température de départ étant de 166°C; les conditions opératoires sont données sur le graphique (Fig. 7). L'enthalpie de fusion est évaluée à partir de la courbe (Fig. 7) comparative-ment à une substance de référence d'enthalpie de fusion connue, l'indium.

Les diverses fractions de fondu  $F$  et les températures de fusion sont mesurées (Tableau 5); la droite représentant l'inverse de la fraction de fondu  $1/F$  en fonction de la température (Fig. 8) définit par son intersection avec l'axe des températures, la valeur  $T_{f0}$  (171,97°C soit 444,97 K). La pente (0,102) étant calculée, la fraction molaire d'impureté peut être évaluée connaissant l'enthalpie de fusion 28760,8 J mole<sup>-1</sup>

$$x_2 = \frac{0,102 \times 28760,8}{8,31 \times (444,97)^2}$$

soit en pourcentage 0,18. Le taux de pureté en pour cent est 99,82.

Les déterminations effectuées sur cinq prises d'essai du même échantillon, dans des conditions opératoires identiques ont donné les résultats rapportés dans le Tableau 6. Les résultats obtenus pour les deux autres antidépresseurs

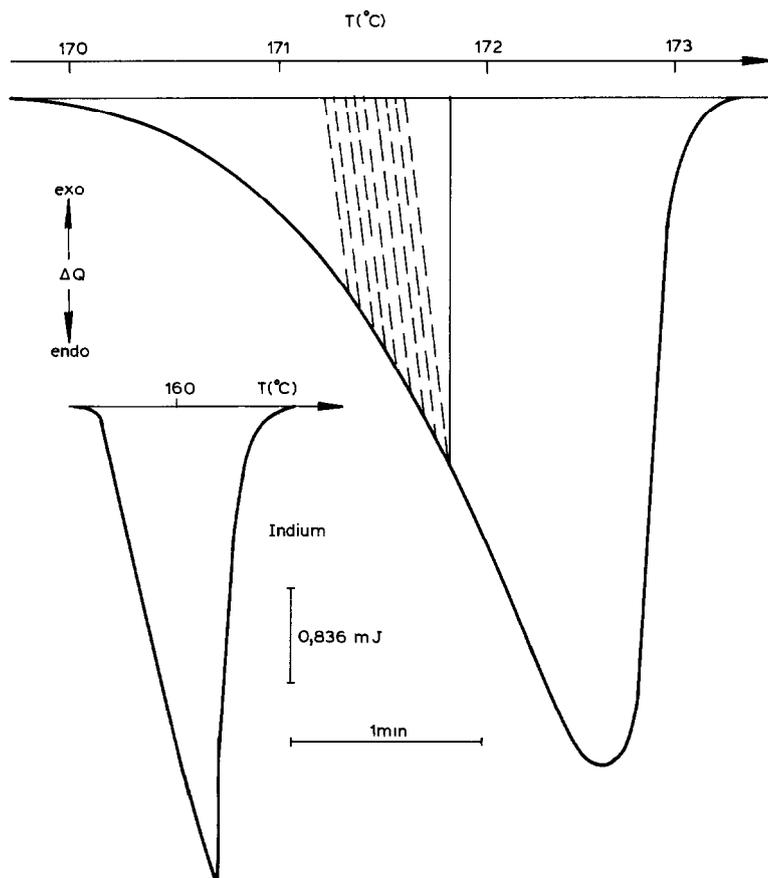


Fig. 7. Courbe de fusion du chlorhydrate d'imipramine par analyse calorimétrique différentielle. Conditions expérimentales: prises d'essai 4,47 mg, vitesse de chauffage  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , base de temps  $0,5 \text{ min pouce}^{-1}$ , sensibilité  $0.836 \text{ mJ pouce}^{-1}$ .

TABLEAU 5

Températures de fusion en fonction de  $1/F$ , inverse de la fraction de substance fondue de chlorhydrate d'imipramine

$1/F$	Temp. de fusion ( $^{\circ}\text{C}$ ) après correction
3,45	171,60
3,95	171,55
4,46	171,50
4,88	171,45
5,40	171,40
5,90	171,35
6,35	171,30
6,82	171,25
7,31	171,20

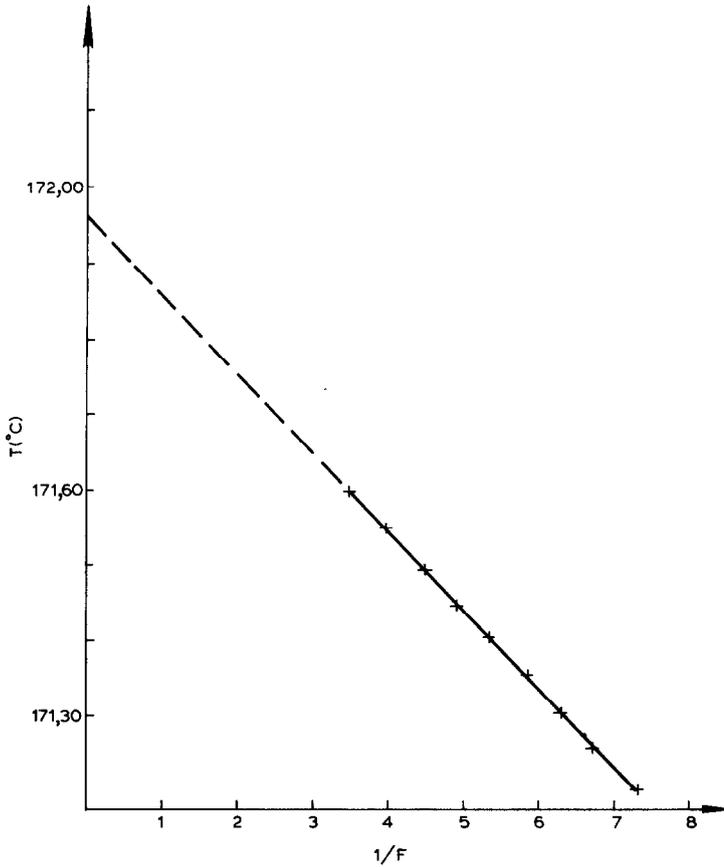


Fig. 8. Courbe représentant les températures de fusion en °C du chlorhydrate d'imipramine en fonction de l'inverse de la fraction de substance fondue.

TABLEAU 6

Taux de pureté de l'échantillon commercial du chlorhydrate d'imipramine déterminé par analyse calorimétrique différentielle

$x_i$ (%)	$ x_i - \bar{x}  \cdot 10^{-2}$	$(x_i - \bar{x})^2 \cdot 10^{-4}$
99,69	7	49
99,82	6	36
99,75	1	1
99,87	11	121
99,68	8	64
$99,76 \pm 0,10$		

TABLEAU 7

Valeurs du taux de pureté, de l'enthalpie et de l'entropie de fusion du chlorhydrate d'imipramine, du chlorhydrate de clomipramine et du chlorhydrate d'amitriptyline

	Taux de pureté (%)	Enthalpie de fusion (kJ mole <sup>-1</sup> )	Entropie de fusion (kJ mole <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )
Chlorhydrate d'imipramine	99,76 ± 0,10	28,89 ± 0,46	0,065 ± 0,001
Chlorhydrate de clomipramine	99,77 ± 0,09	31,36 ± 0,61	0,067 ± 0,001
Chlorhydrate d'amitriptyline	99,45 ± 0,20	31,54 ± 0,63	0,067 ± 0,001

sont réunis dans le Tableau 7; ils ont été obtenus à partir de cinq manipulations.

#### *Enthalpie et entropie de fusion*

Les résultats moyens relatifs aux enthalpies et aux entropies de fusion calculées à partir de cinq manipulations sont rapportés dans le Tableau 7.

#### CONCLUSION

Les antidépresseurs considérés sont identifiés par leur comportement thermique; les formes polymorphes du chlorhydrate d'imipramine, du chlorhydrate de clomipramine, et du chlorhydrate d'amitriptyline sont décelées par thermomicroscopie ou par analyse calorimétrique différentielle. Leurs conditions d'obtention sont précisées.

Les températures et intervalles de fusion sont déterminés par mesure de la transparence. Pour ces substances la température de fusion constitue un critère d'identité à condition de respecter le protocole opératoire. Cependant, pour le chlorhydrate d'imipramine, la température de fusion peut constituer un critère de pureté dans des conditions expérimentales définies.

Compte tenu du comportement thermique de ces substances les taux de pureté de trois d'entre elles sont évalués par analyse calorimétrique différentielle. Le taux de pureté du chlorhydrate d'imipramine, 99,76 ± 0,10, du chlorhydrate de clomipramine, 99,77 ± 0,09, du chlorhydrate d'amitriptyline, 99,40 ± 0,20, les enthalpies et entropies de fusion sont déterminés.

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions les Laboratoires Geigy, Roche et Squibb de nous avoir procuré aimablement le chlorhydrate d'imipramine, le chlorhydrate de

clomipramine, le chlorhydrate d'amitriptyline et le chlorhydrate de nortriptyline.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. Chauvet, S. Rubio et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 57 (1982) 173.
- 2 M. Kuhnert-Brandstätter, G. Kramer et P.D. Lark, *Microchem. J.*, 17 (1972) 739.
- 3 M. Kuhnert-Brandstätter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, Oxford, 1971.
- 4 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.* 25 (1974) 41.