

**ETUDE THERMOANALYTIQUE DE SUBSTANCES  
PSYCHOTHERAPEUTIQUES. II. SUBSTANCES  
ANTIPSYCHOTIQUES. CHLORPROTHIXENE, CHLORHYDRATE DE  
CHLORPROMAZINE, CHLORHYDRATE DE LEVOMEPRIMAZINE,  
DICHLORHYDRATE DE FLUPHENAZINE**

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 novembre 1982)

**ABSTRACT**

The thermoanalytical study of chlorprothixene (a), chlorpromazine hydrochloride (b), levomepromazine hydrochloride (c), and fluphenazine hydrochloride (d), has enabled the existence of polymorphs for (b) and (d) to be shown. The thermal stability and decomposition kinetics of commercial forms of the drugs have been determined. The thermal behaviour of (c) and (d) does not permit their study by transparency method nor the determination of their degree of purity by differential scanning calorimetry. The temperatures and intervals of fusion are given for (a) and (b). Knowing the thermal behaviour, the degree of purity:  $99.47 \pm 0.11\%$  (a),  $99.61 \pm 0.20\%$  (b); enthalpy:  $27.82 \pm 1.05$  (a),  $28.42 \pm 0.57$  (b)  $\text{kJ mole}^{-1}$ ; and entropy of fusion have been evaluated by differential scanning calorimetry.

**RESUME**

L'étude thermoanalytique du chlorprothixène (a), du chlorhydrate de chlorpromazine (b), du chlorhydrate de lévomépromazine (c), du dichlorhydrate de fluphénazine (d) a permis de montrer l'existence de formes polymorphes pour (b) et (d). La stabilité thermique et la cinétique de décomposition de la forme commerciale de ces médicaments chimiques ont été déterminées. Le comportement thermique de (c) et de (d) ne permet pas leur étude par mesure de la transparence ni l'évaluation de leur taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle.

Les températures et intervalles de fusion sont précisées pour (a) et (b). Leur taux de pureté;  $99,47 \pm 0,11\%$  (a)  $99,61 \pm 0,20\%$  (b); leur enthalpie de fusion:  $27,82 \pm 1,05$  (a),  $28,42 \pm 0,57$   $\text{kJ mole}^{-1}$  (b); et l'entropie de fusion ont été évalués par analyse calorimétrique différentielle.

**INTRODUCTION**

Nous rapportons présentement les résultats relatifs à l'étude thermoanalytique de substances antipsychotiques, appartenant à la série des phénothia-

zines pour trois d'entre elles, l'autre étant un dérivé du thioxanthène. Ce travail a été réalisé en vue d'aborder l'étude des interactions à l'état solide entre principes actifs parfois 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 l'existence de formes polymorphes 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 décelé le polymorphisme du chlorhydrate de chlorpromazine et du dichlorhydrate de fluphénazine qui ne semble pas avoir été signalé antérieurement. Au cours de ce travail nous avons envisagé les possibilités d'identification et de détermination 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 [1] ont été retenues. Cependant en ce qui concerne la détermination du taux de pureté nous avons utilisé des prises d'essai de 2 à 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 chlorprothixène [chloro-2(diméthylamino-3 propylidène)-9 thioxanthène],  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNS}$ , (Roche) de poids moléculaire 315,87, se présente sous forme de cristaux jaune pâle, insolubles dans l'eau, solubles dans l'éthanol et le chloroforme.

Le chlorhydrate de chlorpromazine [(chloro-2-phénothiazinyl-10)-3*N,N* diméthylpropylammonium],  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{S}$ , HCl, (Specia) de poids moléculaire 355,33 figure à la Pharmacopée Française (IX Ed.) et à la Pharmacopée Européenne (I Ed.). C'est une poudre blanche soluble dans l'eau, le méthanol, le chloroforme, insoluble dans l'éther et le benzène.

Le chlorhydrate de lévomépromazine [méthoxy-3-(diméthylamino 3-méthyl 2-propyl)-10-phénothiazine],  $C_{19}H_{24}N_2OS$ , HCl, (Specia) de poids moléculaire 363,46, se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche soluble dans l'eau.

Le dichlorhydrate de fluphénazine [(trifluorométhyl 3-hydroxy-éthyl)-1 pipérazinyl-4 propyl-10- phénothiazine],  $C_{22}H_{26}F_3N_3OS$ , 2 HCl, (Squibb) de poids moléculaire 510,44, a l'aspect d'une poudre blanche cristalline soluble dans l'eau. Ce composé figure à la Pharmacopée des Etats Unis (XX Ed.)

### 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 également en évidence la nature non solvatée des principes actifs étudiés. Pour le chlorprothixène, le chlorhydrate de lévomépromazine, les températures de début de perte de poids sont largement supérieures à celles de la fusion.

Dans le cas du chlorhydrate de chlorpromazine la température de début de décomposition, dans les conditions expérimentales indiquées, est voisine de celle de la fusion.

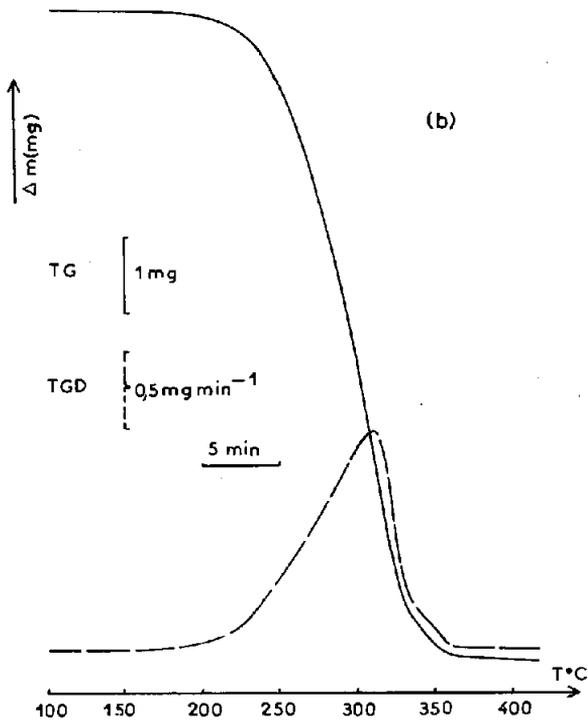
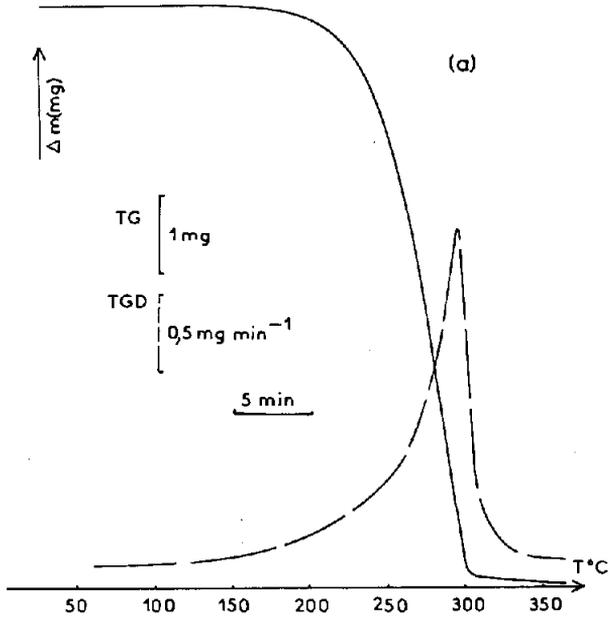
En ce qui concerne le dichlorhydrate de fluphénazine le début de décomposition intervient avant la fusion; en conséquence l'étude thermoanalytique de ce composé ne peut pas être envisagée sur la substance fondue.

La décomposition de ces principes actifs s'effectue en un, deux ou trois stades mis en évidence par la courbe dérivée tracée simultanément (Fig. 1). Les résultats sont consignés dans le Tableau 1.

TABLEAU 1

Résultats de l'étude thermogravimétrique

Composés antipsychotiques	Prise d'essai (mg)	Stade	Temp. de décomposition (°C)		Vitesse de décomposition (mg min <sup>-1</sup> )
			Début	Fin	
Chlorprothixène	7,8	1	165	305	6,45
Chlorhydrate de chlorpromazine	9,0	1	190	345	1,45
		2	345	375	0,40
Chlorhydrate de lévomépromazine	7,3	1	170	335	2,0
Dichlorhydrate de fluphénazine	6,0	1	160	230	0,25
		2	230	330	2,82
		3	330	385	0,62



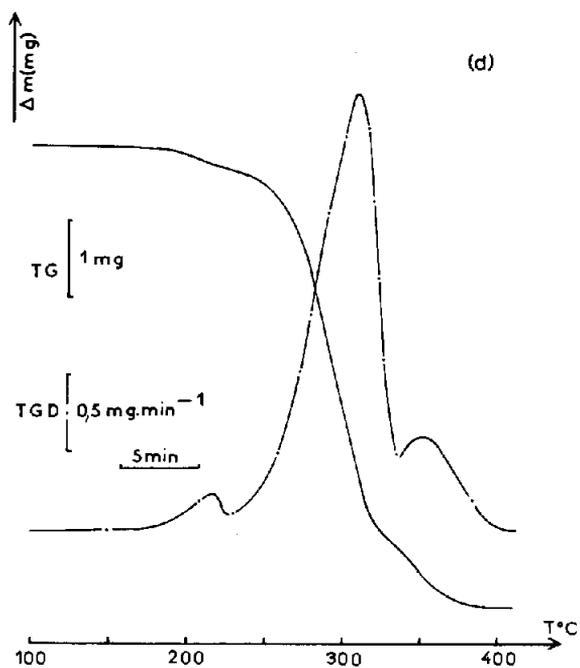
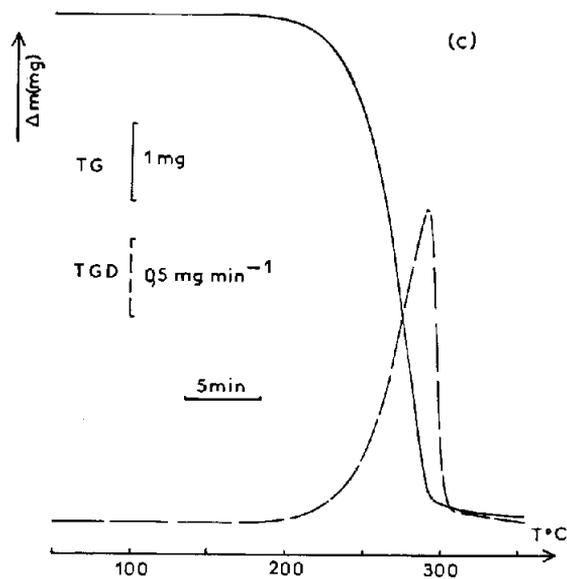


Fig. 1. Courbes thermogravimétriques (TG) et dérivées (TGD). Perte de poids  $1 \text{ mg pouce}^{-1}$  (TG), vitesse de perte de poids  $0,5 \text{ mg min}^{-1} \text{ pouce}^{-1}$  (TGD). (a) Chlorprothixène; (b) Chlorhydrate de chlorpromazine; (c) Chlorhydrate de lévomépromazine; (d) Dichlorhydrate de fluphénazine.

### *Examen thermomicroscopique*

Dans le cas du chlorprothixène aucune transformation solide  $\rightleftharpoons$  solide n'apparaît lors du premier traitement thermique. Cette substance soumise à une vitesse de chauffage de  $3^{\circ}\text{C min}^{-1}$  commence à fondre à  $95,9^{\circ}\text{C}$ , la fusion se situant à  $97,1^{\circ}\text{C}$ . Une solidification vitreuse est observée après refroidissement de la substance fondue; lors d'un deuxième traitement thermique le chlorprothixène cristallise en sphérulites fondant à la même température que le produit initial.

En ce qui concerne le chlorhydrate de chlorpromazine une faible sublimation est observée, dès  $140^{\circ}\text{C}$  environ, sous forme de grains puis d'hexagones et de prismes. Un dixième de milligramme environ de substance placée entre lame et lamelle sur la platine chauffante réglée à  $180^{\circ}\text{C}$ , chauffée à  $3^{\circ}\text{C min}^{-1}$  jusqu'à  $189^{\circ}\text{C}$  puis à  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$  commence à fondre à  $188,5^{\circ}\text{C}$ ; la fusion est observée à  $194,0^{\circ}\text{C}$ . Après fusion et refroidissement une solidification vitreuse est observée. La préparation portée à  $80^{\circ}\text{C}$  est chauffée à la vitesse de  $3^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; la recristallisation s'effectue à  $85^{\circ}\text{C}$  sous forme d'aiguilles prismatiques et à  $95^{\circ}\text{C}$  sous forme de sphérulites fondant respectivement à  $192,5$  et  $194,0^{\circ}\text{C}$ .

Le chlorhydrate de lévomépromazine ne présente pas de transformation solide  $\rightleftharpoons$  solide au cours du chauffage. Cette substance fond à  $141,9^{\circ}\text{C}$ , la vitesse de chauffage étant de  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$  dans le domaine de fusion; après fusion et refroidissement se produit une solidification vitreuse. La recristallisation ne s'effectue que très difficilement, après amorce au voisinage de  $120^{\circ}\text{C}$ , sous forme d'aiguilles dont la température de fusion est identique à celle du produit initial.

En ce qui concerne le dichlorhydrate de fluphénazine il n'est pas décelé de transformation solide  $\rightleftharpoons$  solide au cours de l'examen thermomicroscopique. La fusion partielle à  $185^{\circ}\text{C}$  devient totale à  $230^{\circ}\text{C}$ , la vitesse de chauffage étant de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  et la température de départ de  $180^{\circ}\text{C}$ ; la décomposition commence à se manifester avant la fin de fusion par une coloration des bords de la préparation. Après trituration énergique au mortier d'agate ce principe actif présente un comportement thermique différent du produit initial: une transformation solide  $\rightleftharpoons$  solide se manifeste dès  $60^{\circ}\text{C}$  et se poursuit jusqu'au voisinage de  $130^{\circ}\text{C}$ , la fusion intervenant à la même température que précédemment.

L'étude thermomicroscopique n'a pas permis, dans les conditions retenues, d'observer des formes polymorphes pour le chlorprothixène ni pour le chlorhydrate de lévomépromazine. Par contre le polymorphisme du chlorhydrate de chlorpromazine et celui du dichlorhydrate de fluphénazine ont été décelés. Les températures de fusion eutectique des principes actifs avec les substances de référence permettent par leur précision d'identifier les antipsychotiques étudiés. Les températures de fusion eutectique du dichlorhydrate de fluphénazine avec le salophène et le dicyandiamide sont situées bien au-dessous de la température de début de décomposition de ce principe

TABLEAU 2

Températures de fusion eutectique du chlorprothixène, du chlorhydrate de chlorpromazine, du chlorhydrate de lévomépromazine et du dichlorhydrate de fluphénazine avec le benzile, l'azobenzène, le salophène, le dicyandiamide, l'acétanilide, et la phénacétine les valeurs entre parenthèses ont été publiées antérieurement [2]

Composés antipsychotiques	Temp. de fusion eutectique (°C)					
	Benzile	Azobenzène	Salophène	Dicyan- diamide	Acétani- lide	Phéna- cétine
Chlorprothixène	71,4(71)	53,0(54)				
Chlorhydrate de chlorpromazine			138,4(139)	114,7(115)		
Chlorhydrate de lévomépromazine					64,8	92,5
Dichlorhydrate de fluphénazine			142,5	141,5		

actif. Elles revêtent un intérêt tout particulier dans le cas de cet antipsycho-tique dont la température de fusion située au-dessus de la température de début de décomposition ne peut constituer un critère d'identification (Tableau 2).

#### *Analyse calorimétrique différentielle*

La courbe d'analyse calorimétrique différentielle du chlorprothixène (Fig. 2) met en évidence un seul pic endothermique, la fusion à 98°C. Après refroidissement rapide à la température ambiante, cette substance soumise à un deuxième traitement thermique recrystallise entre 60 et 90°C, la fusion se produisant à la même température que lors du premier traitement thermique.

Dans le cas du chlorhydrate de chlorpromazine, un seul pic endothermique, la fusion, est décelé à 197°C. Après refroidissement rapide à la température ambiante la courbe d'analyse calorimétrique différentielle révèle un pic exothermique entre 140 et 160°C et un pic endothermique, la fusion, à 197°C. Au cours du refroidissement lent la recrystallisation se produit entre 170 et 120°C (pic exothermique); soumise à un traitement thermique la substance recrystallisée fournit une courbe d'analyse calorimétrique présentant un pic endothermique à 195°C (Fig. 3).

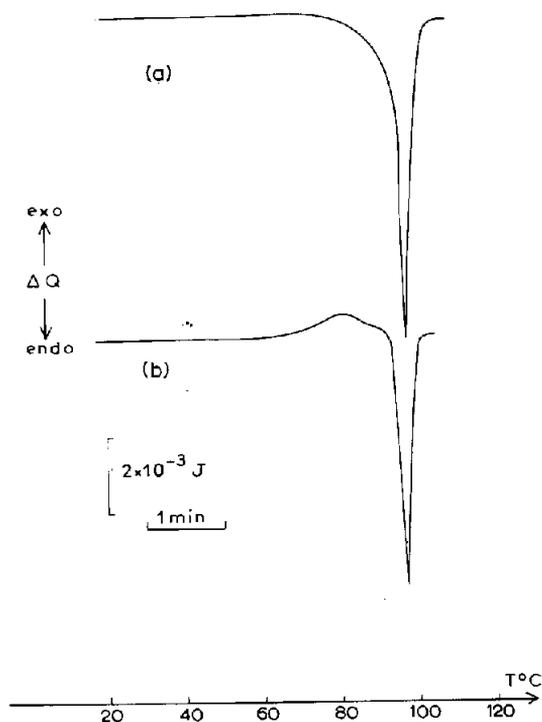


Fig. 2. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du chlorprothixène. Prise d'essai 1,23 mg. vitesse de chauffage 20°C min<sup>-1</sup>. (a) Premier traitement thermique; (b) deuxième traitement thermique après refroidissement rapide.

La courbe d'analyse calorimétrique différentielle du chlorhydrate de lévomépromazine met en évidence un seul accident endothermique, la fusion, à 147°C (Fig. 4). Compte tenu des difficultés rencontrées pour la recristalli-

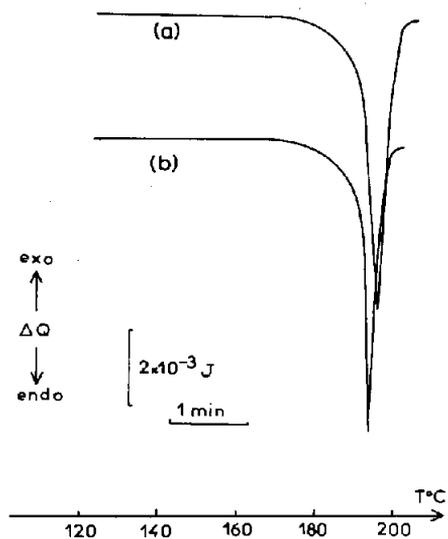


Fig. 3. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du chlorhydrate de chlorpromazine. Prise d'essai 1,48 mg, vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . (a) Premier traitement thermique; (b) deuxième traitement thermique après refroidissement lent.

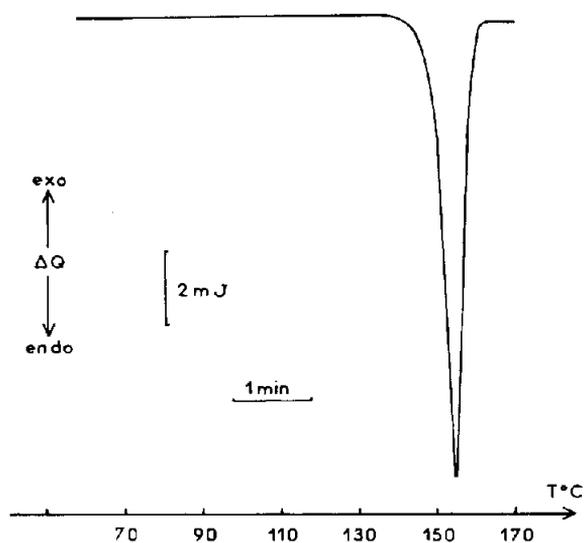


Fig. 4. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle du chlorhydrate de lévomépromazine. Prise d'essai 1,57 mg, vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . Premier traitement thermique.

sation de cette substance nous n'avons pas pu la soumettre valablement à des cycles chauffage-refroidissement.

En ce qui concerne le dichlorhydrate de fluphénazine la courbe d'analyse calorimétrique différentielle fait apparaître au cours du premier traitement thermique deux pics endothermiques, l'un à 237°C, l'autre à 250°C, correspondant respectivement à la fusion et à la décomposition, interprétation basée sur l'observation thermomicroscopique (Fig. 5a). L'échantillon trituré au mortier d'agate a été soumis à l'analyse calorimétrique différentielle; la courbe obtenue (Fig. 5b) diffère de la précédente entre 55 et 160°C: un pic exothermique décelé entre 55 et 60°C et un endothermique entre 70 et 150°C. Ces accidents disparaissent après trempe. La courbe (TG) du produit préalablement trituré est comparable à celle du produit initial: il n'a pas été décelé de perte de poids (hydrate) dans le domaine de température 55–160°C. Cette modification dans le comportement thermique observée par thermomicroscopie et par analyse calorimétrique différentielle semble pouvoir être rapportée au polymorphisme. Cette forme polymorphe peu stable thermiquement présente un diagramme de poudre (RX) sensiblement identique à celui de la substance initiale (Fig. 6a, b) bien que plus diffus par suite de la trituration. L'apport énergétique dû au rayonnement a transformé la forme instable en la forme stable.

En conclusion l'analyse calorimétrique différentielle et la thermomicroscopie

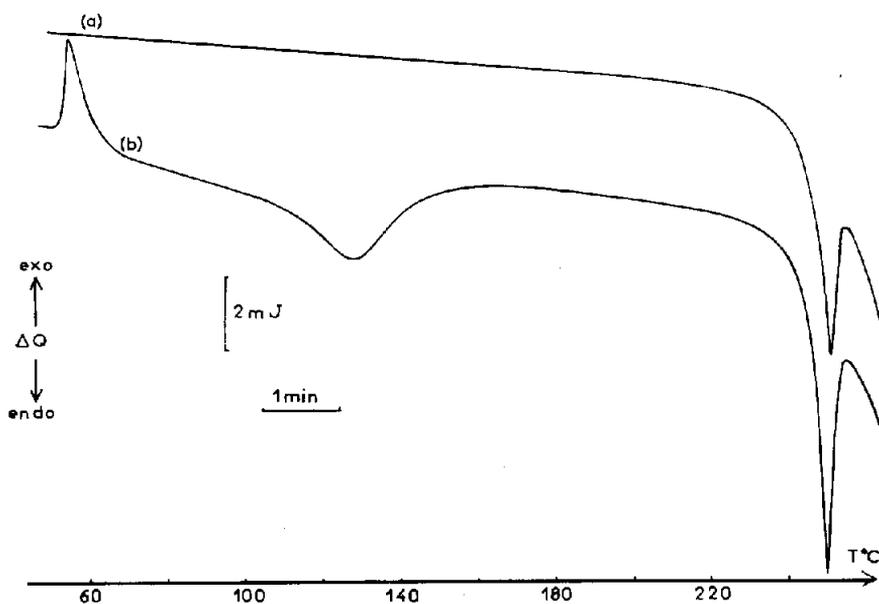


Fig. 5. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du dichlorhydrate de fluphénazine. Prise d'essai 1,15 mg, vitesse de chauffage 20°C min<sup>-1</sup>. Premier traitement thermique: (a) avant trituration; (b) après trituration.

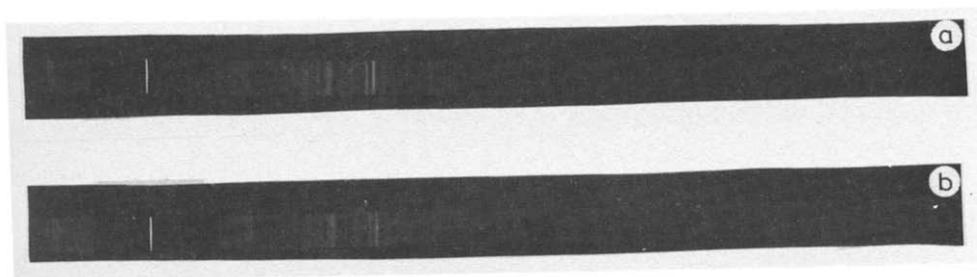


Fig. 6. Diagramme de poudre (RX) du dichlorhydrate de fluphénazine. a, Produit initial; b, produit après trituration.

pie apparaissent comme des méthodes de choix pour détecter les formes polymorphes même peu stables.

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

Nous rapportons les valeurs des températures de fusion du chlorprothixène et du chlorhydrate de chlorpromazine déterminées dans les conditions précédemment décrites [1] ainsi que les intervalles de fusion (Tableaux 3 et 4 et Figs. 7 et 8).

Les valeurs données par l'Index Merck, fusion instantanée du chlorprothixène (97–98°C) et du chlorhydrate de chlorpromazine (194–196°C) sont en accord avec les résultats obtenus à l'aide de l'appareil Mettler à détermination automatique de la température de fusion pour des vitesses de chauffage de 1 ou 2°C min<sup>-1</sup>.

Les Pharmacopées Française (IX Ed.) et Européenne (I Ed.) donnent pour le chlorhydrate de chlorpromazine une température de fusion voisine de 196°C déterminée à l'aide du tube capillaire et d'un bain chauffant pour une température de départ  $T_0$  égale à  $T_f - 5$  avec une vitesse de chauffage de 1°C min<sup>-1</sup>. Dans des conditions de début de chauffage et de vitesse de chauffage identiques l'appareil Mettler fournit des résultats comparables (Tableau 3).

Etant donné l'étendue du domaine de fusion (Tableau 4 et Fig. 7) pour des vitesses de chauffage de 1 et 2°C min<sup>-1</sup> et l'influence de la vitesse de chauffage, ces principes actifs peuvent être classés dans le deuxième groupe de la classification de substances médicamenteuses proposée par Vergnon et Drevon [3].

Nos résultats relatifs au chlorhydrate de chlorpromazine sont en accord avec ceux de Rochandel [4]. La température de fusion constitue un critère d'identification pour le chlorhydrate de chlorpromazine et pour le chlorprothixène à condition de préciser les conditions opératoires.

En ce qui concerne les deux autres substances antipsychotiques, la mesure de la transparence n'a pas permis d'obtenir de résultats exploitables pour des

TABLEAU 3  
Températures de fusion du chlorprothixène, et du chlorhydrate de chlorpromazine

Substances antipsychotiques	Vitesse de chauffage (°C min <sup>-1</sup> )	$T_0 = T_f - 5$		$T_0 = T_f - 10$	
		A	B	A	B
Chlorprothixène	1	96,85 ± 0,22	96,0 ± 0,23	96,94 ± 0,17	96,80 ± 0,21
	2			97,24 ± 0,24	97,02 ± 0,25
	10			98,94 ± 0,55	98,96 ± 0,37
Chlorhydrate de chlorpromazine	1	196,06 ± 0,26	195,82 ± 0,14	196,30 ± 0,44	196,22 ± 0,23
	2			196,48 ± 0,24	195,96 ± 0,32
	10			198,88 ± 0,36	197,70 ± 0,39

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

TABLEAU 4

Intervalles de fusion du chlorprothixène et du chlorhydrate de chlorpromazine

	Vitesse de chauffage (°C min <sup>-1</sup> )	$T_0 = T_f - 5$	$T_0 = T_f - 10$
Chlorprothixène	1	2,94 ± 0,40	3,50 ± 0,23
	2		4,06 ± 0,24
	10		6,52 ± 0,94
Chlorhydrate de chlorpromazine	1	3,28 ± 0,22	3,36 ± 0,48
	2		3,62 ± 0,37
	10		5,10 ± 0,55

raisons différentes. Le chlorhydrate de lévomépromazine dont la stabilité thermique laissait supposer une étude thermique aisée, s'est révélé présenter un comportement particulier; au cours de la fusion, à l'intérieur du tube capillaire cette substance se sublime et se répartit le long de la paroi du tube faussant ainsi les déterminations basées sur la modification de la transparence. La méthode de la mesure de la transparence n'a pu être appliquée.

Le dichlorhydrate de fluphénazine se décompose lors de la transformation solide liquide; l'aspect des courbes (Fig. 8) en rend compte. Néanmoins cinq tracés effectués sont reproductibles quant à l'allure mais conduisent à une température de fusion comprise entre 234 et 237°C, valeurs en accord avec celles de l'Index Merck.

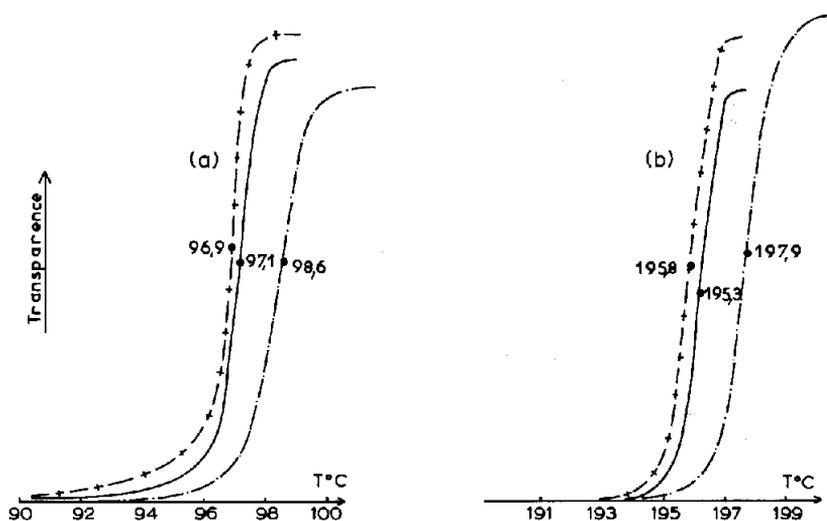


Fig. 7. Cinétique de fusion (a) du chlorprothixène; (b) du chlorhydrate de chlorpromazine en fonction de la transparence. Vitesses de chauffage 1°C min<sup>-1</sup> (-+--+); 2°C min<sup>-1</sup> (—); 10°C min<sup>-1</sup> (· · · · ·).

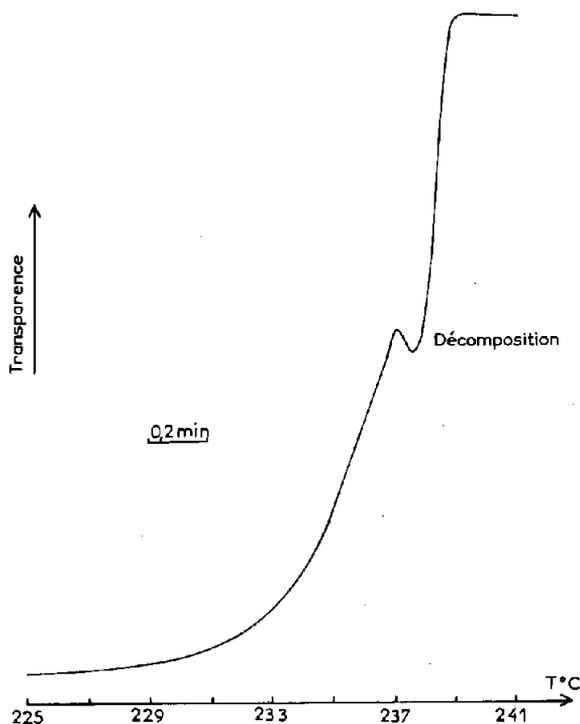


Fig. 8. Cinétique de fusion en fonction de la transparence du dichlorhydrate de fluphénazine. Vitesse de chauffage  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

#### *Détermination du taux de pureté*

Les déterminations du taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle étant basées 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 éventuelle de polymorphisme après recristallisation. Les courbes utilisées correspondent au premier traitement thermique étant donné les difficultés de recristallisation.

Nous rapportons, à titre d'exemple, le résultat d'une manipulation effectuée sur une prise d'essai de 3,00 mg la température de départ étant de  $90^{\circ}\text{C}$ ; les conditions opératoires sont données sur le graphique (Fig. 9). La courbe 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 mesurées. 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. 10). La pente de la droite étant calculée la fraction molaire d'impureté peut être évaluée. Nous rapportons les résultats d'une manipulation effectuée sur une prise d'essai de 3,00 mg (Tableau 5).

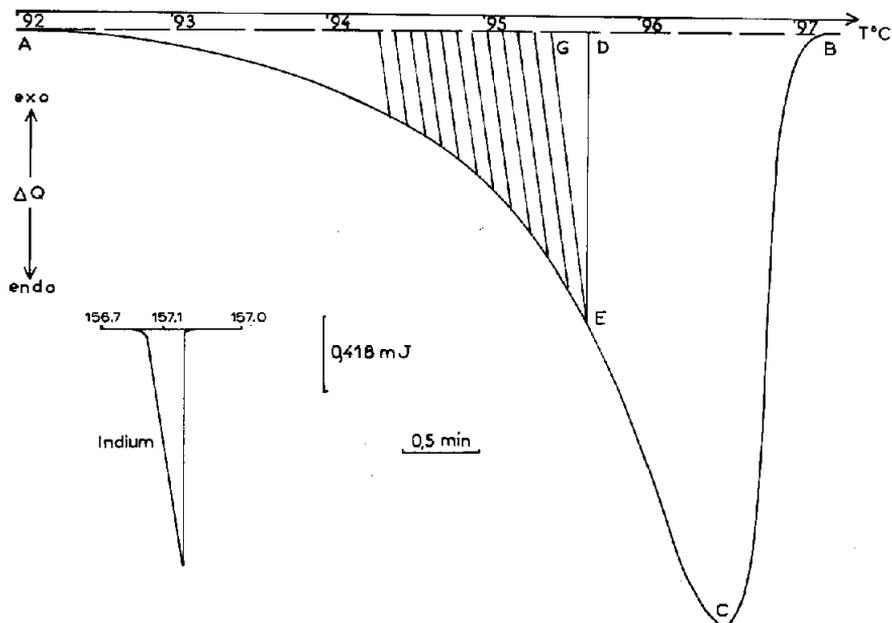


Fig. 9. Courbe de fusion du chlorprothixène par analyse calorimétrique différentielle. Prise d'essai 3,00 mg, vitesse de chauffage  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , base de temps 0,5 min pouce $^{-1}$ . Indium prise d'essai 2,63 mg.

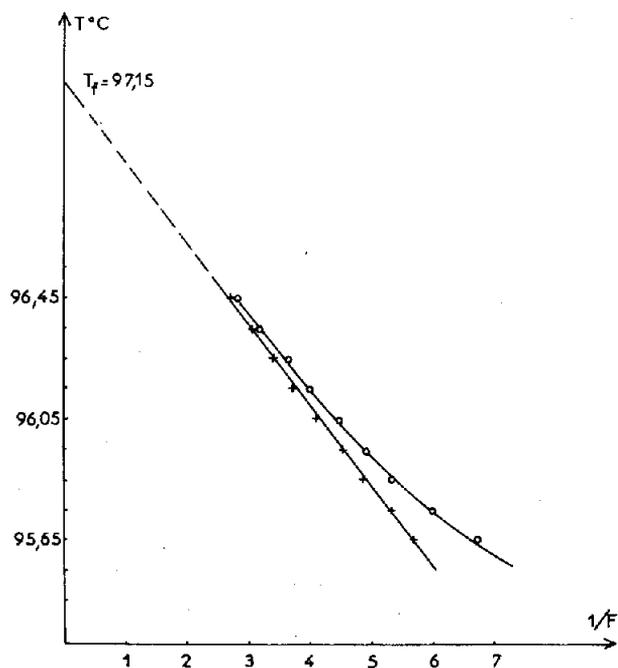


Fig. 10. Courbes représentant les températures de fusion, en  $^{\circ}\text{C}$ , du chlorprothixène en fonction de l'inverse de la fraction de substance fondue.

TABLEAU 5

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

$1/F$	Temps. de fusion (°C) après correction	$1/F$ après linéarisation
2,82	96,45	2,69
3,22	96,35	3,05
3,62	96,25	3,38
3,95	96,15	3,66
4,43	96,05	4,06
4,90	95,95	4,42
5,30	95,85	4,81
5,97	95,75	5,28
6,52	95,65	5,69

TABLEAU 6

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

$x_i$ (%)	$ x_i - \bar{x} $ $\times 10^2$	$(x_i - \bar{x})^2$ $\times 10^4$
99,34	10	100
99,40	7	49
99,53	6	36
99,47		
99,60	13	169
	$99,47 \pm 0,11$	

TABLEAU 7

Valeurs du taux de pureté, de l'enthalpie et de l'entropie de fusion du chlorprothixène et du chlorhydrate de chlorpromazine

	Taux de pureté (%)	Enthalpie de fusion (kJ mole <sup>-1</sup> )	Entropie de fusion (kJ mole <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )
Chlorprothixène	$99,47 \pm 0,11$	$27,82 \pm 1,05$	$0,075 \pm 0,002$
Chlorhydrate de chlorpromazine	$99,61 \pm 0,20$	$28,42 \pm 0,57$	$0,016 \pm 0,001$

La pente de la droite étant 0,260, la température de fusion de l'échantillon pur étant 97,15°C soit 370,45 K (Fig. 10) l'enthalpie de fusion 28 901 J mole<sup>-1</sup>, la fraction molaire d'impureté est donnée par la relation

$$x_2 = \frac{0,260 \times 28\,901}{8,31 \times (370,45)^2}$$

soit en pourcentage 0,66. Le taux de pureté en pour cent est 99,34. 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.

Parmi les substances étudiées, deux d'entre elles ne se prêtent pas à une détermination de la pureté à partir de leur courbe de fusion; en effet le dichlorhydrate de fluphénazine commence à se décomposer avant de fondre et le chlorhydrate de lévomépromazine conduit à des courbes non reproductibles et par suite inexploitable dans les conditions expérimentales retenues.

Les résultats obtenus dans le cas du chlorhydrate de chlorpromazine sont rapportés dans le Tableau 7.

#### *Enthalpie et entropie de fusion*

Les résultats moyens calculés à partir de cinq déterminations réalisées pour le chlorprothixène et le chlorhydrate de chlorpromazine sont indiqués dans le Tableau 7. La valeur de l'enthalpie de fusion du chlorhydrate de chlorpromazine est très proche de celle donnée par Grady et al. [5].

#### CONCLUSION

Les substances antipsychotiques étudiées sont identifiées par leur comportement thermique qui a permis de mettre en évidence le polymorphisme du chlorhydrate de chlorpromazine et du dichlorhydrate de fluphénazine.

Les températures et les intervalles de fusion du chlorprothixène et du chlorhydrate de chlorpromazine sont déterminés. Pour ces substances la température de fusion constitue un critère d'identité à condition de respecter le protocole opératoire. Cependant certaines substances, telle que le dichlorhydrate de fluphénazine qui se décompose avant de fondre, et le chlorhydrate de lévomépromazine qui possède un comportement thermique particulier, limitent les possibilités de la méthode par mesure de transparence. Néanmoins, par leur complémentarité, les autres méthodes thermoanalytiques constituent une fiche d'identité pour tous les principes actifs considérés.

Compte tenu du comportement thermique les taux de pureté du chlorprothixène 99,47 ± 0,11% et du chlorhydrate de chlorpromazine 99,61 ± 0,20% sont évalués et les enthalpies et entropies de fusion déterminées.

## REMERCIEMENTS

Nous exprimons nos vifs remerciements aux Laboratoires Roche, Spécia et Squibb qui nous ont fourni gracieusement les échantillons.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. Chauvet, S. Rubio et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 57 (1982) 173.
- 2 M. Kuhnert-Brandstaetter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, Oxford, 1971.
- 3 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 5, 41.
- 4 M.A. Rochandel, Thèse, Lyon, 1969.
- 5 L.T. Grady, S.E. Hays, R.H. King, H.R. Klein, W.G. Mader, D.K. Wyatt et R.O. Zimmerer, *J. Pharm. Sci.*, 62, (1973) 456.