

## **INTERACTIONS DE SUBSTANCES PSYCHOTROPES A L'ETAT SOLIDE. I. ETUDE DES MELANGES BINAIRES PHENPROBAMATE–ACIDE ACETYLSALICYLIQUE ET MEPROBAMATE(I)–ACIDE ACETYLSALICYLIQUE**

A. CHAUVET et J. MASSE

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

(Reçu le 22 décembre 1982)

### **ABSTRACT**

After studying the thermal behaviour of the drugs, the phase diagrams of the binary systems phenprobamate–acetylsalicylic acid and meprobamate I–acetylsalicylic acid were established by thermomicroscopy, differential scanning calorimetry and transparency method. The eutectic compositions: 0.62 mole phenprobamate and 0.38 mole acetylsalicylic acid ( $T_f = 83.6^\circ\text{C}$ ); 0.55 mole meprobamate I and 0.45 mole acetylsalicylic acid ( $T_f = 86.5^\circ\text{C}$ ) were determined for a physico-chemical study, in particular, the relation between solubility and bioavailability.

### **RESUME**

Après avoir étudié le comportement thermique des principes actifs les auteurs ont établi les diagrammes de phase des mélanges binaires phenprobamate–acide acétylsalicylique et méprobamate I–acide acétylsalicylique par thermomicroscopie analyse calorimétrique différentielle et mesure de la transparence. Les compositions des eutectiques: 0,62 mole de phenprobamate et 0,38 mole d'acide acétylsalicylique ( $T_f = 83,6^\circ\text{C}$ ) 0,55 mole de méprobamate I et 0,45 mole d'acide acétylsalicylique ( $T_f = 86,5^\circ\text{C}$ ) ont été déterminées en vue d'une étude physico-chimique, plus particulièrement de solubilité en relation avec la biodisponibilité.

### **INTRODUCTION**

Nous avons étudié les interactions à l'état solide de quelques substances psychotropes dont nous avons décrit le comportement thermique [1–3]; elles sont souvent associées cliniquement entre elles et parfois à l'acide acétylsalicylique.

L'établissement du diagramme de phase permet de préciser la composition eutectique, l'existence éventuelle d'un composé défini et de solution solide. Les propriétés physiques des phases nouvelles, en particulier, solubilité et stabilité thermique diffèrent de celles des constituants.

Rappelons les travaux de Sekiguchi et Obi [4] relatifs à la formation d'un eutectique entre une substance médicamenteuse peu soluble et un composé soluble physiologiquement inerte.

La formation de solution solide présente parfois des avantages en particulier des modifications de solubilité indiquées par Goldberg et al. [5,6], Chiou et al. [7-10], et El-Banna et al. [11].

Le composé peut prendre naissance au cours de la mise en forme du médicament, notamment au cours de la compression [12]. Constituant une entité nouvelle il peut présenter des modifications de propriétés physiques en relation avec la biodisponibilité.

Dans le cas du binaire khelline-urée, une augmentation de la solubilité de la khelline est notée pour le mélange eutectique et non pour le composé défini [13]. Cet exemple illustre l'intérêt de connaître la composition eutectique. Dans cette optique nous avons étudié des binaires avec la khelline [14].

Présentement nous rapportons les résultats relatifs aux mélanges: phenprobamate-acide acétylsalicylique et méprobamate (I)-acide acétylsalicylique.

Le phenprobamate, psychotrope classé parmi les anxiolytiques, présente des propriétés myorelaxantes plus particulièrement lorsqu'il est associé à l'acide acétylsalicylique. Le méprobamate est également un anxiolytique prototype des tranquillisants relaxants.

Ces deux substances psychotropes sont très peu solubles dans l'eau ce qui justifie un travail de recherche en vue d'augmenter leur solubilité et par suite leur biodisponibilité.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### *Appareils*

L'analyseur thermique duPont de Nemours 990 est utilisé avec le module pour analyse calorimétrique différentielle (ACD) décrit antérieurement [1] et le module pour analyse thermogravimétrique TG.

Les examens thermomicroscopiques sont effectués à l'aide du microscope Leitz SM Pol et de la platine chauffante Mettler FP 52 à chauffage et refroidissement programmés par l'appareil de commande FP 5.

L'appareil Mettler à détermination automatique de la fusion est composé du four FP 51, du programmeur FP 5 et de l'enregistreur GA 11. Son principe repose sur la mesure, à l'aide d'une cellule photoélectrique de la transparence qui résulte du changement de phase solide-liquide lors de la fusion d'une substance. Nous rappellerons les travaux de Vergnon et Drevon [15,16] et de Rochandel [17].

### *Conditions opératoires*

En analyse calorimétrique différentielle, les prises d'essai de l'ordre du milligramme sont pesées dans des capsules ordinaires serties; elles sont chauffées à la vitesse de  $20^{\circ}\text{C}$  avec une sensibilité de  $0,836 \text{ mJ pouce}^{-1}$ .

Les enthalpies de fusion sont déterminées dans les conditions suivantes: prise d'essai de 2 à 5 mg; sensibilité  $0,418 \text{ mJ pouce}^{-1}$ ; vitesse de chauffage  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; base de temps  $0,5 \text{ min}^{-1} \text{ pouce}^{-1}$ , en se référant à l'indium.

En thermogravimétrie les prises d'essai de 5 à 10 mg sont soumises à une vitesse de chauffage de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , sous courant d'azote, la sensibilité étant de  $1 \text{ mg pouce}^{-1}$ , pour la courbe thermogravimétrique et de  $0,2 \text{ mg min}^{-1}$  pour la courbe thermogravimétrique dérivée.

En thermomicroscopie la microthermoanalyse et la méthode de contact [18–20] ont été utilisées. Après diffusion et recristallisation des substances préalablement fondues, les phases formées dans la zone d'interaction, selon le procédé de contact, sont mises en évidence et leurs températures de fusion déterminées.

La mesure de la transparence réalisée dans des tubes capillaires placés dans un four permet de déterminer avec précision la température de fusion par affichage direct (A) ou à partir de l'enregistrement de la cinétique de fusion (B).

### *Réactifs*

Etant donné l'influence du polymorphisme sur l'établissement des diagrammes de phase le comportement thermique de chacune des substances est étudié préalablement par thermogravimétrie, thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle et mesure de la transparence. Chaque substance stable thermiquement est soumise à des cycles chauffage–refroidissement lent et rapide en vue de déceler les formes cristallines de stabilité différente.

#### *Phenprobamate*

Le comportement thermique de ce principe actif a fait l'objet d'un travail antérieur [1]. Nous rappellerons succinctement les résultats obtenus. La température de début de perte de poids est largement supérieure à celle de la fusion; aucune transformation solide  $\rightleftharpoons$  solide n'apparaît au cours du premier traitement thermique. Quels que soient les cycles de chauffage–refroidissement auxquels le phenprobamate ait été soumis il n'est pas apparu de forme polymorphe.

#### *Méprobamate I*

Cette substance dont la température de début de décomposition est  $135^{\circ}\text{C}$ , fond à  $105,5^{\circ}\text{C}$ ; soumise à des cycles chauffage–refroidissement observés par thermomicroscopie le méprobamate I peut recristalliser en la

TABLEAU 1

Résultats de l'étude thermogravimétrique

Prise d'essai (mg)	Stade	Temp. de décompn. (°C)		Vitesse de décompn. (mg min <sup>-1</sup> )
		Début	Fin	
7,30	1	130	200	0,56
	2	240	340	0,18

forme II ou III. Les trois formes ont été décelées par analyse calorimétrique différentielle et thermomicroscopie [1]. L'échantillon commercial est constitué par la forme I.

#### *Acide acétylsalicylique*

Nous rapporterons nos résultats obtenus avec l'acide acétylsalicylique, ces derniers n'ayant pas été publiés. Les résultats de l'examen thermogravimétrique sont consignés dans le Tableau 1. L'examen des courbes thermogravimétrique et thermogravimétrique dérivée (Fig. 1) met en évidence une décomposition en deux stades. Après fusion l'acide acétylsalicylique recristallise par refroidissement rapide en sphérulites fondant à 134°C.

La courbe d'analyse calorimétrique différentielle (Fig. 2) permet de déceler

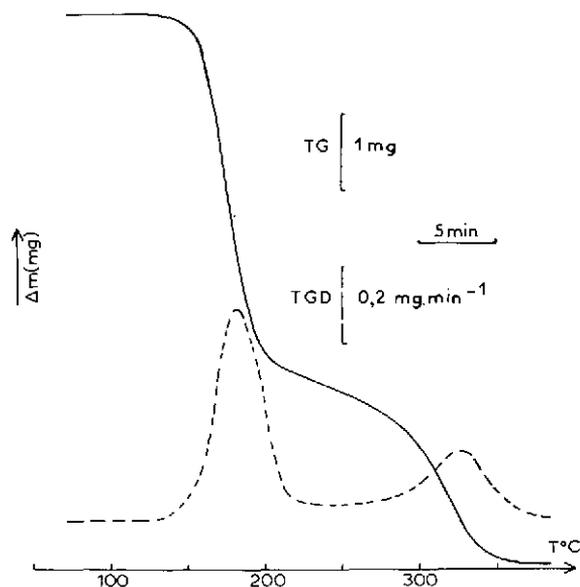


Fig. 1. Courbe thermogravimétrique (TG) et dérivée (TGD) de l'acide acétylsalicylique. Perte de poids 1 mg pouce<sup>-1</sup> (TG); vitesse de perte de poids 0,2 mg min<sup>-1</sup> (TGD); prise d'essai 7,30 mg.

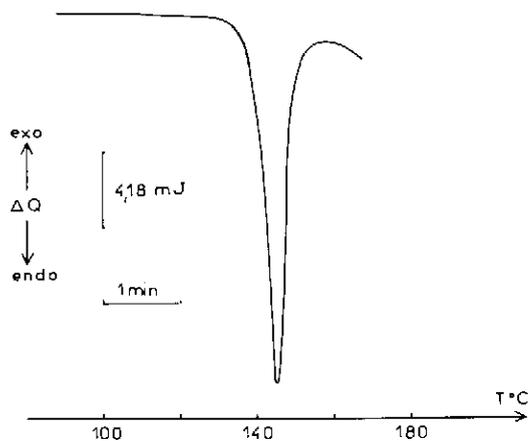


Fig. 2. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle de l'acide acétylsalicylique. Conditions opératoires: prise d'essai 1,86 mg; vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

un seul pic endothermique à  $141^{\circ}\text{C}$  correspondant à la fusion. La ligne de base n'est pas horizontale; elle descend considérablement après la fusion, confirmant la décomposition thermique.

La température de fusion déterminée à l'aide de l'appareil Mettler (Tableau 2, Fig. 3) est fonction de la température de départ et de la vitesse de chauffage l'intervalle de fusion est important (Tableau 3). En conséquence l'acide acétylsalicylique peut être classé dans le groupe III de Vergnon et Drevon [15,16]. La température de fusion ne peut pas constituer pour cette substance un critère d'identification.

### Obtention des échantillons

Les échantillons dont la composition est exprimée en fraction molaire sont obtenus par mélange physique de petites quantités de substance de l'ordre de 100 mg dans un mortier d'agate. Nous avons utilisé le méprobamate I.

TABLEAU 2

Températures de fusion de l'acide acétylsalicylique

Vitesse de chauffage ( $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ )	$T_0 = T_f - 5$		$T_0 = T_f - 10$	
	A	B	A	B
1	$132,40 \pm 0,40$	$133,38 \pm 0,46$		
2	$135,24 \pm 0,96$	$135,18 \pm 0,16$	$133,60 \pm 0,57$	$133,08 \pm 0,78$
10	$140,58 \pm 0,69$	$140,35 \pm 0,52$	$139,76 \pm 0,57$	$139,70 \pm 0,58$

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

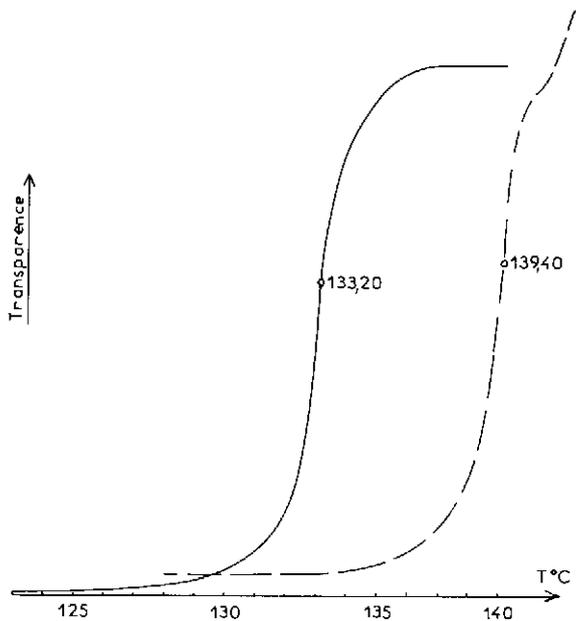


Fig. 3. Cinétique de fusion de l'acide acétylsalicylique en fonction de la transparence. Vitesses de chauffage:  $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (—);  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (- - -).

TABLEAU 3

Intervalles de fusion de l'acide acétylsalicylique

Vitesse de chauffage ( $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ )	$T_0 = T_f - 5$	$T_0 = T_f - 10$
1	$6,02 \pm 0,58$	
2		$8,30 \pm 0,57$
10		$8,70 \pm 0,55$

## RESULTATS

### *Phenprobamate-acide acétylsalicylique*

Par la méthode de contact est observé un seul eutectique fondant à  $83,8^{\circ}\text{C}$ . Les photographies (Figs. 4 et 5) prises dans le même champ du microscope mettent en évidence trois domaines cristallins différents (Fig. 4). Au cours du chauffage l'eutectique fond à  $83,8^{\circ}\text{C}$ , les deux substances sont séparées par le couloir eutectique. L'examen s'effectuant en lumière polarisée, seules subsistent les deux substances cristallines de part et d'autre d'un couloir noir (Fig. 5).

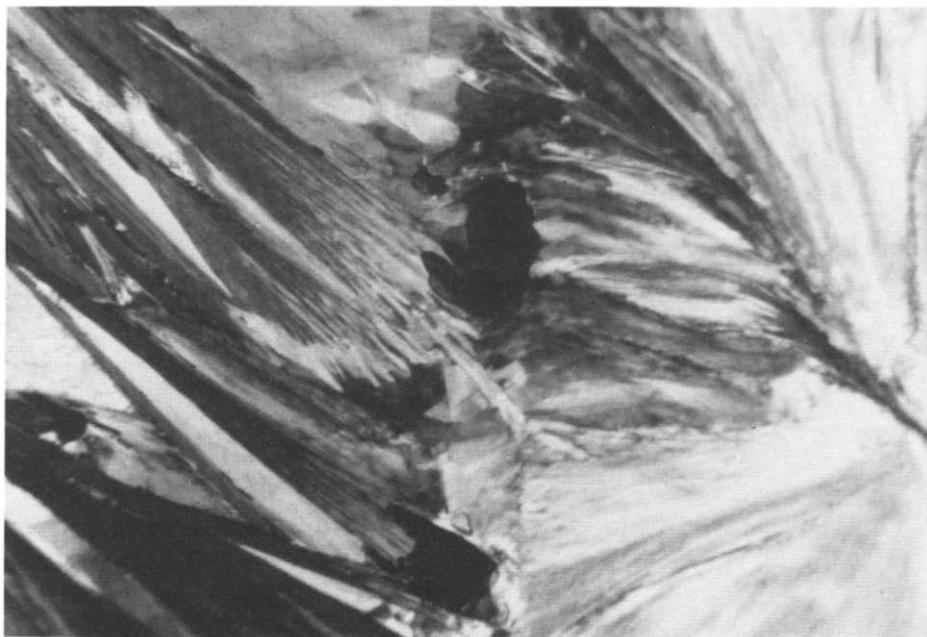


Fig. 4. Par la méthode de contact recristallisation de trois phases, phenprobamate, eutectique, acide acétylsalicylique.



Fig. 5. Au cours du chauffage, fusion de l'eutectique et apparition d'un couloir entre les deux constituants cristallisés, observés dans le même champ du microscope que précédemment.

TABLEAU 4

Résultats de l'étude du système phenprobamate-acide acétylsalicylique par analyse calorimétrique différentielle (ACD) et thermomicroscopie (TM)

Phenprobamate	Palier eutexie $T_f$ (°C)		Fin de fusion $T_f$ (°C)		Acide acétyl- salicylique
	ACD	TM	ACD	TM	
0,00			141,0	139,0	1,00
0,03	83,0	84,4	136,0	138,2	0,97
0,10	84,0	82,2	134,0	133,7	0,90
0,20	84,0	83,0	124,0	123,3	0,80
0,30	84,0	84,1	122,0	119,0	0,70
0,40	85,0	83,6	117,0	116,2	0,60
0,50	84,0	83,6	106,0	108,0	0,50
0,60	85,0	83,7			0,40
0,63	84,0	84,3			0,37
0,65	84,0	83,8		90,6	0,35
0,70	83,0	83,3	92,0	92,0	0,30
0,80	84,0	82,0	97,5	98,0	0,20
0,90	83,0	83,4	101,6	101,9	0,10
0,97	82,0	83,6	104,0	103,5	0,03
1,00			105,0	104,6	0,00

Les résultats fournis par thermomicroscopie TM et l'analyse calorimétrique différentielle (ACD) sont consignés dans le Tableau 4. Au voisinage du point d'eutexie la thermomicroscopie permet de préciser la fin de fusion des échantillons. Le palier d'eutexie est observé pour toutes les compositions étudiées en particulier pour des teneurs en phenprobamate et en acide acétylsalicylique de 0,03 exprimées en fraction molaire. Il est possible de conclure à l'absence de solution solide.

La composition de l'eutectique est confirmée par le triangle de Tammann [21] construit à partir des valeurs expérimentales relatives aux enthalpies de

TABLEAU 5

Valeurs numériques caractérisant l'eutectique phenprobamate-acide acétylsalicylique

Teneur en phenprobamate	Enthalpie (mJ mg <sup>-1</sup> )
0,90	26,0 ± 2,3
0,80	53,1 ± 2,0
0,70	81,2 ± 2,2
0,50	80,0 ± 2,1
0,40	65,0 ± 2,0
0,30	48,0 ± 1,9
0,20	28,6 ± 1,8

fusion eutectique (Fig. 6); cinq déterminations ont été effectuées sur chacun des mélanges considérés. L'intervalle de confiance a été calculé en prenant pour seuil de probabilité  $P = 0,05$  (Tableau 5).

La composition du point d'eutexie étant confirmée les températures de fusion connues nous rapportons nos résultats:

	Temp. de fusion (°C)	
	ACD	TM
Phenprobamate	105,0	104,6
Acide acétylsalicylique	141,0	139,0
Invariant stable		

Eutectique E: Phenprobamate + acide acétylsalicylique  $\rightleftharpoons$  liquide eutectique  
 $x_E = 0,62$  mole de phenprobamate et 0,38 mole d'acide acétylsalicylique  
 $T_{fE} = 84,0^\circ\text{C}$  (ACD)  
 $83,8^\circ\text{C}$  (TM)  
 $83,6^\circ\text{C}$  (mesure de la transparence)

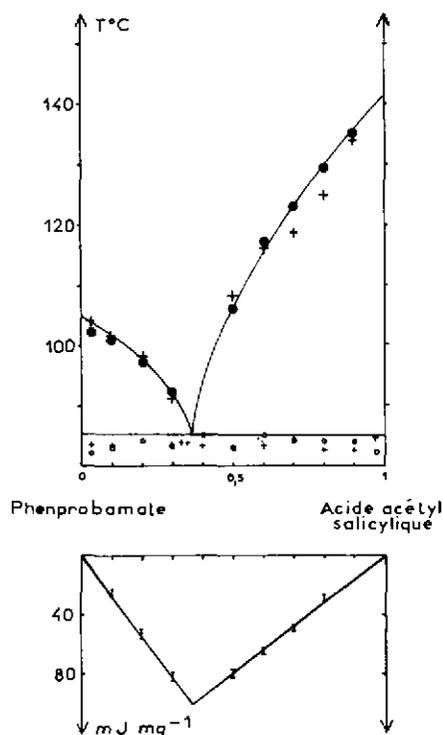


Fig. 6. Diagramme de phase phenprobamate-acide acétylsalicylique et triangle de Tamman. Analyse calorimétrique différentielle (O); thermomicroscopie (+).

*Méprobamate I-acide acétylsalicylique*

La méthode de contact précédemment décrite nous a permis d'observer un couloir eutectique à 86°C. La recristallisation de la forme I est obtenue en refroidissant lentement le méprobamate préalablement fondu; il apparaît des sphérulites (forme I) à 85°C.

Les photographies (Figs. 7 et 8) prises dans le même champ du microscope, en lumière polarisée entre nicols croisés mettent en évidence trois domaines cristallins différents: méprobamate I, mélange eutectique, et acide acétylsalicylique (Fig. 7). Lors du chauffage intervient la fusion de l'eutectique à 86°C qui correspond au couloir noir entre les deux substances cristallisées.

Les résultats obtenus par thermomicroscopie (TM) et par analyse calorimétrique différentielle (ACD) sont rapportés dans le Tableau 6. Les températures de fin de fusion sont difficiles à déterminer au voisinage de la composition eutectique; pour ces mélanges la microthermoanalyse permet de déterminer les températures de fin de fusion en utilisant une vitesse de chauffage de 3°C min<sup>-1</sup>. En analyse calorimétrique différentielle la vitesse de 20°C min<sup>-1</sup> retenue pour déterminer la fin de fusion en raison de la décomposition thermique de l'acide acétylsalicylique ne convient pas dans le cas des mélanges de composition proche de celle de l'eutectique.

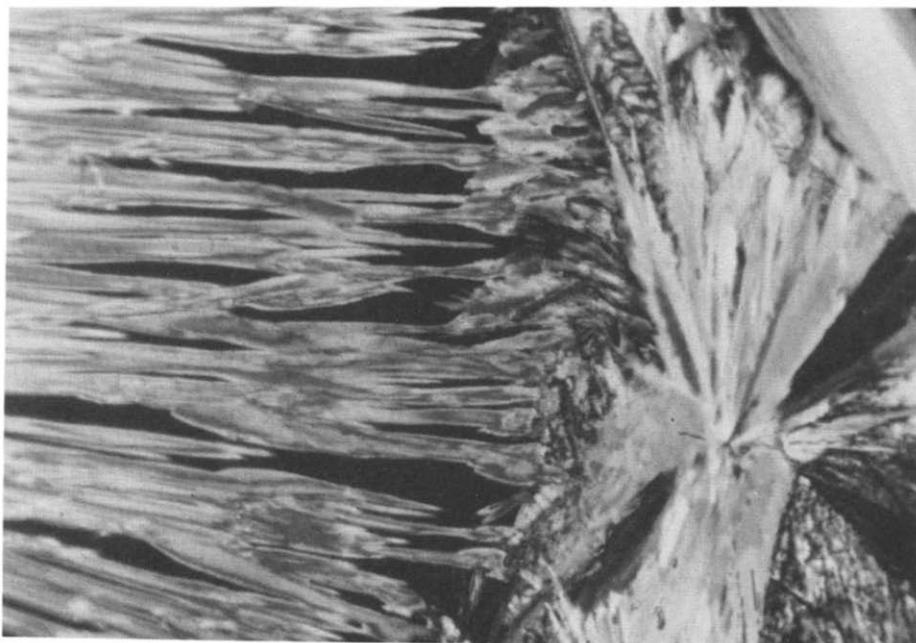


Fig. 7. Par la méthode de contact recristallisation de trois phases, méprobamate I, eutectique acide acétylsalicylique.

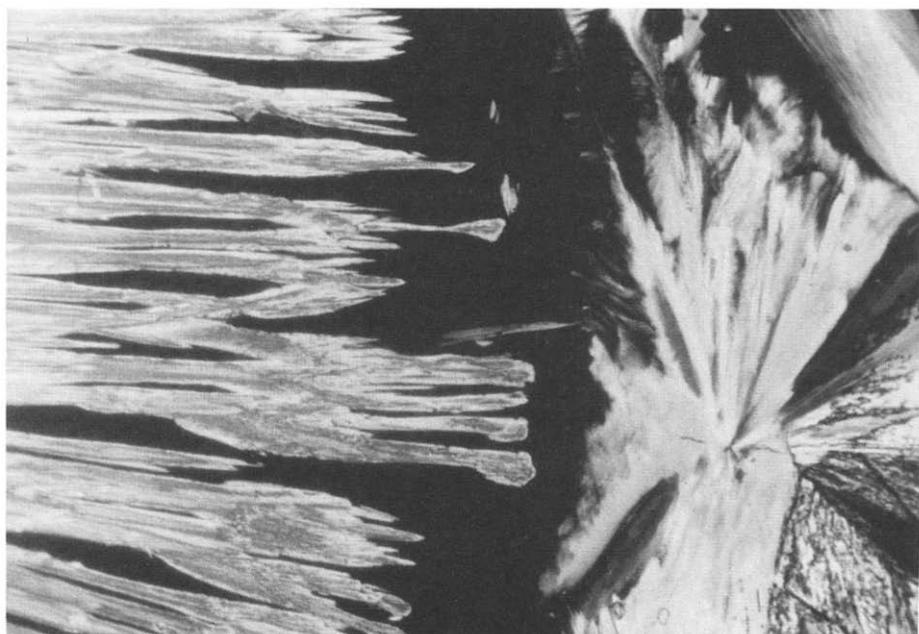


Fig. 8. Au cours du chauffage, fusion de l'eutectique et apparition d'un couloir entre les deux constituants cristallisés, observés dans le même champ du microscope que précédemment.

TABLEAU 6

Résultats de l'étude du système méprobamate I-acide acétylsalicylique par analyse calorimétrique différentielle (ACD) et par thermomicroscopie (TM)

Méprobamate I	Palier d'eutexie $T_f$ (°C)		Fin de fusion $T_f$ (°C)		Acide Acétyl- salicylique
	ACD	TM	ACD	TM	
0,00			141,0		1,00
0,03	87,0		140,0	138,7	0,97
0,10	86,0	84,5	138,0	135,5	0,90
0,20	86,0	84,6	130,0	128,0	0,80
0,30	87,0	85,8	124,0	125,8	0,70
0,40	87,0	86,0	112,0	114,2	0,60
0,50	87,0	86,2	98,0	99,8	0,50
0,55	87,0	86,2			0,45
0,60	87,0	86,0		94,1	0,40
0,70	87,0	86,0	98,0	96,7	0,30
0,80	87,0	85,6	100,0	100,7	0,20
0,90	87,0	85,8	104,0	103,3	0,10
0,97	87,0		107,0		0,03
1,00			107,8	106,0	0,00

TABLEAU 7

Valeurs numériques caractérisant l'eutectique méprobamate I-acide acétylsalicylique

Teneur % en méprobamate I	Enthalpie ( $\text{mJ mg}^{-1}$ )
0,80	$21,74 \pm 2,49$
0,70	$38,79 \pm 2,20$
0,60	$61,67 \pm 2,67$
0,50	$49,94 \pm 2,02$
0,40	$38,04 \pm 2,17$
0,30	$29,11 \pm 1,65$

La fusion eutectique apparaît pour toutes les compositions de 0,03 à 0,97 en fraction molaire; il en résulte l'absence de solution solide. La composition de l'eutectique est précisée par le triangle de Tammann construit à l'aide des mesures d'enthalpie de fusion eutectique (Tableau 7) de mélanges situés de part et d'autre de la composition eutectique présumée. Les valeurs moyennes ont été calculées à partir de cinq mesures effectuées sur six mélanges. L'intervalle de confiance a été évalué en prenant pour seuil de probabilité  $P = 0,05$  comme précédemment (Tableau 7).

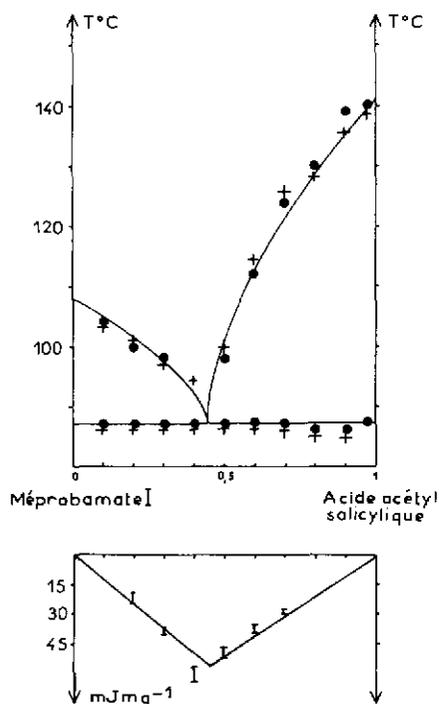


Fig. 9. Diagramme de phase méprobamate I-acide acétylsalicylique et triangle de Tammann. Analyse calorimétrique différentielle (○); thermomicroscopie (+).

La composition du point d'eutexie étant confirmée les températures de fusion connues le diagramme de phase est établi (Fig. 9). Nous rapportons nos résultats:

	Temp. de fusion (°C)	
	ACD	TM
Méprobamate I	107,8	106,5
Acide acétylsalicylique	141,0	139,0
Invariant stable		
Eutectique E: Méprobamate I + acide acétylsalicylique $\rightleftharpoons$ liquide eutectique		
$x_E = 0,55$ mole de méprobamate I et 0,45 mole d'acide acétylsalicylique		
$T_f E = 87,0^\circ\text{C}$ (ACD)		
86,0°C (TM)		
86,5°C (mesure de la transparence)		

## CONCLUSION

La thermomicroscopie, l'analyse calorimétrique différentielle nous ont permis, par leur complémentarité, d'établir les diagrammes de phase phenprobamate-acide acétylsalicylique et méprobamate I-acide acétylsalicylique. La présence d'un seul palier d'eutexie décelé pour toutes les compositions, en particulier pour des très faibles teneurs en l'un et l'autre des constituants, indique l'absence de solution solide. La composition eutectique étant précisée l'étude des modifications éventuelles de solubilités des deux substances psychotropes dans les deux mélanges eutectiques peut être abordée.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le Laboratoire Paillusseau qui a eu l'obligeance de nous procurer le phenprobamate et le Laboratoire Synthetic qui a nous donner le mépromate I.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. Chauvet, S. Rubio et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 57 (1982) 173.
- 2 A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 64 (1983) 267.
- 3 A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 65 (1983) 179.
- 4 K. Sekiguchi et N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, 9 (1961) 866.
- 5 A.H. Goldberg, M. Gibaldi et J.L. King, *J. Pharm. Sci.*, 54 (1965) 1145.
- 6 A.H. Goldberg, M. Gibaldi, J.L. Kanig et M. Mayersohn, *J. Pharm. Sci.*, 55 (1966) 981.

- 7 W.L. Chiou, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1406.
- 8 W.L. Chiou et S. Niazi, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1333.
- 9 W.L. Chiou et S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1281.
- 10 W.L. Chiou et S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1376.
- 11 H.M. El-Banna, S. Abd-Elfattah et N.A. Daabib, *Pharmazie*, 29 (1974) 396.
- 12 W.N. French et J.C. Morrison, *J. Pharm. Sci.*, 54 (1965) 1133.
- 13 N.A. Daabis, S. Abd-Elfattah et M.M. El-Banna, *Pharmazie*, 29 (1974) 400.
- 14 J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *J. Therm. Anal.*, 16 (1979) 125.
- 15 P. Vergnon et B. Drevon, *Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon*, 12 (1968) 83.
- 16 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 541.
- 17 M.A. Rochandel Thèse Pharmacie, Lyon, 1969, No. 562.
- 18 W. MacCrone, *Fusion Methods in Chemical Microscopy*, Interscience, New York, 1957.
- 19 L. Kofler et A. Kofler, *Thermomikromethoden*, Wagner, Innsbruck, 1954.
- 20 M. Kuhnert-Brandstätter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, New York, 1971.
- 21 G. Tammann, *Lehrbuch der heterogen Gleichwichte* Vieweg, Braunschweig, 1924.