

INTERACTIONS DE SUBSTANCES PSYCHOTROPES A L'ETAT SOLIDE. II. ETUDE DES MELANGES BINAIRES MEPROBAMATE (I)–CHLORHYDRATE D'AMITRIPTYLINE(I), MEPROBAMATE (I)–CHLORHYDRATE DE CLOMIPRAMINE(I) ET MEPROBAMATE (I)–DICHLORHYDRATE DE FLUPHENAZINE

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 meprobamate I–amitriptyline hydrochloride I, meprobamate I–clomipramine hydrochloride I and meprobamate I–fluphenazine hydrochloride were established by thermomicroscopy, differential scanning calorimetry and transparency method.

Eutectic compositions: 0.72 mole meprobamate I and 0.28 mole amitriptyline hydrochloride I; 0.78 mole meprobamate I, 0.22 mole clomipramine hydrochloride I; 0.93 mole meprobamate I and 0.07 mole fluphenazine hydrochloride 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 étudié les diagrammes de phase des mélanges binaires méprobamate I–chlorhydrate d'amitriptyline I, méprobamate I–chlorhydrate de clomipramine I et méprobamate I–dichlorhydrate de fluphénazine, par thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle et mesure de la transparence.

Les compositions eutectiques: 0.72 mole de méprobamate I et 0.28 mole de chlorhydrate d'amitriptyline I; 0.78 mole de méprobamate I et 0.22 mole de chlorhydrate de clomipramine I; 0.93 mole de méprobamate I et 0.07 mole de dichlorhydrate de fluphénazine ont été déterminées en vue d'une étude physico-chimique, plus particulièrement de solubilité en relation avec la biodisponibilité.

INTRODUCTION

Dans la deuxième partie de ce travail nous avons étudié les interactions à l'état solide de substances psychotropes souvent associées cliniquement et dont le comportement thermique a été décrit [1–3]. Le méprobamate est essentiellement un anxiolytique parfois associé soit à des antidépresseurs

tricycliques, le chlorhydrate d'amitriptyline, le chlorhydrate de clomipramine, soit à des antipsychotiques tel le dichlorhydrate de fluphénazine. Les diagrammes de phase des mélanges binaires sont établis en vue de connaître l'existence éventuelle de composés définis ou de solution solide et la composition du mélange eutectique. La finalité de ce travail est d'augmenter la solubilité du méprobamate et par suite sa biodisponibilité en utilisant les propriétés physiques différentes du mélange eutectique en particulier [4].

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareils

Les appareils utilisés ont été décrits dans la première partie de ce travail [5].

Conditions opératoires

Les conditions opératoires indiquées antérieurement [4] ont été retenues.

Réactifs

Etant donné l'influence du polymorphisme et l'importance de la stabilité thermique le comportement thermique de ces substances psychotropes a été étudié préalablement [1–3]. Chacune des substances thermiquement stables est soumise à des cycles chauffage-refroidissement lent et rapide afin de déceler les formes cristallines polymorphes.

Méprobamate I

L'échantillon commercial est constitué par la forme I. Trois formes polymorphes ont été décelées par analyse calorimétrique différentielle et par thermomicroscopie [1]. Le méprobamate I fond à 106,5°C et commence à se décomposer vers 135°C.

Chlorhydrate d'amitriptyline

Cet antidépresseur tricyclique présente au moins deux formes polymorphes décelées par thermomicroscopie. La forme commercialisée est la forme I qui recrystallise après fusion au cours d'un refroidissement lent à la vitesse de 1°C min⁻¹ sous forme de sphérulites à 174°C. La température de fusion est de 195,4°C pour une vitesse de chauffage de 1°C min⁻¹ déterminée par affichage direct à l'aide de l'appareil Mettler.

Chlorhydrate de clomipramine

La forme commercialisée est la forme I recrystallisant après fusion, au cours d'un refroidissement lent, à la vitesse de 3°C min⁻¹, à 170°C sous

forme de sphérulites. La température de fusion est de 194,3°C pour une vitesse de chauffage de 1°C min⁻¹ déterminée par affichage direct à l'aide de l'appareil Mettler. Cette substance peut exister sous au moins trois formes polymorphes. Elle appartient à la classe des antidépresseurs.

Dichlorhydrate de fluphénazine

L'échantillon commercialisé à notre disposition peut, dans l'état actuel de nos connaissances être considéré comme la forme I. Cette substance se décompose avant la fusion totale. La trituration du dichlorhydrate de fluphénazine au mortier d'agate permet d'obtenir une forme instable qui dès 60°C subit une transformation solide \rightleftharpoons solide, la fusion intervenant à la même température que pour la forme initiale. Cette substance se classe parmi les antipsychotiques.

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.

RESULTATS

Méprobamate I-chlorhydrate d'amitriptyline I

Par diffusion des deux principes actifs entre lame et lamelle et recristallisation lente est observé un seul eutectique dont la température de fusion se situe à 95,7°C. L'examen étant réalisé en lumière polarisée, seules subsistent, de part et d'autre d'un couloir noir, les deux substances cristallisées correspondant à la forme I de température de fusion la plus élevée (Figs. 1 et 2).

Les résultats fournis par microthermoanalyse (TM) et analyse calorimétrique différentielle (ACD) sont consignés dans le Tableau 1. L'analyse calorimétrique différentielle, réalisée sur des prises d'essai de l'ordre du milligramme permet de déceler la fusion eutectique et la fin de fusion sous formes de pics endothermiques.

Au voisinage du point d'eutexie la thermomicroscopie permet de préciser la température de fin de fusion des échantillons. Le diagramme de phase (Fig. 3) peut être établi. Le palier d'eutexie est mis en évidence pour toutes les compositions envisagées en particulier pour les teneurs en méprobamate de 0,03 à 0,97 exprimées en fraction molaire. Dans ces conditions il est possible de conclure à l'absence de solution solide.

La composition de l'eutectique est confirmée par la construction du triangle de Tammann [6] à partir des valeurs expérimentales relatives aux enthalpies de fusion eutectique; cinq déterminations ont été effectuées sur

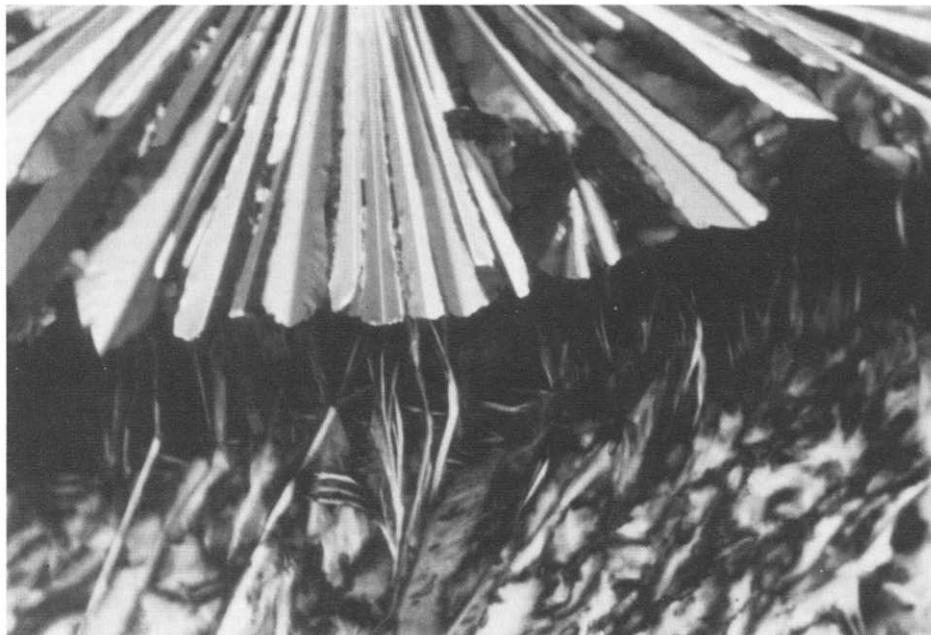


Fig. 1. Par la méthode de contact recristallisation de trois phases, chlorhydrate d'amitriptyline I eutectique et méprobamate I.



Fig. 2. 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 1

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

Chlorhydrate d'amitriptyline I	Palier d'eutexie T_f (°C)		Fin de fusion T_f (°C)		Méprobamate I
	ACD	TM	ACD	TM	
0,00			107,8	106,5	1,00
0,03	98,0	97,5	107,0	105,0	0,97
0,05	98,0	97,5	106,0	104,0	0,95
0,10	97,0	96,5	105,0	103,0	0,90
0,20	98,0	96,0	102,0	99,2	0,80
0,25	98,0	95,5			0,75
0,30	99,0	95,8		109,0	0,70
0,40	98,0	95,8	132,0	130,8	0,60
0,50	98,0	95,0	148,0	150,6	0,50
0,60	98,0	95,0	162,0	164,0	0,40
0,70	98,0	95,1	175,0	174,8	0,30
0,80	98,0	95,3	185,0	184,3	0,20
0,90	96,5	95,0	191,0	190,3	0,10
0,97	95,0	95,0	195,0	195,1	0,03
1,00			197,0	197,0	0,00

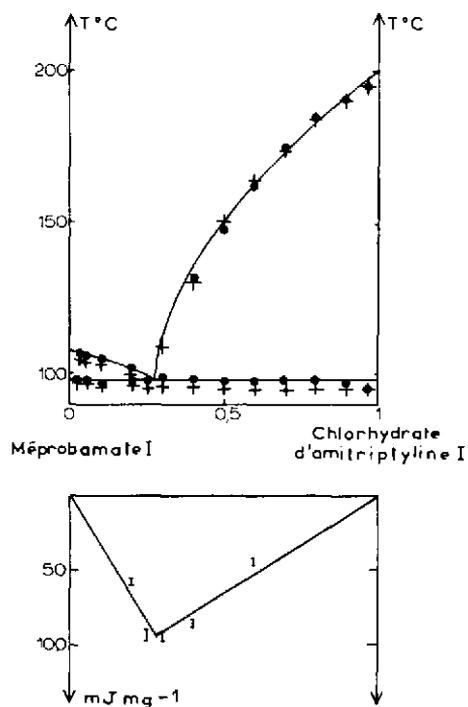


Fig. 3. Diagramme de phase méprobamate I-chlorhydrate d'amitriptyline I et triangle de Tammann. Analyse calorimétrique différentielle (○); thermomicroscopie (+).

TABLEAU 2

Valeurs numériques caractérisant l'eutectique méprobamate I-chlorhydrate d'amitriptyline I

Teneur en méprobamate I	Enthalpie (mJ mg ⁻¹)
0,80	57,94 ± 2,06
0,75	95,47 ± 3,70
0,70	95,40 ± 3,45
0,60	85,49 ± 3,24
0,40	45,83 ± 1,93

chacun des mélanges considérés. L'intervalle de confiance a été calculé en choisissant pour seuil de probabilité $P = 0,05$ (Tableau 2).

La composition de l'eutectique étant précisée, les températures de fusion connues, nous rapportons nos résultats:

	Temp. de fusion (°C)	
	ACD	TM
Méprobamate I Chlorhydrate d'amitriptyline I	107,8	106,5
Invariant stable	197,0	

Eutectique E: Méprobamate I + chlorhydrate d'amitriptyline I \rightleftharpoons liquide eutectique

$x_E = 0,72$ mole de méprobamate I et 0,28 mole de chlorhydrate d'amitriptyline I

$T_{IE} = 98,0^\circ\text{C}$ (ACD)

95,7°C (TM)

96,0°C (mesure de la transparence)

Méprobamate (I)-chlorhydrate de clomipramine (I)

La méthode de contact permet d'observer un seul eutectique à 99,5°C. Trois domaines cristallins différents sont mis en évidence dans le même champ du microscope, les principes actifs ayant recristallisés lentement de façon à obtenir la forme I. Au cours du chauffage la fusion eutectique se traduit par un couloir noir de part et d'autre des substances recristallisées. Cette méthode a été également appliquée à la détermination du point d'eutexie en opposant le méprobamate stable thermiquement à différents mélanges de composition comprise entre 0,18 et 0,25 en chlorhydrate de clomipramine I. Chacun de ces mélanges est opposé au méprobamate I selon le procédé de la méthode de contact. Le couloir eutectique observé pour le mélange 0,25, n'est pas décelé pour les autres mélanges: en conséquence la composition eutectique se situe à 0,22 mole en chlorhydrate de clomipramine I.

Les résultats donnés par microthermoanalyse (TM) et par analyse calorimétrique différentielle (ACD) sont rapportés dans le Tableau 3. Le palier d'eutexie est décelé pour toutes les compositions considérées en particulier pour des teneurs en méprobamate I de 0,03 et de 0,97 exprimées en fraction molaire. Dans ces conditions il est possible de conclure à l'absence de solution solide.

La construction du triangle de Tammann n'est pas réalisable par suite de la faible différence entre la température de fusion eutectique et la température de fusion du méprobamate. Le diagramme de phase (Fig. 4) est établi à l'aide des données précédentes (Tableau 3). Nous rapportons nos résultats:

	Temp. de fusion (°C)	
	ACD	TM
Méprobamate (I)	107,8	106,5
Chlorhydrate de clomipramine (I)	195,0	194,5
Invariant stable		
Eutectique E: méprobamate I + chlorhydrate de clomipramine I \rightleftharpoons liquide eutectique		
$x_E = 0,78$ mole de méprobamate I et 0,22 mole de chlorhydrate de clomipramine I		
$T_{TE} = 98,0^\circ\text{C}$ (ACD)		
99,3°C (TM)		
99,8°C (mesure de la transparence)		

Méprobamate I-dichlorhydrate de fluphénazine

La décomposition du dichlorhydrate de fluphénazine intervenant dès 190°C [1] avant la température de fusion, la méthode de contact ne peut être utilisée dans les conditions habituelles. Nous avons tenté de déceler la fusion eutectique de la façon suivante: le méprobamate I fondu diffuse au contact du dichlorhydrate de fluphénazine entre lame et lamelle, la température restant inférieure à 135°C ; la lame est refroidie rapidement jusqu'à 102°C puis à la vitesse de 1°C min^{-1} afin d'obtenir la recristallisation de la forme I du méprobamate. Après recristallisation et chauffage, la fusion eutectique intervient à $102,5^\circ\text{C}$.

La méthode de contact est également appliquée pour déterminer la composition de l'eutectique en opposant le méprobamate I aux mélanges dont la teneur en dichlorhydrate de fluphénazine est comprise entre 0,03 et 0,15, exprimée en fraction molaire (Figs. 5 et 6). La présence d'un couloir pour les mélanges renfermant 0,10 et 0,15 en fraction molaire de dichlorhydrate de fluphénazine et l'absence d'un tel couloir pour la composition 0,07 permet de situer la composition de l'eutectique.

Pour les déterminations effectuées par analyse calorimétrique différentielle nous avons dû tenir compte de la décomposition thermique du dichlorhydrate de fluphénazine avant la fusion; nous avons modifié les conditions

TABLEAU 3

Résultats de l'étude du système méprobamate I chlorhydrate de clomipramine I par analyse calorimétrique différentielle (ACD) et thermomicroscopie (TM)

Chlorhydrate de clomipramine I	Palier d'eutexie T_f (°C)		Fin de fusion T_f (°C)		Méprobamate I
	ACD	TM	ACD	TM	
0,00			107,8	106,5	1,00
0,03	101,0	99,3	107,0	106,0	0,97
0,05	100,0	99,0	106,0	105,0	0,95
0,10	100,0	99,0	102,0	103,0	0,90
0,15	99,0	99,8		102,0	0,85
0,18	99,0	99,2			0,82
0,20	99,0	99,2	100,5	100,6	0,80
0,22	98,0	99,3			0,78
0,25	98,0	99,0	112,0	113,0	0,75
0,30	99,0	101,1	134,0	138,3	0,70
0,40	99,0	100,6	145,6	142,1	0,60
0,50	99,0	100,0	155,0	156,0	0,50
0,60	99,0	100,9	169,0	169,5	0,40
0,70	98,5	100,5	179,0	178,0	0,30
0,80	98,5	100,2	186,0	186,3	0,20
0,90	98,5	100,2	193,0	191,0	0,10
0,97	98,5		194,0	193,0	0,03
1,00			195,0	194,5	0,00

opératoires en particulier les capsules étanches ont été choisies et les vitesses de 20 et 50°C min⁻¹ pour préciser respectivement les températures de fusion eutectique et de fin de fusion. Les prises d'essai sont de l'ordre de 2 mg.

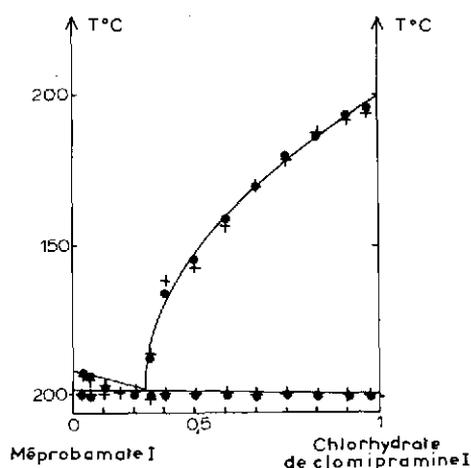


Fig. 4. Diagramme de phase méprobamate I-chlorhydrate de clomipramine I et triangle de Tammann, analyse calorimétrique différentielle (O); thermomicroscopie (+).

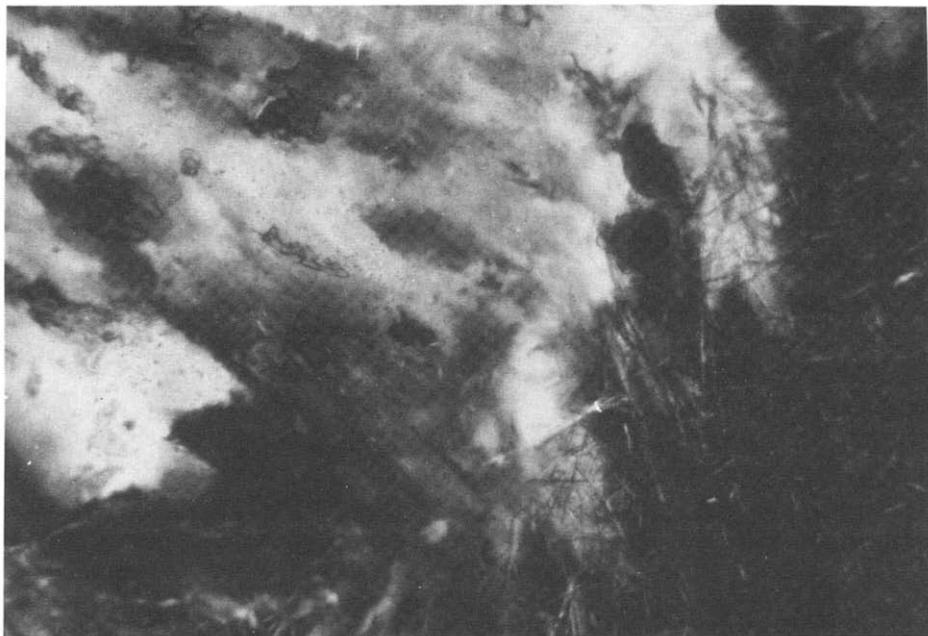


Fig. 5. La méthode de contact appliquée au mélange renfermant 0,93 mole de méprobamate I et au méprobamate I ne donne pas de couloir eutectique.

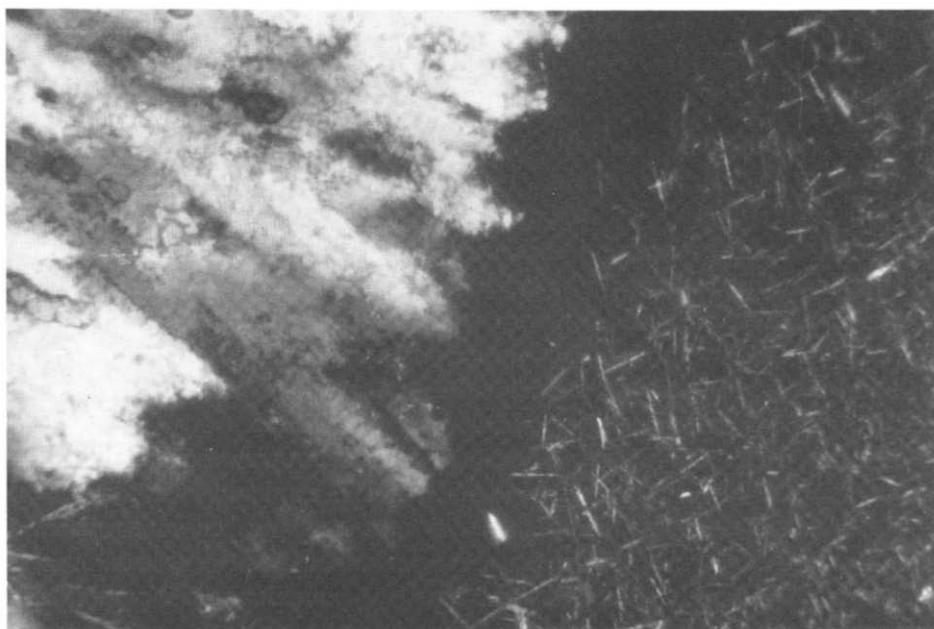


Fig. 6. La méthode de contact appliquée au mélange renfermant 0,90 mole de méprobamate I et au méprobamate I donne un couloir eutectique.

Le diagramme de phase peut être construit (Fig. 7) à l'aide des données expérimentales fournies par l'examen thermomicroscopique et l'analyse calorimétrique différentielle (Tableau 4). Le palier d'eutexie est mis en

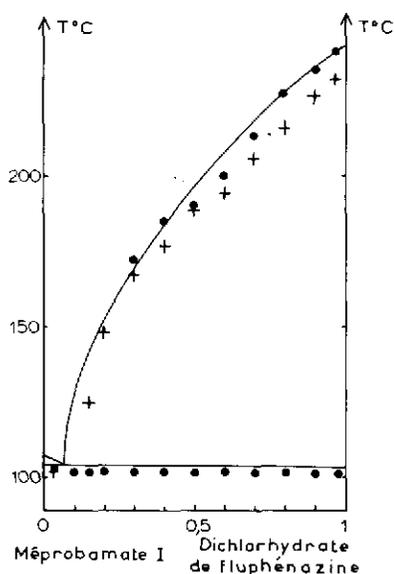


Fig. 7. Diagramme de phase méprobamate I-dichlorhydrate de fluphénazine et triangle de Tammann, analyse calorimétrique différentielle (O); thermomicroscopie (+).

TABLEAU 4

Résultats de l'étude du système méprobamate I dichlorhydrate de fluphénazine par analyse calorimétrique différentielle (ACD) et thermomicroscopie (TM)

Dichlorhydrate de fluphénazine	Palier d'eutexie T_f (°C)		Fin de fusion T_f (°C)		Méprobamate I
	ACD	TM	ACD	TM	
0,00			107,8	106,5	1,00
0,03	103,0	102,8	104,0	103,5	0,97
0,07	103,0	102,9			0,93
0,10	103,0	102,9			0,90
0,15	103,0	102,8		125,6	0,85
0,20	103,0	102,8		149,0	0,80
0,30	103,0	102,8	173,0	168,0	0,70
0,40	103,0	102,8	186,0	177,0	0,60
0,50	103,0	102,8	191,0	189,0	0,50
0,60	103,0	102,8	201,0	195,0	0,40
0,70	103,0	102,8	214,0	206,0	0,30
0,80	103,0	102,8	228,0	216,5	0,20
0,90	103,0	102,8	236,0	227,5	0,10
0,97	103,0	102,7	242,0	233,5	0,03
1,00			245,0	236,0	0,00

évidence pour toutes les compositions étudiées en particulier pour les teneurs en méprobamate I de 0,03 et 0,97 exprimées en fraction molaire. Il est ainsi possible de conclure à l'absence de solution solide.

Le triangle de Tammann ne peut être tracé par suite de la position du point d'eutexie. Les résultats sont consignés ci-dessous:

	Temp. de fusion (°C)	
	ACD	TM
Méprobamate I	107,8	106,5
Dichlorhydrate de fluphénazine	245,0	236,0
Invariant stable		
Eutectique E: Méprobamate I + dichlorhydrate de fluphénazine \rightleftharpoons liquide eutectique		
$x_E = 0,07$ mole de dichlorhydrate de fluphénazine et 0,93 mole de méprobamate I		
$T_{fE} = 103,0^\circ\text{C}$ (ACD)		
102,9°C (TM)		
103,0°C (mesure de la transparence)		

CONCLUSION

L'établissement des diagrammes binaires envisagés met en relief les difficultés rencontrées avec les substances organiques: polymorphisme, stabilité thermique. Les méthodes doivent être adaptées à chaque binaire selon les constituants. La complémentarité de l'analyse calorimétrique et de la thermomicroscopie nous a cependant permis de construire les diagrammes de phase. La présence d'un seul palier d'eutexie décelé pour toutes les compositions, particulièrement pour les teneurs très faibles en l'un et l'autre des produits indique l'absence de solution solide. La composition eutectique a été déterminée soit par analyse calorimétrique différentielle par la construction du triangle de Tammann soit par thermomicroscopie pour deux d'entre elles. Ainsi par ces exemples sont mises en évidence les limites des méthodes thermiques pour des substances organiques et l'intérêt de la thermomicroscopie dans les cas complexes considérés. Connaissant la composition eutectique de ces binaires l'étude des modifications éventuelles de solubilité du méprobamate dans ces mélanges peut être entreprise.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les Laboratoires Roche, Geigy et Squibb de nous avoir procuré aimablement le chlorhydrate d'amitriptyline, le chlorhydrate de clomipramine et le dichlorhydrate de fluphénazine, respectivement.

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 N.A. Daabis, S. Abd Elfattah et M.M. El Banna, *Pharmazie*, 29 (1974) 400.
- 5 A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 66 (1983) 11.
- 6 G. Tammann *Lehrbuch der heterogen Gleichwichte* Viewig, Braunschweig, 1924.