

## ETUDE THERMOANALYTIQUE DE SUBSTANCES PSYCHOTROPES. IV. LORAZEPAM ET OXAZEPAM

J. MASSE, A. CHAUVET, G. DE MAURY et A. TEROL

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

(Reçu le 10 juin 1985)

### ABSTRACT

We have studied the thermal behaviour of lorazepam (**a**) and oxazepam (**b**), defined the crystal form and the thermal stability. After recrystallization in several solvents under known temperature and pressure conditions the thermoanalytical study of samples has shown polymorphs for (**a**) and (**b**) and pseudopolymorphs for (**a**). (**a**) Polymorphs are **I** ( $T_f = 183^\circ\text{C}$ ), **II** ( $T_f = 173^\circ\text{C}$ ), **III** ( $T_f = 170^\circ\text{C}$ ), **IV** ( $T_f = 163^\circ\text{C}$ ), **V** ( $T_f = 158^\circ\text{C}$ ), **VI** ( $T_f = 153^\circ\text{C}$ ), and seven pseudopolymorphs, three of which are clathrate type of 1:1 molar composition with propanol, chloroform and isopentanol. We have found eight polymorphs for (**b**): **I** ( $T_f = 207^\circ\text{C}$ ), **II** ( $T_f = 201^\circ\text{C}$ ), **III** ( $T_f = 193^\circ\text{C}$ ), **IV** ( $T_f = 189^\circ\text{C}$ ). **A**, **B**, **C** and **D** show a solid  $\rightleftharpoons$  solid transition. Commercial samples of (**a**) are form **I**, those of (**b**) are form **II**.

A spectral and dissolution kinetic study completes the thermoanalytical results in relation to biological availability.

### RESUME

Nous avons étudié le comportement thermique du lorazépam (**a**) et de l'oxazépam (**b**), défini la forme cristalline, la stabilité thermique. Après recristallisation dans divers solvants dans des conditions de température et de pression précisées, l'étude thermoanalytique des échantillons a permis de déceler le polymorphisme de (**a**) et de (**b**) et le pseudopolymorphisme de (**a**). Les variétés polymorphiques de (**a**) sont désignées: forme **I** ( $T_f = 183^\circ\text{C}$ ), **II** ( $T_f = 173^\circ\text{C}$ ), **III** ( $T_f = 170^\circ\text{C}$ ), **IV** ( $T_f = 163^\circ\text{C}$ ), **V** ( $T_f = 158^\circ\text{C}$ ), **VI** ( $T_f = 153^\circ\text{C}$ ); nous avons décelé sept solvates dont trois clathrates de composition molaire 1–1 avec le propanol, le chloroforme et l'isopentanol. Pour (**b**) nous avons mis en évidence les formes **I** ( $T_f = 207^\circ\text{C}$ ), **II** ( $T_f = 201^\circ\text{C}$ ), **III** ( $T_f = 193^\circ\text{C}$ ), **IV** ( $T_f = 189^\circ\text{C}$ ); les formes **A**, **B**, **C**, **D**, présentent des transformations solide  $\rightleftharpoons$  solide. Les échantillons commerciaux de (**a**) et de (**b**) correspondent aux formes **I** et **II** respectivement.

Une étude spectrale et de cinétique de dissolution est en cours complétant les résultats thermoanalytiques en relation avec la biodisponibilité.

### INTRODUCTION

Poursuivant nos recherches dans le domaine des psychotropes [1–7] nous rapportons présentement nos résultats relatifs à deux benzodiazépines, le lorazépam et l'oxazépam.

Nous avons, dans une première partie de notre travail, étudié le comportement thermique des échantillons commerciaux; l'instabilité thermique de ces molécules dans leur domaine de fusion ne nous a pas permis d'effectuer des cycles de chauffage-refroidissement en vue de mettre en évidence les formes polymorphes.

La deuxième partie de ce travail est relative à l'étude thermoanalytique des produits de recristallisation dans divers solvants du lorazépam et de l'oxazépam afin d'identifier les formes cristallines obtenues.

Rappelons l'influence possible de la forme cristalline sur la cinétique et par conséquent sur la biodisponibilité [8,9].

Au cours d'un travail réalisé dans notre laboratoire nous avons décelé la formation de solvates par recristallisation à la température ambiante dans le méthanol, l'éthanol et le propanol [10].

Rutgers et Shearer [11] ont indiqué l'existence de formes cristallines anhydres et solvatées signalée dans une communication personnelle.

Récemment Molina et coll. [12] décrivent les résultats obtenus par précipitation dans des solvants (acétone, acétate d'éthyle, chloroforme, éther éthylique, méthanol, éthanol) ou par lyophilisation, conduisant à six formes polymorphes ou pseudopolymorphes fondant à 170°C après transformation à 130°C.

En ce qui concerne l'oxazépam l'existence d'un polymorphisme ou d'un pseudopolymorphisme ne semble pas avoir été rapportée antérieurement.

Utilisant un grand nombre de solvants à différentes températures, parfois sous pression réduite, nous avons mis en évidence par recristallisation généralement, treize formes cristallines pour le lorazépam et huit pour l'oxazépam.

Ces nouvelles formes cristallines font l'objet d'une étude spectrale en cours; les cinétiques de dissolution sont évaluées en vue de déterminer la forme susceptible d'offrir la meilleure biodisponibilité. Ce travail présente un intérêt tout particulier compte tenu de la grande diffusion du lorazépam et de l'oxazépam et de leur très faible solubilité dans l'eau.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### *Appareils*

Nous avons utilisé:

(1) l'analyseur thermique différentiel DuPont de Nemours 990 avec les modules pour analyse calorimétrique différentielle et pour analyse thermogravimétrique (module 951);

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

(3) le microscope polarisant SM Pol Leitz, la platine chauffante FP 52 et le programmeur FP 5 pour l'étude thermomicroscopique.

### *Conditions opératoires*

L'examen thermomicroscopique s'effectue sur l'échantillon avant fusion.

Les courbes thermogravimétriques (TG) et thermogravimétriques dérivées (TGD) sont obtenues avec des prises d'essai comprises entre 5 et 10 mg, une vitesse de chauffage de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; un pouce sur l'axe des ordonnées représente une perte de poids de 0,5 ou 1 mg et 0,2 ou 0,5  $\text{mg min}^{-1}$  (TGD). Toutes les manipulations sont effectuées sous courant d'azote.

En analyse calorimétrique différentielle (ACD), les prises d'essai de 1 à 10 mg sont soumises à des vitesses de chauffage de  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , la sensibilité étant de 2,09 à 4,18  $\text{mJ pouce}^{-1}$ . La température de départ a été fixée à  $35^{\circ}\text{C}$  étant donné l'influence très grande de cette donnée sur la température de fusion des composés envisagés. Les manipulations ont été effectuées en capsules serties.

La température et le domaine de fusion sont déterminés à l'aide de l'appareil Mettler en utilisant des tubes capillaires. Les températures de fusion sont lues par affichage direct (A) et évaluées à partir de la courbe de fusion (B) pour des vitesses de chauffage programmées de 2 et  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , le chauffage débutant à des températures inférieures de cinq ( $T_d = T_f - 5$ ) et de dix degrés ( $T_d = T_f - 10$ ) à celle du principe actif. Le domaine de fusion est mesuré à partir des courbes de fusion. L'écart-type sur la moyenne est déterminé à partir de cinq manipulations, le seuil de probabilité étant choisi égal à 0,05.

## RESULTATS

### *Réactifs*

Le lorazépam, chloro-7-(chloro-2'-phényl)-5 dihydro-1,3 hydroxy-3,2H-benzodiazépine-1,4-one-2,  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ , de poids moléculaire 321,16, se présente sous forme d'une poudre blanche microcristalline, soluble dans les solvants organiques mais pratiquement insoluble dans l'eau.

L'oxazépam, chloro-7-phényl-5-dihydro-1,3-hydroxy-3,2H-benzodiazépine-1,4-one-2,  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , de poids moléculaire 286,72, a l'aspect d'une poudre blanche microcristalline soluble dans les solvants organiques, pratiquement insoluble dans l'eau.

Indépendamment des échantillons commerciaux de lorazépam et d'oxazépam, nous avons effectué l'étude thermoanalytique de produits de recristallisations dans divers solvants. Nous avons obtenu des formes polymorphes désignées par des chiffres romains en fonction de la température de

fusion, la forme **I** présentant la température de fusion la plus élevée. Dans le cas de formes polymorphes présentant des transformations solide  $\rightleftharpoons$  solide au cours du traitement thermique, nous les avons appelées formes **A**, **B**, **C**, **D**, ... En ce qui concerne les solvates, ceux du type clathrate sont désignés par la lettre **C**, les autres solvates par la lettre **S**; des chiffres en indice les différencient en fonction du mode d'obtention.

## IDENTIFICATION

### *Echantillons commerciaux*

#### *Examen thermogravimétrique*

L'échantillon de lorazépam se décompose en trois stades. La température de début de décomposition est déterminée en utilisant une échelle de  $20^{\circ}\text{C}$  pouce<sup>-1</sup>; dans ces conditions elle est évaluée à  $180^{\circ}\text{C}$ . Les résultats (Figs. 1 et 3) sont rassemblés dans le Tableau 1.

Dans le cas de l'oxazépam les résultats obtenus sont également consignés dans le Tableau 1 (Figs. 2 et 3). La température de début de décomposition est donnée égale à  $185^{\circ}\text{C}$  (Fig. 3).

L'analogie trouvée entre le lorazépam et l'oxazépam a été signalée pour d'autres benzodiazépines, oxazépam, diazépam, nitrazépam par Marcu et Grecu [13]. Selon ces auteurs le premier stade correspondrait au départ d'un groupement phényl.

La similitude de comportement thermogravimétrique des substances considérées caractérise ces dernières.

#### *Examen thermomicroscopique*

Quelques dixièmes de milligrammes de lorazépam sont placés entre lame et lamelle. Des aiguilles prismatiques sont observées; chauffées à la vitesse de  $10^{\circ}\text{C}$  min<sup>-1</sup>, elles commencent à fondre à  $174^{\circ}\text{C}$ , la fusion totale intervenant à  $178^{\circ}\text{C}$ . Une vitesse de chauffage de  $3^{\circ}\text{C}$  min<sup>-1</sup> entraîne une coloration jaune de la préparation dans le domaine de fusion (décomposition).

L'échantillon commercial d'oxazépam se présente sous forme de cristaux en mosaïques dont la température de début de fusion est de  $189^{\circ}\text{C}$ , la fusion intervenant à  $195^{\circ}\text{C}$ , la fin de fusion à  $200^{\circ}\text{C}$ , dans les mêmes conditions de chauffage que précédemment.

Les températures de fusion eutectique avec les substances de référence sont indiquées dans le Tableau 2. Les valeurs trouvées antérieurement pour l'oxazépam sont confirmées [14]. Les valeurs données pour le lorazépam [15] correspondent à la forme fondant à  $167\text{--}170^{\circ}\text{C}$ . L'échantillon commercial dont nous disposons, de température de fusion supérieure à  $167\text{--}170^{\circ}\text{C}$ , diffère par sa forme cristalline de celle décrite antérieurement. En conséquence apparaissent des différences dans les températures de fusion eutec-

TABLEAU 1

Résultats de l'examen thermogravimétrique des échantillons commerciaux de lorazépam et d'oxazépam

	Prise d'essai mg	Décomposition		
		Température (°C)		Cinétique (mg min <sup>-1</sup> )
		début	fin	
Lorazépam	7,60	180 <sup>a</sup>	205	0,19
		205	320	1,06
		320	440	0,03
Oxazépam	6,95	185 <sup>a</sup>	220	0,45
		220	320	0,80
		320	450	0,12

<sup>a</sup> Valeurs obtenues avec une échelle de température de 20°C pouce<sup>-1</sup>.

tique avec le benzanilide pour ces formes cristallines. Il apparaît que les formes commercialisées sont constituées de variétés polymorphiques diverses.

#### Analyse calorimétrique différentielle

La courbe (ACD) de l'échantillon commercial de lorazépam révèle un seul

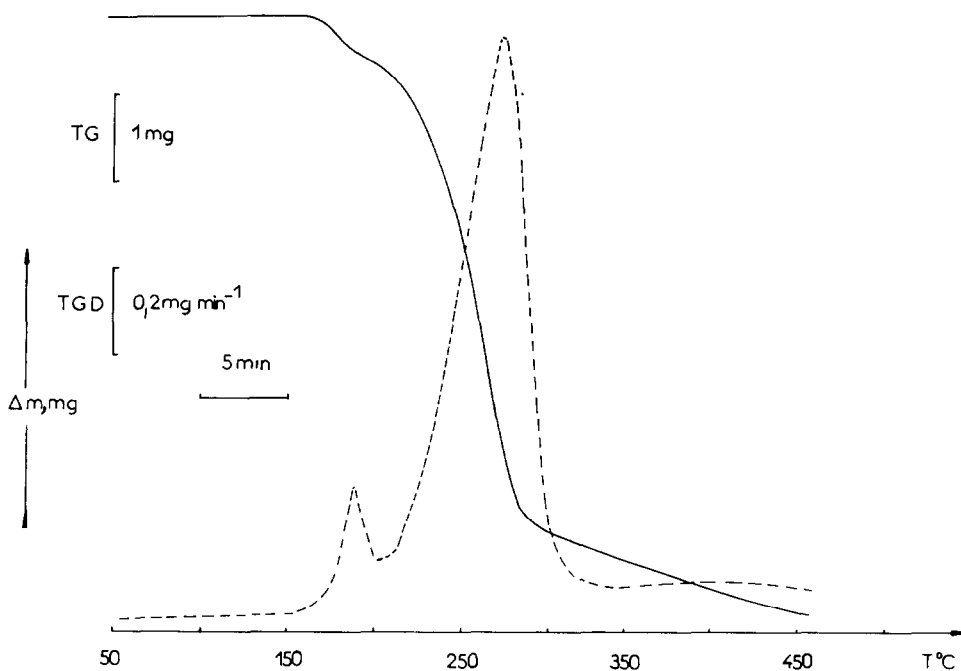


Fig. 1. Courbes TG et TGD du lorazépam commercial; prise d'essai 7,60 mg.

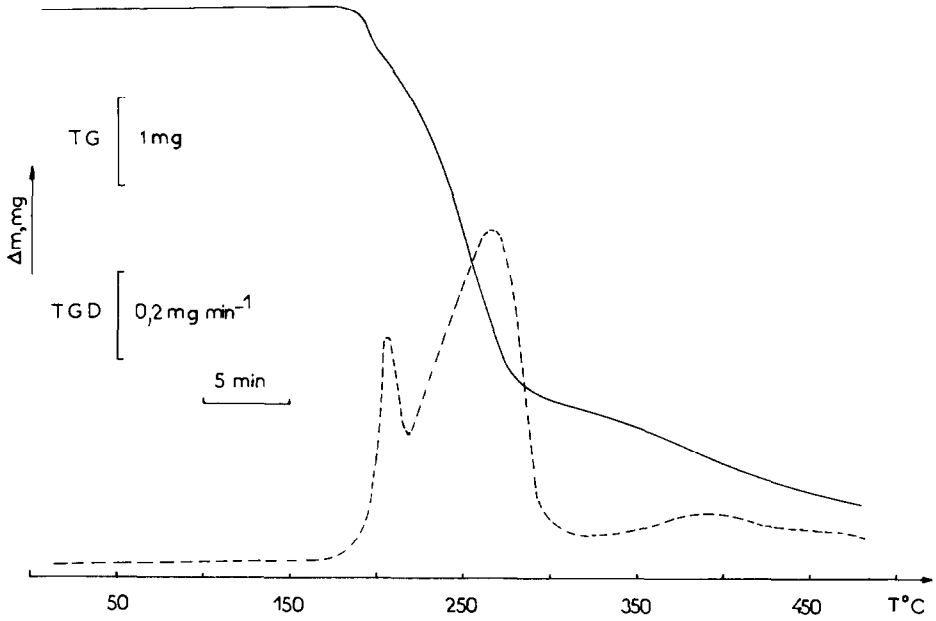


Fig. 2. Courbes TG et TGD de l'oxazépam commercial; prise d'essai 6,95 mg.

accident endothermique, la fusion à 183°C; un épaulement à 187°C peut être attribué au produit de décomposition (Fig. 4).

En ce qui concerne l'oxazépam la courbe (ACD) (Fig. 5) réalisée dans les

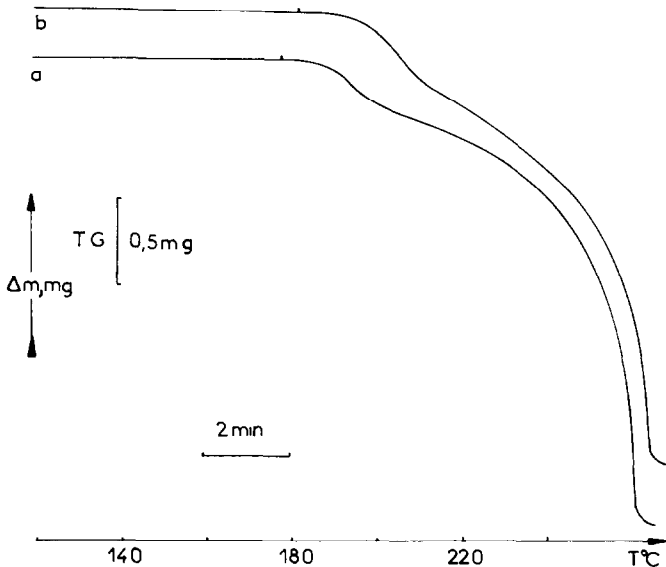


Fig. 3. Courbes TG du lorazépam (a) et de l'oxazépam (b). Conditions expérimentales: prises d'essai 4,75 mg (a) et 5,55 mg (b); échelle 20°C pouce<sup>-1</sup>.

TABLEAU 2

Températures de fusion eutectique du lorazépam (I) et (II) et de l'oxazépam (I), (II), (III) mesurées par thermomicroscopie (les valeurs entre parenthèses ont été indiquées antérieurement [14])

	Benzanilide	Salophène	Dicyandiamide
Lorazépam (I)	148,2	149,2	
Lorazépam (II)	143,6		
Oxazépam (II)		172,4 (172)	177,9 (178)
Oxazépam (I)		174,3	
Oxazépam (III)		169,6	

conditions fixées (température de départ 35°C) présente un seul accident endothermique à 201°C, la fusion accompagnée de décomposition. Le tracé de la ligne de base confirme l'instabilité thermique de cette substance dès la fusion.

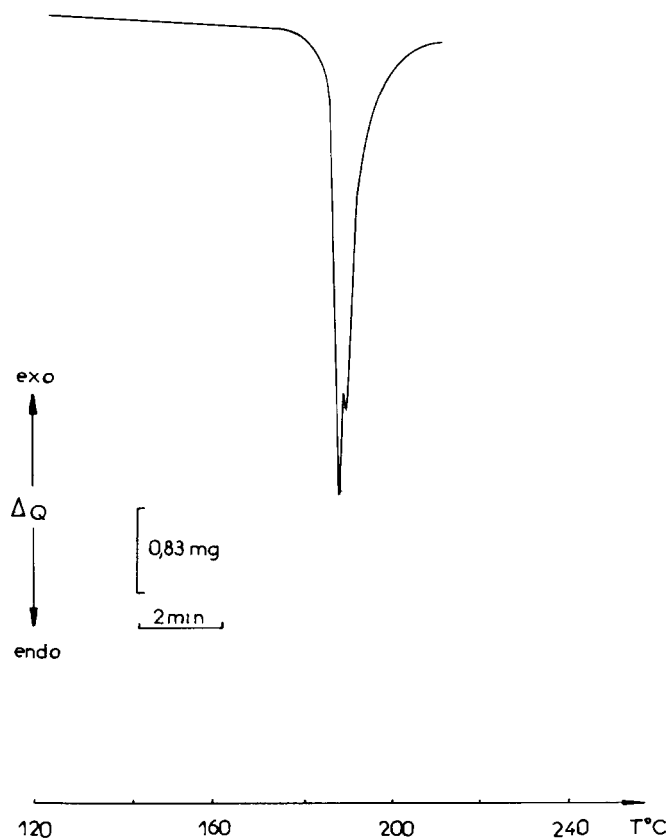


Fig. 4. Courbe ACD du lorazépam commercial. Conditions expérimentales: prises d'essai 1,85 mg; vitesse de chauffage 20°C min<sup>-1</sup>.

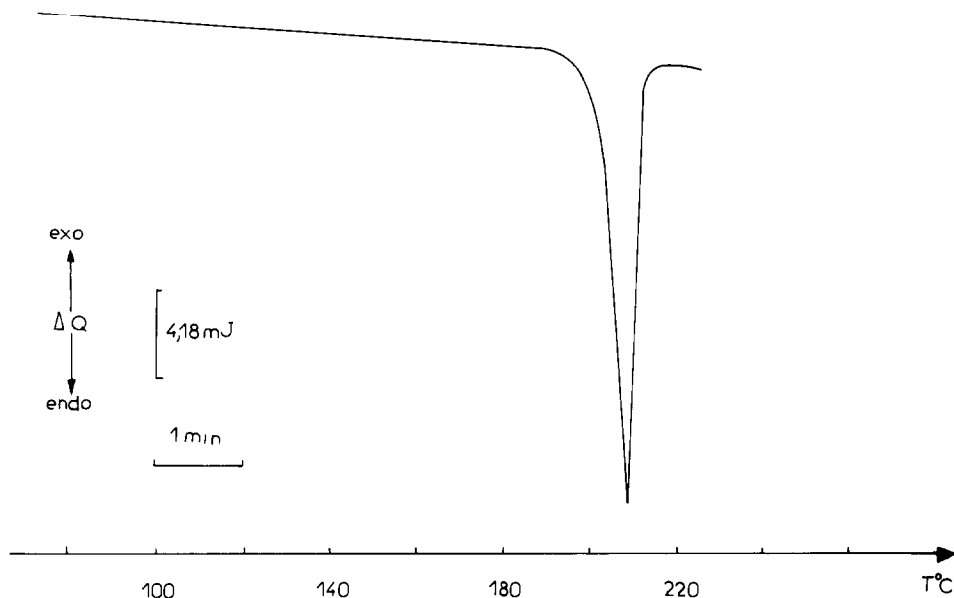


Fig. 5. Courbe ACD de l'oxazépam commercial. Conditions expérimentales: prise d'essai 1,60 mg; vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; température de départ  $35^{\circ}\text{C}$ .

Ayant noté l'influence de la température de départ sur la température de fusion décomposition de l'oxazépam, nous avons fixé cette donnée expérimentale à  $35^{\circ}\text{C}$  pour les manipulations réalisées sur tous les échantillons de ce principe actif.

#### *Température et cinétique de fusion par mesure de la transparence*

Les résultats moyens de la température de fusion déterminées par affichage direct (A) et à partir des courbes de fusion (B) de cinq mesures sont consignés dans le Tableau 3; ceux relatifs aux intervalles de fusion sont rapportés dans le Tableau 4.

TABLEAU 3

Températures de fusion déterminées à l'aide de l'appareil Mettler par affichage direct (A) et à partir de la courbe de fusion (B)

	Vitesse de chauffage ( $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ )	$T_d = T_f - 5$		$T_d = T_f - 10$	
		A	B	A	B
Lorazépam	2	$175,76 \pm 0,27$	$175,78 \pm 0,54$	$172,40 \pm 0,34$	$172,22 \pm 0,46$
	10	$190,36 \pm 0,07$	$190,28 \pm 0,36$	$186,76 \pm 0,19$	$186,46 \pm 0,86$
Oxazépam	2	$190,04 \pm 1,33$	$190,00 \pm 0,86$		
	10	$202,84 \pm 1,27$	$202,86 \pm 0,61$	$199,24 \pm 1,55$	$199,36 \pm 0,78$



TABLEAU 4

Intervalles de fusion en °C déterminés à l'aide de l'appareil Mettler à partir de la courbe de fusion en fonction de la transparence

	Vitesse de chauffage (°C min <sup>-1</sup> )	$T_d = T_f - 5$	$T_d = T_f - 10$
Lorazépam	2	2,30 ± 0,45	3,60 ± 0,75
	10	3,50 ± 0,70	
Oxazépam	2	1,45 ± 0,41	2,34 ± 0,80
	10	1,80 ± 0,75	

La température de fusion des deux principes actifs étudiés est modifiée par la température de départ ( $T_d = T_f - 5$  et  $T_d = T_f - 10$ ) en utilisant une même vitesse de chauffage; elle est également influencée par la vitesse de chauffage.

Ces composés sont classés dans le groupe III de Vergnon et Drevon [16].

La température de fusion ne constitue pas un critère de pureté; en tout état de cause une identification ne peut être envisagée que pour un protocole opératoire strictement défini. La fusion est accompagnée de décomposition.

En conclusion de l'étude thermoanalytique du lorazépam et de l'oxazépam nous indiquons la similitude de comportement thermique, décomposition en trois stades précédemment observé pour l'oxazépam.

Le début de décomposition apparaît dans les mêmes conditions opératoires à 180°C pour le lorazépam et à 185°C pour l'oxazépam.

L'instabilité thermique dans le domaine de fusion ne permet pas de soumettre ces substances à des cycles de chauffage-refroidissement après fusion.

En conséquence pour aborder l'étude du polymorphisme nous avons eu recours à des recristallisations dans différents solvants dans des conditions de température et de pression définies.

### *Produits de recristallisation*

Nous avons utilisé de nombreux solvants, acétone, chloroforme, dichlorométhane, acétate d'éthyle, éthanol, propanol, isopropanol, butanol, isopentanol, à la température ambiante à 50°C, à -10°C.

Nous rapportons les résultats obtenus pour chacun des deux principes actifs.

#### *Lorazépam*

Dans le cas du lorazépam nous avons décelé des formes polymorphes et pseudopolymorphes.

*Formes polymorphes.* Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle à la

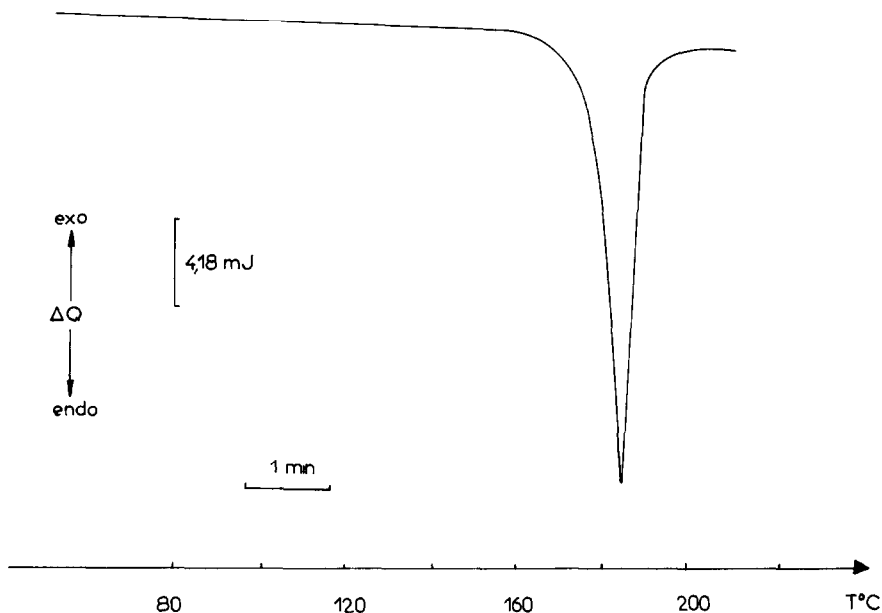


Fig. 6. Courbe ACD du lorazépam (II); prise d'essai 2,03 mg.

température ambiante, les cristaux recueillis conduisent à des courbes (TG) et (TGD) proches de celles du produit initial. La courbe (ACD) (Fig. 6) présente un seul accident endothermique à  $173^{\circ}\text{C}$  correspondant à la fusion observée par thermomicroscopie. La température de fusion étant inférieure à celle du produit commercial (forme I), cette forme ( $T_f = 173^{\circ}\text{C}$ ) est appelée forme (II).

Au cours de la recristallisation dans le dichlorométhane à  $-10^{\circ}\text{C}$ , les cristaux blancs fournissent des résultats d'analyse thermogravimétrique comparable à ceux obtenus avec le produit commercial. La courbe (ACD) met en évidence deux accidents endothermiques (Fig. 7) à  $158^{\circ}\text{C}$  et à  $170^{\circ}\text{C}$ . L'observation au microscope polarisant à platine chauffante permet de déceler une fusion partielle à  $158^{\circ}\text{C}$  devenant totale à  $170^{\circ}\text{C}$ . Cet échantillon serait constitué de deux formes: III ( $T_f = 170^{\circ}\text{C}$ ) et V ( $T_f = 158^{\circ}\text{C}$ ). La courbe (ACD) met en évidence un épaulement à  $173^{\circ}\text{C}$  pouvant être attribué à la forme II.

En utilisant le dichlorométhane à  $50^{\circ}\text{C}$  un solvate cristallise; celui-ci après désolvatation en quelques jours à l'étuve à  $50^{\circ}\text{C}$ , présente une courbe (ACD) avec trois accidents endothermiques (Fig. 8), l'un à  $153^{\circ}\text{C}$ , les autres à  $173^{\circ}\text{C}$  et  $180^{\circ}\text{C}$  et un accident exothermique à  $163^{\circ}\text{C}$ . L'examen thermomicroscopique permet d'identifier les différents phénomènes énergétiques décelés par analyse calorimétrique différentielle; la fusion totale à  $153^{\circ}\text{C}$  est suivie de la recristallisation à  $160^{\circ}\text{C}$  puis de la fusion à  $163$  et  $173^{\circ}\text{C}$ . Cette forme correspond à la forme V.

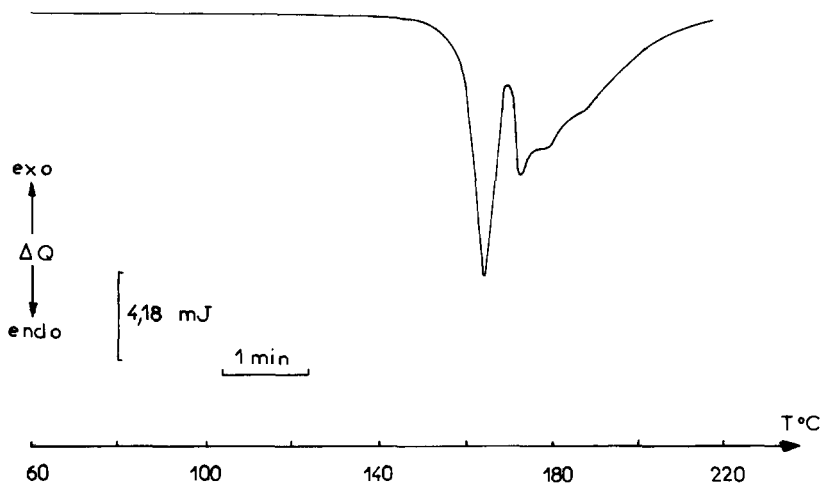


Fig. 7. Courbe ACD du lorazépam (III) et (V); prise d'essai 3,67 mg.

*Formes pseudopolymorphes.* Nous avons obtenu différents types de solvates eu égard à leur comportement thermogravimétrique. Certains présentent un départ brutal de solvant se traduisant par une courbe (TGD) caractéristique avec un accident de grande amplitude reflétant une cinétique de désolvatation rapide en un seul stade; ce type de solvate correspond à une inclusion de type clathrate selon Mesley [17]. En ce qui concerne les autres solvates rencontrés le départ de solvant s'effectue en plusieurs stades, généralement deux et s'étend sur un large domaine de température.

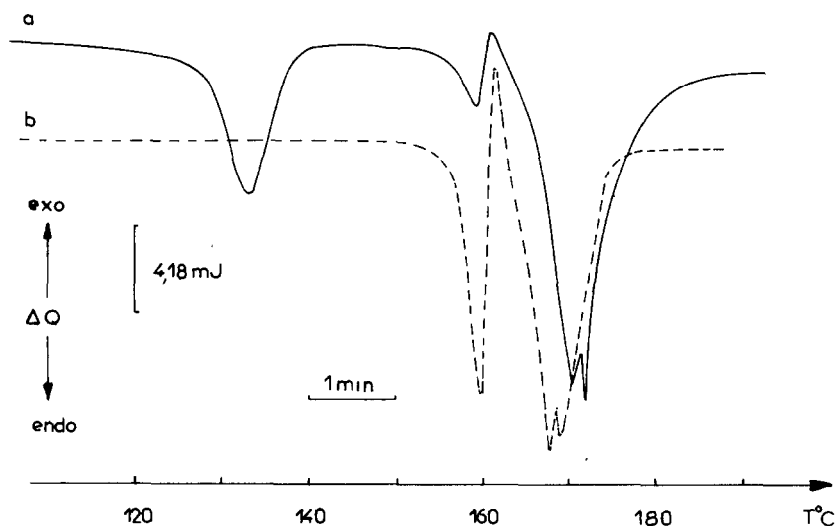


Fig. 8. Courbe ACD du lorazépam après recristallisation dans (a) dichlorométhane à 50°C; prise d'essai 4,80 mg (b) dichlorométhane à 50°C après maintien à l'étuve 4 jours prise d'essai: 2,70 mg.

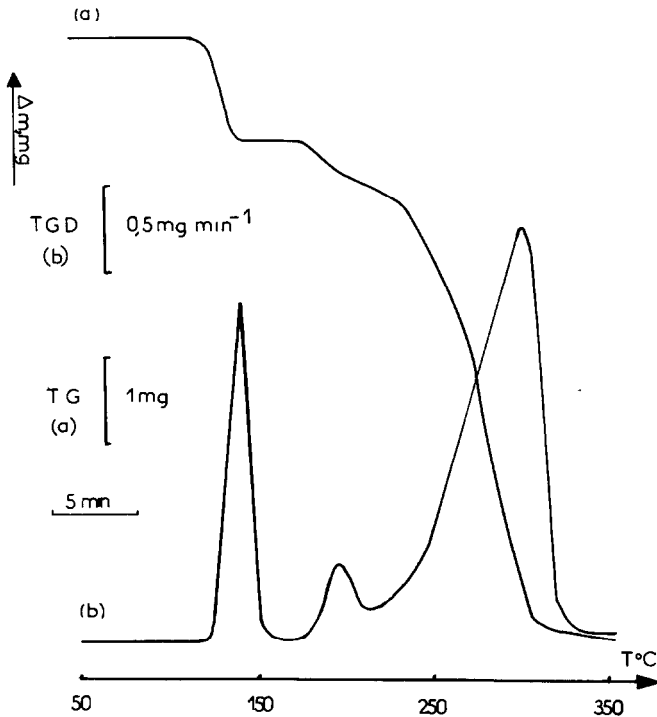


Fig. 9. Courbes TG et TGD du clathrate  $C_1$  lorazépam–propranol prise d'essai 7,00 mg.

### Clathrates

Après recristallisation, à température ambiante, dans le propanol, le chloroforme, l'isopentanol, nous avons obtenu des clathrates. Après désolvatation la courbe (TG) présente le même tracé que celui de l'échantillon commercial; nous l'avons vérifié en réalisant les manipulations avec la quantité théorique de lorazépam anhydre.

En employant le propanol les cristaux  $C_1$  recueillis à la température ambiante donnent les courbes (TG) et (TGD) (Fig. 9) indiquant une perte de poids correspondant à la désolvatation (15,7%); la cinétique de décomposition est indiquée dans le Tableau 5. Pour une combinaison molaire 1-1 le pourcentage de propanol serait de 15,7%; en conséquence ce clathrate répond à la composition molaire 1-1. Les trois stades de décomposition se retrouvent comme dans l'échantillon commercial ce qui laisse supposer une structure comparable. La courbe (ACD) (Fig. 10) présente deux accidents endothermiques l'un à 120°C, l'autre à 183°C correspondant respectivement à la perte de solvant et à la fusion observées par thermomicroscopie.

L'échantillon  $C_2$ , recristallisé dans le chloroforme à température ambiante, fournit les résultats rapportés dans le Tableau 5. La perte de solvant est de 27,0%; pour une combinaison molaire 1-1 elle est théoriquement de 27,1%. Le clathrate considéré correspond donc à la composition molaire 1-1.

TABLEAU 5

Résultats de l'examen thermogravimétrique des clathrates et des divers solvates du lorazépam

Echantillon	Perte de poids (%)	Désolvatation			Décomposition		
		Température (°C) début	Température (°C) fin	Cinétique (mg min <sup>-1</sup> )	Température (°C) début	Température (°C) fin	Cinétique (mg min <sup>-1</sup> )
C <sub>1</sub>	15,7	115	155	2,02	165	205	0,48
					205	325	2,42
					325	450	0,03
C <sub>2</sub>	27,0	105	155	1,22	165	200	0,24
					200	305	0,93
					305	425	0,03
C <sub>3</sub>	21,5	100	150	1,22	165	200	0,24
					200	305	0,93
					305	425	0,04
S <sub>1</sub>	5,8	95	120	1,23	145	170	0,85
	3,4	120	145	0,06	170	290	3,70
					290	350	0,05
S <sub>2</sub>	2,30	115	137	0,14	175	205	0,42
	6,50	137	175	0,58	205	350	1,08
					350	455	0,02
S <sub>3</sub>	12,60	60	100	0,76	150	190	0,32
	1,8	100	135	0,16	210	320	1,38
					320	425	0,08
S <sub>4</sub>	5,4	75	140	0,12	175	200	0,22
	4,5	140	175	0,22	200	320	1,23
					320	425	0,05

La courbe ACD présente deux accidents endothermiques et un exothermique correspondant à la désolvatation (120°C), la recristallisation (145°C), puis la fusion (180°C), observées par thermomicroscopie.

Après recristallisation dans l'alcool isoamylique, l'échantillon C<sub>3</sub> ainsi obtenu présente des courbes (TG) et (TGD) révélant un comportement voisin de celui des deux clathrates précédents. Les résultats sont consignés dans le Tableau 5. La perte de poids est évaluée à 21,5%, la valeur théorique pour une composition molaire 1-1 étant de 21,8%; en conséquence la composition de ce clathrate correspond à une mole de lorazépam par mole de solvant. La courbe (ACD) présente deux accidents endothermiques à 113°C et 170°C, identifiés par thermomicroscopie et correspondant à la désolvatation et à la fusion. Ce clathrate est relatif à la forme III du lorazépam ( $T_f = 170^\circ\text{C}$ ).

### Solvates

L'échantillon S<sub>1</sub> obtenu par recristallisation dans le méthanol à la température ambiante fournit les résultats thermogravimétriques consignés

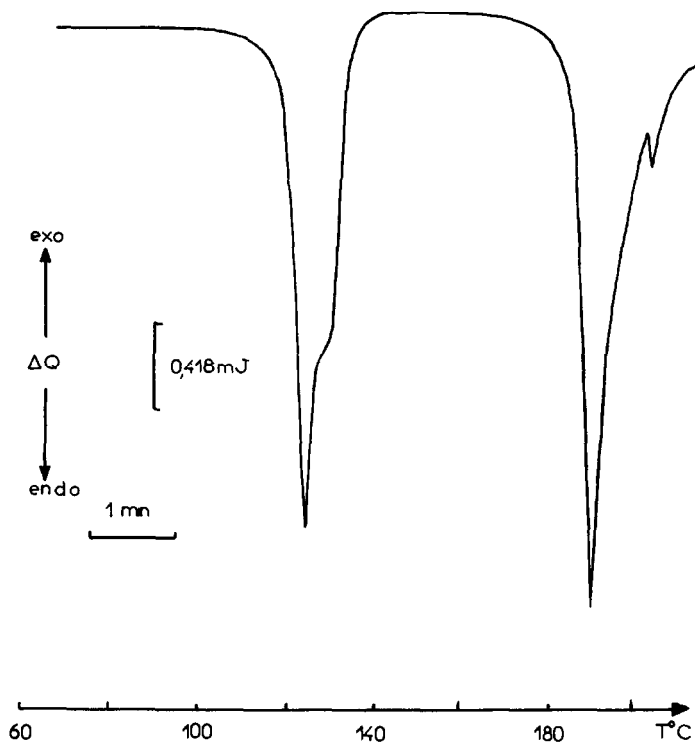


Fig. 10. Courbe ACD du clathrate C<sub>1</sub> lorazépam–propranol; prise d'essai 5,50 mg.

dans le Tableau 5. La désolvatation observée par thermomicroscopie, s'effectue en deux stades entre 95 et 162°C. La courbe (ACD) présente deux accidents endothermiques l'un entre 95 et 125°C, l'autre à 183°C et un accident exothermique à 145°C. L'examen thermomicroscopique permet d'identifier ces phénomènes énergétiques, désolvatation, fusion précédée de la recristallisation. Le solvate S<sub>1</sub> correspond à la forme I du lorazépam.

Le solvate S<sub>2</sub> du lorazépam (éthanol à température ambiante) présente des courbes (TG) et (TGD) dont les résultats sont rapportés dans le Tableau 5. La désolvatation observée par thermomicroscopie s'effectue en deux stades entre 115 et 175°C. La courbe (ACD) présente deux accidents endothermique, la désolvatation entre 115 et 155°C et la fusion à 183°C. S<sub>2</sub> est un solvate de la forme I. La perte de poids en solvant est de 8,8%. Ce résultat diffère légèrement de celui donné par le solvate lorazépam–éthanol 2–1 (6,7%), décrit par Bandoli et Clemento [18]; en fait les modes d'obtention sont différents.

En employant le chloroforme à la température de 50°C les cristaux S<sub>3</sub> donnent les courbes (TG) et (TGD) montrant une perte de poids en deux stades entre 60 et 135°C identifiés comme un départ de solvant par thermomicroscopie. La courbe (ACD) (Fig. 11b) présente trois accidents endothermiques à des températures de 123, 136, 173°C. Ce solvate correspond à la

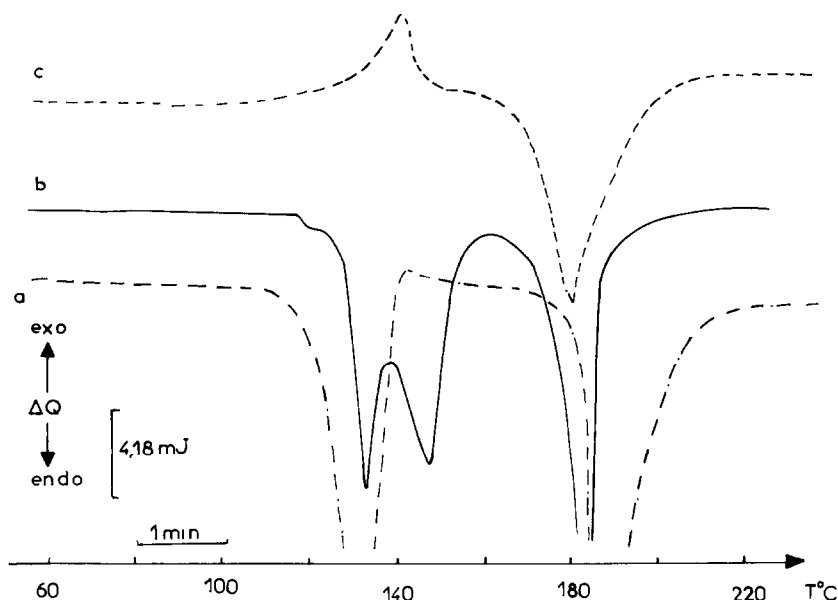


Fig. 11. Courbe ACD du lorazépam après recristallisation: (a) dans le chloroforme à la température ambiante; prise d'essai 6,83 mg ( $C_2$ ); (b) dans le chloroforme à 50°C; prise d'essai 7,00 mg ( $S_3$ ); (c) dans le dichlorométhane sous pression réduite: prise d'essai: 3,37 mg ( $S_4$ ).

forme II du lorazépam. Peu stable, il présente un début de perte de solvant à 60°C; conservé à la température ambiante pendant deux jours et soumis à un deuxième examen thermogravimétrique le solvate  $S_3$  présente les courbes (Fig. 12) faisant apparaître des modifications relatives à la perte de solvant et à la cinétique de désolvatation (Tableau 5). Par suite son intérêt est limité.

En utilisant le dichlorométhane sous pression réduite nous avons obtenu le solvate  $S_4$ . L'examen thermogravimétrique (Tableau 5) permet de déceler une perte de poids en deux stades relatifs à la désolvatation observée par thermomicroscopie. La courbe (ACD) (Fig. 11c) présente un accident endothermique de très faible intensité s'étendant entre 60 et 130°C, suivi de la recristallisation à 130°C; la fusion intervient à 163°C. La température de fusion de cette forme est inférieure à celle de la décomposition. Ce solvate serait relatif à la forme IV.

### *Oxazépam*

Les produits de recristallisation de l'oxazépam dans les solvants retenus, à la température ambiante à 50°C et à -10°C ne nous a pas permis de déceler des formes solvatées.

Nous avons déterminé les températures de fusion par analyse calorimétrique différentielle, selon un protocole expérimental défini: température de départ 35°C, vitesse de chauffage 20°C min<sup>-1</sup>, afin d'obtenir des résultats interprétables.

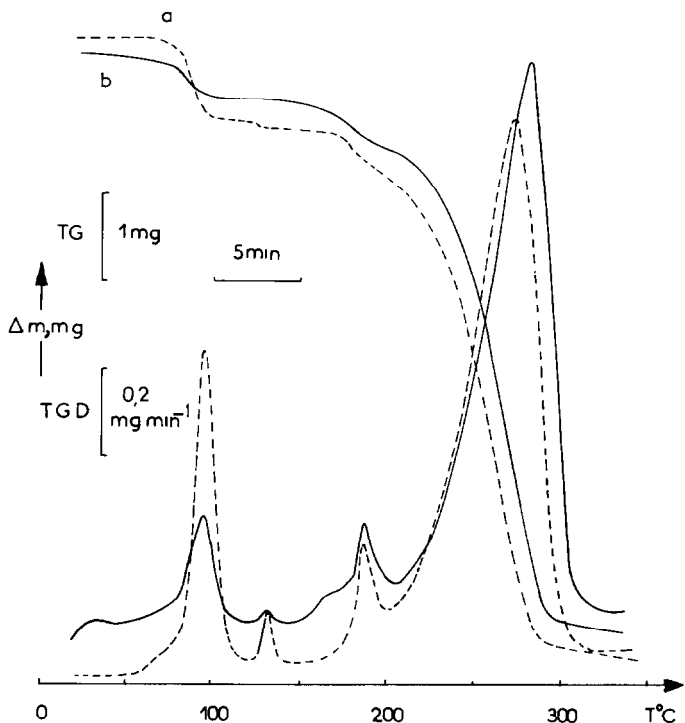


Fig. 12. Courbes TG et TGD du solvate  $S_3$ : (a) dès son obtention; prise d'essai 6,90 mg; (b) abandonné 2 jours à la température ambiante; prise d'essai: 6,65 mg.

*Formes polymorphes ne présentant pas de transformation solide  $\rightleftharpoons$  solide.* Les échantillons obtenus par recristallisation dans l'éthanol à  $-10^\circ\text{C}$ , le dichlorométhane (à  $50^\circ\text{C}$ , à  $-10^\circ\text{C}$  et à température ambiante), dans le butanol à  $50^\circ\text{C}$ , fournissent des courbes (ACD) identiques. Un seul accident endothermique est décelé à  $207^\circ\text{C}$ . Cette forme de température de fusion supérieure à celle du produit commercial est appelée forme I.

Les cristaux recueillis dans l'acétate d'éthyle à  $-10^\circ\text{C}$  présentent une courbe (ACD), avec un seul accident endothermique à  $201^\circ\text{C}$ , la fusion. Le résultat est identique en utilisant l'acétone à la température ambiante. Cette forme est comparable à la forme commerciale (forme II).

Après recristallisation dans le dichlorométhane sous pression réduite les cristaux obtenus donnent une courbe (ACD) ne révélant qu'un seul accident endothermique à  $193^\circ\text{C}$ , la fusion (forme III).

Le produit de recristallisation dans le chloroforme à  $50^\circ\text{C}$  fond à  $189^\circ\text{C}$ , les courbes (ACD) ne mettant en évidence qu'un seul accident endothermique, la fusion. Il pourrait correspondre à la forme IV.

*Formes polymorphes présentant des transformations solide  $\rightleftharpoons$  solide.* Nous avons décelé des formes cristallines présentant des transformations solide-solide se traduisant par des phénomènes énergétiques de très faible amplitude observée



TABLEAU 6

Résultats de l'analyse calorimétrique différentielle des formes polymorphes de l'oxazépam

Formes	Température de transformation (°C)	Température de fusion (°C)
<b>I</b>		207
<b>II</b>		201
<b>III</b>		193
<b>IV</b>		189
<b>A</b>	70	195
<b>B</b>	154	193
<b>C</b>	170	195
<b>D</b>	175	193

par thermomicroscopie; ils se traduisent par une modification de luminosité de coloration, par un scintillement des cristaux apparaissant à des températures différentes selon les échantillons. Les résultats sont consignés dans le Tableau 6. Ces formes, désignées par les lettres **A**, **B**, **C**, **D**, ont été obtenues par recristallisation à la température ambiante dans l'isopropanol (**A**), le propanol (**B**), le butanol (**C**), l'acétone (**D**).

Les formes **A** et **C** se transformeraient avant la fusion-décomposition à 195°C; les formes **B** et **D** fondent à 193°C après transformations (Tableau 6).

La décomposition intervenant dans le domaine de fusion les enthalpies de fusion de l'oxazépam ne peuvent être évaluées; la détermination des enthalpies de transformation est difficile à mettre en oeuvre car elles mettent en jeu de très faibles quantités de chaleur.

Dans le cas de l'oxazépam une étude spectrale des formes polymorphes est susceptible de préciser les résultats thermoanalytiques, toutes les formes obtenues présentant une fusion décomposition.

## CONCLUSION

Nous avons mis en évidence l'instabilité thermique du lorazépam et de l'oxazépam. La température de fusion de ces deux substances dépend de la température de départ et de la vitesse de chauffage. En conséquence la température de fusion ne peut être un critère d'identification qu'en précisant les conditions opératoires. Il n'est pas possible de soumettre ces principes actifs à des cycles de chauffage-refroidissement après la fusion.

Nous avons effectué des recristallisations dans différents solvants, à des températures différentes, à la pression atmosphérique et sous pression réduite.

Le lorazépam est commercialisé sous la forme **III** fondant à 170°C [12,15] et la forme **I** fondant à 183°C dont nous disposons. Nous avons mis en

évidence six formes polymorphes, sept solvates dont trois clathrates. Les formes décrites par Molina [12] dans le cas du lorazépam correspondent à des formes se transformant avant de fondre à 170°C.

En conséquence le nombre de formes cristallines du lorazépam est important, la nature des formes obtenues dépend du solvant et du mode d'obtention (précipitation, recristallisation), de la température et de la pression. Nous avons décelé des formes cristallines dont le comportement thermique est différent de celui des formes signalées antérieurement [12].

Dans le cas de l'oxazépam nous avons obtenu des formes polymorphes dont certaines présentent des transformations solide  $\rightleftharpoons$  solide.

Une étude spectrale des diverses formes décrites ainsi que leur cinétique de dissolution est en cours.

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions le Laboratoire Roche qui a eu l'obligeance de nous procurer les échantillons commerciaux de lorazépam et d'oxazépam.

Nous exprimons notre reconnaissance au Docteur F. Salager pour sa collaboration.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. Chauvet, S. Rubio et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 57 (1982) 173.
- 2 A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 64 (1982) 267.
- 3 A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 65 (1983) 179.
- 4 A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 66 (1983) 11.
- 5 A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 66 (1983) 25.
- 6 A. Chauvet, Thèse Pharmacie Université, Montpellier, 1978.
- 7 A. Chauvet, Thèse Etat des Sciences Pharmaceutiques, Montpellier, 1983.
- 8 E. Shefter et T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 52 (1963) 781.
- 9 H. Burt et A.G. Mitchell, *Int. J. Pharm.*, 5 (1980) 239.
- 10 F. Salager, Thèse exercice en Pharmacie, Montpellier, 1984.
- 11 J.G. Rutgers et C.M. Shearer, *Analytical Profiles of Drug Substances*, Academic Press, New York, 1980, p. 397.
- 12 M. Molina, C. Martin, L. Martinez et F. Alvarez de la Vega, *Rev. Asso. Esp. Farm. Hosp.*, 7 (1983) 15.
- 13 P. Marcu et I. Grecu, *Pharmazie*, 34 (1979) 379.
- 14 M. Kuhnert-Brandstaetter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, New York, 1971.
- 15 M. Kuhnert-Brandstaetter, A. Kofler et G. Friedrich-Sander, *Sci. Pharm.*, 42 (1974) 234.
- 16 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 541.
- 17 R.J. Mesley, *J. Chem. Ind. London*, 37 (1965) 1594.
- 18 G. Bandoli et D.A. Clemento, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1976) 413.