

ETUDE THERMOANALYTIQUE DE SUBSTANCES PSYCHOTROPES. V. BARBITAL ET ALLOBARBITAL

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

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

(Reçu le 11 juillet 1985)

ABSTRACT

The thermoanalytical study of barbital (a) and allobarbital (b) has enabled the existence of polymorphs for (b) to be shown and to confirm those of (a). The thermal stability sublimation kinetics of commercial forms of (a) and (b) have been determined; their temperatures and intervals of fusion are given. Knowing the thermal behaviour of these drugs, their degree of purity (99.52 ± 0.12 , a; 99.77 ± 0.07 , b), their enthalpy of fusion (32.31 ± 0.24 , a; 24.98 ± 0.58 , b) kJ mol⁻¹ and entropy have been evaluated by differential scanning calorimetry.

RESUME

L'étude thermoanalytique du barbital (a) et de l'allobarbital (b) a montré l'existence de variétés polymorphes pour (b) et confirmé celle de (a). La stabilité thermique et la cinétique de sublimation des échantillons commerciaux de (a) et de (b) ont été déterminées; leurs températures et intervalles de fusion sont donnés. Connaissant le comportement thermique de ces principes actifs, leur taux de pureté $99,52 \pm 0,12$ (a), $99,77 \pm 0,07$ (b), leur enthalpie de fusion $32,31 \pm 0,24$ (a), $24,98 \pm 0,58$ (b) kJ mol⁻¹ et entropie, ont été évalués par analyse calorimétrique différentielle.

INTRODUCTION

Poursuivant notre travail de recherche dans le domaine des substances psychotropes [1–5] nous rapportons présentement les résultats relatifs au barbital et à l'allobarbital.

Le polymorphisme et le pseudopolymorphisme sont très fréquents dans la classe des barbituriques [6].

Nous avons effectué récemment dans notre laboratoire une étude sur le comportement thermique et le polymorphisme du barbital [7] et de l'allobarbital [8].

Le barbital posséderait de nombreuses formes polymorphes et pseudo-polymorphes; l'existence de cinq d'entre elles était déjà signalée en 1932 [9].

Depuis cette date de nombreux travaux [10–23] ont été réalisés utilisant des méthodes différentes sur des échantillons dont les conditions d'obtention ne sont pas toujours précisées; par suite les résultats sont parfois difficilement comparables.

La structure cristalline de trois formes polymorphes du barbital a été décrite récemment [24].

En ce qui concerne l'allobarbital l'existence de deux variétés polymorphes a été indiquée antérieurement [6].

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareils

Nous avons utilisé: l'analyseur thermique différentiel DuPont de Nemours 990 avec les modules pour analyse calorimétrique différentielle et pour analyse thermogravimétrique; 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; le microscope polarisant SM Pol Leitz, la platine chauffante FP 52 et le programmeur FP 5 pour l'étude thermomicroscopique; le goniomètre CGR avec monochromateur, l'anticathode étant le cuivre $K_{\alpha} = 1,5505$.

Conditions opératoires

L'examen thermomicroscopique s'effectue sur l'échantillon avant et après fusion; les conditions de recristallisation sont précisées en fonction de la vitesse de refroidissement 10, 2, 1°C min⁻¹ ou de chauffage lors d'un deuxième traitement thermique.

Les courbes thermogravimétriques (TG) sont obtenues avec des prises d'essai de 7 à 9 mg, une vitesse de chauffage de 10°C min⁻¹, un pouce sur l'axe des ordonnées représentant une perte de poids de 1 mg; en ce qui concerne les courbes dérivées (TGD) un pouce sur l'axe des ordonnées correspond à une vitesse de perte de poids de 0,5 mg min⁻¹. Toutes les manipulations sont effectuées sous courant d'azote.

En analyse calorimétrique différentielle (ACD) les prises d'essai de 1 à 3 mg sont soumises à des vitesses de chauffage de 20°C min⁻¹. La sensibilité étant de 0,83 mJ pouce⁻¹ pour l'étude du comportement thermique.

Pour déterminer le taux de pureté les conditions retenues sont les suivantes: prises d'essai de 2 à 3 mg, vitesse de chauffage 5°C min⁻¹, base de temps 0,1 min pouce⁻¹, sensibilité 4,18 mJ pouce⁻¹. Les expériences sont réalisées en capsules serties. Les enthalpies de fusion sont évaluées en se référant à l'indium et par pesée des courbes.

La température et la cinétique de fusion sont déterminées à l'aide de

l'appareil Mettler en utilisant des tubes capillaires. Le tassement de la substance préalablement triturée au mortier d'agate se fait par trois chutes de tube à l'intérieur d'un cylindre de verre de 60 cm de haut

Les températures sont lues par affichage direct (A) et déterminées à partir de la courbe de fusion (B) pour des vitesses de chauffage programmées de 1,2 et 10°C min⁻¹, le chauffage débutant à des températures inférieures de 5 ($T_d = T_f - 5$) ou de 10°C ($T_d = T_f - 10$) à celle du principe actif.

Le domaine de fusion est évalué à partir des courbes de fusion. L'écart-type sur la moyenne est déterminé à partir de cinq déterminations, le seuil de probabilité étant choisi égal à 0,05.

Nous avons effectué des recristallisations des deux principes actifs dans divers solvants.

Pour le barbital nous avons retenu l'acétone, l'acétate d'éthyle et l'éthanol sous pression réduite et à température ambiante.

Dans le cas de l'allobarbital nous avons utilisé l'acétate d'éthyle, l'acétone, le chloroforme, l'hexane, l'éthanol, l'isopropanol et le dioxane à la température ambiante, au bain-marie et sous pression réduite.

L'étude thermoanalytique de ces produits de recristallisation a été entreprise ainsi que l'étude spectrale. Cette dernière sera développée ultérieurement.

RESULTATS

Réactifs

Le barbital, acide diéthyl-5,5 barbiturique, C₈H₁₂N₂O₃, de poids moléculaire 184,2 se présente sous forme d'une poudre cristallisée blanche, peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau bouillante, dans l'alcool et dans l'éther, peu soluble dans le chloroforme.

L'allobarbital, acide dipropényl-5,5 barbiturique, C₁₀H₁₂N₂O₃, de poids moléculaire 208,21 a l'aspect d'une poudre blanche cristalline inodore, de saveur légèrement amère, peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau bouillante, l'alcool et l'éther.

Identification des échantillons commerciaux

Examen thermogravimétrique

Les résultats obtenus par analyse thermogravimétrique (Fig. 1) sont rapportés dans le Tableau 1.

La sublimation du barbital et de l'allobarbital est totale, ces substances se déposant sur les parois du tube en quartz. En conséquence les pertes de poids sont relatives à la sublimation.

Les faibles accidents observés sur les courbes (TG) et (TGD) à 193°C

TABLEAU 1

Résultats de l'étude thermogravimétrique des échantillons commerciaux de barbital (prise d'essai: 7,8 mg), de l'allobarbital (prise d'essai: 8,4 mg)

| | Sublimation | | |
|--------------|-------------|------------|---------------------------------|
| | T_d (°C) | T_f (°C) | Vitesse (mg min ⁻¹) |
| Barbital | 140 | 285 | 2,37 |
| Allobarbital | 140 | 235 | 2,40 |

pour le barbital et 173°C pour l'allobarbital correspondent au changement de phase solide \rightleftharpoons liquide intervenant avec modification de la densité.

Examen thermomicroscopique

L'échantillon commercial de barbital est chauffé à la vitesse de 3°C min⁻¹, la température de départ étant de 155°C.

Au cours du premier traitement thermique une transformation est observée entre 160 et 175°C suivie d'une fusion très partielle à 184°C, la fusion totale n'intervenant qu'à 191°C.

La température de chauffage à partir de la température ambiante permet d'observer une sublimation à 140°C sous forme de fines aiguilles prismatiques fondant à 159°C (forme VI) simultanément apparaissent des prismes plus grands fondant à 188°C (forme A de Hollenbach). Le sublimat obtenu à 180°C fond à 191°C.

L'échantillon est soumis à des cycles de chauffage-refroidissement. La substance fondue refroidie à la température ambiante recristallise en une forme fougère instable se transformant en une mosaïque fondant à 191°C (forme I).

La substance fondue, refroidie à la vitesse de 2°C min⁻¹ cristallise à 178°C en prismes colorés allongés dont la température de fusion se situe à 191°C (forme I). Au cours du refroidissement à 10°C min⁻¹ de petits prismes cristallisent à 168°C, la fusion intervenant à 183°C (forme II ou III).

L'allobarbital, chauffé à la vitesse de 3°C min⁻¹ commence à se sublimer à 130°C et fond à 172,8°C. Après refroidissement rapide à la température ambiante cristallisent des prismes et des sphérulites; en chauffant à 10°C min⁻¹; une modification de la couleur et de l'intensité lumineuse des sphérulites, accompagnée de la fusion partielle sont observées à 122°C. A 142°C la texture des prismes se modifie et à 153°C des points noirs envahissent la lame, une fusion partielle dès 150°C devient totale à 170°C (forme II).

L'échantillon fondu refroidi à la vitesse de 3°C min⁻¹ recristallise à 147°C sous forme de prismes ($T_f = 172^\circ\text{C}$).

Au cours de l'examen thermomicroscopique l'existence de plusieurs formes polymorphes est décelée.

TABLEAU 2

Températures de fusion des eutectiques du barbital et de l'allobarbital avec le dicyandiamide, le salophène et le benzanilide, observées par thermomicroscopie (les valeurs entre parenthèses ont été trouvées antérieurement)

| | Dicyandiamide | Salophène | Benzanilide |
|--------------|---------------|-------------|-------------|
| Barbital | 169,8 (170) | 164,2 (164) | |
| Allobarbital | | 157,5 (158) | 143,9 (144) |

Les températures de fusion eutectique de ces principes actifs avec des substances de référence (Tableau 2) constituent un critère d'identification.

Analyse calorimétrique différentielle

Au cours du premier traitement thermique de l'échantillon commercial de barbital trois accidents endothermiques sont décelés à 160, 183 et 191°C (Fig. 2).

Le barbital a été soumis à des trempes successives après chacun des accidents décelés à 160 et 183°C; la courbe ACD ne fournit plus qu'un seul accident endothermique à 191°C (Fig. 3). A 160°C s'effectue une transformation observée par thermomicroscopie en la forme I; elle devient totale en maintenant l'échantillon pendant 10 min à cette température comme nous l'avons indiqué antérieurement [26].

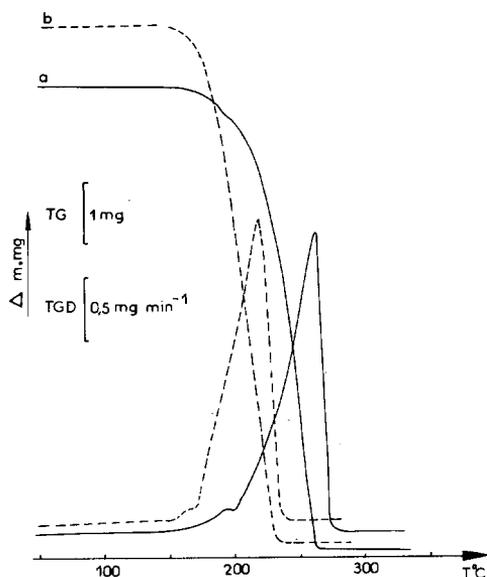


Fig. 1. Courbes TG et TGD du barbital (a) (prise d'essai 7,8 mg), de l'allobarbital (b) (prise d'essai 8,4 mg). Vitesse de chauffage: 10°C min⁻¹.

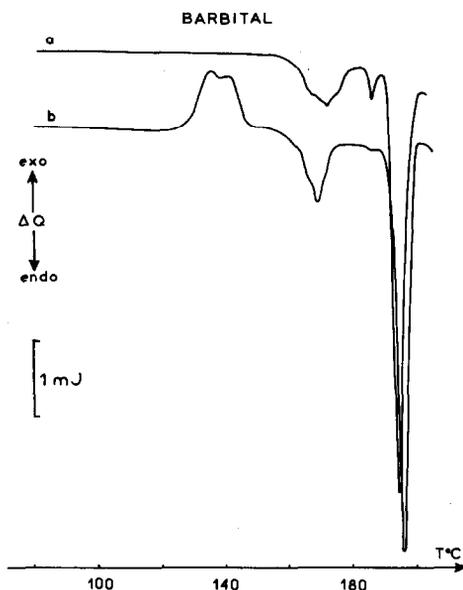


Fig. 2. Courbe ACD du barbital commercial. Prise d'essai: 2,09 mg. Vitesse de chauffage: $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$. (a) Premier traitement thermique; (b) après refroidissement rapide.

L'échantillon soumis à des cycles de chauffage-refroidissement rapide et lent (Fig. 4) fournit des courbes ACD différentes (Fig. 2).

Après refroidissement rapide à la température ambiante du barbital préalablement fondu, sont observés des accidents exothermiques (133 et 140°C) et endothermiques à 162 , 183 et 191°C . Compte tenu de la recristallisation instantanée de ce composé par refroidissement rapide, les phénomènes exothermiques résultent vraisemblablement de transformations polymorphes monotropiques [23].

Au cours du refroidissement lent la cristallisation se produit à 150°C ; lors du deuxième traitement thermique sont décelés des accidents endothermiques à 175 , 187 et 192°C et exothermiques à 144°C (transformation monotropique).

Les transformations endothermiques peuvent être interprétées comme des fusions partielles. En effet une forme fondant à 176°C a été décrite par Kuhnert-Brandstatter, une forme polymorphe commerciale fondant à 187°C par Hollenbach et coll. [20,21].

Cette interprétation est en accord avec les résultats obtenus par mesure de la transparence pour lesquels les seuls changements de phase solide-liquide sont pris en compte.

Dans le cas de l'allobarbital l'échantillon commercial ne présente qu'un seul changement de phase solide \rightleftharpoons liquide à 174°C au cours du premier traitement thermique. Lors des cycles de chauffage-refroidissement lent et rapide un seul accident endothermique est observé au cours du chauffage

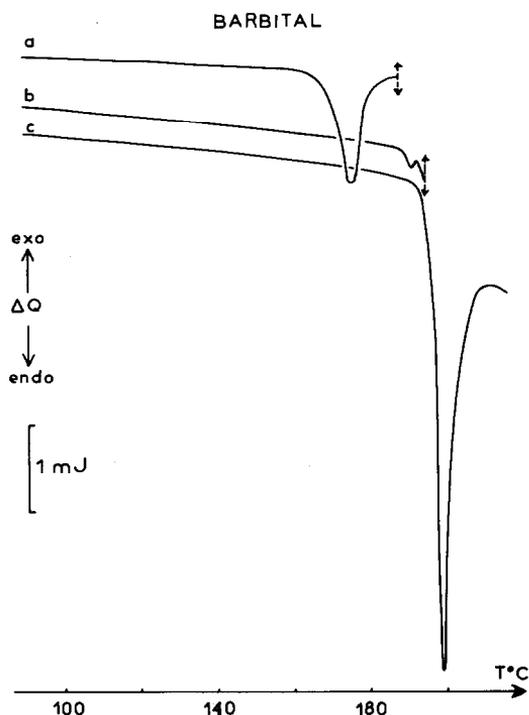


Fig. 3. Courbe ACD du barbital commercial soumis à des trempes successives. Prise d'essai: 3,0 mg. Vitesse de chauffage: $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$. (a) Premier chauffage; (b) deuxième chauffage après trempé depuis 175°C ; (c) troisième chauffage après trempé depuis 184°C .

dans les conditions opératoires retenues. La recristallisation s'effectue à 130°C après refroidissement lent (Fig. 5).

Au cours de ces expériences il n'a pas été possible de déceler le polymorphisme révélé par thermomicroscopie.

Mesure de la transparence

Nous rapportons les valeurs des températures de fusion du barbital (Tableaux 3 et 4) déterminées dans les conditions précédemment décrites ainsi que les intervalles de fusion évalués à partir des courbes de fusion représentées (Fig. 6).

Pour ces deux composés la température de fusion n'est pas influencée par la température de départ et très faiblement par la vitesse de chauffage; les intervalles de fusion sont relativement étroits.

En conséquence le barbital et l'allobarbital peuvent être classés dans le groupe I défini par Vergnon et Drevon [25]. La température de fusion constitue un critère d'identification et de pureté à condition de préciser le protocole opératoire.

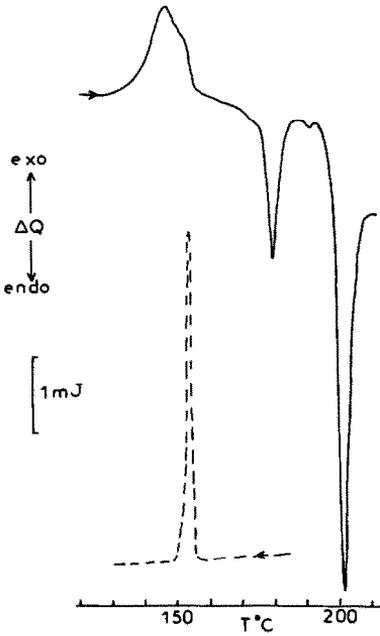


Fig. 4. Courbe ACD du barbital après refroidissement lent. Prise d'essai: 2,50 mg. Vitesse de chauffage: $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

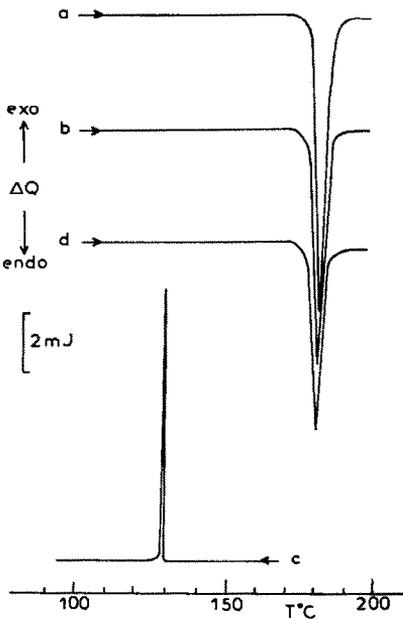


Fig. 5. Courbe ACD de l'allobarbitol commercial. Prise d'essai: 2,00 mg. Vitesse de chauffage: $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

TABLEAU 3

Températures de fusion du barbital et de l'allobarbital: (A) lues par affichage automatique; (B) déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion

| | Vitesse de chauffage (°C min ⁻¹) | $T_0 = T_f - 5$ | | $T_0 = T_f - 10$ | |
|--------------|---|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | | A | B | A | B |
| Barbital | 1 | 190,10 ± 0,15 | 190,04 ± 0,07 | 189,84 ± 0,11 | 189,72 ± 0,22 |
| | 2 | | | 190,14 ± 0,07 | 189,96 ± 0,11 |
| | 10 | | | 191,62 ± 0,28 | 191,14 ± 0,24 |
| Allobarbital | 1 | 172,52 ± 0,10 | 172,74 ± 0,20 | 172,40 ± 0,09 | 172,68 ± 0,53 |
| | 2 | | | 172,50 ± 0,23 | 172,83 ± 0,09 |
| | 10 | | | 173,48 ± 0,16 | 173,91 ± 0,14 |

TABLEAU 4

Intervalles de fusion du barbital et de l'allobarbital

| | Vitesse de chauffage (°C min ⁻¹) | $T_0 = T_f - 5$ | $T_0 = T_f - 10$ |
|--------------|---|-----------------|------------------|
| | | | |
| Barbital | 1 | 2,54 ± 0,58 | 2,04 ± 0,20 |
| | 2 | | 2,62 ± 0,13 |
| | 10 | | 5,40 ± 0,30 |
| Allobarbital | 1 | 3,53 ± 0,36 | 2,34 ± 0,15 |
| | 2 | | 3,12 ± 0,23 |
| | 10 | | 5,96 ± 0,60 |

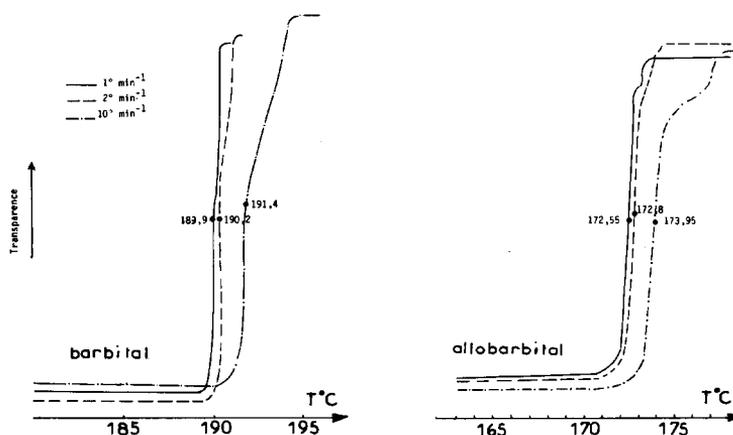


Fig. 6. Cinétique de fusion du barbital et de l'allobarbital en fonction de la transparence. Vitesse de chauffage: 10°C min⁻¹ (·-·-·); 2°C min⁻¹ (---); 1°C min⁻¹ (—).

Nous avons cherché à identifier par mesure de la transparence les accidents endothermiques décelés avant la fusion dans le cas du barbital commercial dont nous disposons. Le phénomène étant faiblement énergétique nous avons retenu une sensibilité de 50 mV, la température de départ est de 160°C. Dans ces conditions nous avons décelé une diminution très faible de la transparence (fusion) entre 183 et 188°C.

On peut donc rapporter à une fusion très partielle l'accident endothermique mis en évidence par analyse calorimétrique différentielle.

Nous avons tenté de mettre en évidence la présence de formes polymorphes par enregistrement de la modification de transparence au cours des cycles de chauffage-refroidissement à des vitesses programmées.

En refroidissant le barbital préalablement fondu depuis la température de 185°C à la vitesse de 2 et 10°C min⁻¹, la recristallisation se produit à 165,5°C. Au cours d'un deuxième traitement thermique la fusion débute à 156°C se termine à 187,5°C, la majeure partie de la substance fond à 185,9°C pour une vitesse de chauffage de 10°C min⁻¹. Cette température de fusion correspond à celle de la forme décrite par Hollenbach et coll. [20] figurant à la Pharmacopée Hongroise.

En refroidissant la substance préalablement fondue depuis 185°C, à la vitesse de 2 et 10°C min⁻¹ la recristallisation se produit à 165°C. Au cours du deuxième traitement thermique la fusion débute à 156°C et se termine à 187,5°C, la majeure partie du produit fondant à 185,7°C, la vitesse de chauffage étant de 10°C min⁻¹ (Fig. 7).

Après refroidissement rapide à la température ambiante au cours du

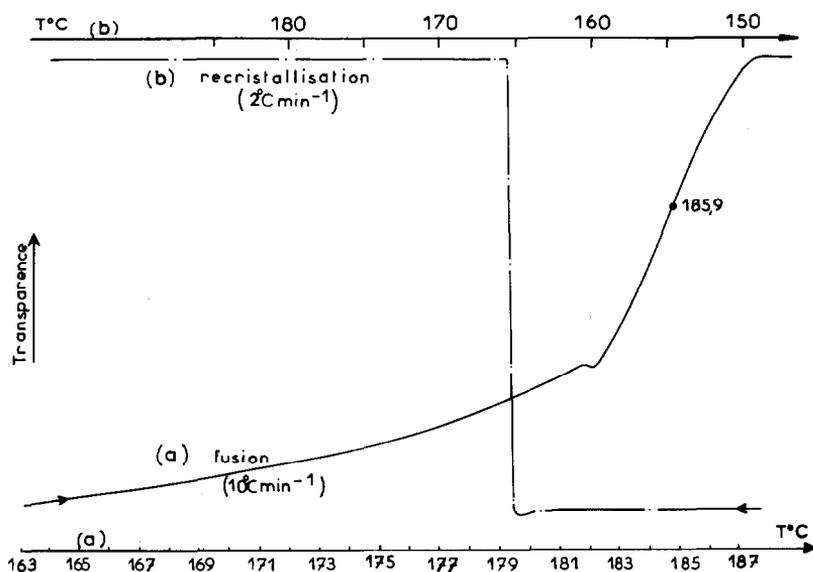


Fig. 7. Cinétique de fusion et de recristallisation du barbital en fonction de la transparence.

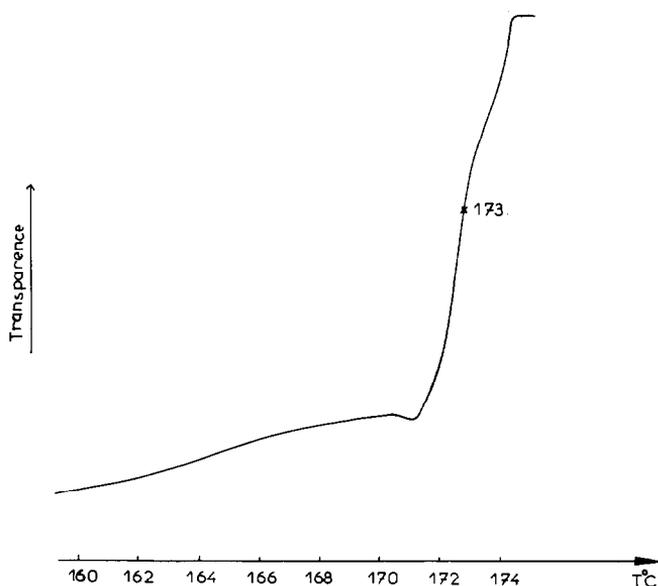


Fig. 8. Courbe de fusion de l'allobarbitol commercial fondu et refroidi rapidement. Vitesse de chauffage: $3^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

deuxième traitement thermique le début de la fusion apparaît à 157°C et se poursuit jusqu'à 194°C ; la fusion la plus importante se produisant à $192,5^{\circ}\text{C}$.

En ce qui concerne l'allobarbitol les cycles de chauffage-refroidissement mettent en évidence l'existence de formes polymorphes de température de fusion inférieure à 173°C ; la fusion très partielle est suivie d'une recristallisation à 169°C (Fig. 8).

Il paraît intéressant de chercher à obtenir de nouvelles formes polymorphes d'allobarbitol par recristallisation dans différents solvants.

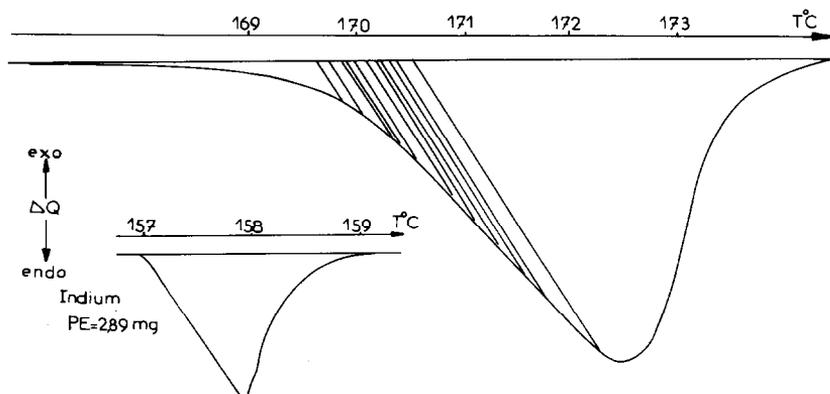


Fig. 9. Courbe de fusion de l'allobarbitol par ACD. Prise d'essai: 2,83 mg. Vitesse de chauffage: $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

TABLEAU 5

Températures de fusion en fonction de $1/F$, inverse de la fraction de substance fondue de l'allobarbital

| $1/F$ | Température de fusion (°C) après correction | $1/F$ | Température de fusion (°C) après correction |
|-------|---|-------|---|
| 2,51 | 171,80 | 4,60 | 171,56 |
| 3,01 | 171,73 | 4,90 | 171,52 |
| 3,81 | 171,65 | 5,60 | 171,45 |
| 4,20 | 171,60 | 6,15 | 171,40 |
| | | 6,50 | 171,35 |

Détermination de la pureté

Les conditions opératoires de détermination du taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle sont choisies en fonction de l'étendue du domaine de fusion, de la stabilité thermique, de la sublimation et de l'existence de polymorphisme.

La vitesse de $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$ a été retenue en utilisant les courbes obtenues lors du premier traitement thermique pour l'allobarbital; dans le cas du barbital l'échantillon commercial présente des transformations à une température proche de la température de fusion, il est nécessaire de les

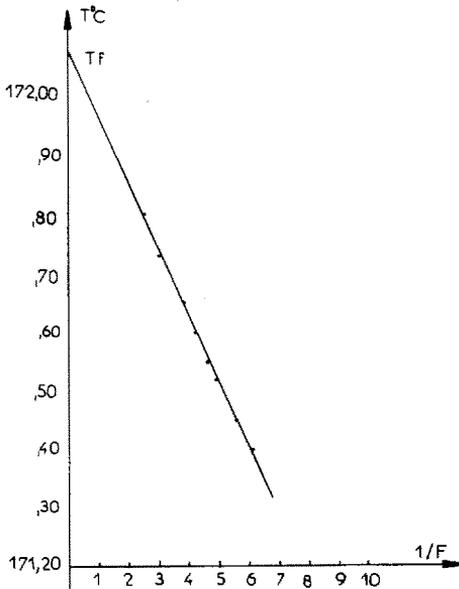


Fig. 10. Courbe présentant les températures de fusion en $^{\circ}\text{C}$ d'allobarbital en fonction de l'inverse de la fraction de substance fondue.

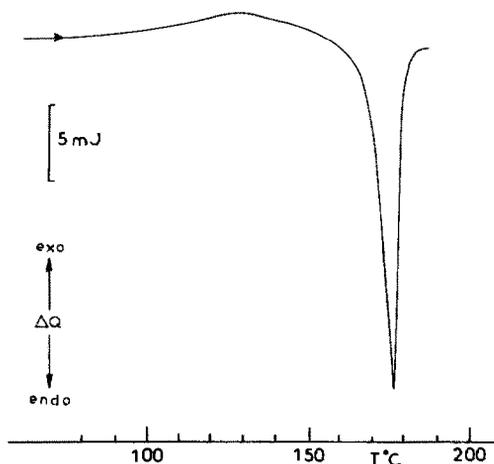


Fig. 11. Courbe ACD du produit de recristallisation de l'allobarbital dans le dioxane. Prise d'essai: 2,50 mg. Vitesse de chauffage: $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

éliminer en maintenant la substance à 160°C afin d'assurer l'obtention de la forme I.

Nous rapportons à titre d'exemple les résultats d'une manipulation réalisée sur une prise d'essai de 2,83 mg d'allobarbital (Fig. 9). Les différentes fractions de substance fondue F et les températures de fusion sont évaluées (Fig. 9, Tableau 5).

La droite représentant l'inverse de la fraction de fondu $1/F$ en fonction de la température définit par son intersection avec l'axe des températures la valeur T_{f0} (Fig. 10).

La pente de la droite étant 0,100, la température de fusion de l'échantillon pur 445,25 K (Fig. 10) l'enthalpie de fusion évaluée à $32,34 \text{ kJ mol}^{-1}$, la fraction molaire d'impureté est donnée par la relation

$$x_2 = \frac{0,100 \times 32340}{8,31 \times (445,25)^2} = 0,00196$$

TABLEAU 6

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

| X_i | $ x_i - \bar{x} \times 10^2$ | $(x_i - \bar{x})^2 \times 10^4$ |
|-------|-------------------------------|---------------------------------|
| 99,82 | 5 | 25 |
| 99,80 | 3 | 9 |
| 99,75 | 2 | 4 |
| 99,72 | 5 | 25 |
| 99,70 | 7 | 49 |

Résultat moyen: 99,77; écart type sur la moyenne: 0,025; intervalle de confiance: 0,07%; taux de pureté: $99,77 \pm 0,07$.

soit en pourcentage 0,20. Le taux de pureté en pour cent est donc 99,80.

Les déterminations effectuées sur cinq prises d'essai d'un même échantillon, dans des conditions opératoires identiques ont conduit aux résultats consignés dans le Tableau 6. Le taux de pureté de l'allobarbital est déterminé avec précision.

Le taux de pureté de l'échantillon de barbital évalué dans les conditions expérimentales décrites précédemment à partir de cinq déterminations est donné dans le Tableau 6; le retour à la ligne de base ne s'effectuant pas pour ce composé, une linéarisation de la ligne de base doit intervenir ce qui entraîne un intervalle de confiance plus élevé que pour l'allobarbital.

Enthalpie et entropie de fusion

Les résultats moyens calculés à partir de cinq déterminations effectuées pour chacun des principes actifs sont donnés dans le Tableau 7.

Identification des produits de recristallisation

Tous les produits de recristallisations du barbital obtenus dans l'acétone, l'acétate d'éthyle et l'éthanol (sous pression réduite et à température ambiante) présentent des transformations endothermiques (courbes ACD) identifiées par thermomicroscopie; la fusion intervient entre 188 et 192°C selon les échantillons. Les résultats sont consignés ci-dessous.

| Milieu de recristallisation | Transformation | | Fusion, T (°C) |
|--------------------------------|----------------|---------------------------------|------------------|
| | T (°C) | ΔH (J g ⁻¹) | |
| acétone (air) | 161 | 5,9 | 188 |
| acétone (P. réduite) | 155 | 6,2 | 188 |
| acétate éthyle (P. réduite) | 163 | faible | 188 |
| acétate éthyle (air) (1) | 150 | | 190 |
| (2) | 164 | | 184 et 188 |
| éthanol (P. réduite) | 152 | | 192 |

La recristallisation dans l'acétate d'éthyle à l'air a donné deux types de cristaux: rectangulaires (1) et en aiguilles (2). Les enthalpies de transformation ont été évaluées à l'aide du Mettler FP 800 pour les recristallisations dans l'acétone. En ce qui concerne les cristaux obtenus dans les autres solvants, les transformations s'accompagnent d'une variation notable de chaleur spécifique se traduisant par un non retour à la ligne de base initiale.

Abordant une étude spectrale des produits de recristallisation du barbital, nous rapportons les résultats de l'échantillon commercial (a) et des produits de recristallisation dans l'acétate d'éthyle (b) et dans l'éthanol (c) par

TABLEAU 7

Valeurs du taux de pureté de l'enthalpie et de l'entropie de fusion du barbital et de l'allobarbital, résultat moyen et intervalle de confiance

| | Taux de pureté (%) | Enthalpie de fusion (kJ mol ⁻¹) | Entropie de fusion (kJ mol ⁻¹ K ⁻¹) |
|--------------|--------------------|--|---|
| Barbital | 99,52 ± 0,12 | 24,98 ± 0,58 | 0,054 ± 0,0012 |
| Allobarbital | 99,77 ± 0,07 | 32,31 ± 0,24 | 0,073 ± 0,0005 |

TABLEAU 8

Valeurs comparatives des distances réticulaires, d (Å observées), par ordre décroissant d'intensité de l'échantillon commercial (a), des produits de recristallisation dans l'acétate d'éthyle (b), dans l'éthanol (c) sous pression réduite et des variétés polymorphiques^a I, II, III et IV du barbital

| a | b | c | I | II | III | IV |
|------|-------|-------|------|------|------|-------|
| 6,55 | 5,37 | 5,36 | 7,80 | 5,30 | 9,25 | 11,10 |
| 3,25 | 11,21 | 11,21 | 5,38 | 2,86 | 6,09 | 5,57 |
| 6,10 | 5,53 | 2,87 | 5,09 | 5,76 | 5,50 | 3,69 |
| 6,65 | 5,43 | 5,78 | 3,35 | 3,65 | 5,32 | 5,29 |
| 6,41 | 6,60 | 3,63 | 3,09 | 3,63 | 5,06 | 3,61 |
| 4,07 | 2,87 | 3,69 | 4,69 | 3,02 | 6,23 | 2,86 |
| 3,04 | 2,65 | 6,74 | 4,48 | 2,95 | 3,24 | 2,76 |
| 5,34 | 5,00 | 3,55 | 3,16 | 2,65 | 8,48 | 2,65 |

^a Ces valeurs ont été données antérieurement [27].

diffraction X. Nous indiquons comparativement les valeurs données [27] pour les formes, I, II, III, IV du barbital (Tableau 8).

En ce qui concerne les produits de recristallisation de l'allobarbital, la plupart d'entre eux correspondent à la forme commerciale. Avec le dioxane à la température ambiante (Fig. 11), une transformation exothermique est observée à 120°C suivie de la fusion ($T_f = 173^\circ\text{C}$). Nous avons ainsi mis en évidence une nouvelle forme de l'allobarbital dont l'existence est confirmée par diffraction X (Tableau 9).

L'étude par diffraction X a confirmé l'existence de trois formes différentes des formes I, II, III et IV dans le cas du barbital et d'une forme nouvelle pour l'allobarbital.

TABLEAU 9

Valeurs des distances réticulaires (en Å observées) par ordre décroissant d'intensité du produit commercial (a) et du produit de recristallisation dans le dioxane (b) de l'allobarbital

| | | | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|
| a | 3,24 | 6,46 | 3,63 | 2,95 | 4,01 | 4,84 | 3,02 | 5,06 |
| b | 6,54 | 6,10 | 4,03 | 3,67 | 3,26 | 6,36 | 5,50 | 5,30 |

CONCLUSION

L'examen thermoanalytique a permis de déterminer les températures et cinétique de sublimation. Nous avons identifié par analyse calorimétrique différentielle et diffraction X la forme cristalline du barbital commercial qui diffère des formes I, II, III et IV.

Au cours des cycles de chauffage-refroidissement du barbital nous avons mis en évidence les transformations polymorphiques par ACD, thermomicroscopie et mesure de la transparence.

En ce qui concerne l'allobarbital, les courbes ACD ne nous permettent pas de déceler le polymorphisme de cette substance; par contre par thermomicroscopie et mesure de la transparence, après refroidissement rapide de l'échantillon fondu nous avons décelé un début de fusion dès 150°C.

Connaissant le comportement thermique de ces substances, nous avons déterminé leur taux de pureté, enthalpie et entropie de fusion en tenant compte du phénomène de sublimation.

Par recristallisation des deux principes actifs nous avons mis en évidence des formes polymorphes nouvelles en particulier pour l'allobarbital.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les Docteurs E. Pugnère et I. Puech pour leur collaboration.

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 J. Masse, A. Chauvet, G. de Maury et A. Terol, *Thermochim. Acta*, sous presse.
- 5 A. Chauvet, Thèse d'Etats Sciences Pharmaceutiques, Montpellier, 1983.
- 6 M. Kuhnert-Brandstaetter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, London, 1971.
- 7 I. Puech, Thèse d'Exercice en Pharmacie, Montpellier, 1983.
- 8 E. Pugnère, Thèse d'Exercice en Pharmacie, Montpellier, 1984.
- 9 R. Fischer et A. Kofler, *Arch. Pharmaz.*, 270 (1932) 207.
- 10 M. Kuhnert-Brandstaetter et M. Aepkers, *Mikrochim. Acta*, (1962) 1055.
- 11 T.Y. Huang, *Acta. Pharm. Int.*, 2 (1951) 95.
- 12 B. Cleverley et P.P. Williams, *Tetrahedron*, 7 (1959) 277.
- 13 R.J. Mesley et R.M. Clements, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20 (1968) 341.
- 14 H. Nogami, T. Nagai, E. Fukuoka et T. Yotsuyanagi, *Chem. Pharm. Bull.*, 17 (1969) 23.
- 15 M. Kuhnert-Brandstaetter et F. Bachleitner-Hofmann, *Arch. Pharm.*, 304 (1971) 580.
- 16 K. Nikolics, S. Gal et J. Sztatisz, in I. Buzás (Ed.), *Thermal Analysis*, Vol. 2, Proc. 4th ICTA, Budapest, 1974, Akademiai Kiado, Budapest, 1975, p. 467.
- 17 R. Kaliszan et J. Halkiewicz, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 27 (1975) 579.

- 18 M.P. Summers, R.P. Enever et J.E. Carless, *J. Pharm. Pharmacol.*, 28 (1976) 89.
- 19 K. Hollenbach, K. Pintye-Hodi et G. Kedvessy, *Pharmazie*, 34 (1979) 164.
- 20 K. Hollenbach, J. Mezosi, K. Pintye-Hodi et G. Kedvessy, *Pharmazie*, 34 (1979) 240.
- 21 K. Hollenbach, K. Pintye-Hodi et G. Kedvessy, *Pharmazie*, 35 (1980) 32.
- 22 K. Matzko-Hollenbach, K. Pintye et G. Kedvessy, *Pharmazie*, 37 (1982) 562.
- 23 A. Burger et R. Ramberger, *Mikrochim. Acta*, (1979) 273.
- 24 J. Caillet et P. Claverie, *Acta. Crystallogr., Sect. B*, 11 (1980) 2642.
- 25 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 541.
- 26 J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 36 (1976) 169.
- 27 Joint Committee on Powder Diffraction Standards, 1661 Park Lane, Swarthmore, PA 19081, 1973.