

ETUDE THERMOANALYTIQUE DU CHLORHYDRATE DE CLOFEXAMIDE ET DE SON INTERACTION AVEC LA PHENYLBUTAZONE

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

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

(Reçu le 11 juillet 1985)

ABSTRACT

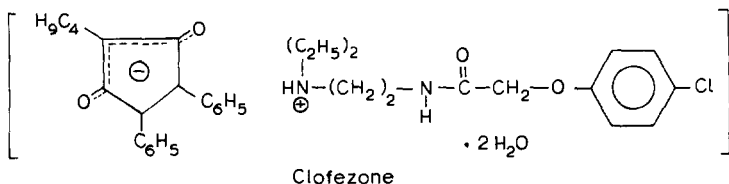
After studying three polymorphs for clofexamide hydrochloride we have established the phase diagram of the binary system clofexamide hydrochloride(I)–phenylbutazone(I) by different methods: differential scanning calorimetry, differential thermal analysis, transparency method and thermomicroscopy. Molar composition mixtures containing < 0.3 moles of phenylbutazone present three endotherms, those with 0.3–0.7 moles present two and those with > 0.7 mole present four endotherms. Solid solutions are shown. The eutectic composition is 0.5 moles of phenylbutazone ($T_f = 97^\circ\text{C}$). The last endotherm ($T_f = 90^\circ\text{C}$) is a eutectoid resulting from a phenylbutazone polymorphic modification.

RESUME

Après avoir décelé l'existence de trois formes polymorphes pour le chlorhydrate de clofexamide nous avons établi le diagramme de phase du système chlorhydrate de clofexamide(I)–phénylbutazone(I) par différentes méthodes: analyse calorimétrique différentielle, analyse thermique différentielle, mesure de la transparence et thermomicroscopie. Les mélanges exprimés en composition molaire de phénylbutazone présentent au-dessous de 0,3 mole trois endothermes, entre 0,3 et 0,7 mole deux et quatre endothermes au-dessus de 0,7 mole; la présence de solutions solides a été décelée. La composition eutectique se situe à 0,5 mole de phénylbutazone ($T_f = 97^\circ\text{C}$). L'endotherme de température la plus basse ($T_f = 90^\circ\text{C}$) correspond à un eutectoïde résultant d'une modification polymorphique de la phénylbutazone.

INTRODUCTION

Dans le cadre des recherches que nous poursuivons sur les associations de substances chimiques à caractère médicamenteux [1–5], l'étude thermoanalytique du mélange binaire chlorhydrate de clofexamide (A_1)–phénylbutazone (B_1), constituants de la clofezone (C) (*n*-butyl-4-diphényl-1,2-oxo-3-pyrazolidine-enolate-5 de *N*-(diéthylamino-2-éthyl)(chloro-4-phénoxy)acétamide)



nous a permis de mettre en évidence deux solutions solides dont une formée à partir d'une modification polymorphique de la phénylbutazone (B₁).

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareillage

La spectrométrie infrarouge a été effectuée à l'aide de l'appareil Perkin-Elmer modèle 457, en utilisant le nujol comme agent de dispersion.

Les diagrammes de diffraction X ont été réalisés sur un goniomètre CGR avec monochromateur, avec le cuivre comme anticathode ($K_{\alpha} = 1,5505 \text{ \AA}$).

Pour l'analyse calorimétrique différentielle (ACD), l'appareil utilisé est l'analyseur DuPont de Nemours 990, couplé avec les modules pour analyse calorimétrique différentielle et thermogravimétrique. Toutes les manipulations ont été effectuées sous courant d'azote.

L'analyse thermique différentielle (ATD) a été réalisée avec l'appareillage Mettler comprenant la platine chauffante FP 52 à chauffage et refroidissement programmés par l'appareil de commande FP 5.

La modification de la transparence d'un échantillon résultant du changement de phase lors de la fusion ou de la recristallisation a été enregistrée à l'aide de l'appareil Mettler à détermination automatique de fusion: il est composé du four FP 51 et du programmeur FP5.

L'examen thermomicroscopique a été effectué à l'aide du microscope Leitz S.M. Pol. couplé à la platine chauffante FP 52 commandée par le programmeur FP5.

Réactifs

Les échantillons de chlorhydrate de clofexamide (lot RL 1452), de phénylbutazone (lot RLOOR12) et de clofezone (lot RL 7553) nous ont été aimablement fournis par le Laboratoire Anphar-Rolland.

Chlorhydrate de clofexamide (A₁): C₁₄H₂₁O₂N₂Cl · HCl; N-(diéthylamino-2-éthyl)(chloro-4-phénoxyacétamide); PM = 321,1

Il se présente sous forme d'une poudre blanche soluble dans les solvants polaires. L'étude thermoanalytique de ce composé constitue la première partie de ce travail.

TABLEAU 1

Tableau récapitulatif des températures de fusion, de transformations cristallines de la phénylbutazone décrites antérieurement et évaluées par différentes méthodes: (a) thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle et analyse thermique différentielle; (b) thermomicroscopie du produit initial et du fondu; (c) analyse calorimétrique différentielle après recristallisation; (d) analyse thermique différentielle après dessiccation, à partir d'une solution contenant 5% de chlorure de méthyle (les températures de fusion T_f et de transition T_{tr} sont exprimées en °C)

	Méthode		Ref.
I: $T_f = 104-111$	II: $T_f = 96-97$ II \rightarrow I: $T_{tr} = 87$ $\Delta H_{tr} = -0,5 \text{ kJ mol}^{-1}$	III: $T_f = 94-95$ III \rightarrow II: $T_{tr} = 77$ $\Delta H_{tr} = 2,0 \text{ kJ mol}^{-1}$	14
I: $T_f = 106$	II: $T_f = 104$	III: $T_f = 96$	a 6
I: $T_f = 104-106$		II: $T_f = 95-96$	b 7
I: $T_f = 103$	II: $T_f = 93, 103$	III: $T_f = 93$ III \rightarrow I: $T_{tr} = 98$ $\Delta H = 8,77 \text{ kJ mol}^{-1}$	c 8
IV: $T_f = 105$		III: $T_f = 93$	c 9
I: $T_f = 107,5$	II: $T_f = 106$	II: $T_f = 90$	I: $T_f = 80$
I: $T_f = 106$	II: $T_f = 96$	IV: $T_f = 93,4$	c 10
I: $T_f = 103$		III: $T_f = 86$	III: $T_f = 86$
		d	12

Phénylbutazone (B₁): C₁₉H₂₀N₂O₂; butyl-4-diphényl-1,2-pyrazolidinedione-3,5; PM = 308,4

Le comportement thermique de ce composé a fait l'objet de travaux dans notre laboratoire [6]; par ailleurs, son polymorphisme a été signalé par différents auteurs [7-12]. Les résultats comparatifs figurent dans le Tableau 1.

L'échantillon de phénylbutazone utilisé dans cette étude a été recristallisé dans un mélange isopropanol-eau: sa température de fusion de 104°C montre qu'il s'agit de la forme I.

Echantillons

Les échantillons utilisés pour l'établissement du diagramme de phase ont été obtenus par mélange physique de petites quantités de substance dans un mortier d'agate. Leur composition est exprimée en fraction molaire. Afin de réaliser l'étalement maximum et la séparation optimale des différents pics de fusion, l'analyse calorimétrique différentielle a été réalisée sur des prises d'essais de 1-3 mg soumises à une vitesse de chauffage de 5°C min⁻¹, la base de temps retenu étant de 0,5 min pouce⁻¹.

L'analyse thermique différentielle a été effectuée sur des prises d'essais de 7 à 10 mg en capsules serties chauffées à 2°C min⁻¹; cette vitesse de chauffage a aussi été utilisée pour l'étude de la transparence.

RESULTATS

Etude thermoanalytique du chlorhydrate de clofexamide (A₁)

Etant donné l'importance du polymorphisme sur l'établissement des diagrammes de phases, nous avons étudié préalablement le comportement thermique du chlorhydrate de clofexamide (A₁).

TABLEAU 2

Températures et enthalpies de fusion des différentes formes cristallines du chlorhydrate de clofexamide (A₁)

Solvants	Température de fusion (°C)		Formes	Enthalpies de fusion (kJ mol ⁻¹)
	ATD	ACD		
Chloroforme	116,8	117,0	I	31,5
Acétone } Méthanol }	114,4	114,3	II	28,3
Ethanol	112,8	113,1	III	33,7

TABLEAU 3

Valeurs des angles de diffraction et des distances réticulaires du chlorhydrate de clofexamide (I)

Degré	d_{obs} (Å)	Degré	d_{obs} (Å)
7,10	6,232	11,55	3,847
7,35	6,021	11,80	3,767
7,45	5,941	12	3,705
7,68	5,756	12,25	3,630
7,95	5,569	12,55	3,545
8,45	5,242	13,05	3,411
9,05	4,897	13,35	3,336
9,75	4,548	13,55	3,288
9,95	4,458	14,05	3,173
10	4,436	14,35	3,108
10,10	4,392	14,55	3,066
10,48	4,239	14,99	2,978
10,75	4,130	15,05	2,966
11,25	3,948		

Au cours des cycles de chauffage et de refroidissement, aucune modification par rapport à l'échantillon commercial n'apparaît.

Après recristallisation de cet échantillon dans les solvants chloroforme, acétone, méthanol et éthanol, l'analyse thermique différentielle et l'analyse calorimétrique différentielle, réalisées sur des prises d'essais de 7 à 10 mg en capsules serties et chauffées à $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$, mettent en évidence des températures de fusion différentes (cf. Tableau 2) suivant les solvants utilisés.

L'examen thermogravimétrique des diverses modifications montre dans tous les cas une décomposition en un seul stade dans le domaine de température compris entre 150 et 365°C . En conséquence, le chlorhydrate de clofexamide (A_1) ne forme pas de solvate avec les solvants utilisés.

La réalisation du spectre de diffraction des rayons X pour les formes II et III permet de retrouver l'ensemble des raies caractéristiques de la forme I du chlorhydrate de clofexamide dont les valeurs sont rassemblées dans le Tableau 3.

Par contre, l'étude comparative par spectroscopie infrarouge des modifications II et III (cf. Tableau 4) fait apparaître de très légères variations de fréquence par rapport à la forme I, au niveau:

(1) de la bande d'absorption à 3215 cm^{-1} correspondant à la vibration de la liaison N-H,

(2) des deux bandes larges, peu marquées, à 2505 et 2215 cm^{-1} qui correspondent aux bandes du groupement ammonium quaternaire,

(3) de la bande forte de la vibration amide à 1640 cm^{-1} ,

(4) de la bande à 1220 cm^{-1} du groupement phénoxy.

En règle générale, les diminutions de fréquence constatées sont imputables

TABLEAU 4

Valeurs des nombres d'onde caractéristique en spectroscopie infrarouge de trois formes cristallines du chlorhydrate de clofexamide

Formes	T_f (°C)	ν_{N-H}	ν_{N^+-H}	ν_{NH} C=O	$\nu_{\phi-O-CH_2}$
I	116,8	3215	2505; 2415	1645	1230
II	114,4	3220	2510; 2420	1650	1220
III	113,1	3210	2505; 2420	1640	1215

à la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires assurant une plus grande cohésion de l'édifice cristallin. En effet, si les liaisons hydrogène prédominent dans la structure cristalline, le mouvement d'oscillation du réseau est essentiellement gouverné par leur force. Ces liaisons hydrogène vont alors diminuer la fréquence des vibrations, surtout celles des vibrations de valence ν_{O-H} , ν_{N-H} et ν_{NH_2} . Comme ces vibrations donnent les premières bandes d'absorption en infrarouge, Burger et Ramberger [13] attribuent à la forme qui présente la première bande d'absorption aux fréquences les plus élevées la plus grande entropie, c'est à dire la plus grande organisation cristalline et donc la plus grande stabilité.

Paradoxalement, cette diminution de fréquence concerne ici la forme basse III considérée comme la moins stable. Cette anomalie peut toutefois s'expliquer par la présence d'un groupement amide, qui, inclus dans une molécule, infirme systématiquement la règle précédente, comme le montrent toutes les exceptions signalées par Burger et Ramburger [14].

Les températures et les enthalpies de fusion de chaque forme, données sur

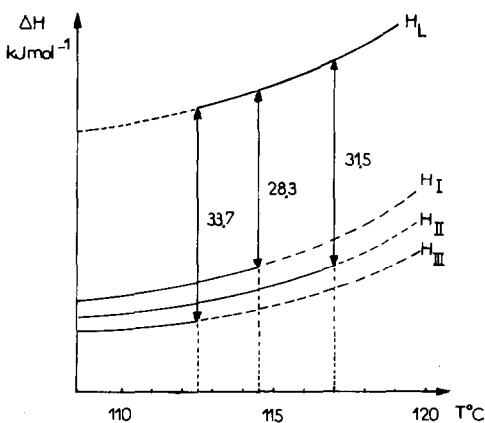


Fig. 1. Diagramme des enthalpies de fusion des formes cristallines I, II et III du chlorhydrate de clofexamide. H_I , H_{II} , H_{III} symbolisent les isobares enthalpiques de chacune des formes et H_L celui de l'état liquide.

TABLEAU 5

Résultats de l'étude du système chlorhydrate de clofexamide phénylbutazone par analyse calorimétrique différentielle, analyse enthalpique différentielle et mesure de la transparence

Chlorhydrate de clofexamide fraction molaire	Analyse calorimétrique différentielle, T_f (°C)	Analyse thermique différentielle, T_f (°C)	Transparence, T_f (°C)	Phénylbutazone fraction molaire
1,00	117,0		117,0	0
0,95		91	116,5	0,05
0,90	92,5	92	110,5	0,10
0,85		93,5	112,5	0,15
0,80	93,5	93,5	110,0	0,20
0,75		97	107,5	0,25
0,70	97,5	97,0	105,5	0,30
0,60	97,5	97,5	104,0	0,40
0,50	97,0	96,0	100,0	0,50
0,40	97,5	97,0	99,0	0,60
0,30	97,0	96,5	100,0	0,70
0,20	98,0	90	101,5	0,80
0,10	94,5	90	103,0	0,90
0,05		90	102,0	0,95
0	105,0	97,0	104,8	1,00
		94,0-97,5	101,5	
		95,0-100	99	
		96,0	95,5	
		97,0	95,5	
		97,5	96,0	
		97,0	96,0	
		97,5	96,0	
		98,0	96,0	
		99,0	96,0	
		99,5	96,0	
		100,0	96,0	
		100,5	96,0	
		101,0	96,0	
		101,5	96,0	
		102,0	96,0	
		102,5	96,0	
		103,0	96,0	
		103,5	96,0	
		104,0	96,0	
		104,5	96,0	
		105,0	96,0	
		105,5	96,0	
		106,0	96,0	
		106,5	96,0	
		107,0	96,0	
		107,5	96,0	
		108,0	96,0	
		108,5	96,0	
		109,0	96,0	
		109,5	96,0	
		110,0	96,0	
		110,5	96,0	
		111,0	96,0	
		111,5	96,0	
		112,0	96,0	
		112,5	96,0	
		113,0	96,0	
		113,5	96,0	
		114,0	96,0	
		114,5	96,0	
		115,0	96,0	
		115,5	96,0	
		116,0	96,0	
		116,5	96,0	
		117,0	96,0	

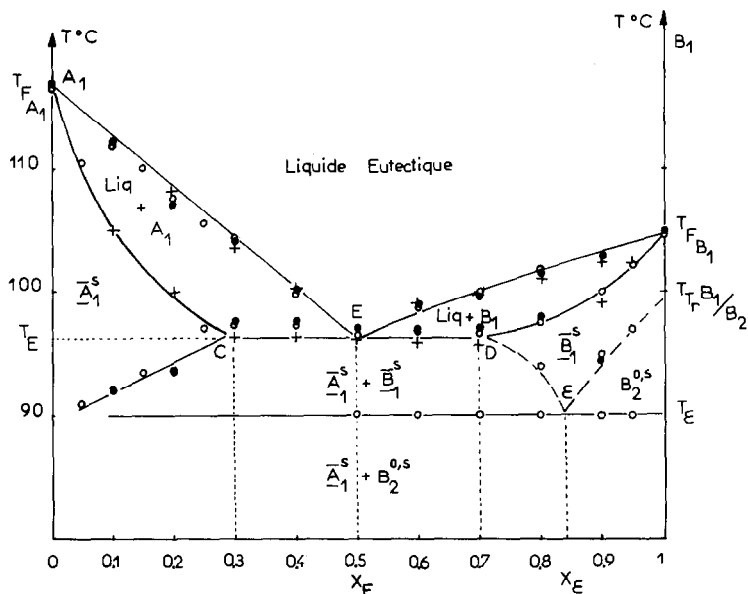


Fig. 2. Diagramme de phase chlorhydrate de clofexamide (A_1) et phénylbutazone (B_1), par: analyse calorimétrique différentielle (●); analyse thermique différentielle (○); et mesure de la transparence (+).

la Fig. 1, permettent les constatations suivantes

$$T_{f_I} > T_{f_{II}} \text{ et } \Delta H_I > \Delta H_{II}$$

$$T_{f_I} > T_{f_{III}} \text{ et } \Delta H_I < \Delta H_{III}$$

$$T_{f_{II}} > T_{f_{III}} \text{ et } \Delta H_I < \Delta H_{III}$$

La règle des chaleurs de fusion [13] précise que deux formes sont énantiotropes si la forme de température de fusion la plus élevée présente la plus faible chaleur de fusion; dans le cas contraire, elles sont monotropes. Son application aux trois modifications du chlorhydrate de clofexamide laisse présumer que:

- (1) les formes III et I sont énantiotropes;
- (2) les formes III et II sont monotropes ainsi que les formes II et I.

Etude du système chlorhydrate de clofexamide (A_1)–phénylbutazone (B_1)

Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 5. Ils permettent d'établir le diagramme de phase du système binaire A_1 – B_1 et révèlent la présence de solutions solides terminales \bar{A}_1^s et \bar{B}_1^s (cf. Fig. 2).

En outre, ils font apparaître un palier eutectoïde ($T_e = 90,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$) et un solidus ($T_{tr}\epsilon$) dans la solution solide limitante \bar{B}_1^s correspondant à la formation d'une modification B_2 de la phénylbutazone B_1 .

DISCUSSION

Les coordonnées remarquables sont les suivantes.

Température de fusion des composés

Phénylbutazone B₁: $T_f = 104,8 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Chlorhydrate de clofexamide A₁: $T_f = 116,8 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

*Invariants stables**Eutectique*

La position de l'eutectique a été précisée en opposant entre lame et lamelle les mélanges 0,4–0,45 et 0,50 au chlorhydrate de clofexamide B₁. Il ressort de cette étude que seul le mélange 0,5 ne présente pas de couloir lors de la montée en température.

(1) solution solide \overline{A}_1^s + solution solide $\overline{B}_1^s \rightleftharpoons$ liquide eutectique

X_E : 0,5 en fraction molaire de phénylbutazone B₁

T_E : $97,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$

(2) solutions solides (cf. Fig. 2)

X_C : 0,3 en fraction molaire de phénylbutazone B₁

X_D : 0,7 en fraction molaire de phénylbutazone B₁

Eutectoïde

(1) solution solide \overline{A}_1^s + solution solide B₂^{0,s} \rightleftharpoons solution solide \overline{B}_1^s

X_ϵ : 0,85 en fraction molaire de phénylbutazone B₁

T_ϵ : $90,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$

(2) transition B₂ \rightleftharpoons B₁

T_{tr} : $100,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Solidus (T, ϵ)

Il est décrit par la relation [15]

$$\ln a_s(B_1) = \frac{\Delta H_{tr}(B_1/B_2)}{R} \frac{1}{T_{tr}} \frac{1}{T}$$

ou ΔH_{tr} , l'enthalpie de la transition B₁ \rightleftharpoons B₂, est supposée constante dans le domaine de la température $T_\epsilon - T_{tr}$.

L'activité a_s du composé B₁ dans la solution solide \overline{B}_1^s peut être remplacée par la fraction molaire x_{B_1} . Ainsi pour $T_\epsilon = 363$ K nous avons $x_\epsilon = 0,85$ et l'application de la relation précédente permet le calcul approché de l'enthalpie de transition avec

$$\Delta H_{tr} = \frac{\ln x_{B_1} R T_\epsilon T_{tr}}{T_\epsilon - T_{tr}} = 18,5 \text{ kJ}$$

Parmi toutes les formes répertoriées à ce jour, seules les formes I et III mises en évidence par Matsunaga [10] pourraient correspondre aux formes B_1 et B_2 : en effet la température de la transition

$III(F: 93,0) \rightarrow I(F: 103,0)$

est de $98,0^\circ\text{C}$ très proche de la transition

$B_2 \rightarrow B_1(F: 104,8^\circ\text{C})$

que nous avons évaluée à 100°C .

Par contre il n'y a aucune correspondance entre les chaleurs des transitions précédemment décrites qui sont respectivement de $8,77$ et $-18,5 \text{ kJ mol}^{-1}$.

CONCLUSION

Trois formes polymorphes du chlorhydrate de clofexamide (A_1) ont été isolées par recristallisation dans divers solvants et identifiées par analyse thermique. La forme utilisée pour l'établissement du diagramme de phase est la forme I stable thermiquement.

Par ailleurs, le chlorhydrate de clofexamide (A_1) et la phénylbutazone (B_1) donnent deux solutions solides terminales de substitution désignées par \overline{A}_1^s et \overline{B}_1^s . Cette dernière est le siège d'une transition $B_1 \rightarrow B_2$ qui apparaît pour des fractions molaires supérieures à 85% en phénylbutazone (B_1), transition qui ne correspond à aucune décrite à ce jour.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *Ann. Pharm. Fr.*, 34 (1976) 407.
- 2 J. Masse et A. Chauvet, *J. Therm. Anal.*, 14 (1978) 299.
- 3 J. Masse, R. Malaviolle et A. Chauvet, *J. Therm. Anal.*, 16 (1979) 123.
- 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 et J. Masse, *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 38 (1978) 31.
- 7 M. Kuhnert-Brandstatter, *Thermomicroscopie in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, London, 1971.
- 8 J. Matsunaga, N. Nambu et T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, 24 (1976) 1169.
- 9 H.G. Ibrahim, F. Pisano et A. Bruno, *J. Pharm. Sci.*, 66 (1977) 669.
- 10 B.W. Muller, *Pharm. Acta. Helv.*, 53 (1978) 333.
- 11 K.J. Stella, *J. Pharm. Sci.*, 54 (1965) 1068.
- 12 Y. Matsuda, *J. Pharm. Pharmacol.*, 32 (1980) 579.
- 13 A. Burger et R. Ramberger, *Mikrochim. Acta (Wien)*, 2 (1979) 259.
- 14 A. Burger et R. Ramberger, *Mikrochim. Acta (Wien)*, 2 (1979) 273.
- 15 M. Malinovski et I. Kostenska, *Chem. Zvesti*, 36 (1982) 589.