

# Etude physico-chimique comparée des formes I et II du sulfabenzamide

J. Rambaud \*, L. Maury \*, C. Lefebvre \*\* et R. Roques \*\*\*

\* "Jeune Equipe", U.E.R. Sciences Pharmaceutiques, Montpellier; \*\* Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Lille, Lille; et \*\*\* Laboratoire Structure et Vie, Université Paul Sabatier, Toulouse (France)

(Reçu le 19 juillet 1982)

(Accepté le 20 novembre 1982)

---

## Introduction

Dans le cadre d'un travail général sur les relations polymorphisme–biodisponibilité du médicament (Rambaud, 1982), nous avons entrepris une étude portant, d'une part, sur la cinétique de dissolution des formes I et II du sulfabenzamide, d'autre part sur l'interprétation du polymorphisme de ce sulfamide à partir de données structurales. Pour l'identification et la caractérisation des deux formes étudiées nous avons ajouté aux méthodes d'études traditionnelles — analyse enthalpique différentielle, spectrométrie d'absorption infrarouge et diffraction des rayons X — deux techniques nouvelles: la diffusion RAMAN et les méthodes directes de détermination de structure.

## Matériel et Méthodes

### *Obtention des polymorphes*

Les formes I et II ont été obtenues par recristallisation dans différents solvants: eau, acétone, alcool méthylique, propylique, butylique, amylique et iso-amylique. La forme I apparaît généralement par refroidissement des solutions saturées à chaud de ces solvants, la forme II recristallise à partir de solutions saturées à 20°C.

### *Cinétiques de dissolution*

Les essais ont été réalisés sur 200 mg de principe actif. Nous avons employé la méthode à "flux continu" de Merle et coll. (1977) en milieu gastrique USP sans enzyme, à 37°C avec un débit de 50 ml/min. La tendance de la poudre à former des agrégats nous a obligés à opérer une désagrégation préalable au talc (Leblanc et coll.,

1981). Des prélèvements sont effectués à 5, 10, 15, 30, 45 et 60 min. Les dosages ont été réalisés par spectrophotométrie U.V. à 237 nm après dilution adéquate dans du milieu gastrique.

#### *Absorption passive simulée sur membrane artificielle*

L'étude a été menée sur l'appareil de Dibbern, le "Résomat II", sur membrane polyamide imprégnée de phospholipides (Robert et coll., 1980). La phase digestive de départ est de 50 ml de milieu gastrique U.S.P., sans enzyme, de pH 1, 2. Une électrode est introduite dans ce milieu et le pH est ajusté et maintenu automatiquement grâce à deux burettes automatiques couplées, délivrant soit une solution acide soit une solution basique. Le cycle de pH/temps réalisé est le suivant:

pH	1.2	60 min
pH	5	30 min
	6	30 min
	6.5	30 min
	7	30 min
	7.5	30 min

La dose de principe actif introduite dans la phase digestive a été de 50 mg. La phase plasmatique est constituée par 200 ml de tampon phosphate isotonique de pH 7, 4. L'apparition du principe actif dans la phase plasmatique est observée par enregistrement spectrophotométrique dans l'ultra violet en continu de la densité optique en fonction du temps à 257 nm.

#### *Analyse thermique*

Deux méthodes complémentaires ont été utilisées.

(1) L'analyse thermogravimétrique a été effectuée avec une balance Setaram Ugine Eyraud B60 en double version ATD-ATG équipée d'un programmeur de température RT 64. La prise d'essai est de 50 mg la substance de référence est l'alumine.

(2) L'analyseur enthalpique différentiel Perkin Elmer DSC 1B nous a permis de différencier les changements d'état physique en fonction de la température et de mesurer l'énergie calorifique qui accompagne ces changements d'états. Les prises d'essai varient de 1 à 5 mg, la montée de température étant de 16°C par minute.

#### *Méthodes spectrales*

*Spectrométrie d'absorption infrarouge.* Les spectres infrarouges ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre Perkin Elmer 457. Nous avons vérifié que le broyage et la mise sous forme de pastilles KBr n'entraînaient aucune modification des spectres.

*Diffraction des rayons X.* Les diagrammes ont été obtenus sur un diffractomètre CGR avec tube de cuivre et monochromateur graphite monté sur un générateur Sigma 80.

*Spectroscopie de diffusion Raman.* Les spectres Raman ont été enregistrés sur un spectromètre de haute résolution Jobin et Yvon "Ramanor HG 2S"; la technique utilisée est la diffusion à 90° en incidence normale, l'excitatrice étant la radiation

5145 Å d'un laser Spectra Physics à argon ionisé. La puissance du laser est maintenue à une faible valeur, 100 mW, pour éviter tout risque de dégradation des composés.

**Détermination des structures.** Les intensités ont été mesurées sur un diffractomètre automatique SYNTEX P2<sub>1</sub> avec la radiation K $\alpha$  du molybdène ( $\lambda = 0.71069$  Å) pour la forme I et sur un diffractomètre Nonius CAD 4 avec la radiation K $\alpha$  du cuivre ( $\lambda = 1.54178$  Å) pour la forme II.

Les structures ont été déterminées par méthodes directes avec les programmes Multan 78 ou Multan 80 (Main et coll., 1980), puis, affinées avec les programmes X-ray 72 (Stewart et coll., 1972) ou Shelx 76 (Sheldrick, 1976).

## Résultats et Discussion

### *Cinétiques de dissolution*

Les résultats, exprimés en pourcentage de dissolution, sont donnés sur la Fig. 1; ils correspondent à la moyenne de 3 essais. Ces courbes mettent en évidence une cinétique de dissolution plus lente pour la forme II par rapport à la forme I.

### *Profils d'absorption passive simulée*

A partir des données du Tableau 1, les résultats de l'absorption passive simulée sur membrane artificielle sont reportés sur la Fig. 2. Ces résultats représentent la moyenne de 3 essais.

Il semble qu'il soit possible de dire que les deux formes I et II ont les mêmes caractères d'absorbabilité (pentes des droites très semblables pour chaque palier de pH). L'absorbabilité est la plus forte au niveau de l'estomac, mais reste effective et semble donc pouvoir se produire pour toutes les valeurs du pH du tractus digestif.

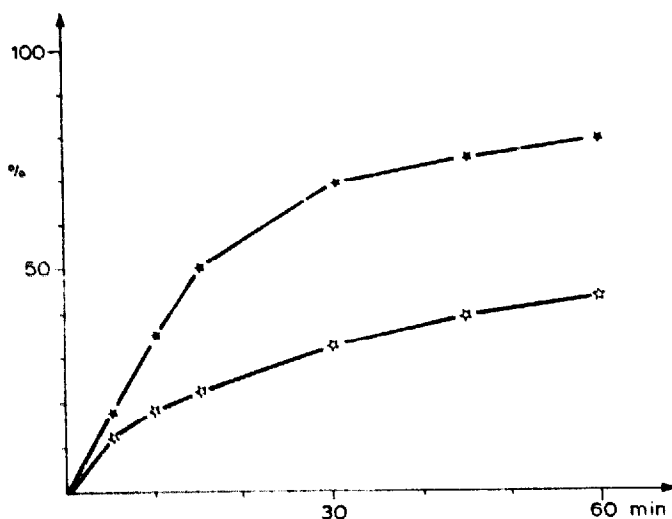


Fig. 1. Cinétiques de dissolution en milieu gastrique. ★, forme I; ☆, forme II.

TABLEAU I

QUANTITE DE PRINCIPE ACTIF AYANT TRAVERSE LA MEMBRANE EN FONCTION DU pH ET DU TEMPS

	Quantité diffusant à chaque pH		Quantité cumulée ayant diffusé	
	Forme I	Forme II	Forme I	Forme II
Gastrique <sub>1h</sub>	1.441	1.228	1.441	1.228
pH 5 <sub>30 min</sub>	0.404	0.386	1.845	1.614
pH 6 <sub>30 min</sub>	0.191	0.157	2.036	1.781
pH 6.5 <sub>30 min</sub>	0.162	0.150	2.198	1.931
pH 7 <sub>30 min</sub>	0.132	0.128	2.320	2.059
pH 7.5 <sub>30 min</sub>	0.125	0.128	2.445	2.187

La légère différence de vitesse d'absorption pourrait, en fait, être due à la différence de vitesse de dissolution.

Il faut cependant préciser que ce test ne rend compte que des phénomènes passifs de coefficients de partage, indépendamment des phénomènes liés à la vie tels que les liaisons aux molécules présentes dans les milieux biologiques (transport actif, liaison aux protéines, fixation sur les récepteurs).

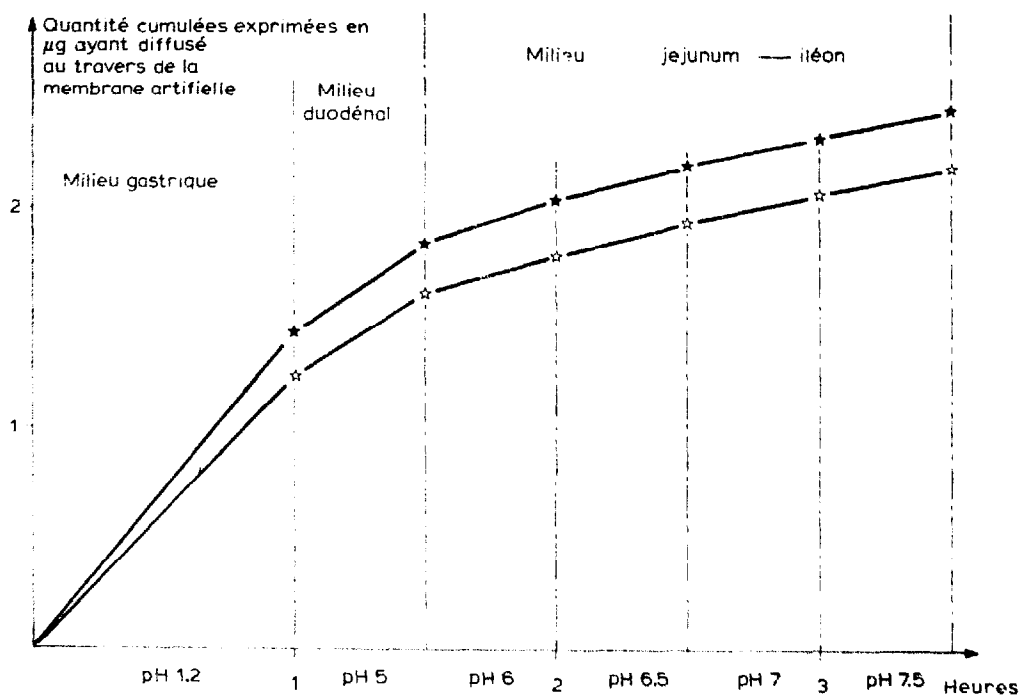


Fig. 2. Absorption passive simulée sur membrane artificielle lipidique. ★, forme I; ☆, forme II.

### Analyse thermique

L'analyse thermogravimétrique (Fig. 3a) nous a permis de vérifier l'absence de perte de poids au cours des différents accidents thermiques décelés par l'analyse enthalpique différentielle. De plus, nous constatons la stabilité de ces formes jusqu'à la température de fusion de la forme haute. Les courbes d'analyse enthalpique différentielle (Fig. 3b et c) nous ont donné deux types de réponses: la courbe b est le reflet du comportement thermique de la forme haute (forme I) avec un seul accident endothermique à 182°C caractéristique de la fusion de cette forme. L'enthalpie de fusion calculée est de 7,8 kcal/mol; la courbe c présente un premier accident endothermique à 172°C, suivi par un pic exothermique à 175°C. Ces deux pics correspondent respectivement à la fusion de la forme basse (forme II) puis à la recristallisation en forme haute (forme I). Après ces deux accidents nous observons la fusion de la forme I à 182°C.

### Diffraction de rayons X

Les diagrammes de diffraction de rayons X (Fig. 4) font apparaître des différences notables entre les deux formes principalement entre 9 et 12°  $\theta$ .

### Détermination de structure

L'application des méthodes de détermination de structure et d'affinement nous a permis d'obtenir les résultats rassemblés dans le Tableau 2.

L'étude comparative, à partir du Tableau 3, des structures des deux formes

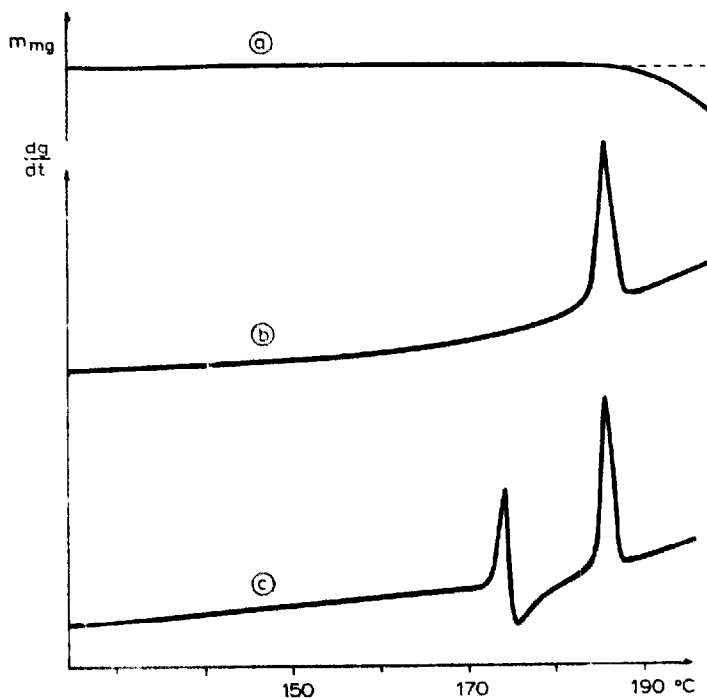


Fig. 3. Diagrammes d'analyse thermique. (a) Thermogramme des formes I et II. (b) Diagramme d'analyse enthalpique différentielle: forme I. (c) Diagramme d'analyse enthalpique différentielle: forme II.

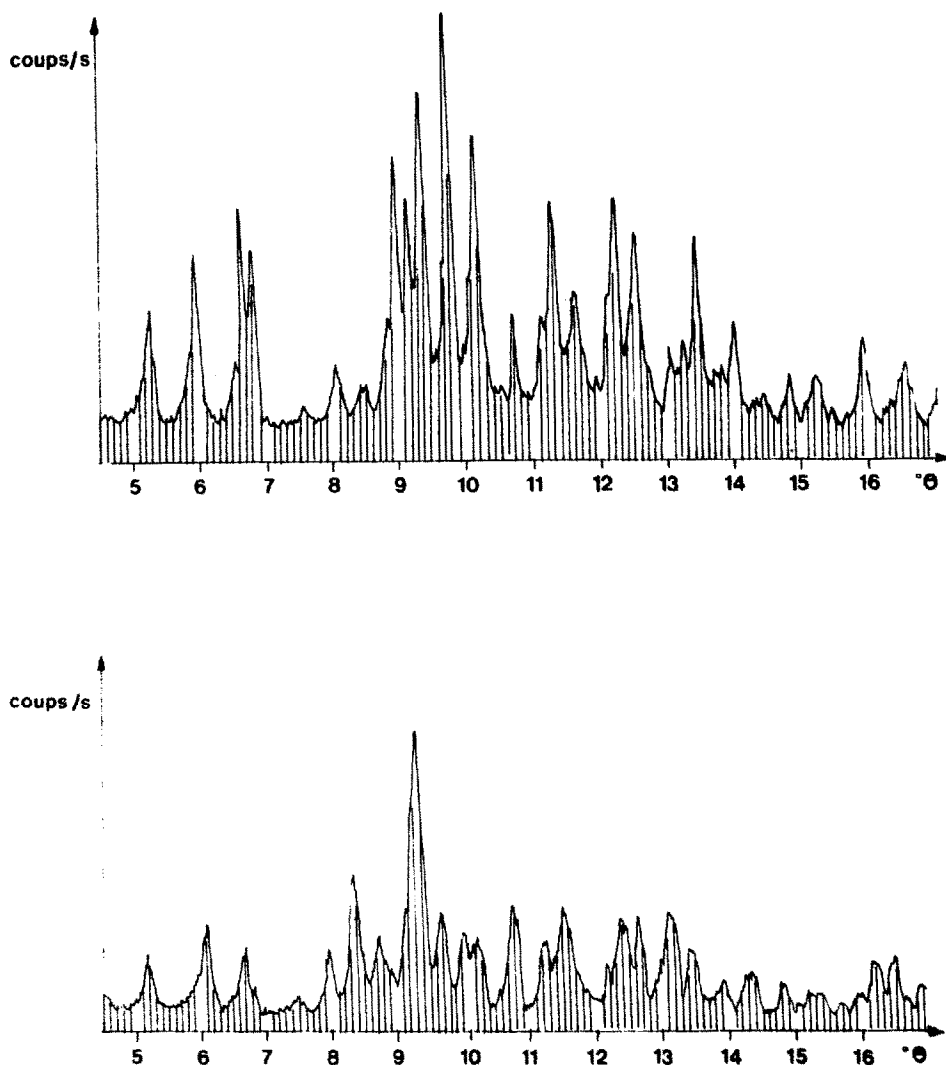


Fig. 4. Diagrammes de diffraction des rayons X.

polymorphes appelle les constatations suivantes.

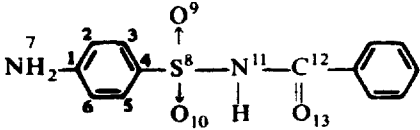
(1) Nous remarquons un effet quinonique très net dans la forme I avec des liaisons  $C_2-C_3$  et  $C_5-C_6$  inférieures aux autres liaisons  $C-C$  du cycle benzénique; à ces deux liaisons s'ajoute une liaison  $C_1-N_7$  de 1.367 Å légèrement plus courte que celle rencontrée pour d'autres sulfamides (Alleaume, 1967; Kruger et coll., 1972).

Cet effet quinonique apparaît très peu dans la forme II.

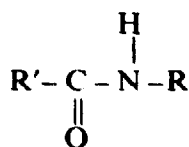
(2) La différence est beaucoup plus marquée entre les deux formes au niveau de la liaison  $N_{11}-C_{12}$ ; en effet, la valeur de cette distance passe de 1.391 Å pour la forme I à 1.378 et 1.365 Å pour les deux molécules de l'unité asymétrique de la forme II.

Ceci nous a amenés à penser que dans le cas de la forme I nous pourrions avoir la

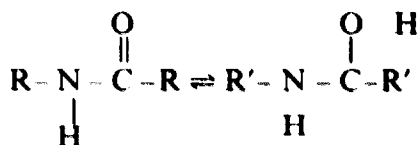
TABLEAU 2  
DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

formule	$C_{13}H_{12}N_2O_3S$	
poids moléculaire	276.31	
système cristallin	I monoclinique	II monoclinique
groupe d'espace	$P2_1/a$	$C2/c$
a	10.351(5) Å	19.843(7) Å
b	15.930(9) Å	8.097(9) Å
c	8.138(3) Å	32.645(9) Å
$\alpha$	90°	90°
$\beta$	104.13(4)°	101.3(7)°
$\gamma$	90°	90°
V	1301 Å <sup>3</sup>	5148 Å <sup>3</sup>
$\rho$ mes	1.40 g/cm <sup>3</sup>	1.40 g/cm <sup>3</sup>
$\rho$ cal	1.41 g/cm <sup>3</sup>	1.42 g/cm <sup>3</sup>
Z	4	16
F(000)	576	2304
nombre de réflexions mesurées	1961	2738
nombre de réflexions observées	1363	1794
R après affinement iso.	0.10	0.09
R final	0.045	0.038

formule:



Par contre dans le cas de la forme II il existerait un équilibre tautomère entre une forme amide et une forme semi-énolique:



Cet équilibre peut contribuer à une stabilité de la forme II, à température ambiante, supérieure à la forme I.

(3) La structure plus compacte de la forme II entraîne un empilement moléculaire

TABLEAU 3

DISTANCES INTER-ATOMIQUES (EN Å) ET ANGLES DE VALENCE (EN DEGRES)

		Molécule A	Molécule B
C(2)–C(1)	1.411 (6)	1.402 (9)	1.405 (8)
C(6)–C(1)	1.387 (8)	1.386 (8)	1.395 (9)
N(7)–C(1)	1.367 (7)	1.374 (8)	1.398 (7)
C(3)–C(2)	1.361 (6)	1.386 (9)	1.376 (9)
C(4)–C(3)	1.391 (7)	1.383 (8)	1.371 (9)
C(5)–C(4)	1.398 (6)	1.391 (8)	1.406 (9)
S(8)–C(4)	1.732 (4)	1.738 (6)	1.735 (6)
C(6)–C(5)	1.366 (6)	1.380 (9)	1.385 (9)
O(9)–S(8)	1.424 (3)	1.439 (4)	1.417 (5)
O(10)–S(8)	1.426 (4)	1.417 (4)	1.421 (5)
N(11)–S(8)	1.662 (3)	1.656 (5)	1.686 (5)
C(12)–N(11)	1.391 (5)	1.378 (8)	1.365 (8)
O(13)–C(12)	1.222 (5)	1.221 (7)	1.220 (8)
C(14)–C(12)	1.467 (5)	1.488 (8)	1.486 (9)
C(15)–C(14)	1.383 (6)	1.394 (9)	1.359 (9)
C(19)–C(14)	1.383 (5)	1.391 (9)	1.378 (9)
C(16)–C(15)	1.373 (6)	1.38 (1)	1.40 (1)
C(17)–C(16)	1.374 (6)	1.39 (1)	1.39 (1)
C(18)–C(17)	1.371 (7)	1.37 (1)	1.41 (1)
C(19)–C(18)	1.389 (6)	1.38 (1)	1.37 (1)
C(6)–C(1)–C(2)	118.8 (4)	119.4 (6)	118.6 (5)
N(7)–C(1)–C(2)	120.3 (5)	119.1 (5)	120.4 (5)
N(7)–C(1)–C(6)	120.8 (4)	121.6 (6)	121.0 (5)
C(3)–C(2)–C(1)	120.6 (5)	120.1 (6)	120.9 (6)
C(4)–C(3)–C(2)	120.2 (4)	119.9 (6)	120.1 (6)
C(5)–C(4)–C(3)	119.6 (4)	120.1 (5)	120.3 (6)
S(8)–C(4)–C(3)	119.6 (3)	120.5 (4)	120.2 (5)
S(8)–C(4)–C(5)	120.8 (4)	119.3 (4)	119.4 (5)
C(6)–C(5)–C(4)	120.2 (4)	120.1 (6)	119.5 (6)
C(5)–C(6)–C(1)	120.6 (4)	120.4 (6)	120.5 (6)
O(9)–S(8)–C(4)	109.2 (2)	108.5 (3)	108.6 (3)
O(10)–S(8)–C(4)	108.9 (2)	109.0 (3)	110.0 (3)
O(10)–S(8)–O(9)	120.2 (2)	119.6 (3)	120.7 (3)
N(11)–S(8)–C(4)	107.9 (2)	107.9 (3)	106.7 (3)
N(11)–S(8)–O(9)	102.8 (2)	107.6 (3)	107.5 (3)
N(11)–S(8)–O(10)	107.1 (2)	103.7 (3)	102.3 (3)
C(12)–N(11)–S(8)	123.5 (3)	123.7 (4)	123.0 (4)
O(13)–C(12)–N(11)	120.2 (3)	121.5 (5)	121.2 (6)
C(14)–C(12)–N(11)	116.2 (3)	115.7 (5)	117.0 (5)
C(14)–C(12)–O(13)	123.5 (4)	122.8 (5)	121.7 (6)
C(15)–C(14)–C(12)	118.3 (3)	121.1 (5)	122.8 (6)
C(19)–C(14)–C(12)	122.6 (4)	118.3 (5)	117.2 (6)
C(19)–C(14)–C(15)	119.0 (3)	120.6 (6)	119.9 (6)
C(16)–C(15)–C(14)	120.2 (4)	119.7 (6)	121.1 (7)
C(17)–C(16)–C(15)	120.7 (4)	119.9 (7)	118.7 (8)
C(18)–C(17)–C(16)	119.9 (4)	119.9 (7)	120.1 (8)
C(19)–C(18)–C(17)	119.7 (4)	121.2 (7)	118.5 (8)
C(18)–C(19)–C(14)	120.4 (4)	118.7 (6)	121.7 (7)



dans la maille différent de celui de la forme I (Figs. 5 et 6) et les liaisons hydrogène assurant la cohésion de l'édifice cristallin apparaissent en plus grand nombre pour la forme la plus compacte (Tableau 4).

### *Spectrométrie infrarouge*

Le polymorphisme du sulfabenzamide a été précédemment étudié par Shiv Shiang Yang et coll. (1972). Ces auteurs ont mis en évidence 4 formes mais ne donnent que deux spectres infrarouges qu'ils attribuent à deux formes hautes différentes et à même point de fusion. Ils émettent l'hypothèse que leur forme III, par compression, évolue vers l'une des deux formes hautes qu'ils appellent forme I; le spectre infrarouge de cette forme est identique au spectre de la forme II que nous avons mise en évidence.

Leur deuxième spectre, attribué à la deuxième forme haute correspond à la forme haute que nous avons identifiée.

La Fig. 7 représente les spectres IR des deux formes étudiées dans le domaine  $4000-250\text{ cm}^{-1}$ .

La comparaison des spectres révèle de très nombreuses différences qui permettent de caractériser l'existence des deux polymorphes. En outre, le spectre de la forme II présente un nombre de bandes d'absorption plus élevé que celui de la forme I: ceci semble être en faveur de l'existence du polymorphe II sous la forme de l'équilibre pseudo-énolique signalé précédemment. Il faut en effet noter (Barbara et coll., 1981) qu'un changement chimique modifie de façon importante le domaine des vibrations internes, domaine étudié en infrarouge. Les propositions d'attribution des bandes, situées dans les domaines spectraux qui présentent les plus importantes différences,

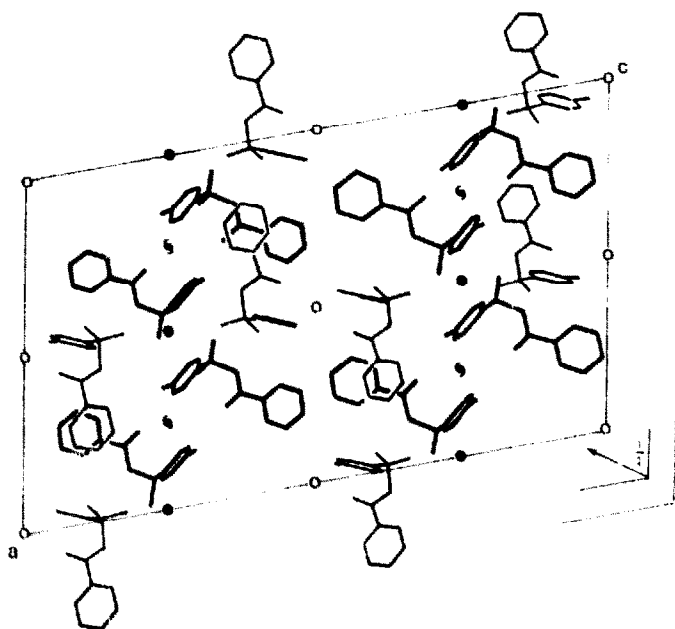


Fig. 5. Empilement moléculaire dans la maille du sulfabenzamide forme II suivant le plan (ac).

semblent en faveur de l'existence du polymorphe II sous forme de l'équilibre soupçonné grâce à la détermination de la structure.

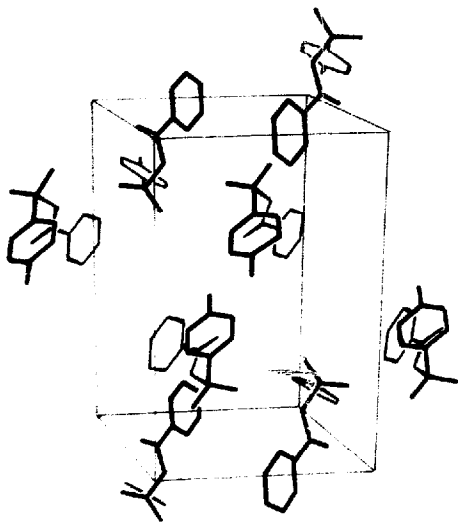


Fig. 6. Empilement moléculaire dans la maille du sulfabenzamide forme I.

TABLEAU 4

CONTACTS INTERMOLECULAIRES DU SULFABENZAMIDE

Forme I				
Liaisons hydrogène			Contacts de Van der Waals inférieurs à 3.45 Å	
Code de symétrie				
I	x,	y, z	C6 -C6	3.39 Å
II	x,	y, 1 + z	C15-O9	3.32
III	2 - x,	- y, z	C5 -O9	3.47
IV	0.5 + x,	0.5 - y, z	O9 -O10	3.48
			C16-C12	3.45
			C15-C14	3.43
O <sub>13</sub> <sub>II</sub> ---N <sub>7</sub>	I	3.032 Å		
N <sub>7</sub> <sub>III</sub> ---O <sub>13</sub>	I	3.137		
N <sub>II</sub> <sub>IV</sub> ---O <sub>10</sub>	I	3.070		
Forme II			Liaisons de Van der Waals inférieures à 3.45 Å	
Liaisons hydrogène				
Code de symétrie				
I	x,	y, z	C(15B)---O(9A)	3.28 Å
II	x, 1 + y,	z	O(10A)---O(10B)	3.39
III	1 - x,	y, 0.5 - z	O(9B)---O(10B)	3.36
IV	0.5 - x,	0.5 + y, 0.5 - z	C(4B)---O(10B)	3.46
V	1 - x,	+ y, - z	C(14A)---C(19B)	3.40
VI	x,	- 1 + y, z	C(6A)---O(9A)	3.39
			C(2B)---O(10B)	3.20
			C(2B)---O(9B)	3.23
N(7B) <sub>I</sub> ---O(9B) <sub>II</sub>		3.016 Å	N(7A)---N(7A)	3.20
N(11A) <sub>I</sub> ---N(7B) <sub>III</sub>		2.966	N(7B)---C(15A)	3.47
N(7B) <sub>I</sub> ---O(13B) <sub>IV</sub>		2.973	S(8B)---O(10B)	3.45
N(7A) <sub>I</sub> ---O(13A) <sub>V</sub>		3.085	C(6A)---O(13B)	3.19
N(7A) <sub>I</sub> ---O(9A) <sub>IV</sub>		3.184		

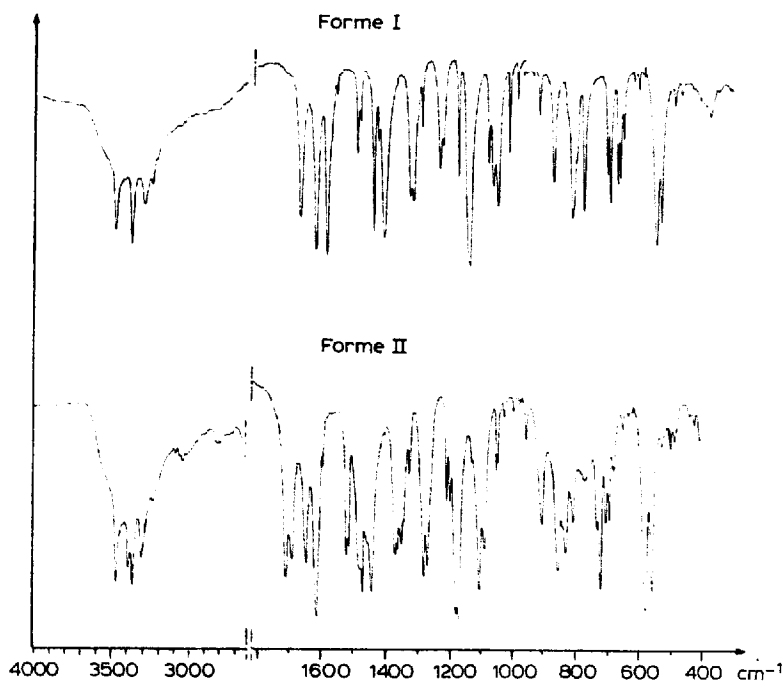


Fig. 7. Spectres infrarouges des formes I et II du sulfabenzamide.

#### *Domaine 3500–2500 cm<sup>-1</sup>*

Le spectre de la forme I présente trois bandes distinctes à 3475, 3370 et 3290 cm<sup>-1</sup>, les deux premières valeurs traduisant les modes  $\nu_{as}NH_2$  et  $\nu_sNH_2$ , la dernière valeur étant attribuée au mode  $\nu N-H$  du groupement amide.

Le spectre de la forme II montre quatre bandes situées à 3470, 3390, 3365 et 3310 cm<sup>-1</sup>. Le dédoublement de la raie 3370 cm<sup>-1</sup> (forme I) en 3390 et 3365 cm<sup>-1</sup> (forme II) traduit l'existence des liaisons hydrogène intermoléculaires différentes entre les deux formes, comme le confirme l'étude par diffraction des rayons X; notons qu'un tel phénomène a déjà été observé sur le pentobarbital (Draguet-Brughmans et coll., 1979) ou le sulfanilamide (Novak et coll., 1966).

La bande 3310 cm<sup>-1</sup> (forme II) traduit le mode  $\nu N-H$  du groupement amide libre, alors que ce mode apparaît à 3290 cm<sup>-1</sup> dans la forme I où ce groupement est lié par un pont hydrogène.

#### *Domaine 1700–1550 cm<sup>-1</sup>*

Quel que soit le polymorphe, deux bandes apparaissent à des fréquences analogues — 1630 et 1590 cm<sup>-1</sup> — et doivent traduire les modes  $\delta NH_2$  et  $\nu C=C$ . Par contre, la bande 1678 cm<sup>-1</sup> (forme I) traduisant le mode  $\nu C=O$  apparaît dédoublée dans la forme II à 1688 et 1668 cm<sup>-1</sup>. L'abaissement de fréquence de 1678 et 1668 cm<sup>-1</sup> peut s'expliquer par l'existence de deux ponts hydrogènes du type  $=C-O \cdots H-N$  dans la forme II, alors qu'un seul pont existe pour la forme I. La bande supplémentaire 1688 cm<sup>-1</sup> est alors attribuée à la vibration  $\nu C=N$  de la molécule sous forme énolique, domaine où cette vibration est attendue.

L'existence du polymorphe II sous forme pseudo-énolique semble confirmée par l'analyse de deux autres domaines où apparaissent des changements spectraux importants.

#### *Domaine 1450–1300 cm<sup>-1</sup>*

Dans la zone 1450–1400 cm<sup>-1</sup>, le spectre de la forme I présente une bande intense et fine à 1450 cm<sup>-1</sup>. Dans ce domaine, la forme II montre une bande large, sur laquelle on retrouve la fréquence 1450 cm<sup>-1</sup>, mais qui présente à 1460 cm<sup>-1</sup> un épaulement très net: la présence de cet épaulement et l'élargissement de la bande pouvant traduire le mode  $\delta\text{OH}$  de la forme énolique. Ce même phénomène se retrouve au niveau de 1350 cm<sup>-1</sup>: les deux raies fines 1330 et 1340 cm<sup>-1</sup> qui doivent traduire les modes  $\nu\text{C-N}$  et  $\nu_{\text{as}}\text{SO}_2$  sont remplacées dans la forme II par une raie large, présentant 3 pics distincts dont l'un pourrait traduire le mode  $\nu\text{C-O}$ .

#### *Domaine 900–750 cm<sup>-1</sup>*

Le spectre du polymorphe I révèle trois bandes fines à 880, 820 et 785 cm<sup>-1</sup> alors que le spectre de la forme II, outre ces trois fréquences, présente deux nouvelles bandes à 805 et 750 cm<sup>-1</sup>, larges, dont l'une peut être attribuée au mode  $\delta\text{OH}$ .

L'ensemble de ces résultats permet donc d'identifier sans ambiguïté les deux formes et semble en faveur de l'existence de la forme II sous forme d'un équilibre tautomère.

### **Spectroscopie Raman**

Le polymorphisme est une transformation physique qui se manifeste par des changements au niveau du réseau cristallin d'où l'intérêt d'une étude par diffusion Raman. Les vibrations du réseau, ou vibrations externes, qui correspondent aux translations et aux librations des molécules à l'intérieur du réseau sont caractéristiques de la structure cristalline et permettent donc d'identifier les différents polymorphes que peut présenter une substance à l'état solide (Barbara et coll., 1981) (Bellows et coll., 1977). Ces vibrations apparaissent à des fréquences très basses, inférieures à 150 cm<sup>-1</sup> et ne sont donc facilement accessibles que par spectrométrie Raman. Cette technique présente l'avantage de permettre simultanément l'étude des vibrations internes et externes, sans aucune modification des conditions opératoires; de plus, l'échantillon ne subit aucun traitement susceptible de le modifier.

Le domaine des vibrations internes révèle, comme dans le cas des spectres infrarouges, des différences entre les deux formes. Cependant les modifications les plus importantes se situent dans le domaine des basses fréquences comme le montrent les spectres représentés sur la Fig. 8.

L'allure de ces spectres, dans le domaine étudié, est très différente et correspond donc à une différence dans la structure cristalline, ce qui permet d'identifier et de caractériser ces deux polymorphes.

La forme I est facilement identifiée par l'existence d'un faible nombre de raies, dont l'une, située à 39 cm<sup>-1</sup>, très intense, est caractéristique de cette forme. La raie

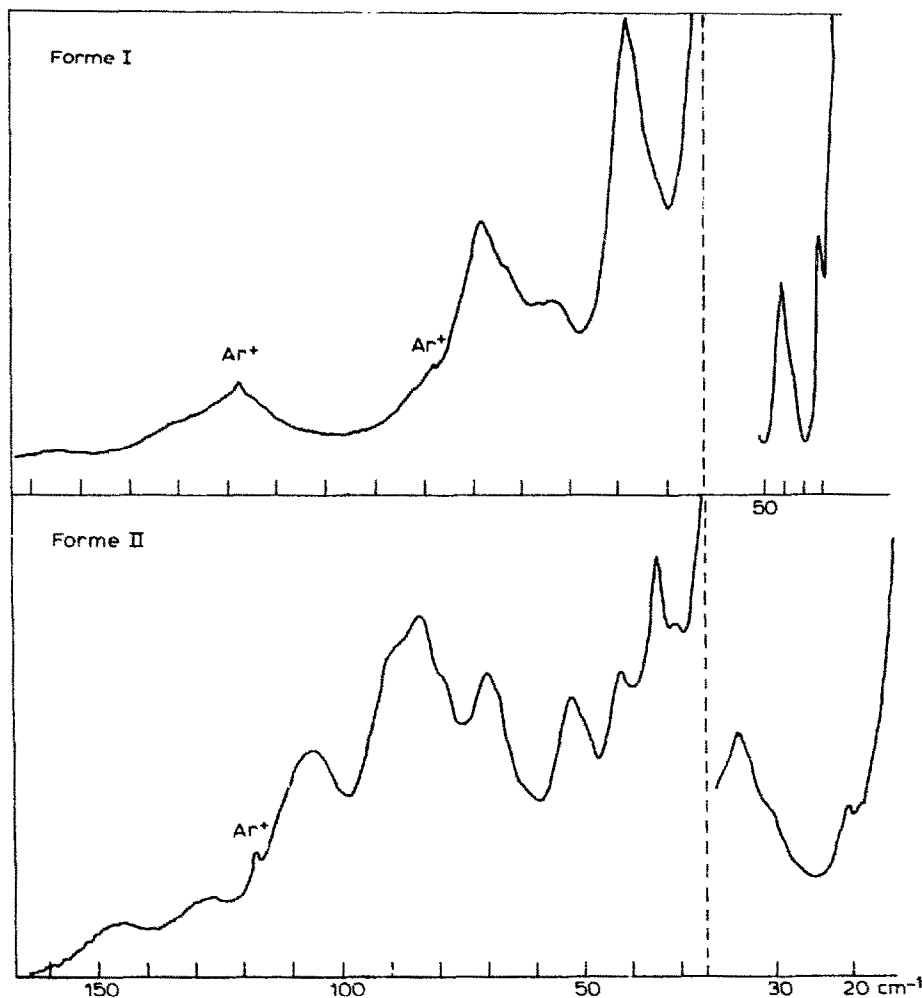


Fig. 8. Spectres Raman des vibrations du réseau des formes I et II du sulfabenzamide.

$68\text{ cm}^{-1}$  doit correspondre à la raie  $70\text{ cm}^{-1}$  de la forme II. Cette dernière se distingue par la présence d'un massif important entre  $80$  et  $120\text{ cm}^{-1}$ , dans lequel trois raies,  $106$ ,  $88$  et  $84\text{ cm}^{-1}$ , sont caractéristiques de cette forme. On peut par ailleurs noter une raie supplémentaire à  $42\text{ cm}^{-1}$ , absente du spectre de la forme I. Remarquons que les raies  $23$ ,  $32$ ,  $53\text{ cm}^{-1}$  se retrouvent dans les deux spectres mais que leur allure est différente.

## Conclusion

L'ensemble de ces résultats convergent vers le fait que les deux formes étudiées dans ce travail sont les formes I et III de Shiu Shiang Yang et coll. (1972). Les essais, effectués au laboratoire, montrent que la pression ne modifie pas la forme II, les spectres Raman restant inchangés dans le domaine des basses fréquences. La forme

II apparaît, d'après la détermination de structure, comme un équilibre tautomère, ceci semble confirmé par l'analyse infrarouge. Enfin, contrairement à la nomenclature généralement retenue, la forme II est plus stable que la forme I jusqu'à sa température de transformation (172°C), ce qui peut expliquer la plus grande solubilité de la forme I.

## Remerciements

Les auteurs adressent leurs remerciements à Monsieur Pauvert Bernard pour son aide technique et Messieurs Declercq J.P. et Germain G. de l'Université de Louvain la Neuve qui ont effectué les mesures d'intensité.

## Bibliographie

- Alleaume. Thèse Bordeaux, 1976.
- Barbara, A., Bolton and Prasad, P.N., Laser Raman investigation of pharmaceutical solids: griseofulvin and its solvates. *J. Pharm. Sci.*, 70 (1981) 789-792.
- Bellows, J.C., Freeman, P.C. and Prasad, P.N., Determination of drug polymorphs by Laser Raman spectroscopy I — Ampicillin and griseofulvin. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 3 (1977) 451-458.
- Draguet-Brughmans, M., Bouché R., Flandre, J.P. and Van den Bulcke, A., Polymorphisme et biodisponibilité du pentobarbital. *Pharm. Acta Helv.*, 54-5 (1979) 140-145.
- Kruger, G.J. and Gafner, G., The crystal structures of polymorphs I and III of sulfathiazole. *Acta Cryst.*, B 28 (1972) 272.
- Leblanc, D., Guyot-Hermann, A.M., Trublin, F., Lefebvre, C. et Robert, H., Un procédé de détermination de la vitesse de dissolution de principes actifs ayant tendance à s'agglomérer. *R. Sci. Techn. Pharm.* 10, (1981) 259-275.
- Main, P., Hull, S.E., Lessinger, L., Germain, G., Declercq, J.P. et Woolfson, N.M., Multan 78. A system of computer programs for the automatic solution of crystal structures from X-ray diffraction data. University of York, England and Louvain-la-Neuve, Belgique, 1978.
- Merle, C., Mangin, C. et Guyot-Hermann, A.M., Essai d'un appareil de dissolution à flux continu. Application à l'étude de l'influence du passage des poudres dans les gélules. *Bull. Soc. de Pharmacie de Lille*, 2-3 (1977) 87-89.
- Novak, A., Lascombe, J. et Josien, M.L., Etude par spectroscopie infrarouge des trois formes cristallines de la sulfanilamide. *Coll. J. Phys. Paris*, 5-6 (1966) 38-48.
- Rambaud, J., Contribution à l'étude de la structure et du polymorphisme des sulfamides, Thèse Montpellier, 1982.
- Rambaud, J., Roques, R., Alberola, S. et Sabon, F., Structure cristalline et moléculaire du sulfabenzamide. *Bull. Soc. Chim. France*, 1 (1980) 51.
- Robert, H., Guyot-Hermann, A.M. et Lefebvre, C., Absorption passive simulée de principes actifs sur membranes artificielles lipidiques. *Lille Médical*, 25 (1980) 311-317.
- Sheldrick, G.M., Schelx-76, Program for crystal structure determination, University of Cambridge.
- Shiu Shiang Yang et Guillory, J.K., Polymorphism in sulfonamides. *J. Pharm. Sci.*, 61 (1972) 27.
- Stewart, J.M., Kruger, G.J., Ammon, H.L., Dickinson, C. and Hall, S.R., The X-ray system-version of June 1972. Technical-Report T.R. 192 of the Computer Science Center, University of Maryland, College Park, MD.