

DÉTERMINATION DE LA PURETÉ DE LA SULFAPYRIDINE PAR ANALYSE THERMOMÉTRIQUE

J. MASSE, R. MALAVIOLLE et A. CHAUVET

*Laboratoire de Chimie Générale et Minérale Faculté de Pharmacie – 34060 Montpellier Cedex,
France*

(Reçu le 2 janvier, 1979)

The thermoanalytical purities of two sulfapyridine samples, drug (I) and standard (II), have been studied with different methods. By transparency measurement the fusion temperatures and intervals indicate a lower percentage of impurity for (II) than for (I). By means of two thermal analyzers the authors have shown the good agreement of the results: $99.790 \pm 0.047\%$ and $99.800 \pm 0.045\%$ (I). Heat-flux differential scanning calorimetry is the only method able to give precisely the degree of purity of (II): $99.956 \pm 0.028\%$, this value being a limit for the power-compensation differential scanning calorimetry (DSC 1B).

Dans le cadre de l'étude thermoanalytique de médicaments organiques [1–3], le taux de pureté de deux échantillons de sulfapyridine a été déterminé par analyse thermométrique.

La mesure de la transparence, l'analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance, l'analyse calorimétrique différentielle ont été mises en œuvre.

Leur principe repose sur l'abaissement de la température de fusion en présence d'impureté, donné par la relation de Van'THoff modifiée:

$$T_c = T_0 - \frac{RT_0^2 x_2}{\Delta H_f} \frac{1}{F} \quad (1)$$

x_2 = fraction molaire d'impureté

$1/F$ = inverse de la fraction fondue

ΔH_f = enthalpie de fusion en cal · mole⁻¹

T_0 et T_c = température de fusion du composé et de la fraction fondue en degrés Kelvin

L'application de cette équation est limitée par la concentration en impureté; selon les auteurs les limites diffèrent: 5% (Davis et Porter [4]), 2% (Joy [5]) et 1% (De Angelis et Papariello [6]).

Il est possible de calculer avec exactitude la pureté d'une substance à 98% par le choix d'une vitesse de chauffage appropriée [7].

D'une façon générale une amélioration des résultats est obtenue en augmentant le nombre des fractions de substance fondue évalué et en recueillant le maximum de données.

Dans le cas de formation de solution solide entre le composé principal et l'impureté, l'étude du binaire apporte des indications permettant de préciser les conditions d'application de la relation (1) d'après Marti [7].

L'impossibilité de déterminer avec précision des taux de pureté supérieurs à 99.95% avec l'analyseur DSC 1B a été signalée antérieurement pour des produits purifiés par fusion de zone [5].

Disposant de deux analyseurs thermiques de conception différente, une étude comparative a été envisagée dans le cas de deux échantillons, de taux de pureté différent, en prenant pour exemple la sulfapyridine.

La connaissance du comportement thermique étant indispensable avant d'aborder l'évaluation du taux de pureté, la forme cristalline des échantillons a été identifiée par analyse calorimétrique différentielle et examen thermomicroscopique; la stabilité thermique de ce composé, au voisinage de la fusion a été vérifiée par thermogravimétrie.

Partie expérimentale

Appareils

Nous avons utilisé:

- l'analyseur thermique différentiel Du Pont de Nemours 990 avec le module pour analyse calorimétrique différentielle et le module pour analyse thermogravimétrique.
- l'analyseur thermique Perkin Elmer DSC 1 B
- l'appareil Mettler à détermination automatique de la 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 Mettler FP 52 et le programmeur FP 5 permettant l'étude thermomicroscopique.

Conditions opératoires

Examen thermomicroscopique

Il s'effectue sur l'échantillon initial et après fusion; l'examen est réalisé en lumière normale et en lumière polarisée entre nicols croisés.

Mesure de la transparence

Le protocole opératoire suivi a été décrit antérieurement (1). Les températures de fusion 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° min⁻¹, le chauffage débutant à des températures inférieures de 5° ($T_o = T_f - 5$) ou 10° ($T_o = T_f - 10$).

Analyse calorimétrique différentielle

Les capsules ordinaires ont été choisies; elles assurent un contact thermique excellent comparativement aux capsules hermétiques.

Les prises d'essai de l'ordre du milligramme sont soumises à l'analyse calorimétrique différentielle à une vitesse de $20^{\circ} \text{ min}^{-1}$ pour l'étude du comportement thermique et de $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$ pour la détermination du taux de pureté dans les conditions opératoires suivantes: sensibilité $0.2 \text{ mcal} \cdot \text{pouce}^{-1}$, base de temps 0.5 ou $0.2 \text{ min} \cdot \text{pouce}^{-1}$ selon le taux de pureté des échantillons. Le choix de la base de temps, pour une même substance, est en relation avec l'étendue du domaine de fusion.

L'indium a été pris pour référence dans le calcul des enthalpies.

Analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance

Le même type de capsules a été choisi mais la presse préconisée par le constructeur n'assurant pas un contact thermique suffisant, une pression manuelle est exercée à l'aide de poinçons: l'un est de diamètre inférieur, l'autre de diamètre égal à celui des capsules.

La nécessité d'améliorer le contact thermique avait été signalé par Pella et Nebuloni [8]. La vitesse de chauffage retenue est de $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$, la sensibilité étant de 2 mcal pleine échelle et la vitesse de déroulement du papier de $9.8 \text{ cm} \cdot \text{degré}^{-1}$.

L'établissement de la courbe d'étalonnage des températures est réalisé de préférence avec des produits organiques afin d'avoir des résistances thermiques du même ordre [9].

Obtention des échantillons

Les échantillons sont triturés au mortier d'agate et conservés pendant 24 heures sous anhydride phosphorique.

L'importance de la géométrie et de la taille des cristaux a été indiquée pour la détermination automatique des températures de fusion [10] et dans le cas de l'analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance [8].

Résultats

La sulfapyridine,* dénommée également *p*-aminobenzène sulfamidopyridine, appartient à la classe des sulfamides. Ce composé présente de nombreuses formes polymorphes [11–13] et des solvates [14]. Certaines formes polymorphes sont observées après recristallisation de la substance fondue.

* Sulfapyridine RP, fournie gracieusement par les Laboratoires Specia et Rhône-Poulenc. Sulfapyridine Standard pour microanalyse Carlo Erba Cod. 485971.

Comportement thermique de la sulfapyridine

Examen thermomicroscopique

Au cours du premier traitement thermique aucun changement de phase solide-solide n'est observé; la fusion se manifeste, par chauffage à 1°min^{-1} , à 191.3° dans le cas de l'échantillon RP et à 192° pour la substance standard.

Après fusion apparaît une solidification vitreuse.

La substance fondue refroidie rapidement à la température du laboratoire recristallise par chauffage à 90° ; les cristaux ainsi formés fondent à 177° , correspondant à la forme III.

La sulfapyridine I fondue et refroidie à la vitesse de 3°min^{-1} recristallise à 160° sous forme de petits prismes dont la température de fusion est de 180° (Forme II). Un refroidissement lent à la vitesse de 1°min^{-1} permet d'observer à 180° la formation de prismes très allongés qui fondent à 191.5° (forme I).

Les deux échantillons de sulfapyridine présentent un comportement identique. Ils correspondent tous deux à la forme I de température de fusion, la plus élevée.

Analyse calorimétrique différentielle

Les courbes d'analyse calorimétrique différentielle de chacun des échantillons ne présentent qu'un seul accident endothermique, la fusion, à 193° — à la vitesse de $20^{\circ}\text{min}^{-1}$.

Aucune transformation solide-solide n'est observée.

Analyse thermogravimétrique

Les thermogrammes de chacun des échantillons réalisés sur 5 à 10 mg de substance indiquent une perte de poids après la température de fusion au voisinage de 210° , à la vitesse de chauffage de $10^{\circ}\text{min}^{-1}$.

En conclusion la stabilité thermique des échantillons commercialisés de sulfapyridine (forme I) permet d'envisager la détermination de la pureté par analyse thermométrique. Par suite de la formation de différentes formes polymorphes au cours de la recristallisation la courbe de fusion obtenue lors du premier traitement thermique est seule prise en considération pour l'étude de la sulfapyridine (I).

Détermination de la pureté

Température et cinétique de fusion par mesure de la transparence

a) Sulfapyridine RP

Les résultats moyens relatifs aux valeurs connues par affichage direct (A) et à partir des courbes de fusion (B) de neuf déterminations sont rapportés dans le tableau 1; l'intervalle de confiance a été calculé avec un seuil de probabilité choisi à 0.05 près.

Tableau 1
Température de fusion en °C de la sulfapyridine RP

Vitesse de chauffage	$T_0 = T_f - 5$		$T_0 = T_f - 10$	
	A	B	A	B
1° min^{-1}	191.12 ± 0.15	190.73 ± 0.19	191.51 ± 0.21	190.86 ± 0.09
2° min^{-1}	191.63 ± 0.19	191.47 ± 0.16	191.51 ± 0.21	191.16 ± 0.06
$10^\circ \text{ min}^{-1}$			194.31 ± 0.08	193.22 ± 0.22

T_0 = température de départ

T_f = température de fusion

A : température affichée automatiquement

B : température déterminée à partir de la courbe de fusion

La température de fusion n'est pas modifiée par la température de départ. Par contre, elle augmente avec la vitesse de chauffage, plus particulièrement à la vitesse de $10^\circ \text{ min}^{-1}$.

La valeur moyenne obtenue pour le domaine de fusion évalué à partir de l'enregistrement des courbes de fusion (Fig. 1) à la vitesse de 1° min^{-1} est consignée dans le tableau 2.

La cinétique de fusion de ce composé permet de le classer dans le groupe I de la classification de Vergnon et Drevon [15]; en conséquence la température de fusion constitue un critère d'identification et de pureté pour la sulfapyridine.

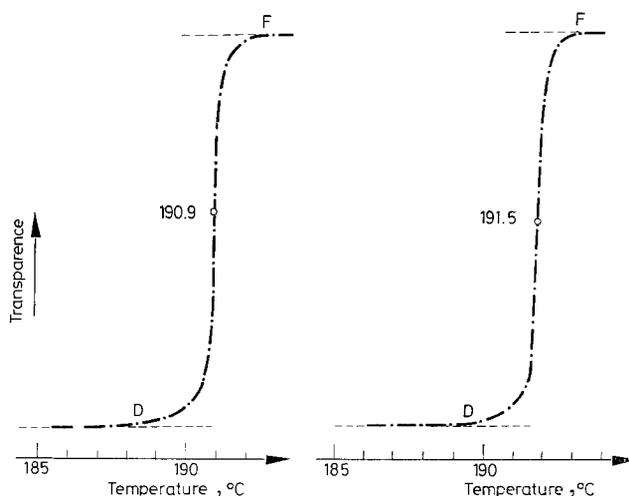


Fig. 1. Etude de la cinétique de fusion de la sulfapyridine par mesure de la transparence en fonction de la température. Conditions opératoires: Vitesse de chauffage 1° min^{-1} ; Température de départ $T_0 = T_f - 5$. Sulfapyridine RP (gauche); Sulfapyridine standard (droite)

Tableau 2

Température et intervalle de fusion à 1° min^{-1} ($T_0 = T_f - 5$)

	Sulfapyridine RP	Sulfapyridine Standard
$A^\circ\text{C}$	191.24 ± 0.21	192.08 ± 0.16
$B^\circ\text{C}$	190.96 ± 0.11	191.46 ± 0.18
$D^\circ\text{C}$	188.16 ± 0.19	189.54 ± 0.27
$F^\circ\text{C}$	191.74 ± 0.11	192.32 ± 0.14
$(F - D)^\circ\text{C}$	3.58 ± 0.16	2.72 ± 0.29

 A : température affichée en $^\circ\text{C}$ B : température déterminée à partir de la courbe de fusion en $^\circ\text{C}$ D : température de début de fusion en $^\circ\text{C}$ F : température de fin de fusion en $^\circ\text{C}$ $F - D$: intervalle de fusion en $^\circ\text{C}$

Résultat moyen et intervalle de confiance déterminés sur cinq manipulations

b) Sulfapyridine standard

En ce qui concerne cet échantillon, seules les conditions opératoires retenues pour l'analyse calorimétrique différentielle (vitesse de chauffage 1° min^{-1} , température de départ inférieure de 5° à celle de la fusion) ont été envisagées (Fig. 1).

Les résultats moyens sont rapportés dans les tableaux 2.

La température de fusion de la substance standard est supérieure à celle de l'échantillon RP, résultat en relation avec le taux de pureté.

L'étendue du domaine de fusion caractéristique d'une substance organique, est influencée par la présence d'impureté. Ainsi sont confirmées l'augmentation de l'intervalle de fusion et la diminution des températures de début et de fin de fusion pour des teneurs croissantes en impureté.

La cinétique de fusion par mesure de la transparence permet de déterminer les conditions opératoires, en particulier le choix de la base de temps en vue d'obtenir la courbe de fusion la plus facilement exploitable.

*Analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance**a) Sulfapyridine RP*

Les courbes de fusion d'un échantillon de sulfapyridine RP et de l'indium de référence réalisées dans les mêmes conditions expérimentales sont représentées sur le graphique (Fig. 2). Les températures de fusion des diverses fractions de substance fondue sont obtenues en traçant, à partir du point considéré de la courbe de fusion, la droite de pente identique à celle de la courbe de fusion de l'indium,

dans les mêmes conditions expérimentales (EG); le point G est la température à laquelle la fraction ADE a fondu (Fig 2).

En joignant les points représentatifs des valeurs de $1/F$ en fonction de la température (tableau 3), une ligne incurvée est obtenue. Pour tenir compte des erreurs

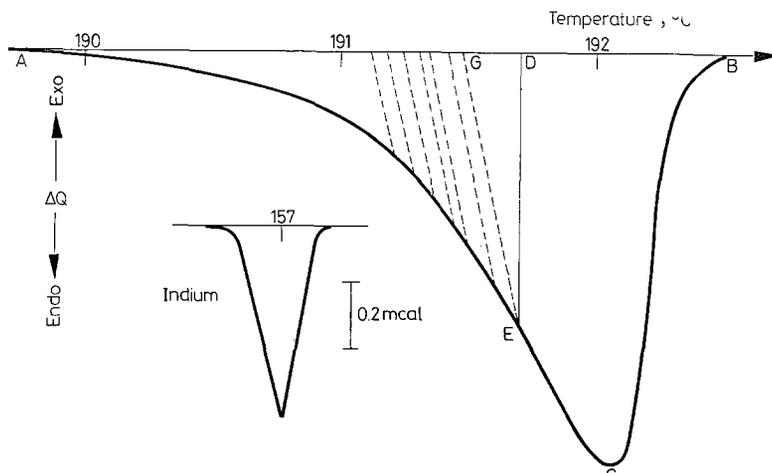


Fig. 2. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance de la sulfapyridine RP. Conditions expérimentales: Prise d'essai 1.70 mg; Vitesse de chauffage $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$, Sensibilité 2mcal pleine échelle

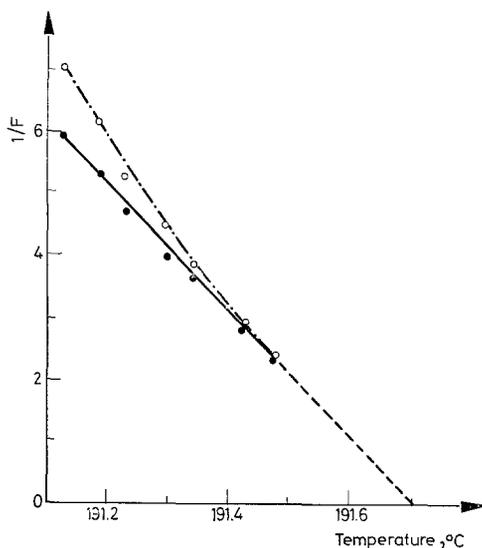


Fig. 3. Courbe de l'inverse de la fraction de substance fondue en fonction de sa température de fusion avant et après linéarisation.

Tableau 3

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

$1/F$	Températures de fusion en °C après correction	$1/F$ après linéarisation
2.45	191.33	2.39
2.96	191.27	2.78
3.91	191.19	3.57
4.50	191.15	3.92
5.26	191.10	4.63
6.15	191.04	5.28
7.05	190.98	5.90

dans l'estimation de la ligne de base, la courbe est corrigée en ajoutant une même quantité au numérateur et au dénominateur de la fraction $1/F$ de façon à linéariser le graphique (Fig 3).

La pente de la droite étant calculée, l'enthalpie de fusion évaluée à partir de la courbe de fusion et la température corrigée (464.7 K) d'après la courbe d'étalonnage, la fraction molaire d'impureté a pour valeur:

$$x_2 = \frac{8150 \times 0.126}{1.98 \times (464.7)^2} = 0.0024.$$

Le taux de pureté est alors: 99.76%.

Les neuf déterminations effectuées sur cet échantillon, dans les mêmes conditions opératoires, conduisent à une valeur moyenne vraie du taux de pureté qui a 95% de chance de se trouver dans les limites

$$\bar{x} = (99.790 \pm 0.047) \%$$

Le seuil de probabilité étant choisi à 0.05 près et le degré de liberté égal à 8, les tables de Student Fischer donnent pour t la valeur 2.306.

b) Sulfapyridine standard

Dans les conditions opératoires précédemment définies il n'est pas possible de tracer un nombre suffisant de fractions de substance fondue correspondant à des valeurs de $1/F$ comprises entre 2 et 10.

En se référant au nombre très limité de fractions de substance fondue susceptibles d'être tracées, le taux de pureté calculé correspond à 99.95%. Cette valeur représente un taux limite pouvant être évalué à l'aide de cet appareillage comme l'ont signalé différents auteurs [5, 17].

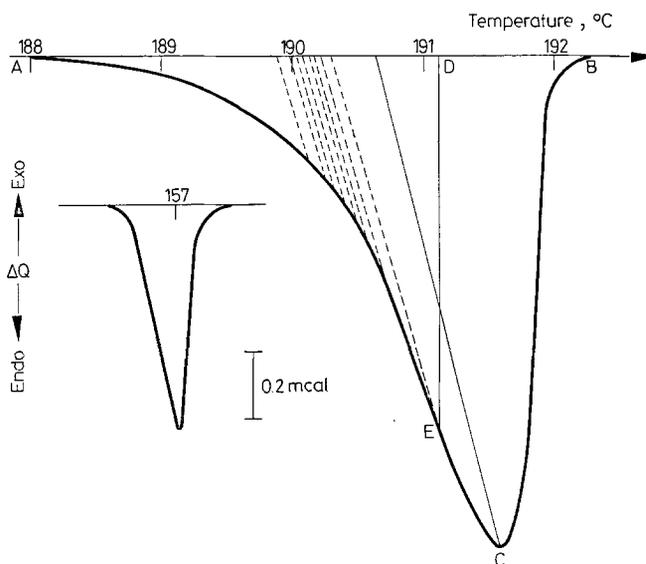


Fig. 4. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle de la sulfapyridine RP Conditions expérimentales: Prise d'essai 3.28 mg, Vitesse de chauffage $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$; Sensibilité $0.2 \text{ mcal pouce}^{-1}$; Base de temps $0.5 \text{ min} \cdot \text{pouce}^{-1}$

Analyse calorimétrique différentielle

a) Sulfapyridine RP

Les résultats rapportés sont relatifs à une prise d'essai de 3.28 mg dont la courbe de fusion et celle de l'indium de référence sont tracées sur la figure 4, le protocole opératoire étant identique.

Les températures de fusion des diverses fractions de fondu prises en considération sont obtenues comme précédemment. Les températures indiquées ont été corrigées en se rapportant aux rectifications imposées par l'utilisation des thermocouples (tableau 4).

Tableau 4

Température de fusion en fonction de $1/F$, inverse de la fraction de substance fondue

$1/F$	Températures de fusion en $^{\circ}\text{C}$ après correction	$1/F$ après linéarisation
3.04	190.65	2.88
3.80	190.60	3.54
4.16	190.55	3.85
4.82	190.51	4.39
5.52	190.45	4.94
6.28	190.40	5.54
7.01	190.35	6.08
8.42	190.30	7.08

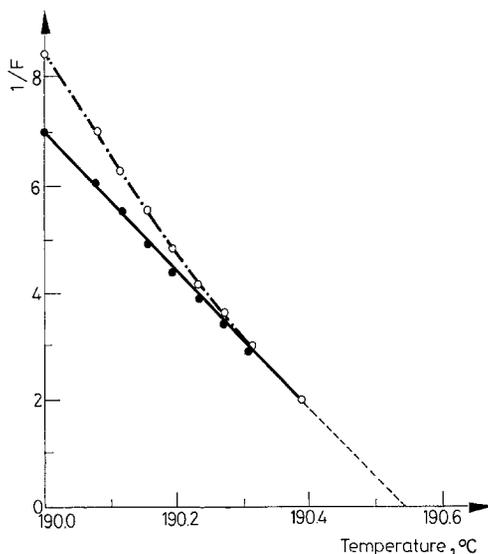


Fig. 5. Courbe de l'inverse de la fraction de substance fondue en fonction de sa température de fusion avant et après linéarisation

Les valeurs de $1/F$ avant et après linéarisation sont données dans le tableau 4 (fig 5).

La pente de la droite étant de 0.087, l'enthalpie de fusion $7674 \text{ cal} \cdot \text{mole}^{-1}$, la température de fusion 190.88° soit 463.88° K la fraction molaire d'impureté a pour valeur:

$$x_2 = \frac{0.087 \times 7674}{1.98 \times (463.88)^2} = 0.001567$$

$$x_2 = 0.16 \%$$

Le taux de pureté en pour cent est: 99.84.

Les déterminations effectuées sur neuf prises d'essai du même échantillon ont donné un taux de pureté compris dans les limites:

$$\bar{x} = (99.800 \pm 0.045) \%$$

Les neuf mesures d'enthalpie de fusion de la sulfapyridine RP évaluées en tenant compte de la linéarisation de la ligne de base conduisent à une valeur moyenne vraie qui a 95% de chance de se trouver dans les limites:

$$\bar{x} = (7791 \pm 178) \text{ cal} \cdot \text{mole}^{-1}$$

Ce résultat est en accord avec celui indiqué par Yang et Guillory [13].

b) Sulfapyridine standard

Les courbes de fusion de la sulfapyridine standard et de l'indium sont représentées (fig 6). Les valeurs de $1/F$ et les températures de fusion correspondantes sont rapportées dans le tableau 5.

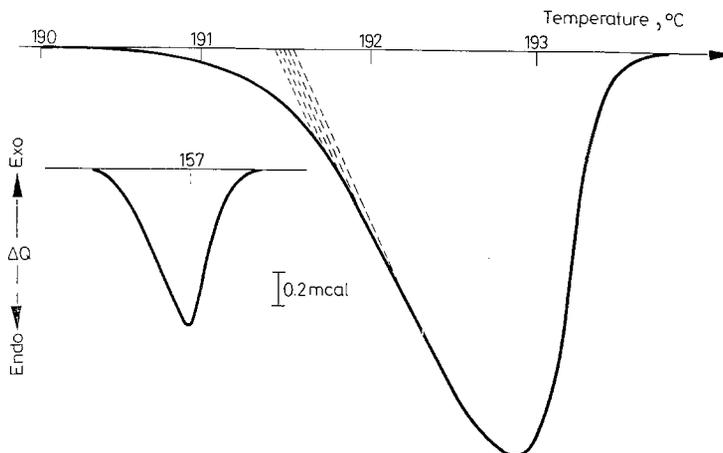


Fig. 6. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle de la sulfapyridine standard. Conditions expérimentales: prise d'essai 2.60 mg. Vitesse de chauffage $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$; Sensibilité $0.2 \text{ mcal pouce}^{-1}$; Base de temps $0.2 \text{ min} \cdot \text{pouce}^{-1}$

Tableau 5

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

$1/F$	Températures de fusion en $^{\circ}\text{C}$ après correction
2.35	196.46
3.57	196.44
4.40	196.43
5.38	196.42
7.63	196.40

Connaissant l'enthalpie de fusion évaluée à partir de la courbe de fusion, $8554 \text{ cal} \cdot \text{mole}^{-1}$, la pente de la droite 0.00985 , la température de fusion 191.5° soit 464.5 K , la fraction molaire d'impureté est évaluée:

$$x_2 = \frac{8554 \times 0.00985}{1.98 \times (464.5)^2} = 0.000197$$

Le taux de pureté en pour cent est de 99.98.

Les déterminations réalisées sur cinq prises d'essai de cet échantillon ont fourni un taux de pureté compris dans les limites:

$$\bar{x} = (99.956 \pm 0.028)\%$$

Ainsi des taux de pureté supérieurs à 99.95% ont été évalués par le choix de la base de temps de $0.2 \text{ min} \cdot \text{pouce}^{-1}$, soit $5 \text{ pouces} \text{ min}^{-1}$ correspondant à 1° ; dans le cas de l'analyseur DSC 1B, la vitesse de déroulement du papier de $9.8 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$ représente une élévation de température de 1° .

Avec l'analyseur thermique 990, l'étalement plus important de la courbe de fusion offre la possibilité de tracer un plus grand nombre de fractions de substance fondue et de déterminer des taux de pureté supérieurs à 99.95%. Ainsi, dans le cas de l'échantillon de sulfapyridine standard la valeur du seuil est reculée au-delà de 99.98%.

Détermination qualitative de la pureté par analyse calorimétrique différentielle

La détermination qualitative de la pureté a été envisagée [16] par examen visuel de la courbe de fusion de substances organiques sans effectuer de pesée.

Il est cependant préférable d'opérer sur des prises d'essai de poids identique; les courbes de fusion des deux échantillons de sulfapyridine, dont la teneur en

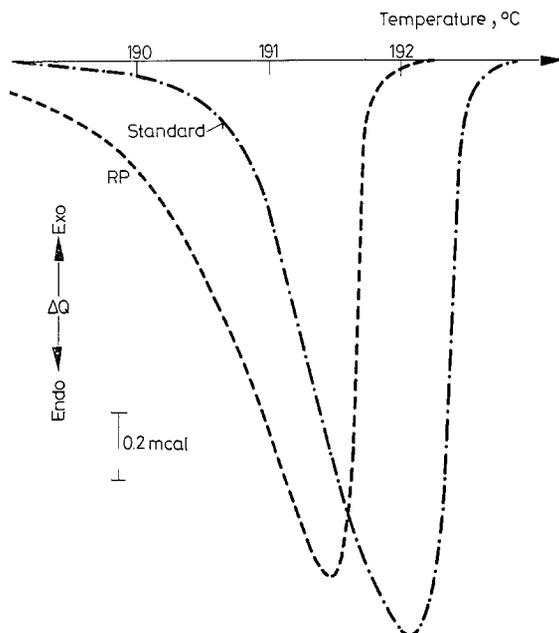


Fig. 7. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle de la sulfapyridine RP et de la sulfapyridine standard. Conditions expérimentales: Prises d'essai: 3.29 mg; Vitesse de chauffage 1° min^{-1} ; Sensibilité $0.2 \text{ mcal} \text{ pouce}^{-1}$; Base de temps $0.5 \text{ min} \cdot \text{pouce}^{-1}$

impureté diffère, permettent de noter l'influence du taux de pureté sur leur tracé (fig 7). Elles ont été réalisées dans les mêmes conditions opératoires.

Il est possible d'estimer le taux de pureté dans des limites d'erreur satisfaisantes en se rapportant à une abaque établie à l'aide de plusieurs échantillons d'une même substance de taux de pureté différents (1); nous avons pris pour exemple l'aminophénazone renfermant de 0.2 à 1% de phénazone, teneur limite en impureté pour les médicaments.

Conclusion

Les résultats expérimentaux comparatifs des deux échantillons de sulfapyridine de taux de pureté différents permettent de conclure à l'intérêt des méthodes utilisées.

La mesure de la transparence met en évidence la différence de comportement lors de la cinétique de fusion (intervalle et température de fusion) et traduit la présence d'impureté à des taux supérieurs dans le cas de la sulfapyridine RP tout en restant conforme aux exigences généralement admises pour les médicaments.

Par cette méthode il est possible de mesurer l'intervalle de fusion qui oriente le choix de la base de temps dans le cas de l'analyseur 990 ou de la vitesse de déroulement du papier pour le DSC 1B.

Les températures de fusion, critères d'identification et de pureté pour ce composé, sont déterminées avec une bonne précision dans des conditions opératoires définies. Les pharmacopées indiquent pour cette substance une température de fusion comprise entre 191 et 193° mesurée à l'aide d'un tube capillaire et d'un bain chauffant à la vitesse de 1°min⁻¹. L'appareil automatique Mettler conduit à des résultats précis.

Les valeurs obtenues pour la détermination du taux de pureté de la sulfapyridine RP par analysis calorimétrique différentielle et par analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance sont très satisfaisantes. Ces deux méthodes conduisent à des résultats moyens et à des intervalles de confiance pratiquement identiques.

Les enthalpies de fusion semblent légèrement plus élevées par analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance. Les valeurs obtenues par analyse calorimétrique différentielle sont en accord avec celles données antérieurement.

En ce qui concerne la sulfapyridine standard de taux de pureté supérieur ou égal à 99.95%, seul l'analyseur Du Pont de Nemours a permis de tracer et d'évaluer des valeurs de l'inverse des fractions de substance fondue donnant accès à une détermination du taux de pureté; ceci est dû à la possibilité de choisir le base de temps en fonction de l'étendue du domaine de fusion qui, pour une même molécule, dépend de son taux de pureté; l'évaluation de taux de pureté au-delà de 99.95% est ainsi rendue possible.

L'intérêt de la détermination qualitative de la pureté par examen visuel des courbes de fusion a été rappelé. Par sa rapidité d'exécution cette méthode convient à des mesures de routine, contrôle de fabrication par exemple.

L'analyse thermométrique permet de déterminer la pureté de substances organiques dont le comportement thermique est connu; cependant son application est limitée aux impuretés conduisant à une fusion eutectique. Toutefois, dans le cas de formation de solution solide l'établissement du diagramme de phase composé principal — impureté permettrait de connaître les modalités d'utilisation de cette méthode.

Bibliographie

1. J. MASSE et A. CHAUVET, *J. Thermal Anal.*, 14 (1978) 299.
2. J. MASSE et A. CHAUVET, *J. Thermal Anal.*, 14 (1978) 313.
3. A. CHAUVET, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Montpellier, 1978.
4. G. J. DAVIS et R. S. PORTER, *J. Thermal Anal.*, 1 (1969) 449.
5. E. F. JOY, J. D. BONN et A. J. BARNARD, *Thermochim. Acta*, 2 (1971) 57.
6. N. J. DE ANGELIS et G. J. PAPARIELLO, *J. Pharm. Sci.*, 57 (1968) 1868.
7. E. E. MARTI, *Thermochim. Acta*, 5 (1972) 173.
8. E. PELLA et M. NEBULONI, *J. Thermal Anal.*, 3 (1971) 229.
9. E. PELLA et M. NEBULONI, *J. Thermal Anal.*, 3 (1971) 343.
10. M. ROCHANDEL Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lyon, 1969.
11. M. KUHNERT—BRANDSTATTER et S. WUNSCH, *Mikrochim. Acta*, (1969) 1297.
12. J. MASSE et F. SABON, *Bull. Soc. Pharm. Ouest*, 16 (1974) 329.
13. S. YANG et J. K. GULLORY, *J. Pharm. Sci.*, 61 (1972) 27.
14. M. W. GOUDA, A. R. EBAN, M. A. MOUSTAFA et S. A. KHALIL, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 3 (1977) 273.
15. P. VERGNON et B. DREVON, *Lyon Pharmaceutique*, 25 (1974) 541.
16. C. PLATO et A. R. GLASGOW, *Anal. Chem.*, 42 (1969) 330.
17. C. PLATO, *Anal. Chem.*, 44 (1972) 1531.

RÉSUMÉ — L'étude thermoanalytique de la pureté de deux échantillons de sulfapyridine, médicament (I) et standard (II), a été réalisée par différentes méthodes. Par mesure de la transparence les valeurs moyennes de la température et du domaine de fusion indiquent une teneur en impureté plus faible pour (II) que pour (I). Disposant de deux analyseurs thermiques de conception différente, les auteurs ont montré l'excellente concordance des résultats: $99.790 \pm 0.047\%$ et $99.800 \pm 0.045\%$ (I). Seule l'analyse calorimétrique différentielle permet d'évaluer avec précision le taux de pureté de (II) $99.956 \pm 0.028\%$, valeur représentant un seuil pour l'analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance (DSC 1B).

ZUSAMMENFASSUNG — Das Studium der thermoanalytischen Reinheit der beiden Sulfapyridinproben "drag(I)" und "standard(II)" wurde durch verschiedene Methoden durchgeführt. Schmelztemperaturen sowie -bereiche zeigen im Falle von Transparenzmessungen einen geringeren Prozentsatz von Verunreinigungen für (II) als für (I). Unter Anwendung zweier Thermoanalyser zeigten die Autoren die gute Übereinstimmung der Ergebnisse: $99.790 \pm 0.047\%$ und $99.800 \pm 0.045\%$ für (I). Ein Wärmeströmungs-Differentialabtastrkalorimeter bietet die einzige Möglichkeit den Reinheitsgrad von (II) genau zu bestimmen: $99.956 \pm 0.028\%$, wobei dieser Wert die Grenze für die Kraft-Kompensations-Differentialkalorimetrie (DSC 1B) darstellt.

Резюме — С помощью различных методов было проведено изучение термоаналитической чистоты двух сульфапиридиновых образцов: лекарственного препарата (I) и стандартного препарата (II). Методом прозрачности измерены температуры плавления, а их интервалы показали, что процентное содержание примеси в II ниже, чем в I. Размещая два термических анализатора, авторы установили хорошее согласие результатов: $99.790 \pm 0.047\%$ и $99.800 \pm 0.045\%$ для I. Только тепловopotочная дифференциальная сканирующая калориметрия позволила точно определить степень чистоты препарата II: $99.956 \pm 0.028\%$ и это значение является пределом для силовой компенсационной дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК 1Б).