

AUFKLÄRUNG THERMODYNAMISCHER BEZIEHUNGEN ZWISCHEN FÜNF POLYMORPHEN MODIFIKATIONEN VON SULFAPYRIDIN MITTELS DSC

A. BURGER, K. SCHULTE und R. RAMBERGER

Institut für Pharmakognosie der Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Österreich

(Eingegangen am 19. Februar, 1980)

DSC and stability investigations of 5 polymorphs of sulfapyridine confirm the "heat-of-transition rule", that endothermic transitions are enantiotropic, while monotropic forms show exothermic transitions. Consequently, the only enantiotropic pair of modifications, V/IV (t.p. 152°), has an enthalpy of transition, $\Delta H_{V \rightarrow IV}$, of about 3 kJ/mole (by difference). The measured heat effects are (in kJ/mole): $\Delta H_{I \rightarrow I} = 36.5$; $\Delta H_{III \rightarrow I} = -2.3$; $\Delta H_{IV \rightarrow I} = -6.5$; $\Delta H_{V \rightarrow I} = -3.2$. The stability of the various solid phases as a function of temperature is represented in an energy/temperature diagram. At ambient temperature, the stability decreases in the order I (m.p. 192°) – III (179°) – V (174°) – IV (176°) – VI (167°).

Thus, it is demonstrated that DSC provides an excellent means for determining the qualitative stability behaviour of polymorphs in the whole range of temperatures.

Auf Grund von Literaturrecherchen kamen Gouda und Mitarb. [1] zu dem Schluß, daß die Anzahl und Charakterisierung der verschiedenen kristallinen Formen von Sulfapyridin unsicher ist und daß die Feststellung, ob es sich dabei um polymorphe Modifikationen oder kristalline Solvate handelt, Schwierigkeiten bereitet. Diese Autoren beschrieben dann als Ergebnis ihrer eigenen Experimente 5 kristalline Formen. Zwei davon, als I und II bezeichnet, wurden als echte Polymorphe befunden. Bei den anderen drei Formen handelte es sich um die Solvate mit Aceton, Chloroform und Dioxan. Ihre Untersuchungsergebnisse nehmen Gouda und Mitarb. schließlich zum Anlaß für die Mutmaßung, daß die meisten der von anderen Autoren [2–7] früher beschriebenen Formen ebenfalls Solvate, also keine "true polymorphs", seien.

Diese Vermutung steht aber im Widerspruch zu den publizierten Elementaranalysen von 4 Modifikationen [3] und zur Art der Herstellung von den Modifikationen, die Kuhnert und Mitarb. [5] thermomikroskopisch aus der Schmelze erzeugt haben. Mit diesem Widerspruch wurden wir anläßlich einer breiter angelegten Arbeit [8, 9] konfrontiert, welche die Prüfung der folgenden Regeln an über hundert polymorphen organischen Verbindungen zum Gegenstand hatte:

1. Wandelt sich eine Modifikation beim Erwärmen in eine andere Modifikation unter einem endothermen Effekt um, liegt Enantiotropie vor. Besteht Monotropie, wird ein exothermer Effekt registriert (Umwandlungswärmeregel).

2. Hat eine höher schmelzende Modifikation die kleinere Schmelzenthalpie als eine tiefer schmelzende, sind die beiden Modifikationen enantiotrop. Ist dieses Verhalten umgekehrt, liegt Monotropie vor (Schmelzwärmeregeln).

3. Diejenige Modifikation ist am absoluten Nullpunkt stabiler, die die größere Dichte aufweist (Dichteregeln).

4. Unterscheiden sich die Modifikationen in ihren Wasserstoffbrücken, so hat diejenige Form die größere Entropie, die im IR bei höheren Frequenzen zu absorbieren beginnt (IR-Regeln).

Eine möglichst lückenlose Kenntnis über das Umwandlungsverhalten (Enantiotropie oder Monotropie) der Sulfapyridin-Modifikationen war für uns vor dem Hintergrund dieser Regeln von besonderem Interesse. Diese Verbindung gilt nämlich als eine der formenreichsten aus der Gruppe der Sulfonamide. Bisher war aber lediglich sicher, daß die am höchsten schmelzende Form (Mod. I) auch die bei Raumtemperatur stabile Modifikation ist und daß Mod. V und IV miteinander enantiotrop sind [5].

Untersuchungen und Ergebnisse*

Im folgenden werden die Modifikationen wie von Kuhnert u. Mitarb. [5, 6, 11] mit römischen Zahlen in der Reihenfolge ihrer Schmelzpunkte bezeichnet. Mit Ausnahme von Mod. II und Mod. VII** war es uns möglich, alle Modifikationen näher zu untersuchen. Daneben fanden wir noch ein Solvat, das bei der Umkristallisation aus Xylol (Isomerengemisch) angefallen war.

Herstellung und Beschreibung der Modifikationen

Mod. I entsteht aus allen Formen beim Erwärmen auf ca. 150–170° oder bei Raumtemperatur durch Umwandlung der anderen Modifikationen, indem z.B. ethanologische oder wässrige Suspensionen entsprechend lange gerührt werden (Magnetrührer). Das uns vorliegende Handelsprodukt bestand aus Mod. I. Durch Umkristallisation erhält man im allgemeinen derbe, würfelförmige Prismen (siehe Fig. 1 in [3]).

Mod. III wurde nach [5] thermomikroskopisch aus der Schmelze kristallisiert oder direkt in der Probenkapsel des DSC, indem die abgeschreckte Schmelze einige Minuten bei ca. 130° getempert wurde.

Mod. IV wird durch langsames, erschütterungsfreies Abkühlen einer heiß gesättigten Lösung von Sulfapyridin in Isopropanol in Form von perlmuttartig glänzenden, kohäsiven Blättchen erhalten. Das Kristallinat von Mod. IV muß sofort

* Auszug aus der Dissertation von K. Schulte [10].

** Mod. VII kann nur im Zweistoffsystem mit einer im reinen Zustand ebenfalls nicht realisierbaren Modifikation von Sulfametyldiazin als Mischkristall hergestellt werden [11].

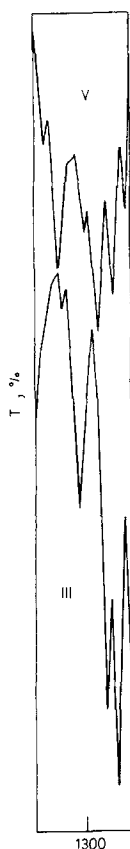


Abb. 1. IR-Spektrum von Mod. V und III von 1350 bis 1250 cm^{-1} (KBr-Methode)

von der Mutterlauge abfiltriert werden, um der Umwandlung in Mod. V bzw. I zuzuvorkommen. Unter dem Mikroskop haben die Kristalle die Gestalt von Latzen bzw. Stengeln mit geraden Wachstumsenden, die im polarisationsoptischen Dunkelfeld intensive Interferenzfarben zeigen. Mod. IV konnte auch durch Desolvatisierung des Aceton-Solvates erhalten werden.

Mod. V entsteht durch Umkristallisation aus Isopropanol im rotierenden Kolben. Wird dabei auch teilweise Mod. IV gebildet, wandelt sich diese in der Mutterlauge innerhalb von ca. 24 Stunden in Mod. V um.

Mod. VI konnten wir nur, wie beschrieben [5], als mikroskopisches Filmpräparat untersuchen. Diese Modifikation ist so wenig stabil, daß die Aufnahme eines eindeutigen IR-Spektrums bzw. eines Thermogramms nicht möglich war.

Die Untersuchungen zeigen, daß von den metastabilen Sulfapyridin-Modifikationen Mod. III und IV bei Kristallisation aus der Schmelze, aus Lösungsmitteln aber Mod. V bevorzugt gebildet wird.

Tabelle 1

Kenndaten der Sulfapyridin-Modifikationen (Temperaturangaben in °C, Enthalpieeffekte in kJ/Mol).

Modifikation (Schmelzpunkt)*	I (192)	III (179)	IV (176)	V (174)	VI (167)
Schmelzwärme $\pm 95\%$ VB	36.5 ± 1.3
Umwandlungswärme zu Mod. I $\pm 95\%$ VB	—	-2.3 ± 0.2	-6.5 ± 0.3	-3.2 ± 0.4	...
Umwandlungspunkt mit Mod. IV	—	—	—	152 ± 5	—
Löslichkeit bei ca. 25°	am niedrigsten	> I	> V	> III	> IV
Dichte [kg/m ³] $\pm 95\%$ VB	$1\,437 \pm 5$	$1\,458 \pm 5$...
mittlerer Brechungsindex \bar{n}^{**}	1.739	1.681	...	1.715	...
1. Peak im IR-Spektrum [cm ⁻¹]	3422	3430	3455	3440	...
IR-Spektrum abgebildet	cit. 6,1	cit. 6	cit. 6	cit. 1	...
andere Bezeichnung	I [1, 3, 7], A [4]	II [3](?)	III [3, 7]	IV [3, 7] II [1]	

* nach Kuhnert u. Mitarb. [5]

** berechnet mit Daten von Castle u. Mitarb. [3] nach: $\bar{n} = (\alpha \cdot \beta \cdot \gamma)^{1/3}$

IR-spektroskopisch lassen sich die Modifikationen I, III, IV und V gut unterscheiden. Aus Tab. 1 geht hervor, daß die IR-Spektren von Mod. III und V in der Literatur [6, 1] nicht nebeneinander abgebildet sind. Da die Spektren dieser beiden Modifikationen im Gegensatz zu den anderen Formen im Bereich der höheren Frequenzen sehr ähnlich sind, stellen wir in Abb. 1 einen für die Identifizierung wichtigen Ausschnitt der beiden IR-Spektren zum Vergleich nebeneinander. Eine eindeutige Unterscheidung ist damit gesichert. Neben den abgebildeten Unterschieden von 1250 bis 1350 cm⁻¹ finden sich noch einige andere typische Verschiebungen, z.B. liegt der scharfe Peak der Mod. V bei 830 cm⁻¹ im Falle der Mod. III um 9 cm⁻¹ tiefer.

Die Ähnlichkeit der Spektren von Mod. V und III im NH-Valenzschwingungsbereich ist die Folge einer ähnlichen Anordnung der H-Brücken im Kristall. Praktisch macht sich das in der Impfverwandtschaft dieser beiden Modifikationen bemerkbar, auf die schon früher [5] hingewiesen wurde.

Thermoanalyse

Die von uns gemessene Schmelzwärme von Mod. I erreicht nicht ganz den Wert, der von Gouda u. Mitarb. [1] angegeben wird, weil von diesen Autoren eine zu hohe DSC-Heizrate gewählt wurde (10°/min.).

Wird Mod. III direkt in der DSC-Kapsel bei 130° erzeugt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur schließlich wieder erwärmt, wird je nach Heizrate bei

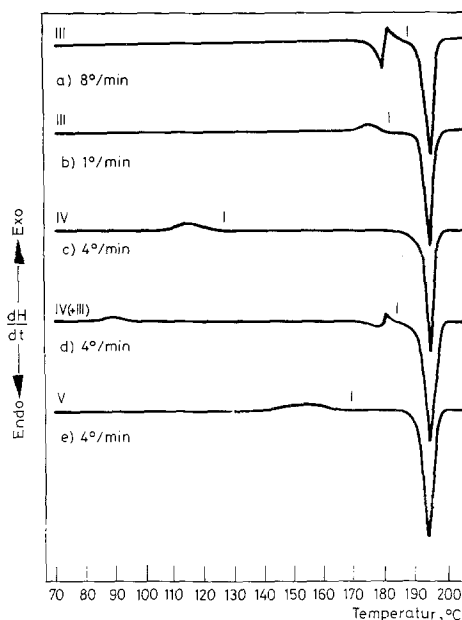


Abb. 2. Thermo_gramme der metastabilen Modifikationen von Sulfapyridin

ca. 179° inhomogenes Schmelzen von Mod. III (Abb. 2a) oder ab etwa 165° deren exotherme Umwandlung in Mod. I (Abb. 2b) registriert.

Thermomikroskopisch kann man die Umwandlung von Mod. IV zu Mod. I zwischen 115–135° beobachten. Mit dem DSC wird diese Umwandlung bei ca. 100° als exothermer Effekt registriert (Abb. 2c). Wird Mod. IV. zusammen mit wenig Mod. III eingekapselt, kann bei hoher Aufheizgeschwindigkeit vereinzelt auch die exotherme Umwandlung zu Mod. III beobachtet werden (Abb. 2d).

Aus Abb. 2e kann man entnehmen, daß sich Mod. V unter den angegebenen Bedingungen ab etwa 125° exotherm in Mod. I umwandelt.

Aus Tab. 1 sind die Ergebnisse der quantitativen DSC-Messungen ersichtlich. Der Wert für die Umwandlungswärme der Mod. V in I ist identisch mit dem von Gouda u. Mitarb. [1] angegebenen Wert. (Goudas Mod. II ist Mod. V). Die von Yang und Guillory [7] mitgeteilten Enthalpieeffekte für das Schmelzen von Mod. I und die Umwandlung von Mod. V in I sind gegenüber unseren Meßwerten signifikant niedriger. Das läßt sich damit erklären, daß diese Autoren ein anderes Meßsystem (DTA) verwendet haben (Yangs Mod. IV ist Mod. V).

Stabilität bei Raumtemperatur und Dichte der Modifikationen

Die Stabilität der Modifikationen bei Raumtemperatur wurde ermittelt, indem zuerst Mischungen der einzelnen Modifikationen als mikroskopisches Kristallfilmpräparat [5] hergestellt wurden. Nach Zugabe geeigneter Lösungsmittel zwischen Kristallfilm und Deckglas konnte die Reihenfolge der Modifikationen

nach ihrer Löslichkeit festgelegt werden. Analog dazu wurde der Umwandlungspunkt zwischen Mod. IV und V ermittelt. Die Ergebnisse finden sich in Tab. 1.

Die zur Dichtebestimmung notwendige Messung des Volumens erfolgte mit einem Gasvergleichspyknometer.

Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse erlauben es nun, das thermodynamische Umwandlungsverhalten der Sulfapyridin-Modifikationen anhand eines halbschematischen Energie/Temperatur-Diagramms (Abb. 3) zu diskutieren und es mit den eingangs zitierten Regeln zu vergleichen.

1. Die Monotropie zwischen Mod. V und I folgt daraus, daß die Differenz der freien Enthalpien von Mod. I und V ($\Delta G_{I/V}$) bei 37° und dem Schmelzpunkt von Mod. V praktisch gleich ist, was einen Schnittpunkt der G_V mit der G_I -Isobare (Umwandlungspunkt) unter Raumtemperatur nicht erwarten läßt [9]. Die G -Differenzen kann man folgendermaßen abschätzen:

$$\Delta G_{V \rightarrow I}(T_0) = -R \cdot T_0 \cdot \ln(C_{s,V}/C_{s,I}). \quad (1)$$

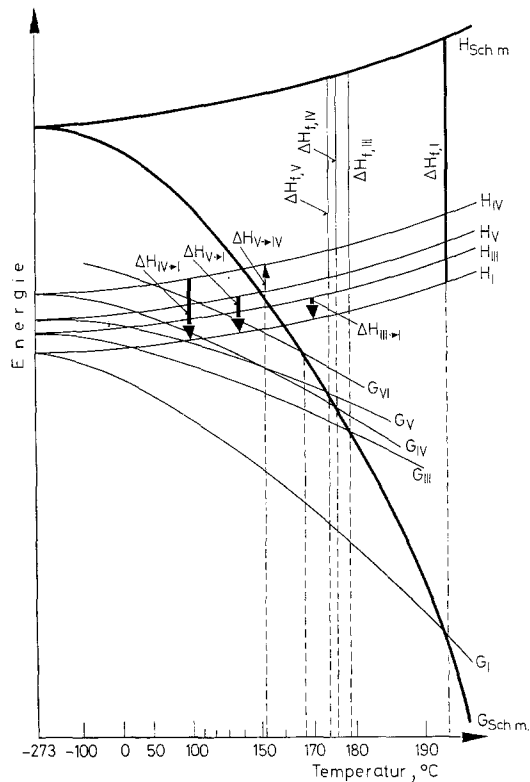


Abb. 3. Halbschematisches Energie/Temperatur-Diagramm der Sulfapyridin-Modifikationen und der Schmelze (Schm.). G : freie Enthalpie, H : Enthalpie, ΔH_f : Schmelzwärme, ΔH_i : Umwandlungswärme. Gemessene Enthalpieeffekte stark ausgezogen. (Abszisse gegen höhere Temperaturen gestreckt.)

Nach Gouda und Mitarb. [1] beträgt das Löslichkeitsverhältnis $C_{s,v}/C_{s,I}$ zwischen der von Gouda als II bezeichneten Mod. V und Mod. I bei 37° 1.7 bis 1.8. Setzt man diesen Wert in Gl. (1) ein (wobei $T_0 = 273 + 37$), so findet man für ΔG einen Wert von ca. -1.4 kJ/Mol. Die Differenz der freien Enthalpien beim Schmelzpunkt der Mod. V ergibt sich aus einer früher [9] diskutierten Näherungsgleichung in der folgenden Form:

$$\Delta G_{V \rightarrow I}(T_{f,V}) = -\Delta H_{f,I} \cdot \frac{T_{f,I} - T_{f,V}}{T_{f,I}} \quad (2)$$

Damit ergibt sich ebenfalls ein Wert von -1.4 kJ/Mol.

2. Aus Tab. 1 entnimmt man, daß $(C_{s,IV}/C_{s,I})$ größer als $(C_{s,V}/C_{s,I})$ sein muß, während $(T_{f,I} - T_{f,IV})$ kleiner als $(T_{f,I} - T_{f,V})$ ist. Daraus folgt unter Berücksichtigung der Monotropie zwischen Mod. V und I zwangsläufig, daß auch Mod. IV und I zueinander monotrop sein müssen (vgl. Abb. 3).

3. Zwischen Mod. IV und III kann ein Umwandlungspunkt unter Raumtemperatur aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden:

– Der Umwandlungspunkt $T_{V/IV}$ liegt nur ca. 20° unter $T_{f,V}$. G_{IV} ist also wesentlich steiler als G_V . Andererseits ist Mod. III ca. 150° unter ihrem Schmelzpunkt (Raumtemperatur) noch immer deutlich stabiler als Mod. V, obwohl $(T_{f,III} - T_{f,V})$ nur etwa doppelt so groß ist wie $(T_{f,IV} - T_{f,V})$. Die Steigung der G_{III} -Isobare $(\partial G_{III}/\partial T)$ liegt daher unter $\partial G_{IV}/\partial T$, also: $S_{III} < S_{IV}$. Es ist sogar anzunehmen, daß die G_{III} -Kurve gänzlich unter der G_V -Kurve liegt (vgl. Abb. 3).

– Der große Löslichkeitsunterschied zwischen Mod. III und IV bei Raumtemperatur weist in Verbindung mit der geringen Differenz zwischen $T_{f,III}$ und $T_{f,IV}$ nach zu Gl. (1) und (2) analogen Gleichungen ebenfalls darauf hin, daß die beiden G -Kurven mit fallender Temperatur divergieren.

4. Auf Grund der Löslichkeitsverhältnisse kann man auch Monotropie zwischen Mod. III und I bzw. V annehmen (Abb. 3). Die entsprechenden Enthalpieeffekte sind ebenso wie in allen oben genannten Fällen negativ (exotherm) und stimmen daher mit der Umwandlungswärmeregeln überein. Dabei wurden $\Delta H_{IV \rightarrow III} = -4.2 \pm 0.4$ kJ/Mol und $\Delta H_{V \rightarrow III} = -0.9 \pm 0.5$ kJ/Mol aus den gemessenen Umwandlungswärmen (Tab. 1) durch Differenzbildung berechnet.

Subtrahiert man $\Delta H_{IV \rightarrow I}$ von $\Delta H_{V \rightarrow I}$, so findet man einen positiven (endothermen) Enthalpieeffekt von $+3.3 \pm 0.5$ kJ/Mol für die Umwandlung von Mod. V zu IV. Damit steht neben den fünf monotropen Kombinationen auch die Enantiotropie zwischen Mod. IV und V im Einklang mit der Umwandlungswärmeregeln.

5. Die IR-Regel, die die Lage des ersten Peaks im Spektrum (Tab. 1) mit der Entropie (Steigung der G -Isobaren) in Beziehung setzt, ist ebenfalls bei keiner der sechs Kombinationen verletzt.

6. Mod. I zeigt zwischen ca. 2400 und 3000 cm^{-1} ein von allen anderen Kristallformen völlig abweichendes Spektrum (vgl. Abb. 1 in [6]). Diese Ausnahmestellung, welche auf einen gänzlich anderen Kristallaufbau von Mod. I hinweist, macht sich auch im Versagen der eingangs zitierten Dichteregeln bemerkbar. Die absolut stabile Mod. I hat nämlich eine um 1.5% geringere Dichte als Mod. V (s. Tab. 1).

Dieses Mißverhältnis wird unseres Wissens nur noch bei Resorzinol übertroffen, wo zwei enantiotrope Modifikationen mit 3.3% Dichte-Unterschied im Widerspruch zur Dichteregeln stehen [9]. Die Dichten von Mod. I und V verhalten sich auch umgekehrt wie die mittleren Brechungsindizes (vgl. Tab. 1). Dieses Verhalten steht der gängigen Ansicht [12, 13] entgegen, wonach eine dichter gepackte Modifikation auch die stärkere Lichtbrechung aufweist.

7. Das außergewöhnliche IR-Spektrum der Mod. I von Sulfapyridin zeigt – wegen des Fehlens einer ausgeprägten Absorption im CH-Valenzschwingungsbereich – eine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit der bei Raumtemperatur stabilen Mod. III von Sulfametyldiazin [14]. Mod. I von Sulfapyridin und Mod. III von Sulfametyldiazin sind sogar im IR-Spektrum über 2400 cm^{-1} einander ähnlicher als den anderen Kristallformen der jeweiligen Substanz gegenüber. Übrigens zeichnen sich gerade diese beiden Sulfonamide durch eine besondere Fähigkeit zur Bildung kristalliner Solvate aus.

8. Hinsichtlich der Mod. VI bestehen wegen des fehlenden IR-Spektrums und Thermogramms gewisse Zweifel, ob deren *G*-Isobare nicht weit unter Raumtemperatur noch einen Schnittpunkt mit der *G*-Kurve von Mod. IV hat. Wegen der hohen Labilität der Mod. VI bei Raumtemperatur kann man jedoch zumindest gegenüber Mod. I, III und V Monotropie annehmen.

9. Die vorliegenden Untersuchungen zur Polymorphie von Sulfapyridin sind ein gutes Beispiel dafür, welchen Nutzen quantitative DSC-Messungen zur Voraussage des Umwandlungsverhaltens polymorpher Molekülkristalle bringen können. Auch wenn man, von theoretischen Überlegungen [8] ausgehend, mit Ausnahmen zur Umwandlungswärmerregel rechnen muß, ist es überraschend, daß bisher kein einziger Widerspruch zu dieser Regel gefunden wurde. Sie ist damit, vor allem wegen des relativ geringen experimentellen Aufwandes, eine große Hilfe bei der Untersuchung und Interpretation auch komplizierter polymorpher Systeme, wenn sie richtig und konsequent angewendet wird. Damit gehen auch in der Polymorphieforschung differentialkalorimetrische Untersuchungen weit über ihre derzeit als noch üblich angesehene, bloß deskriptive Bedeutung hinaus.

Experimentelles

Thermomikroskopie: Heitzischmikroskop Thermopan (Reichert).

Differentialkalorimetrie: DSC-1B (Perkin-Elmer), dicht verschließbare Probenkapseln aus Aluminium, Stickstoffspülung; Einwaagen für die quantitativen Messungen: 5–10 mg auf ± 0.002 mg genau, Aufheizgeschwindigkeit $4^\circ/\text{min}$; Peakauswertung und Kalibrierung des DSC wie früher beschrieben [15, 16]; die Schmelzwärme von Mod. I wurde aus 10 Messungen, die Umwandlungswärmen aus 3 bis 6 Messungen gemittelt.

IR-Spektroskopie: Spectrophotometer 4220 (Beckman), Wellenlängenvortrieb $300\text{ cm}^{-1}/\text{min}$, KBr-Methode.

Dichtebestimmung: Volumensbestimmung mit Beckman air-comparison pycnometer model 930, unter wiederholtem Evakuieren und Spülen mit Helium; drei

Parallelbestimmungen von drei verschiedenen Einwaagen (mindestens 10 cm³) je Modifikation.

*

Diese Arbeit wurde vom österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Literatur

1. M. W. GOUDA, A. R. EBIAN, M. A. MOUSTAFA und S. A. KHALIL, *Drug Developm. Industr. Pharm.*, 3 (1977) 273.
2. F. REIMERS, *Dansk. Tids Farm.*, 15 (1941) 177, [C. A. 38 (1944) 2250⁶.]
3. R. N. CASTLE und N. F. WITT, *J. Am. Chem. Soc.*, 68 (1946) 64.
4. R. J. MESLEY und E. E. HOUGHTON, *J. Pharm. Pharmacol.*, 19 (1967) 295.
5. M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER und S. WUNSCH, *Mikrochim. Acta*, (1969) 1297.
6. M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER und F. BACHLEITNER-HOFMANN, *Sci. Pharm.*, 39 (1971) 15.
7. S. S. YANG und J. K. GUILLORY, *J. Pharm. Sci.*, 61 (1972) 27.
8. A. BURGER und R. RAMBERGER, *Mikrochim. Acta*, (1979) 259.
9. A. BURGER und R. RAMBERGER, *Mikrochim. Acta*, (1979) 273.
10. K. SCHULTE, Dissertation Innsbruck 1980.
11. M. KUHNERT-BRANDSTÄTTER und S. WUNSCH, *Mikrochim. Acta*, (1969) 1308.
12. H. G. F. WINKLER, *Struktur und Eigenschaften der Kristalle*, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, 1955, p. 257.
13. R. D. ALLEN, *Am. Mineralogist*, 41 (1956) 245.
14. A. BURGER, R. RAMBERGER und K. SCHULTE, *Arch. Pharm. im Druck*.
15. A. BURGER, *Sci. Pharm.*, 43 (1975) 152.
16. A. BURGER, *Sci. Pharm.*, 41 (1973) 290.

RÉSUMÉ — L'étude par DSC de la stabilité de 5 formes polymorphes de sulfapyridine confirme la "règle de la chaleur de transition", c'est-à-dire que les transitions endothermiques correspondent à l'énantiotropie, tandis que les formes monotropiques ont des transitions exothermiques. En conséquence, seule la combinaison énantiotropique des modifications V/IV (p.t. 152°) possède une enthalpie de transformation, $\Delta H_{V \rightarrow IV}$ d'à peu près +3 kJ/mole (par différence). Les effets thermiques mesurés sont (en kJ/mole):

$$\Delta H_{I,I} = 36.5; \Delta H_{III \rightarrow I} = -2.3; \Delta H_{IV \rightarrow I} = -6.5; \Delta H_{V \rightarrow I} = -3.2.$$

La stabilité des diverses phases solides en fonction de la température est présentée dans un diagramme énergie/température. A température ambiante la stabilité diminue dans l'ordre suivant: I (t.f. 192°) — III (179°) — V (174°) — IV (176°) — VI (167°). Ainsi la DSC constitue une excellente méthode pour déterminer qualitativement la stabilité d'un système polymorphe dans tout l'intervalle de températures.

ZUSAMMENFASSUNG — DSC- und Stabilitäts-Untersuchungen von 5 polymorphen Sulfapyridin-Modifikationen bestätigen die "Umwandlungswärmeregeln", daß endotherme Umwandlungen enantiotrop sind, während monotrope Formen ein exothermes Umwandlungsverhalten zeigen. Dementsprechend besitzt das einzige enantiotrope Paar von Modifikationen (V/IV, Up. 152°) eine Umwandlungsenthalpie $\Delta H_{V \rightarrow IV}$ von etwa +3 kJ/Mol (auf Grund von Differenzbildung). Die gemessenen Umwandlungswärmen sind (in kJ/Mol):

$$\Delta H_{I,I} = 36.5; \Delta H_{III \rightarrow I} = -2.3; \Delta H_{IV \rightarrow I} = -6.5; \Delta H_{V \rightarrow I} = -3.2.$$

Die Stabilität der festen Phasen als Funktion der Temperatur wird in Form eines Energie/Temperatur-Diagrammes dargestellt. Bei Raumtemperatur nimmt die Stabilität in folgender Reihenfolge ab: I (Schmp. 192°) — III (179°) — V (174°) — IV (176°) — VI (167°). DSC liefert somit eine ausgezeichnete Methode zur Bestimmung der Stabilitätsverhältnisse in einem polymorphen System.

Резюме — ДСК измерения и исследования стабильности 5 полиморфных форм сульфациридина подтвердили „правило теплового перехода“, согласно которому эндотермические переходы являются энантиотропными, тогда как монотропные формы показывают экзотермические переходы. Следовательно, только энантиотропная пара модификаций V/IV (т. п. 152°) имеет энтальпию перехода $\Delta H_{V \rightarrow IV}$ разную 3 кдж/моль (различие). Измеренные тепловые эффекты (в кдж/моль) были: $\Delta H_{I \rightarrow I} = 36.5$; $\Delta H_{III \rightarrow I} = -2.3$; $\Delta H_{IV \rightarrow I} = -6.5$; $\Delta H_{V \rightarrow I} = -3.2$. Стабильность различных твердых фаз в зависимости от температуры представлена на графике в координатах энергия — температура. При обычной температуре стабильность уменьшается в ряду I (т. п. 192°) — III (179°) — V (174°) — IV (176°) — VI (167°). Таким образом, показано, что применение ДСК является исключительным методом для установления качественного поведения стабильности полиморфных форм во всей области температур.