

DETERMINATION DE LA PURETE CHIMIQUE PAR DSC  
SANS CORRECTION DE LA RELATION EXPERIMENTALE

$$T_i = f(1/F_i)^*$$

M. DRAGUET-BRUGHMANS et R. BOUCHÉ

Laboratoire d'analyse des médicaments, Ecole de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université  
Catholique de Louvain 73, avenue E. Mounier — 1200 Bruxelles, BP 7340, Belgique

(Reçu le 4 avril 1980)

Purity determination by DSC is based on the cryoscopic method. The main difficulty lies in the curvature of the  $T_i = f(1/F_i)$  experimental plot and in the necessary corrections.

Taking this situation into account, a method of calculation based on mathematical analysis of the experimental relation is proposed, discussed and illustrated.

La détermination de la pureté par cryoscopie repose sur l'équation de Clapeyron-Clausius appliquée à l'équilibre solide — liquide d'une substance. La fraction molaire de l'impureté est généralement calculée à partir de l'équation de Schröder—van Laar,

$$x_B = \frac{\Delta H_{\text{fus}}^0}{RT_0^2} (T_0 - T) \quad (1)$$

où  $x_B$  est la fraction molaire de l'impureté en solution,

$T_0$  est la température de fusion complète de la substance pure,

$T$  est la température de fusion complète du mélange contenant l'impureté,

$\frac{\Delta H_{\text{fus}}^0}{RT_0^2}$  est la constante cryoscopique.

Lors des déterminations de pureté par DSC, on préfère n'exploiter que la courbe de fusion du mélange et on utilise une équation dérivée de (1),

$$T_i = T_0 - \frac{RT_0^2 x'_B}{\Delta H_{\text{fus}}^0} \frac{1}{F_i} \quad (2)$$

où  $T_i$  représente les températures de fusion partielle du mélange,

$x'_B$  est la fraction molaire de l'impureté en phase solide,

$F_i$  représente la fraction de mélange fondu à chaque température  $T_i$ .

D'après l'équation (2), la relation expérimentale  $T_i = f(1/F_i)$  est linéaire. Or, de nombreux auteurs ont montré qu'il n'en est rien [1, 2]. Maintes hypothèses ont été avancées pour expliquer l'écart entre les relations théoriques et expérimentales [3-5]. L'exploitation des courbes de fusion des mélanges est cependant

\* Mémoire extrait de la thèse de doctorat de M. Draguet-Brughmans.

rendue possible grâce à une correction des valeurs expérimentales de  $F_i$  qui s'effectue selon différents procédés [1, 6–8].

La pratique régulière de déterminations de pureté par DSC nous a permis de mieux cerner le contexte dans lequel s'inscrit cette correction. Il s'agit d'abord d'une correction empirique souvent très importante.

En outre, l'importance relative des différentes causes d'écart à la linéarité ne pouvant être appréciée, la correction revêt un caractère arbitraire, d'autant que la relation (1) est obtenue au prix de nombreuses simplifications [1, 9].

Face aux questions que posent le principe et les modalités d'application de cette correction, nous avons essayé de réaliser des déterminations de pureté par DSC sans modifier la relation expérimentale obtenue à partir de la courbe de fusion. Puisque d'une part, la relation expérimentale n'est pas linéaire et que d'autre part, la relation théorique réelle ne saurait être une droite, nous avons recherché la relation mathématique selon laquelle s'ordonnent les points expérimentaux.

### Méthodologie

Les courbes différentielles de fusion d'un certain nombre de substances à usage pharmaceutique ont été relevées à l'aide d'un analyseur enthalpique différentiel Perkin-Elmer, modèle DSC-IB, à la vitesse de chauffage de 1°/min. Trois déterminations ont été réalisées pour chaque substance.

Les chaleurs latentes de fusion molaire ont été déterminées par intégration de la surface sous la courbe, par référence à la surface mesurée lors de la fusion d'un échantillon d'indium, dans des conditions opératoires identiques. Les températures lues sur les courbes de fusion ont été corrigées à l'aide d'une référence d'indium.

Les surfaces partielles utilisées pour établir la relation  $T_i = f(1/F_i)$  ont été choisies en sorte que les fractions fondues soient comprises entre  $\pm 10$  et  $\pm 50\%$ , un minimum de 10 surfaces partielles ont été relevées (fig. 1, 2).

Pour chaque courbe de fusion, la correction de la relation expérimentale a d'abord été réalisée selon une méthode non itérative et la pureté a été calculée à partir des valeurs corrigées [8]. Ensuite, un programme d'ajustement curviligne a été appliqué à chaque courbe pour trouver l'équation qui recouvre au mieux les faits expérimentaux.

### Résultats et discussion

Les valeurs de pureté calculées après correction de la relation expérimentale sont reprises au tableau 1, elles sont assorties des valeurs de la variance et des valeurs de  $T_0$ , température de fusion de la substance pure.

La méthode d'ajustement curviligne montre pour toutes les substances étudiées, que l'équation polynomiale,  $y = a_0 + a_1x + a_2x^2 + a_3x^3 + \dots$ , convient le mieux pour décrire la relation expérimentale. L'équation polynomiale est par

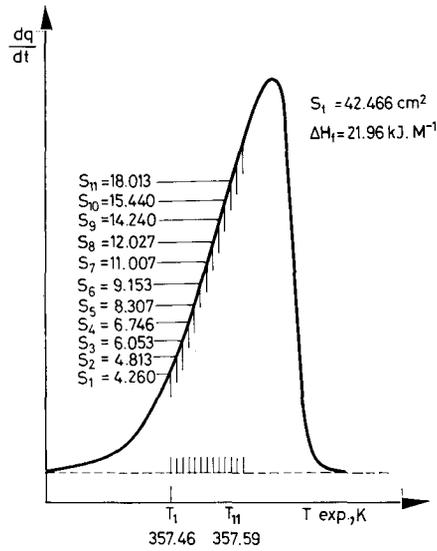


Fig. 1. Courbe différentielle de fusion d'un échantillon de benzocaine (2.534 mg)

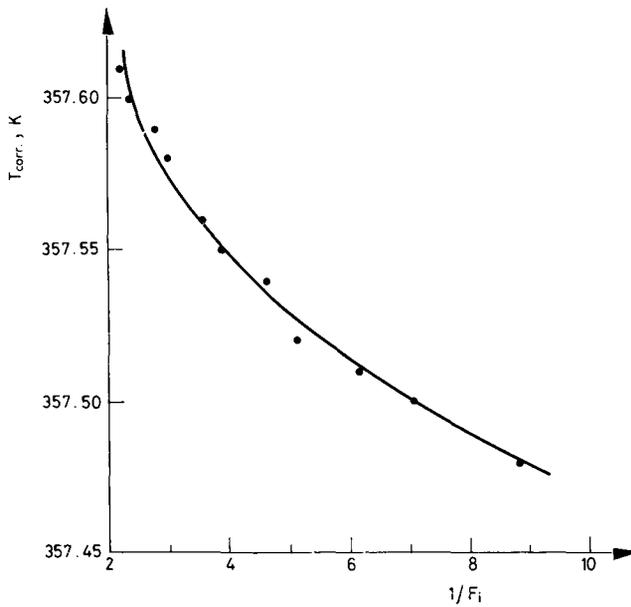


Fig. 2. Relation entre  $T_{\text{corr.}}$  (K) et  $1/F_i$  obtenue pour la benzocaine

Tableau 1

Résultats obtenus lors de la détermination  
de la pureté selon la méthode non itérative de correction

Produit	$T_0$ , K	Pureté M%	Déviaton standard, S
Acide flufénamique	406.3	99.89	0.04
Benzocaïne	357.7	99.83	0.02
Chloramphénicol	423.7	99.64	0.08
Palmitate de chloramphénicol	358.8	97.22	0.32
Cinnarizine	392.3	99.73	0.08
Indométhacine	433.0	99.88	0.02
Méprobamate I	373.7	99.54	0.06
Méprobamate II	373.1	98.98	0.07
Paracétamol	443.6	99.84	0.13
Phénacétine	406.4	98.60	0.35
Chlorhydrate de procaïne	427.3	99.86	0.07
Salicylamide	412.6	99.85	0.04

ailleurs fréquemment utilisée en thermodynamique pour approcher des phénomènes expérimentaux pour lesquels aucune relation mathématique exacte n'est connue. Ainsi, le calcul des chaleurs spécifiques ou des volumes molaires des gaz en fonction de la température s'effectue au moyen d'une équation polynomiale [9].

Pour déterminer le polynôme approchant au mieux les faits expérimentaux, un programme de régression polynomiale est utilisé [10]. Sur les couples de points  $(T_i, 1/F_i)$ , il effectue successivement les régressions polynomiales de degré croissant, en les assortissant d'une analyse de la variance. A quelques exceptions près (Tableau 2), le polynôme du deuxième degré décrit le mieux la relation expérimentale. Le terme indépendant  $a_0$ , correspond au terme  $T_0$  obtenu dans le premier groupe de mesures (Tableau 1). Cette observation permet d'assimiler le coefficient

$$a_1 \text{ au terme } \frac{RT_0^2 x'_B}{\Delta H_{\text{fus}}^0}.$$

De ce coefficient on peut déduire la valeur de  $x'_B$ , fraction molaire de l'impureté, et donc la valeur du taux de pureté (Tableau 2). Dans le cas des substances les moins pures du groupe, la relation est plus fidèlement décrite par le polynôme cubique (Tableau 2). La signification physique des termes du deuxième et du troisième degré est plus délicate à établir. Ce problème a trait aux simplifications effectuées au départ de l'équation de Clapeyron-Clausius; ces termes sont également l'expression d'un écart à l'idéalité des mélanges étudiés et des conditions dynamiques des mesures.

La méthode de régression polynomiale fournit des valeurs de pureté comparables à celles qui sont obtenues après correction des points expérimentaux; la reproductibilité des résultats est sensiblement meilleure. Les températures de fusion  $T_0$  diffèrent dans certains cas de quelques dixièmes de degré, sans dépasser cependant les limites admises en DSC [11].

Tableau 2

Résultats obtenus lors de la détermination  
de la pureté selon la méthode de régression polynomiale

Produit	$a_0$	Degré du polynôme	Pureté, M%	Déviati on stand ard, S
Acide flufénamique	405.3	2	99.94	0.04
Benzocaïne	357.6	2	99.92	0.01
Chloramphénicol	423.6	2	99.74	0.01
Palmitate de chloramphénicol	358.7	3	97.59	0.04
Cinnarizine	391.6	2	99.70	0.02
Indométhacine	433.1	2	99.91	0.02
Méprobamate I	373.6	2	99.67	0.04
Méprobamate II	373.1	3	99.06	0.18
Paracétamol	443.7	2	99.80	0.02
Phénacétine	406.2	3	98.94	0.06
Chlorhydrate de procaïne	427.3	2	99.87	0.07
Salicylamide	412.4	2	99.97	0.02

### Conclusions

L'impossibilité de réaliser les conditions d'équilibre et d'idéalité sur lesquelles se fondent les déterminations de pureté par cryoscopie, constitue un élément d'explication de l'écart à la linéarité de la relation expérimentale  $T_i = f(1/F_i)$ .

En outre, et contrairement à l'idée généralement admise, la relation qui sert de base théorique aux déterminations de pureté n'est pas nécessairement linéaire. En effet, en tenant compte des variations de chaleurs spécifiques, de l'activité des solutions, de certains développements mathématiques habituellement négligés, la relation (2) se transforme en une relation plus complexe qui n'est plus linéaire.

Les déterminations de pureté sans correction des valeurs expérimentales, réalisées dans ce travail, présentent l'avantage incontestable de la simplicité et de la rapidité. L'absence de transformation et de correction rend cette méthode plus réaliste.

D'autre part, la méthode décrite révèle une démarche plus rationnelle puisqu'elle recherche l'équation la mieux adaptée à l'expérience, contrairement aux autres méthodes antérieures qui contraignaient les valeurs expérimentales à se rapprocher d'une relation résultant de simplifications.

### Bibliographie

1. E. E. MARTI, *Thermochim. Acta* 5 (1972) 173.
2. N. J. DE ANGELIS e G. J. PAPARIELLO, *J. Pharm. Sci.*, 57 (1968) 1868.
3. S. V. R. MASTRANGELO et R. W. DONTE, *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (1955) 6200.
4. A. P. GRAY et R. SCOTT, *Instrum. News*, 16 (1969) 14.

5. H. M. HUVEL et K. G. J. B. LIND, *Anal. Chem.*, 42 (1970) 1044.
6. *Thermal Analysis Newsletter*, n° 5--6, Perkin-Elmer, Norwalk, Conn., 1966.
7. D. L. SONDAK, *Anal. Chem.*, 44 (1972) 888.
8. M. DRAGUET-BRUGHMANS, R. BOUCHÉ et R. BONTEMPS, *Mikrochim. Acta*, 1 (1977) 93.
9. I. PRIGOGINE et R. DEFAY, *Chemical Thermodynamics*, Longman Group LTD, London, 1973.
10. Polynomial Regression Program, Health Sciences Computing Facility, University of California, Los Angeles.
11. J. BÜCHI et C. HASLER, *Pharm. Acta Helv.*, 48 (1973) 693; 49 (1974) 47.

RÉSUMÉ — La détermination de la pureté par DSC est dérivée de la méthode cryoscopique. La principale difficulté réside dans l'absence de linéarité de la relation expérimentale  $T_i = f(1/F_i)$  et dans la correction qu'elle implique.

Compte tenu de cette situation, une méthode de calcul basée sur l'analyse mathématique de la relation expérimentale est proposée, discutée et illustrée.

ZUSAMMENFASSUNG — Die Reinheitsbestimmung durch DSC wird von der kryoskopischen Methode abgeleitet. Die grösste Schwierigkeit besteht in der Krümmung der experimentellen Funktion  $T_i = f(1/F_i)$  und in der erforderlichen Korrektur.

Unter dieser Berücksichtigung wird eine auf der mathematischen Analyse des experimentellen Zusammenhanges beruhende Berechnungsmethode vorgeschlagen, diskutiert und veranschaulicht.

Резюме — Определение чистоты с помощью ДСК унаследовало криоскопический метод. Главная трудность этого метода заключается в кривизне экспериментального графика  $T_i = f(1/F_i)$  и в потребности исправлений. Учитывая все это, предложен, обсужден и показан метод вычисления, основанный на математическом анализе экспериментальной зависимости.