

# Caractérisation Physico-chimique des Matériaux pharmaceutiques par Analyse thermique

**TA Instruments France** une division de **WATERS SAS**

5 rue Jacques Monod 78280 Guyancourt  
[france@tainstruments.com](mailto:france@tainstruments.com)



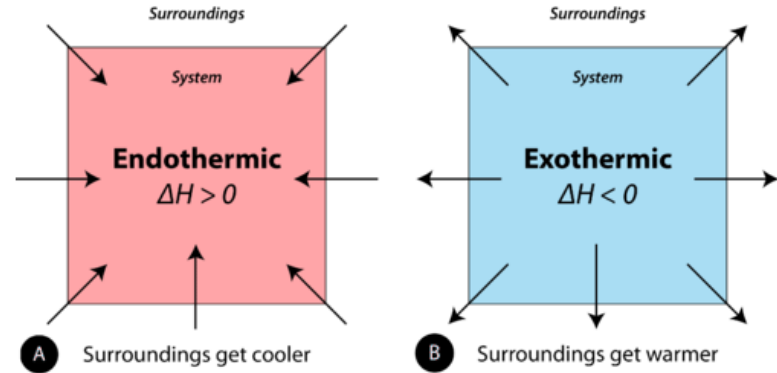
- **Rappels technologiques sur les techniques suivantes:**
  - Analyse calorimétrique différentielle ( DSC ) et DSC modulée
  - Analyse Thermogravimétrique, techniques avancées et couplages (ATG)
  - Analyse de sorption de vapeur dynamique : DVS
- **Exemples d'Applications en Développement pharmaceutique:**
  - Hydrates et Solvates, eau libre et eau liée
  - Fusion, fusion apparente ou décomposition
  - Exemples d'études de polymorphisme
  - Compatibilité excipients/principe actif
  - Lyophilisation et stabilité des phases amorphes
- **Session de question/réponses (via le chat)**

- Le mot DSC est l'acronyme anglais pour Differential Scanning Calorimetry donc le français est Analyse Calorimétrique Différentielle
- L'analyse Calorimétrique Différentielle mesure les **températures** et les **flux de chaleur** associés aux transitions dans une matière en fonction du temps et de la température dans une atmosphère contrôlée.
- Ces mesures fournissent des informations **qualitatives et quantitatives** sur les transformations physiques et chimiques entraînant des **échanges de chaleur endothermiques ou exothermiques**, ou des variations de capacité calorifique
- Une DSC mesure la **différence en flux de chaleur** ( $\text{mW} = \text{mJ/sec}$ ) entre un **échantillon et une référence** inerte en fonction du temps et de la température.
- Signaux mesurés: Temps, Température et Flux de chaleur

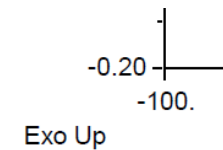


# Rappels technologiques – DSC

- **Endothermique:** la chaleur est absorbée par l'échantillon.
- **Exothermique:** la chaleur est dégagée par l'échantillon.

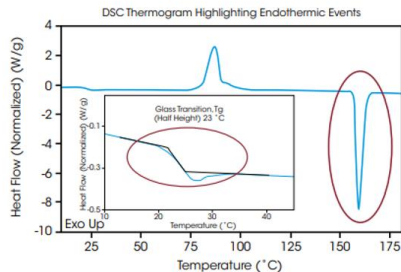


- Selon les conventions, le signal exothermique peut être orienté vers le haut ou le bas
- Selon les conventions préconisées par l'ICTAC, nous présentons nos résultats avec l'exotherme vers le haut



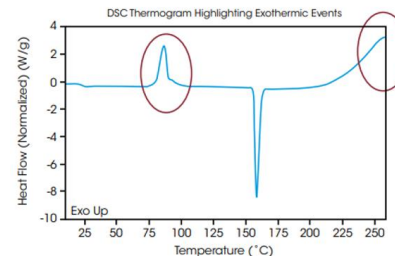
## Flux de Chaleur Endothermique

- Evaporation
- Fusion
- Recouvrance Enthalpique
- Dénaturation Protéines
- Gélatinisation Amidon



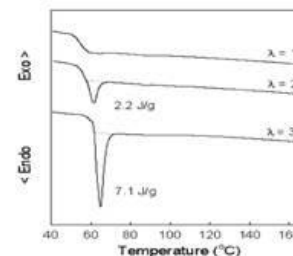
## Flux de Chaleur Exothermique

- Cristallisation
- Décomposition (air) Oxydation
- Cuisson Thermodurcissables / Réticulation
- Absorption de gaz

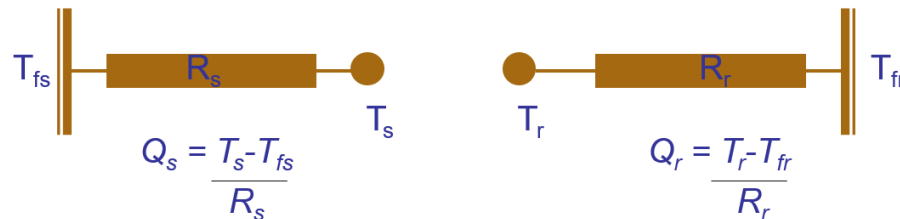
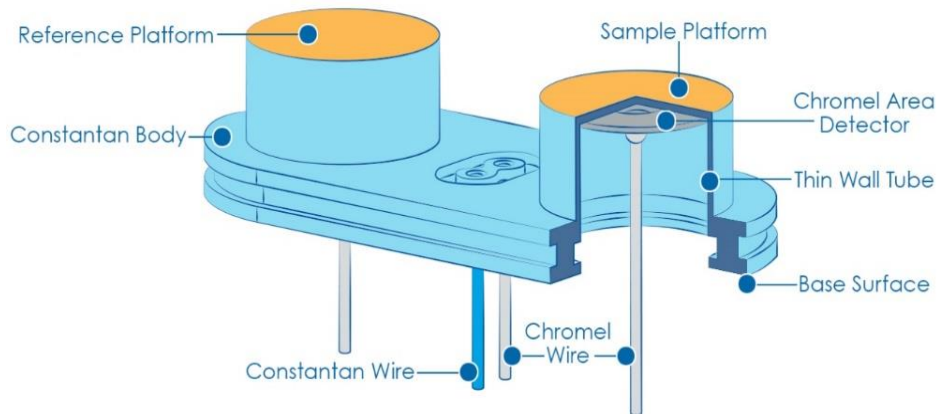


## Flux de Chaleur dû à la Capacité Calorifique

- Chaleur Spécifique (mesure de la mobilité moléculaire)
- Transition Vitreuse



# Rappels technologiques – Principe de la DSC

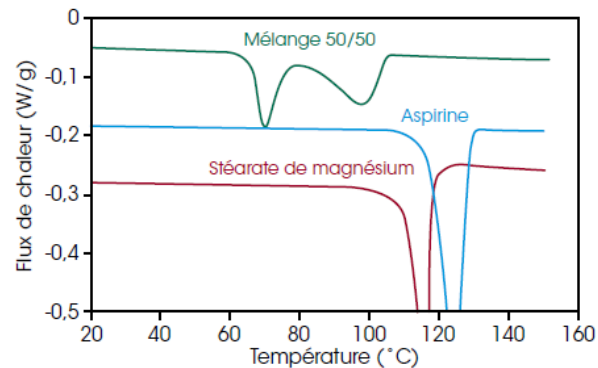
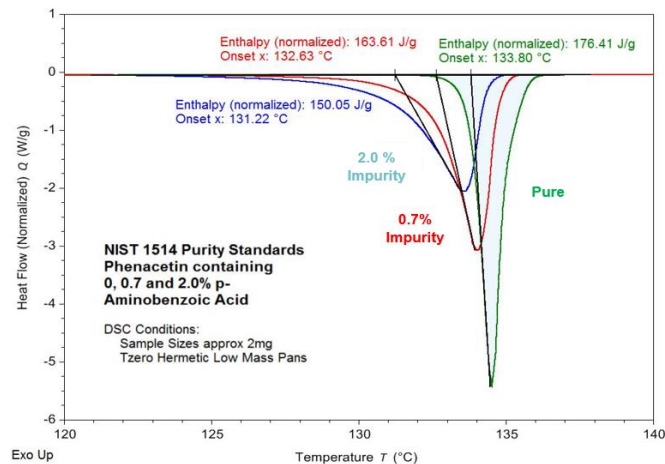


$$\Delta Q = Q_s - Q_r = \frac{T_s - T_{fs}}{R_s} - \frac{T_r - T_{fr}}{R_r}$$

Si  $T_{fs} = T_{fr}$  et  $R_s = R_r = R$

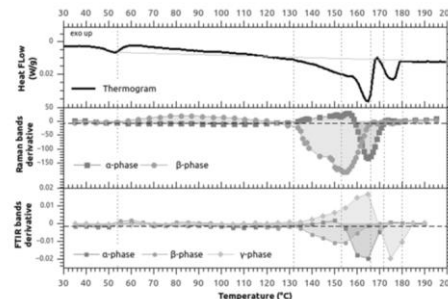
$$\Delta Q = \frac{\Delta T}{R}$$

# Nouvelle technologie: DSC 3 échantillons en simultané

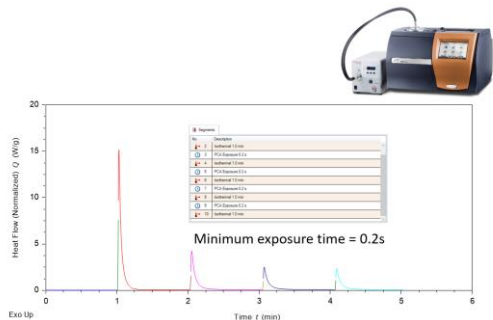




Couplage avec un microscope



Couplage avec une sonde Raman



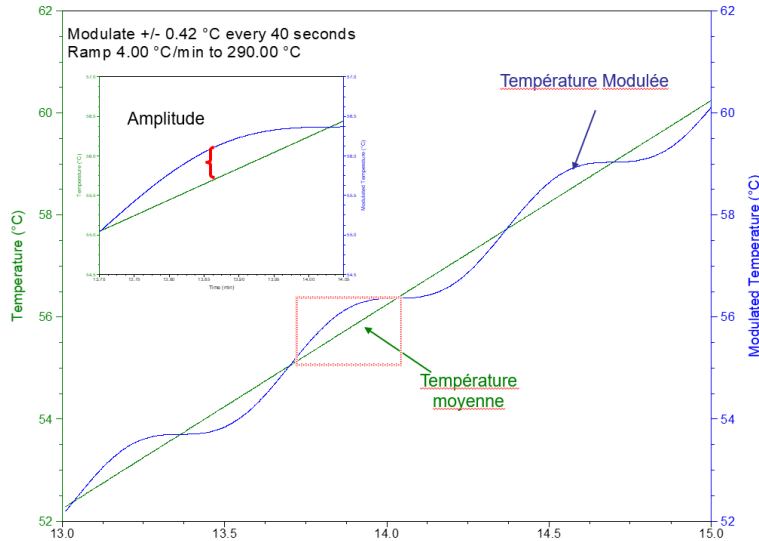
Couplage avec une source UV pour la photo réticulation



DSC sous pression



## Variation sinusoïdale de la température



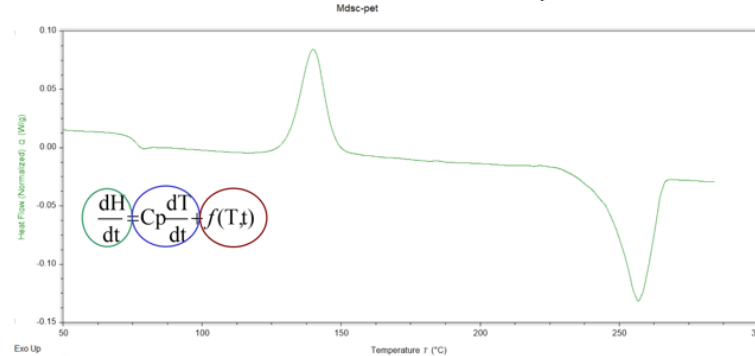
$$\frac{dH}{dt} = C_p \frac{dT}{dt} + f(T, t)$$

Flux Total = Composante  $C_p$  (Flux Reversing) + Composante Cinétique (Flux Nonreversing)

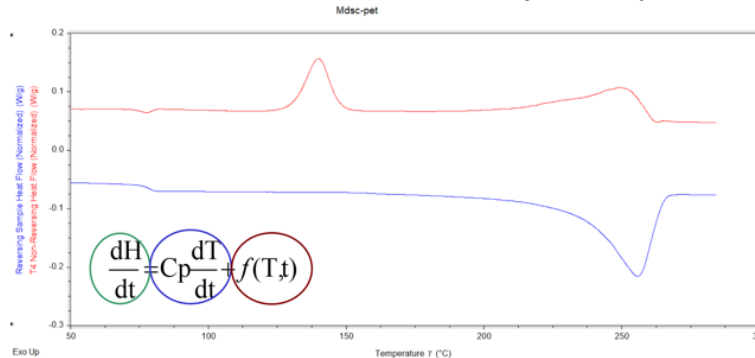
» transition vitreuse  
» fusion (parfois)

» relaxation enthalpique  
» évaporation  
» cristallisation  
» décomposition  
» réticulation/polymérisation  
» dénaturation  
» gélatinisation  
» oxydation  
» fusion (parfois)

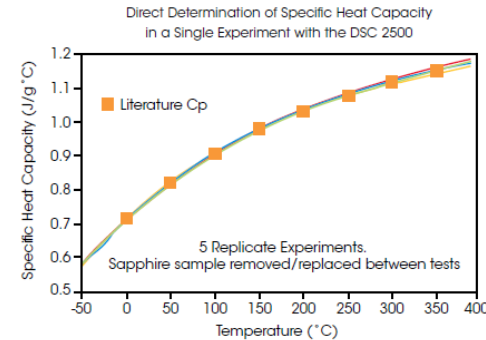
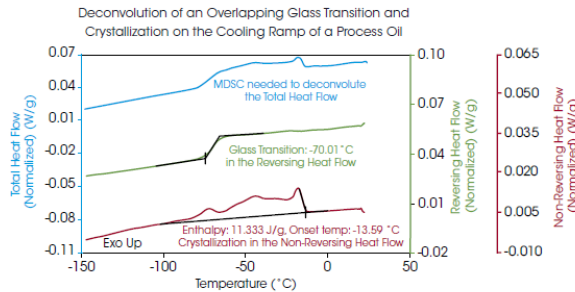
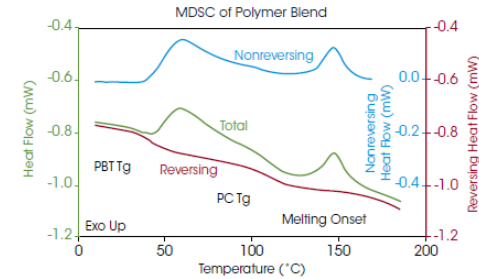
La DSC mesure la somme des flux de chaleur (Total Heat flow)



En DSC Modulée, les flux de chaleur sont séparés (reversing et non reversing)



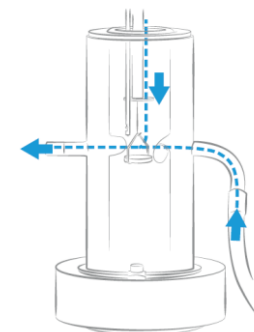
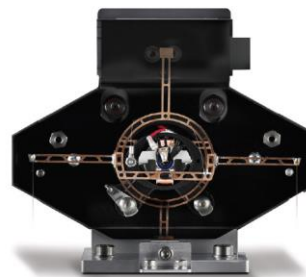
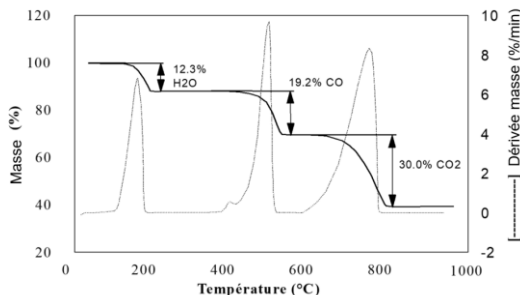
- **Principaux champs d'Applications:**
- Sensibilité accrue en détection de transitions
- Résolution améliorée sans perte de sensibilité
- Séparation de transitions complexes, superposées
- Mesure plus précise de la cristallinité initiale
- Mesure directe de la Capacité calorifique et de la Chaleur spécifique
- Mesure Quasi-isotherme des changements de structure (capacité calorifique) dans les matériaux
- Mesure de la Conductivité thermique



# Rappels technologiques – ATG



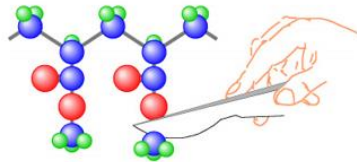
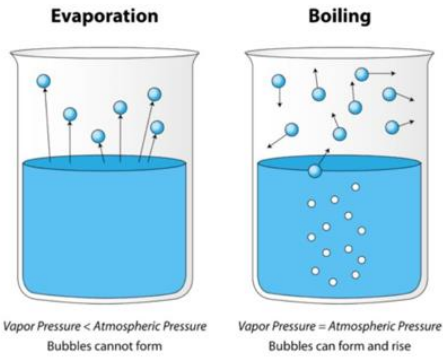
- L'analyse thermogravimétrique (*thermogravimetric analysis*) est une technique d'analyse thermique qui mesure la **quantité** et la **vitesse de changement de masse** d'un échantillon en fonction de la **température** et du **temps** dans une atmosphère contrôlée.
- Cela permet la détermination de la composition des matériaux, et prédiction de leur stabilité thermique jusqu'à 1500°C.
- La technique permet la **quantification des pertes ou gains de masse** liés à la décomposition, l'oxydation ou la désolvatation.
- L'ATG mesure en continu la masse d'échantillon à chaque instant en fonction de la température



# Rappels technologiques – ATG



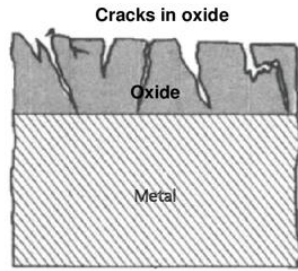
- Avec l'augmentation de température les matériaux vont généralement perdre de la masse. Dans quelques cas plus rares ils peuvent également gagner de la masse en fonction de la température. Voici certains mécanismes pouvant être mise en jeu :



Rupture de liaisons =  
Décomposition



Perte d'eau ou de solvant  
absorbé ou adsorbé

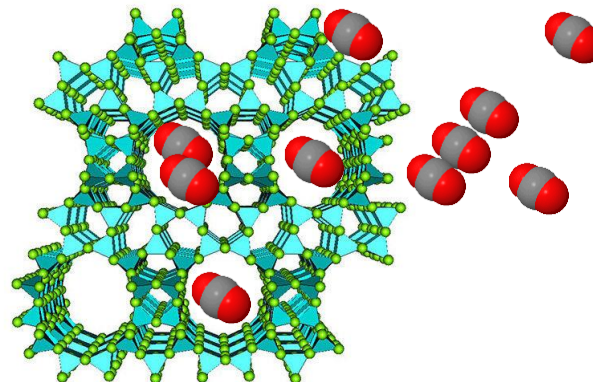


Oxydation/Corrosion

- Certains analyseurs gravimétriques permettent aussi de mesurer les variations de masse en conditions isothermes en fonction de l'**humidité relative** (DVS):

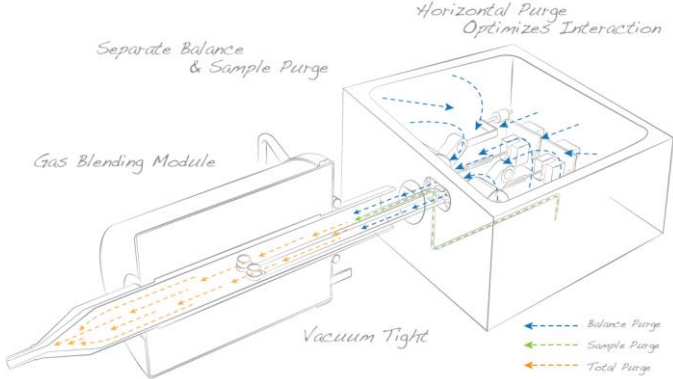
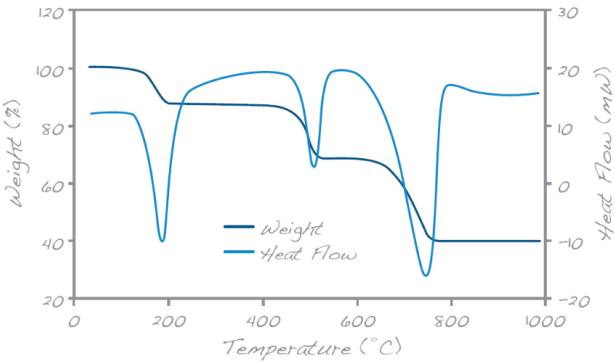


Adsorption ou absorption  
de solvant ou eau

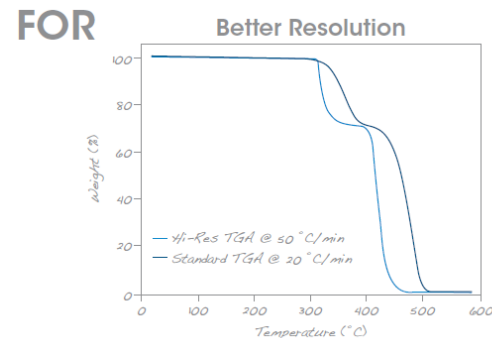
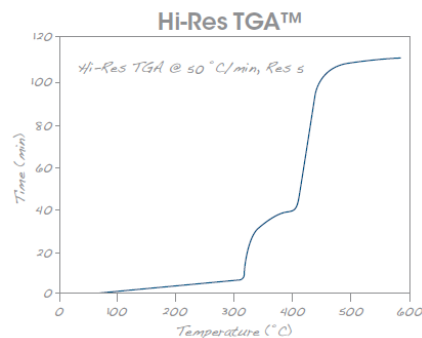


Adsorption ou absorption de gaz sec

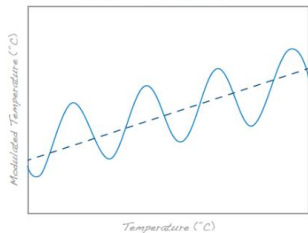
# Rappels technologiques – ATG couplée DSC



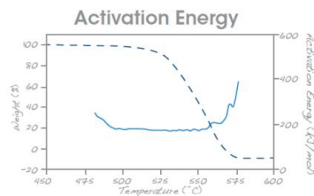
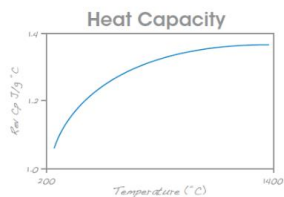
- **HiRes™ Haute Résolution :**
  - Meilleure séparation des pertes de masse
  - Contrôle automatique de la vitesse de chauffage



**Modulated Techniques  
MDSC® & MTGA™**



**FOR**

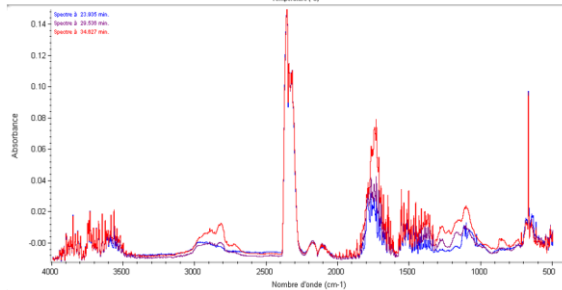
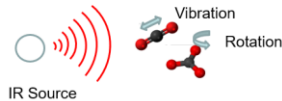
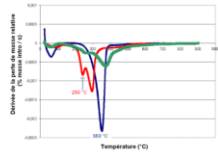


- **Modulation de Température :**
  - Cinétiques de décomposition
  - Prédiction de temps de vie
  - Calcul de Chaleur massique Cp jusqu'à 1500°C

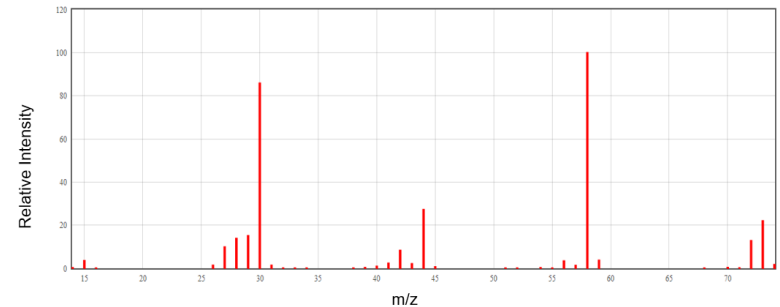
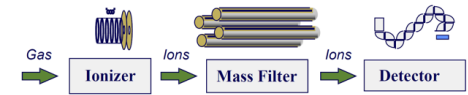


# Rappels technologiques – ATG – Couplage Identification des gaz émis

- Couplage avec un spectromètre IR

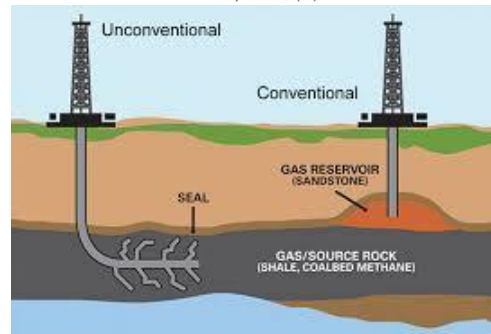
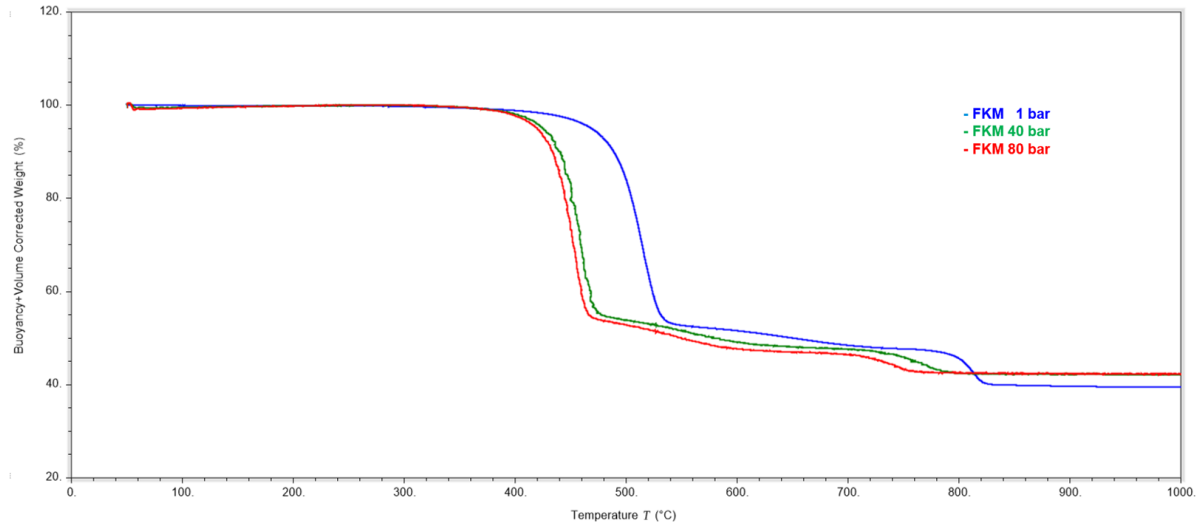


- Couplage avec un spectromètre de masse



# Rappels technologiques – ATG sous pression

## Balance à suspension magnétique



# Hydrates et Solvates

## Eau libre Eau liée



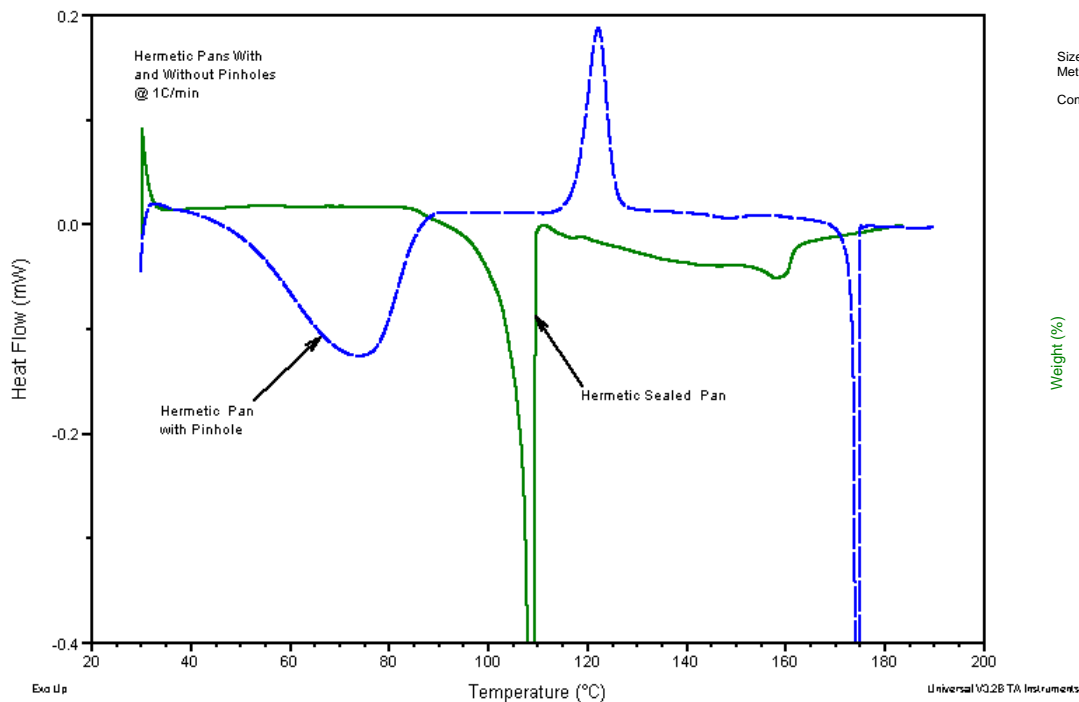
# Quelques rappels sur les hydrates et solvates

## Fusion versus Evaporation - Désolvatation

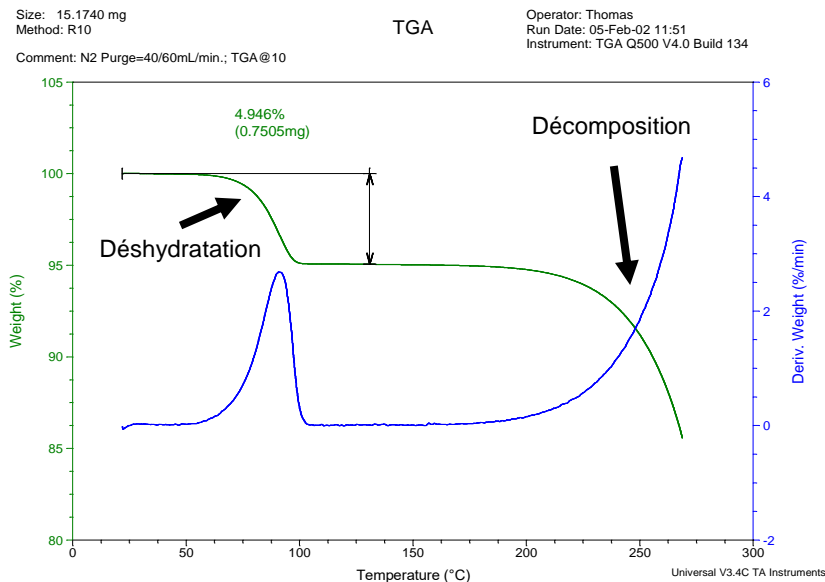
- Solvate: composé cristallisant avec des molécules de solvant.
- Hydrate: solvation avec l'eau
- Pseudo-fusion: concerne les hydrates et solvates
  - Les fusions de structure cristalline se traduisent par des pics endothermiques.
  - Il existe cependant des endothermes qui ne sont pas des fusions: évaporation, déshydratation, désolvatation...
- Quelques recommandations pour la caractérisation des solvates en DSC:
  - Utiliser préalablement l'ATG pour détecter la présence de composés volatiles.
  - Les creusets hermétiques de DSC évitent l'évaporation et donc les pics endothermiques dus à l'évaporation.
  - Comparer les résultats en creusets hermétiques et non hermétiques
  - Utiliser la technique des vitesses de chauffage multiples:
    - 1 essai différent par vitesse pour distinguer la vraie fusion de la décomposition.

# DSC: Composé Monohydrate: Creuset hermétique et non-hermétique

DSC Composé Monohydrate  
Creuset hermétique et non hermétique



ATG Composé Monohydrate  
Masse: 15.174 mg 10°C/min N2



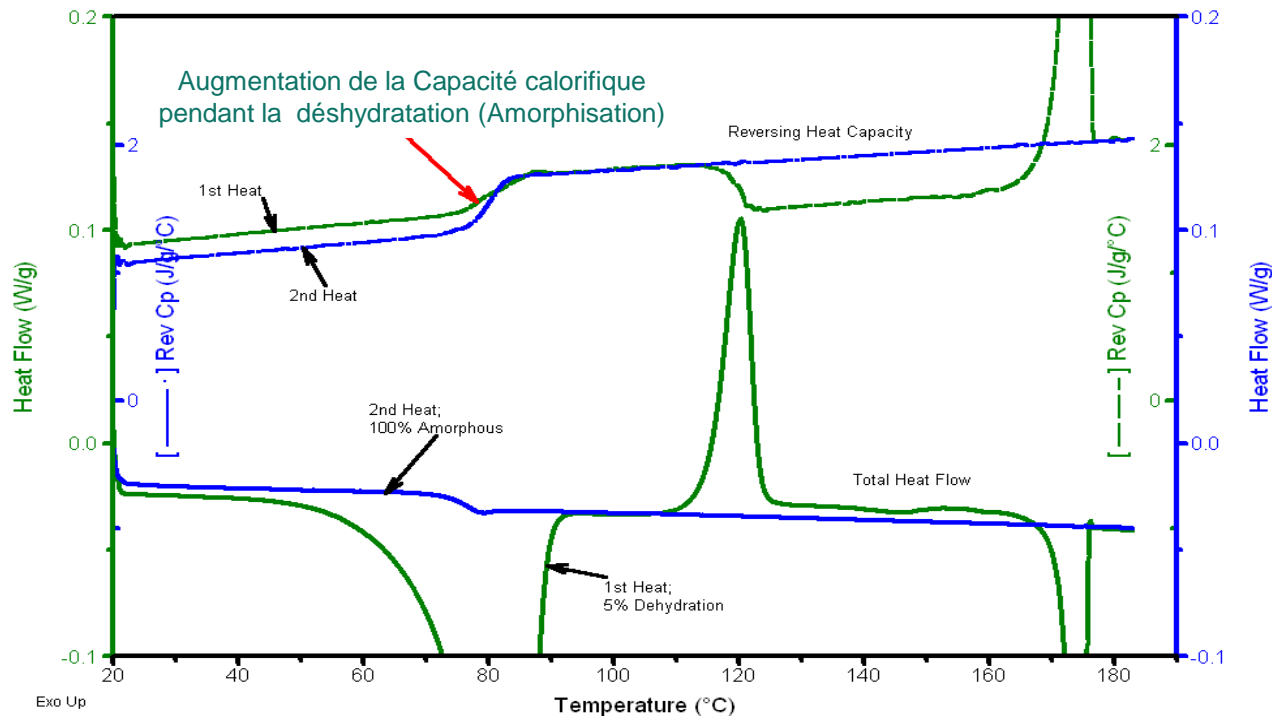
# DSC modulée pour l'interprétation Eau libre /Eau liée hydrates/solvates

- L'évaporation des composés volatiles (eau libre) se traduit généralement en DSC au 1<sup>er</sup> chauffage par un pic endothermique relativement large et une diminution de la capacité calorifique de l'échantillon.
- La perte de masse entraîne une diminution de la capacité calorifique Cp
- L'évaporation d'eau (solvant) chimiquement liée à la structure cristalline de la matière se traduit généralement en DSC au 1<sup>er</sup> chauffage par un pic endothermique généralement énergétique et une augmentation de la capacité calorifique de l'échantillon.
- Ceci car la conversion d'une structure cristalline en phase amorphe entraîne une augmentation de la capacité calorifique Cp.
- La mesure directe par DSC modulée de la capacité calorifique (Reversing Cp) peut alors permettre de suivre les variations de Cp au cours de la déshydratation, et de distinguer l'eau libre (désorption) de l'eau liée (conversion d'un hydrate en amorphe).

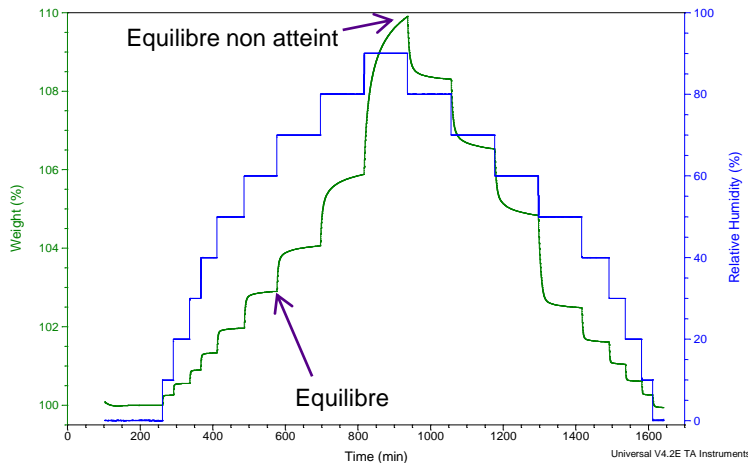
# DSC modulée: Conversion de la Structure Cristalline en Amorphe avec 5% Déshydratation

Sample: Crystalline Drug Monohydrate  
Size: 3.7500 mg  
Method: MDSC .159/60@1

En vert: 1<sup>er</sup> chauffage flux de chaleur et Cp en MDSC  
En bleu: 2<sup>ème</sup> chauffage Flux de chaleur et Cp MDSC

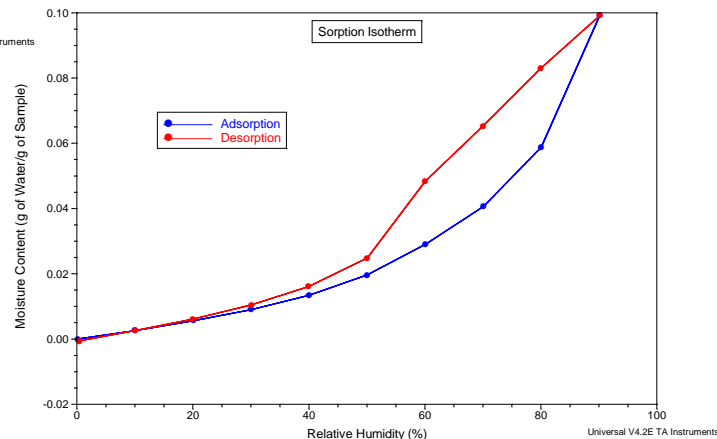


# DVS Sorption de Vapeur dynamique



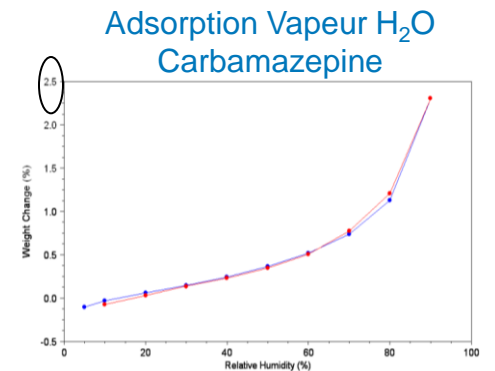
- Isotherme de sorption en humidité relative avec hystérésis.
- Masse à l'équilibre relevée à la fin de chaque palier en fonction de l'humidité relative du palier

- La plupart des expériences sont faites en isotherme (par exemple à la température ambiante)
- L'humidité relative HR % est augmentée par paliers: le passage au palier suivant intervient après stabilisation de la masse

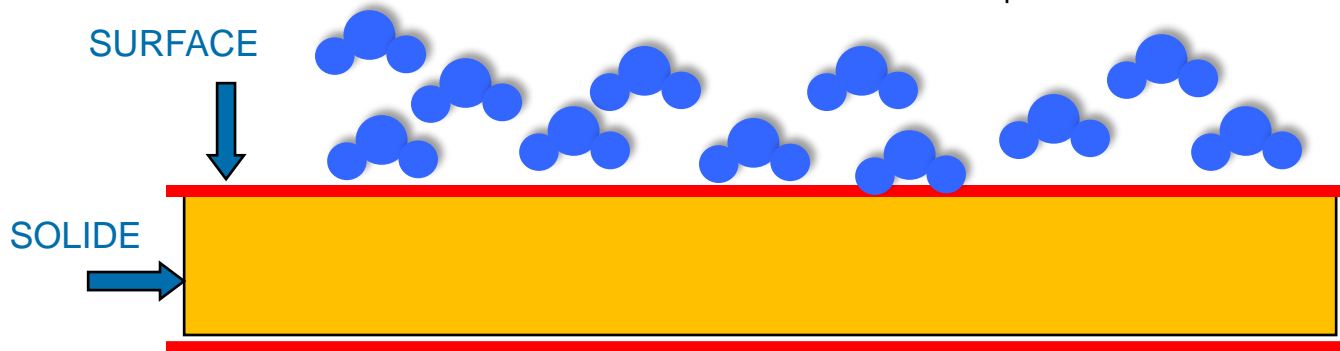




# Adsorption (Physisorption) en surface

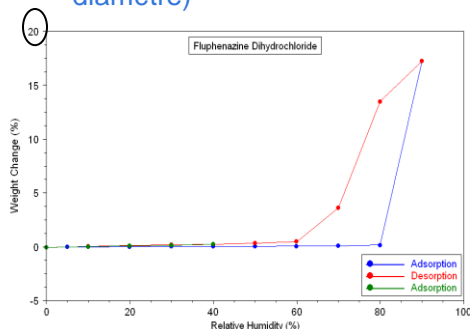


- Physisorption du fait de dipôles et des forces dispersives.
- Habituellement non spécifique et réversible.
- Interaction entre les molécules d'eau et la surface due aux forces de van der Waals.
- Enthalpie d'adsorption sensiblement équivalente à la chaleur latente de condensation (1-5 kJ / mole).
- L'eau est fortement adsorbée sur les surfaces polaires et faiblement sur les non-polaires.

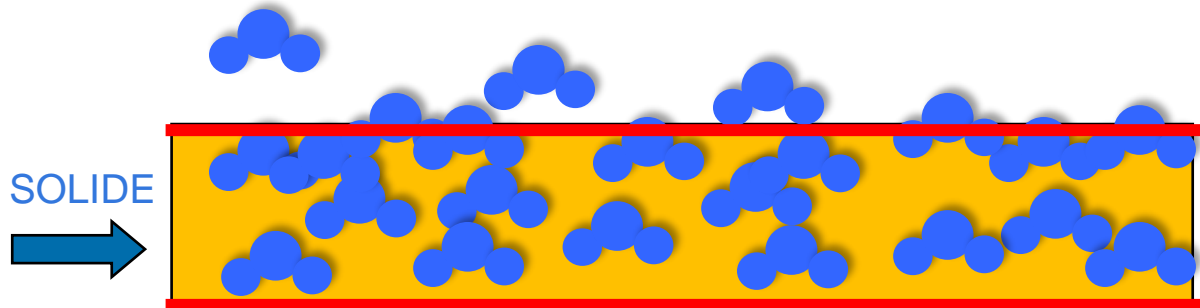


# Absorption en profondeur

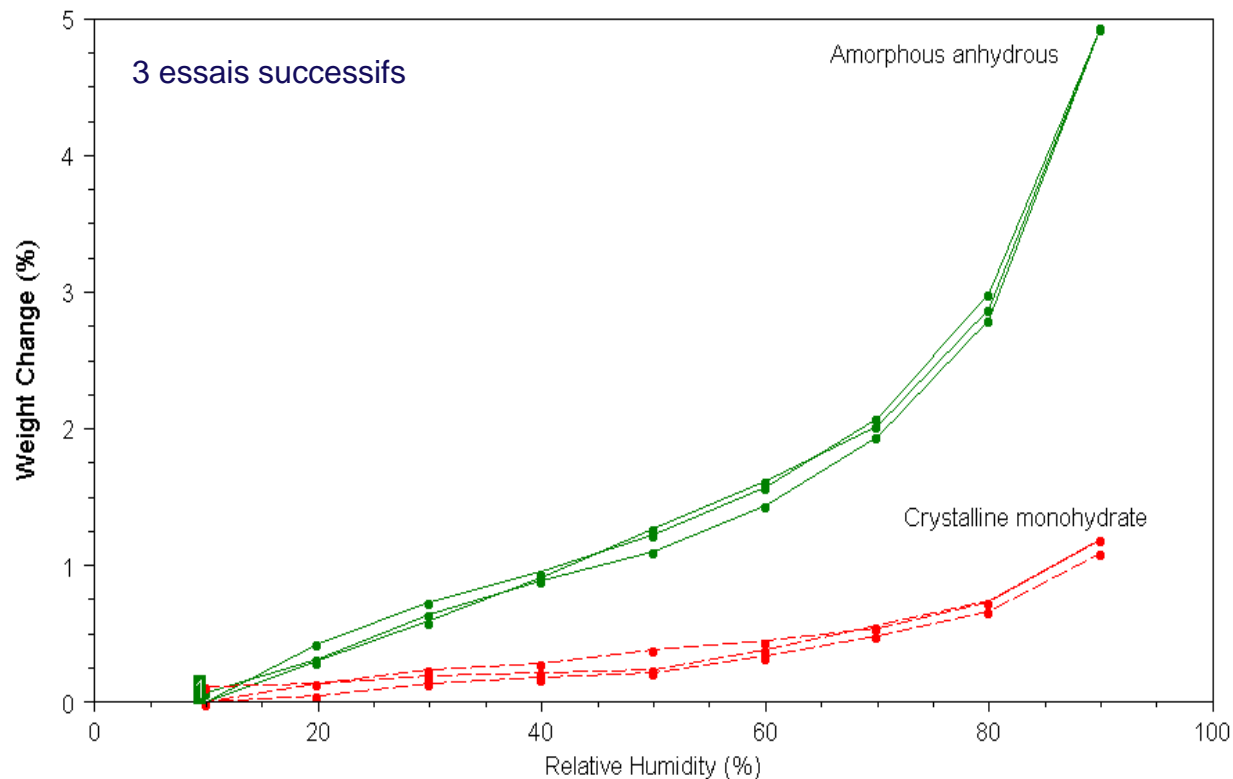
Absorption Vapeur H<sub>2</sub>O dans les mésopores (2-50 nm diamètre)



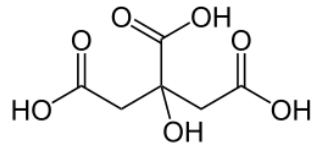
- L'absorption est le procédé dans lequel les molécules d'eau pénètrent dans la matrice du matériau.
- L'absorption est beaucoup plus importante que l'on pourrait le prévoir par la surface spécifique du matériau.
- Beaucoup d'isothermes montrent des boucles d'hystérésis (sorption de Type II).
- Le mécanisme est comparable (ou est identique) aux interactions polymère-solvant plutôt qu'à la physisorption.
- Principalement observée dans les matériaux amorphes (polymères, protéines, peptides, lyophilisats et broyats de poudres organiques).



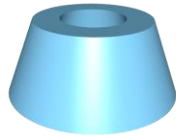
# DVS: Amorphicité et Cristallinité: PA à 25 °C



# $\beta$ -Cyclodextrine et Polymère de $\beta$ -Cyclodextrine

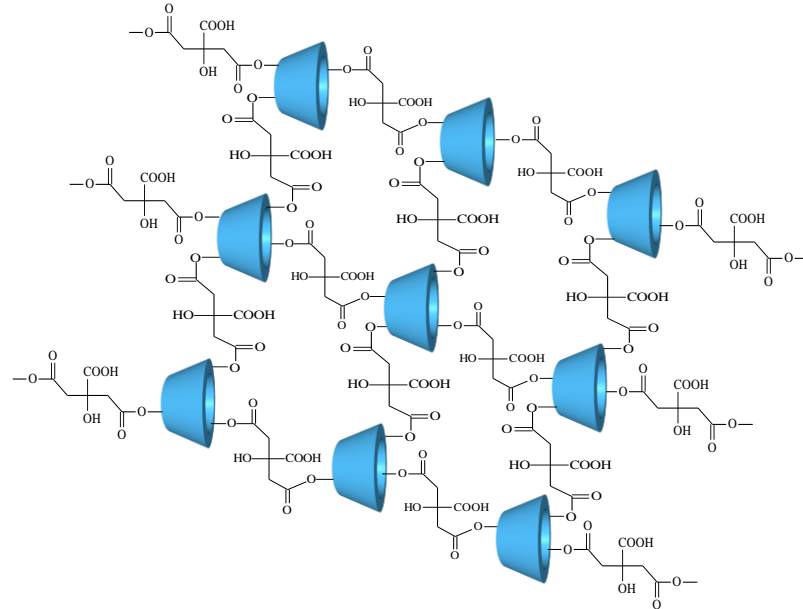



Acide citrique



$\beta$ -cyclodextrine

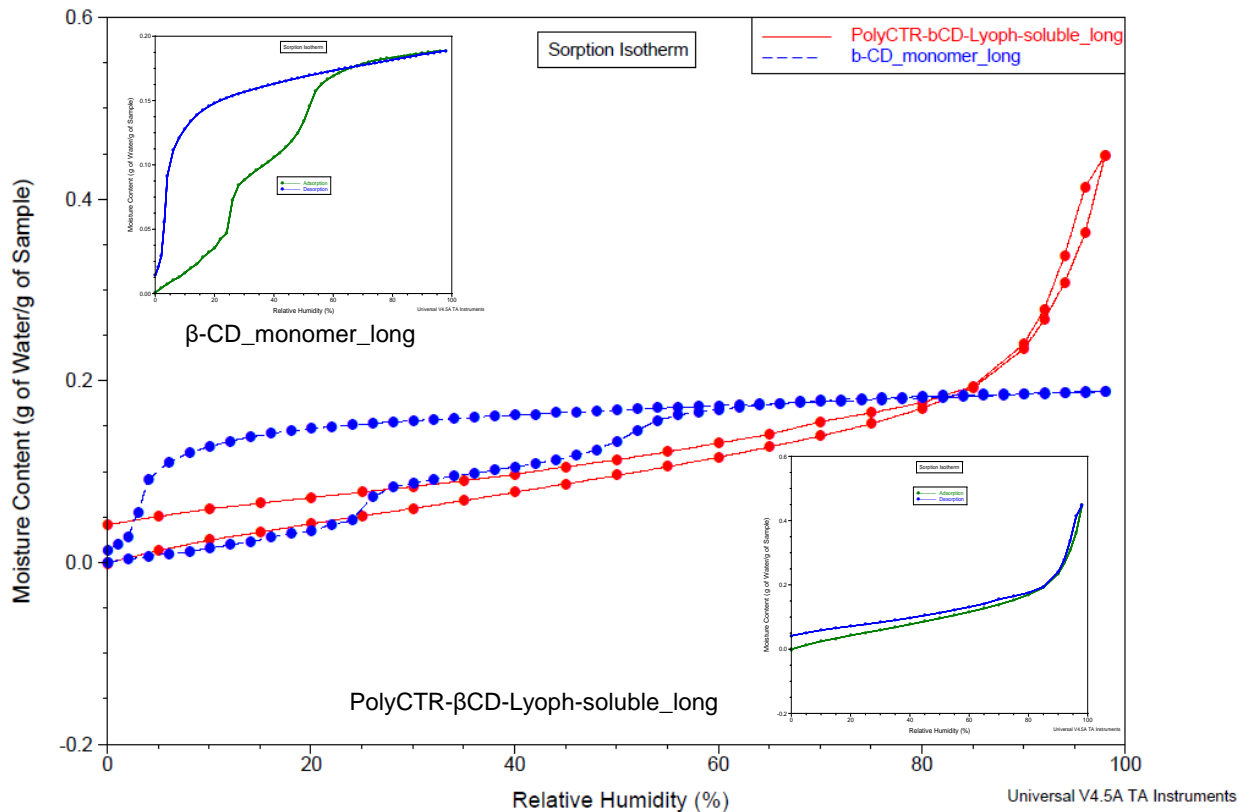
Réticulation  
Chaleur



Polymère de  $\beta$ -Cyclodextrine  
= polyCTR- $\beta$ CD

Courtesy of Pr Martel and Dr Cazaux Université Lille1-UMET

# DVS: $\beta$ -Cyclodextrine et Polymère de $\beta$ -Cyclodextrine 25°C

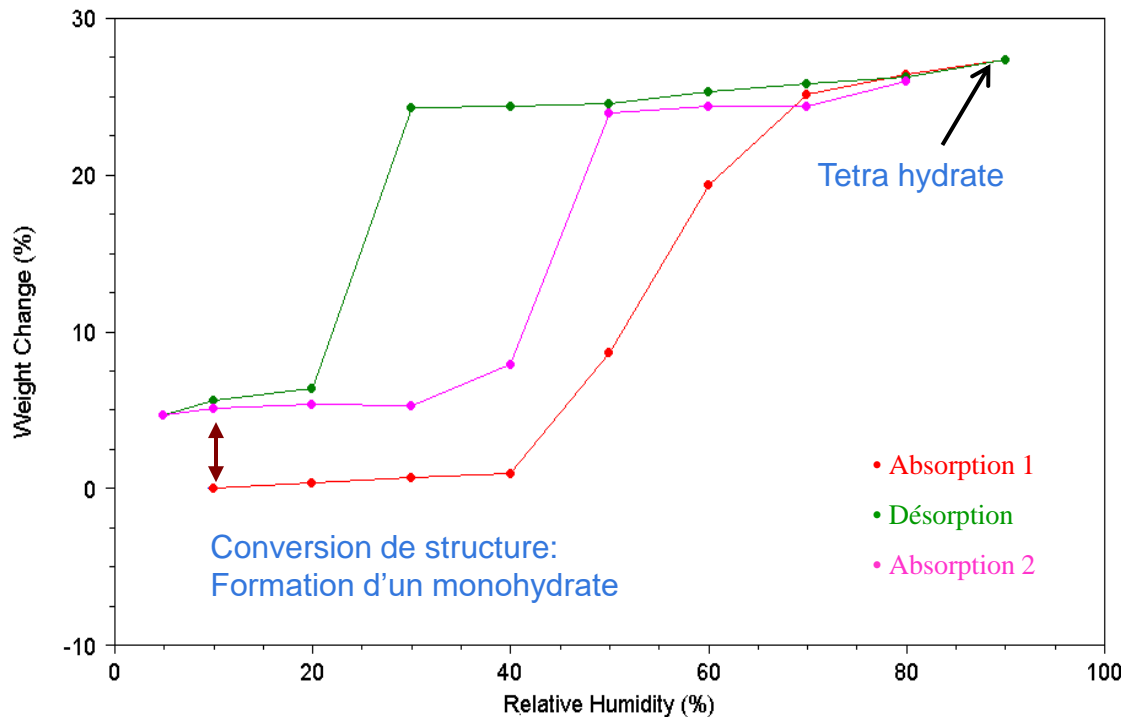


Courtesy of Pr Martel and Dr F Cazaux Lille1-UMET

# DVS: Formation d'hydrates en fonction de HR

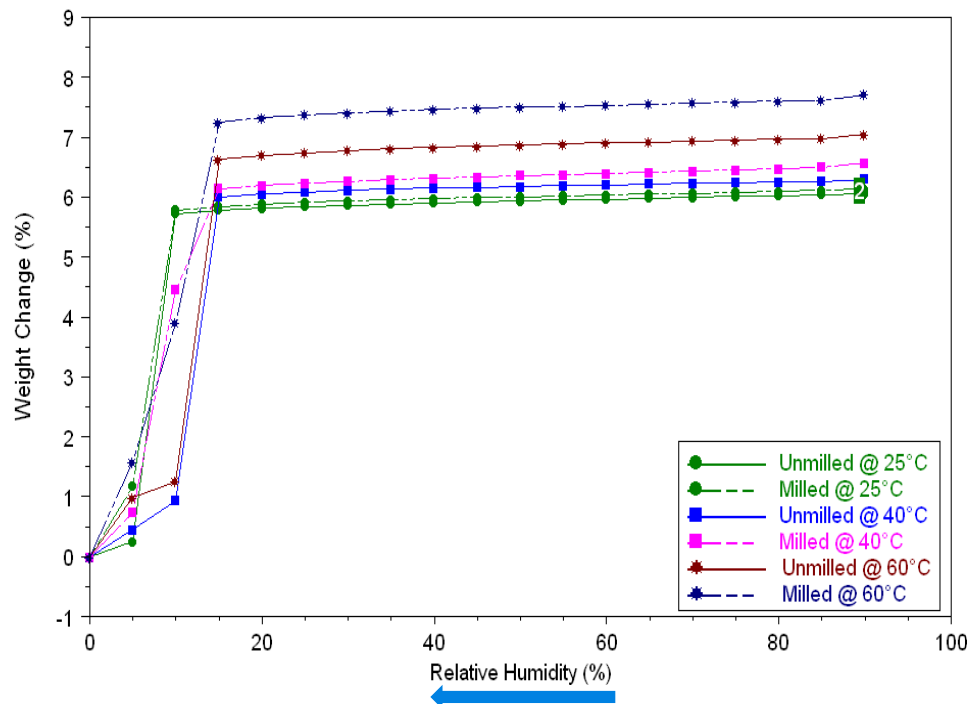
## Sel de Diphénylhydantoïne de Sodium (25°C)

- Adsorption initiale faible car matériau cristallin.
- A partir de 40% HR, augmentation stœchiométrique avec absorption de 4 molécules H<sub>2</sub>O d'hydratation.
- Lors de la diminution en HR, l'hydrate reste stable jusqu'à 30% HR.
- A 20 % HR, conversion en un monohydrate stable à des humidités aussi basses que 5 % HR.
- Si nouvelle exposition du monohydrate à des HR plus élevées, formation réversible du tétra hydrate.
- Les deux formes hydratées (une fois formées) sont stables sur une plage d'humidité relativement étroite.

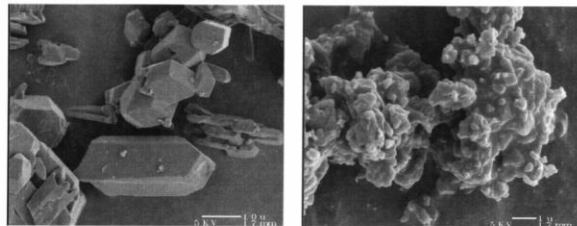


# Séchage et Stabilité d'un Hydrate à trois températures

- Stabilité et Détermination des conditions de séchage appropriées pour un matériau faiblement hydraté.
- Quel est le niveau d'humidité le plus bas, utilisable pour une température de séchage donnée, sans modifier la structure du matériau (sans éliminer l'eau liée) ?
- Tests à 3 températures avec variation de l'HR de 90% à 0% (de droite à gauche sur le graphe): l'HR, pour laquelle une perte de masse significative est observée, indique une perte d'eau de structure (d'hydratation).
- À une température de séchage de 25 °C, des HR aussi basses que 10 % HR peuvent être utilisées.
- À 40 °C et plus, l'HR doit être d'au moins 15 % pour éviter la perte de structure.
- Dans ce matériau, l'impact de la forme de l'échantillon (broyé versus non broyé) a peu d'effet sur les propriétés de séchage.



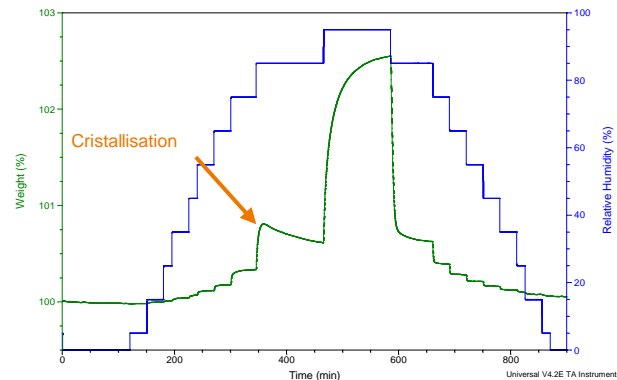
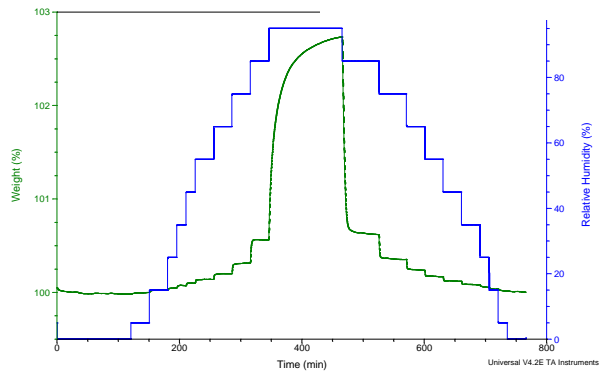
Scanning Electron Micrographs of a Crystalline Surface Before and After Micronization



non micronisé

Surface order of regularly packed molecules is disrupted

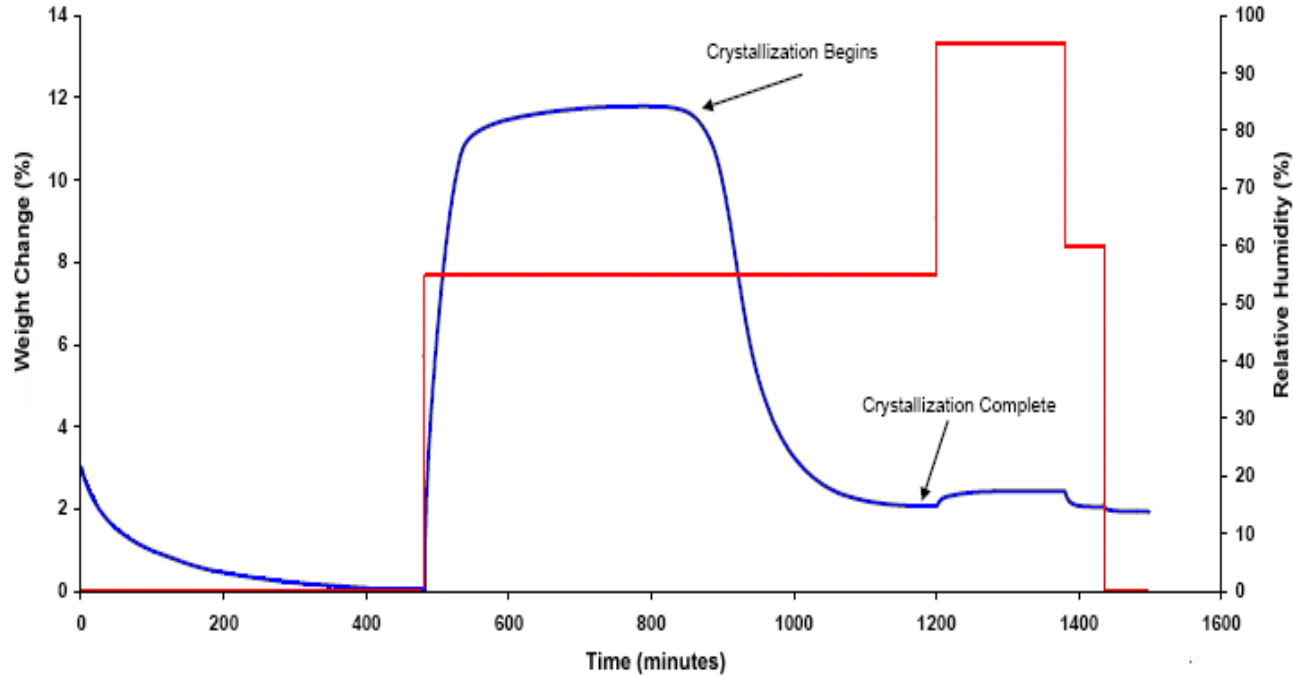
micronisé





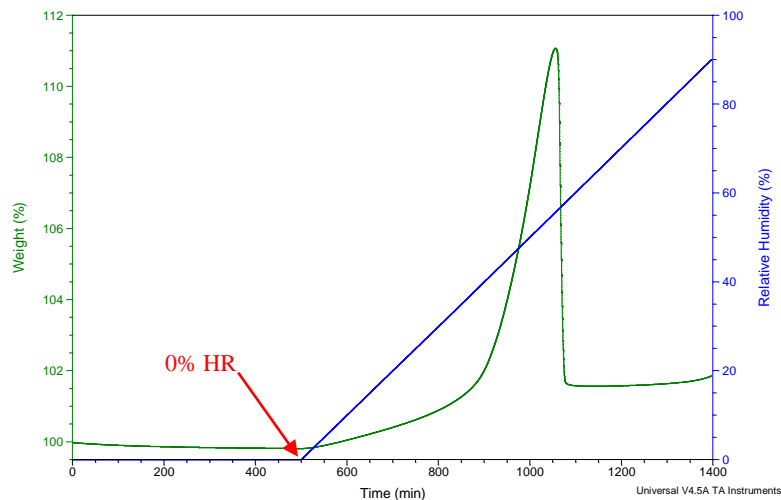
# Lactose amorphe

## Cristallisation induite (25°C, 55%HR)

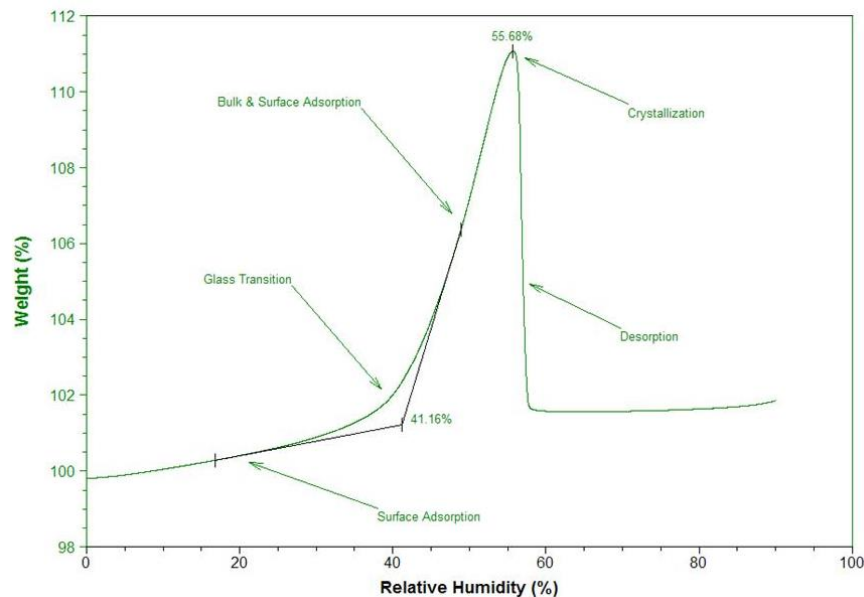


# Lactose amorphe lyophilisé

## Cristallisation induite par rampe d'humidité

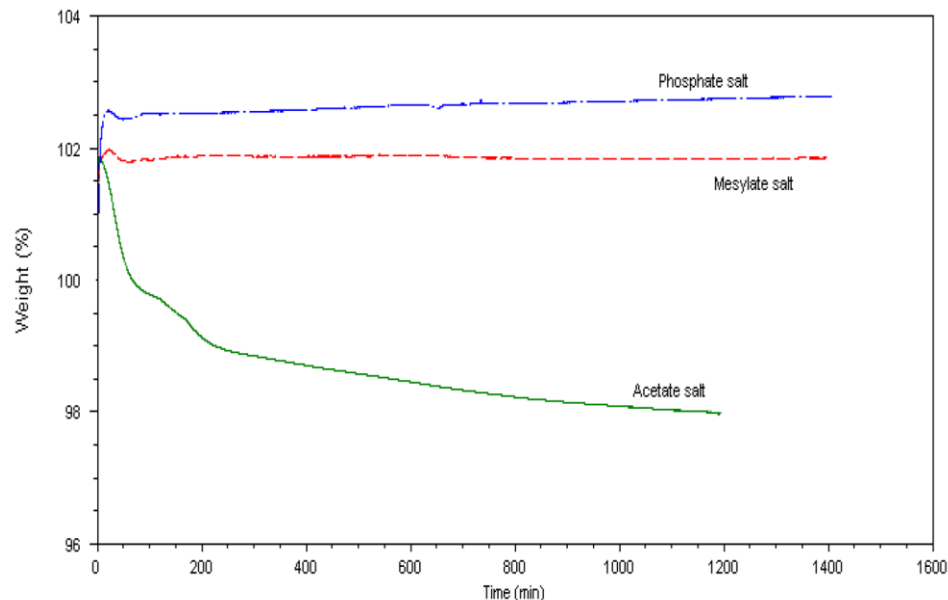


Rampe d'humidité 0.2 %HR/min

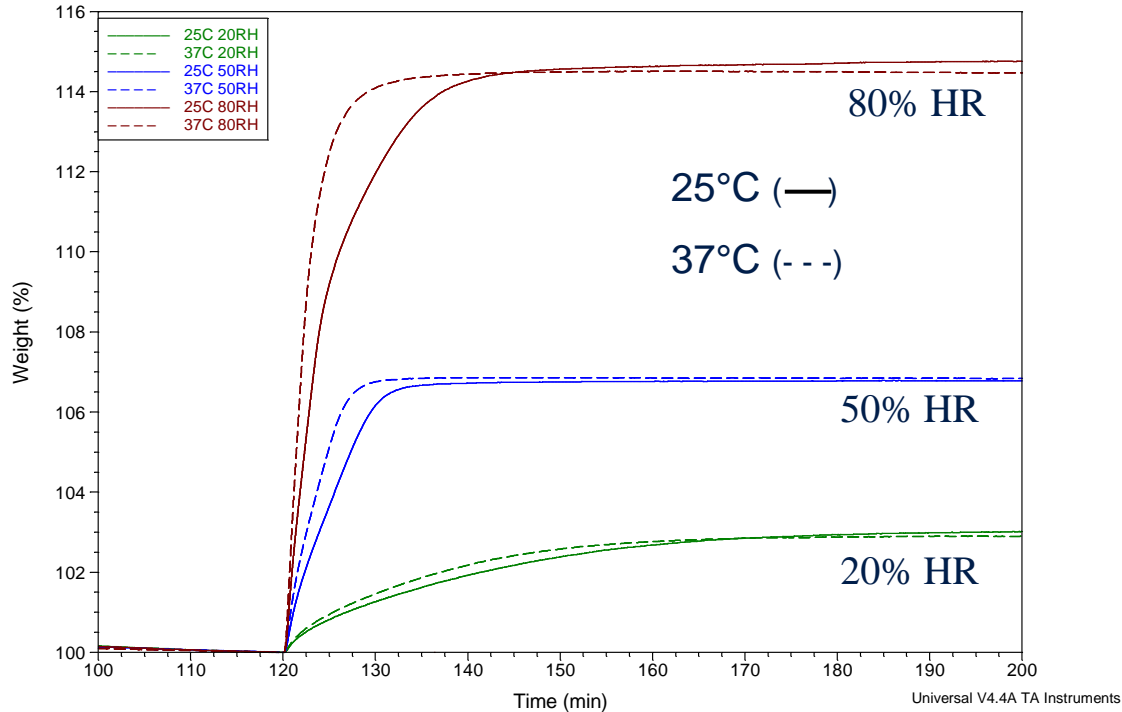


# Comparaison de Formulations: Stabilité à 80 °C et 50 %HR

- Stabilité et Comparaison de différents sels du même composé de base exposés à 50 % d'HR, initialement à 25 °C puis portés à 80 °C tout en maintenant 50 % d'HR.
- A 25 °C et 50 % HR, les trois sels absorbent rapidement environ 2 % d'humidité.
- Lorsque la température est ensuite élevée à 80 °C, les sels de phosphate et de mésylate retiennent l'eau adsorbée et la masse reste constante au cours des 24 heures suivantes.
- Le sel d'acétate, d'autre part, abandonne rapidement l'eau adsorbée à 25 °C et continue à évoluer en perte de masse avec le temps, indiquant qu'il s'agit de la formulation la moins stable.



# Tissu de Masque respiratoire



# Stabilité des Composés pharmaceutiques Fusion ou Décomposition?



# Quelle est la définition de la “Fusion”?

## Définitions possibles :

1. Un pic endothermique dans le thermogramme de DSC
2. Un changement d'état physique de solide à liquide lors de l'augmentation de la température
3. La conversion du cristallin en amorphe par chauffage
4. La perte de structure cristalline à une température spécifique où  $\Delta G = 0$  (équilibre) et sans modification chimique
5. Toutes ou n'importe laquelle de ces réponses ?

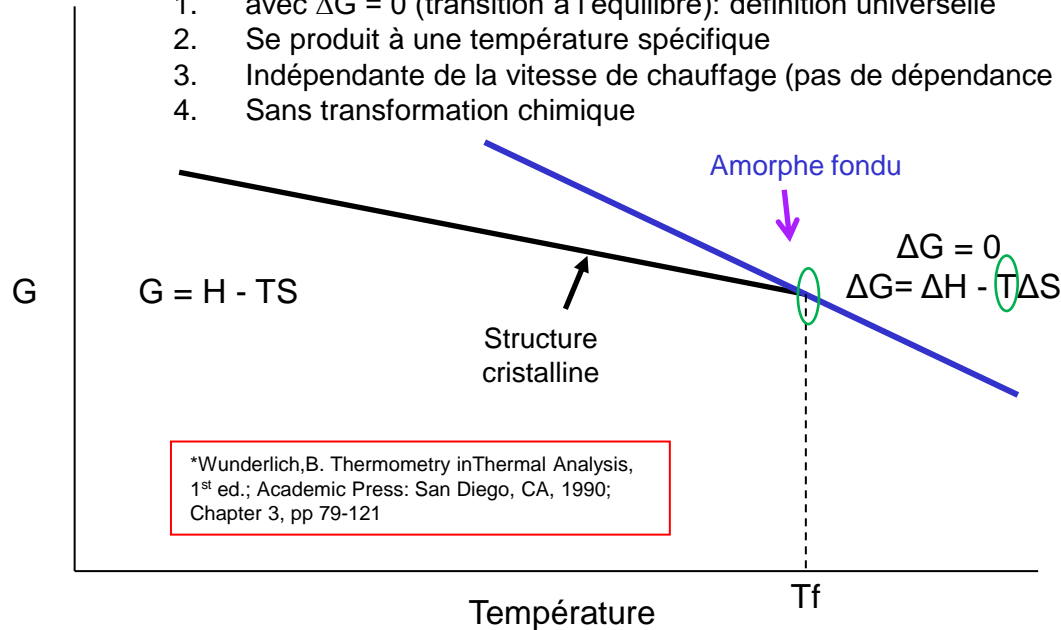
Seule la réponse n °4 est une définition correcte.

# Définition de la Fusion Thermodynamique

Prof. Bernhard Wunderlich

\*B. Wunderlich: perte de la structure cristalline

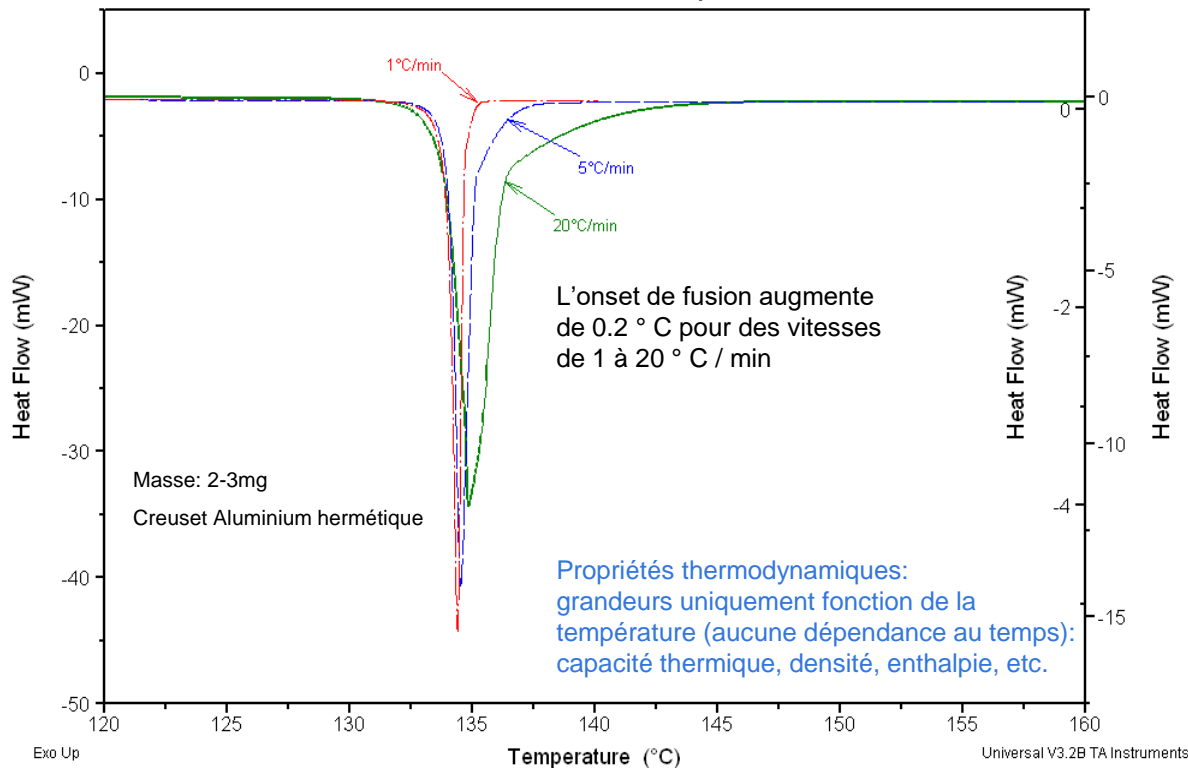
1. avec  $\Delta G = 0$  (transition à l'équilibre): définition universelle
2. Se produit à une température spécifique
3. Indépendante de la vitesse de chauffage (pas de dépendance au temps)
4. Sans transformation chimique



\*Wunderlich, B. Thermometry in Thermal Analysis, 1<sup>st</sup> ed.; Academic Press: San Diego, CA, 1990; Chapter 3, pp 79-121

# La vitesse de chauffage n'a presque aucun effet sur la température Onset de la véritable fusion (thermodynamique)

## Phénacétine, un standard de pureté du NIST

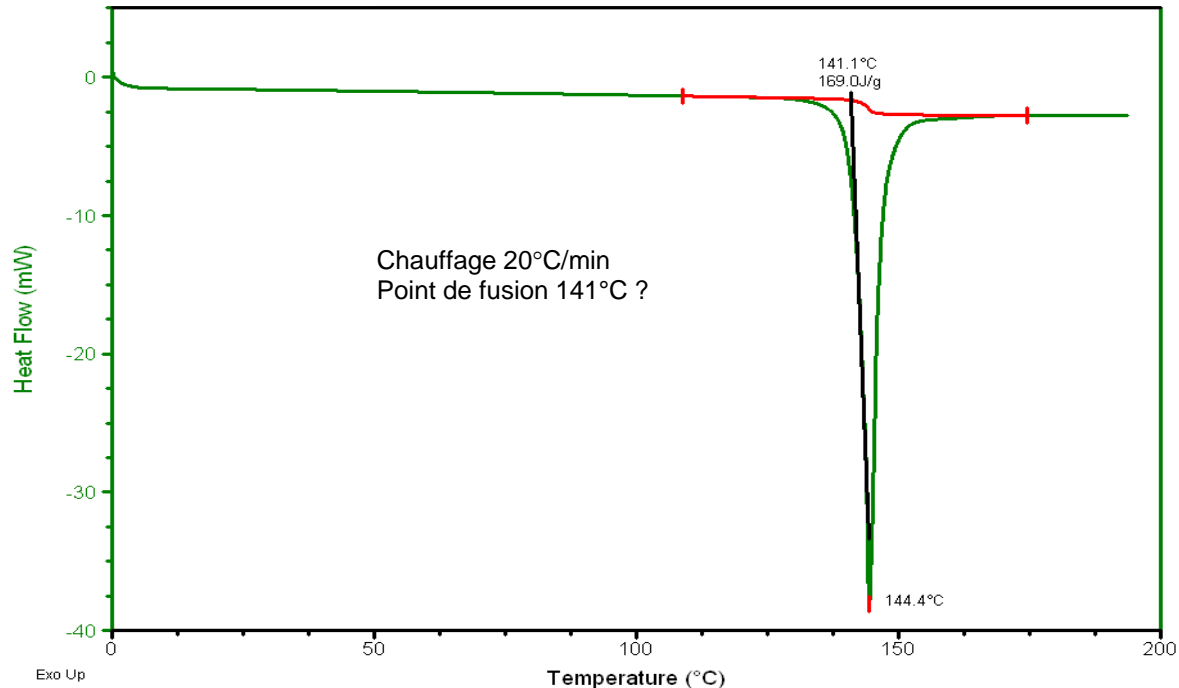




# Le pic endothermique de DSC ressemble à une véritable fusion (thermodynamique) pour l'acide acétylsalicylique (aspirine)

Sample: Acetylsalicylic Acid  
Size: 3.0100 mg

DSC



# Recherche bibliographique du point de Fusion de l'acide acétylsalicylique

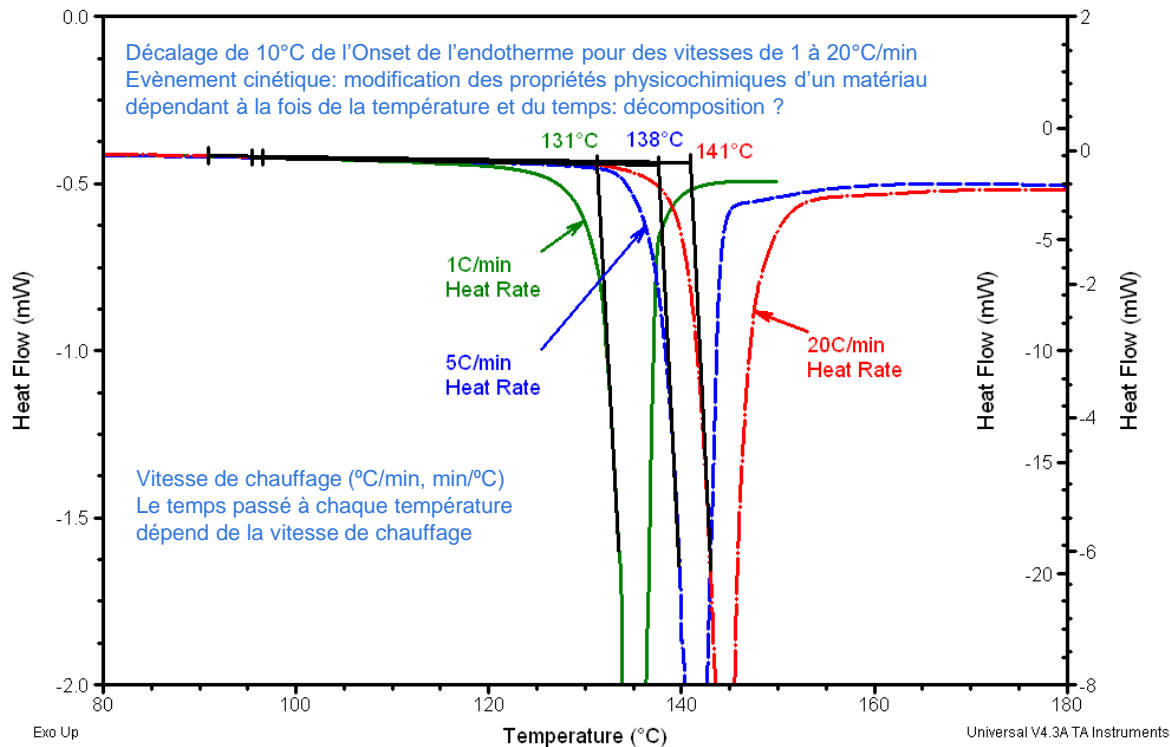
CHEMICALLAND21	
ACETYLSALICYLIC ACID	
PRODUCT IDENTIFICATION	
CAS NO.	50-78-2
EINECS NO.	200-064-1
FORMULA	CH <sub>3</sub> COOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH
MOL WT.	180.16
PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES	
PHYSICAL STATE	Odorless, Colourless or a white crystalline powder
MELTING POINT	136 C (with decomposition) ←
BOILING POINT	140 C ←
SPECIFIC GRAVITY	1.35
SOLUBILITY IN WATER	1g/100g water @ 37C

- Ces données nous aident-t-elles vraiment à comprendre le thermogramme DSC de l'aspirine (figure précédente)?
- Probablement pas. Pour quelle raison?
- «Fond avec décomposition»
- Quel est le 1<sup>er</sup> évènement thermique? « fusion » ou début de décomposition ?
- Pas de réponse précise à cette question et interprétation source de confusion



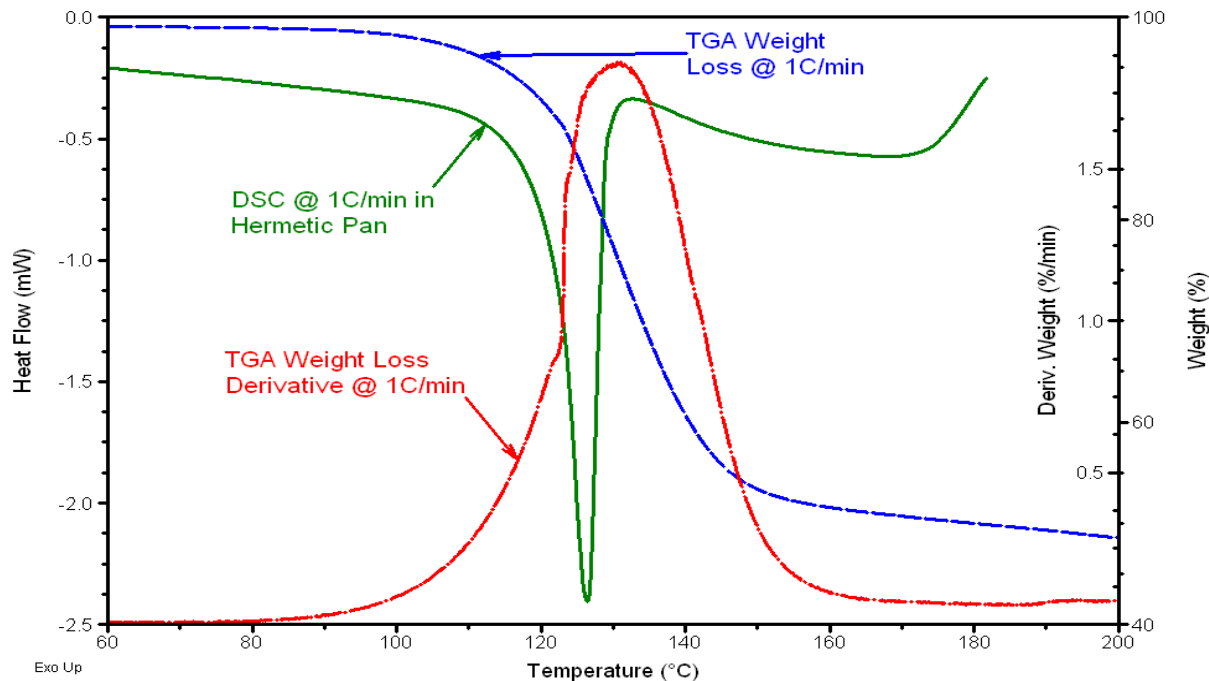
<http://www.chemicalland21.com/lifescience/phar/ACETYLSALICYLIC%20ACID.htm>

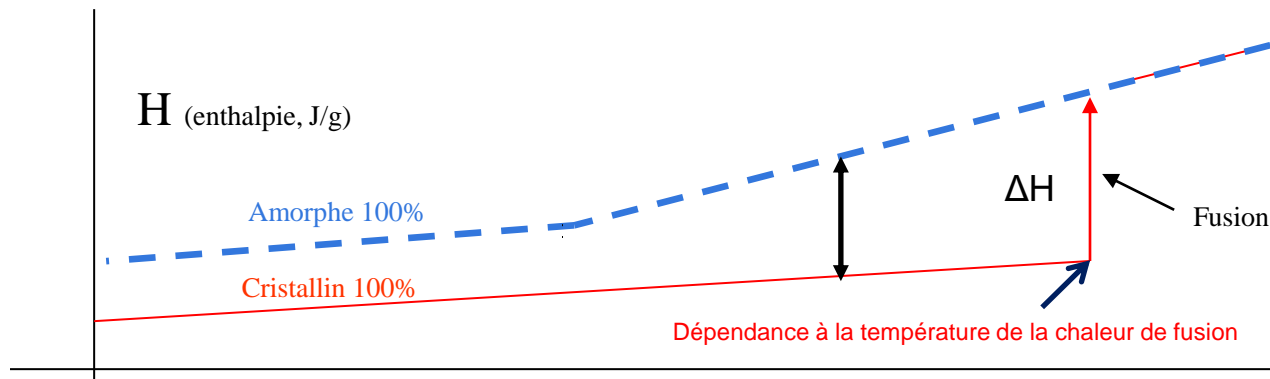
# Le décalage de température avec la vitesse de chauffage montre une dépendance au temps pour la perte de structure cristalline de l'acide acétylsalicylique



- La perte de structure cristalline de l'acide acétylsalicylique répond-elle donc à la définition de la fusion?
  - Se produit-elle à une température spécifique? Non
  - Indépendante de la vitesse de chauffage (pas de dépendance au temps)? Non
  - $\Delta G = 0$  (équilibre)? Non
  - Sans décomposition? Non, basé sur une recherche documentaire mais facile à explorer par DSC et ATG

# Superposition ATG et DSC 1°C/min (acide acétylsalicylique): la Décomposition commence avant l'Onset du pic de Fusion Apparente





Différence absolue d'enthalpie entre les structures cristalline et amorphe.

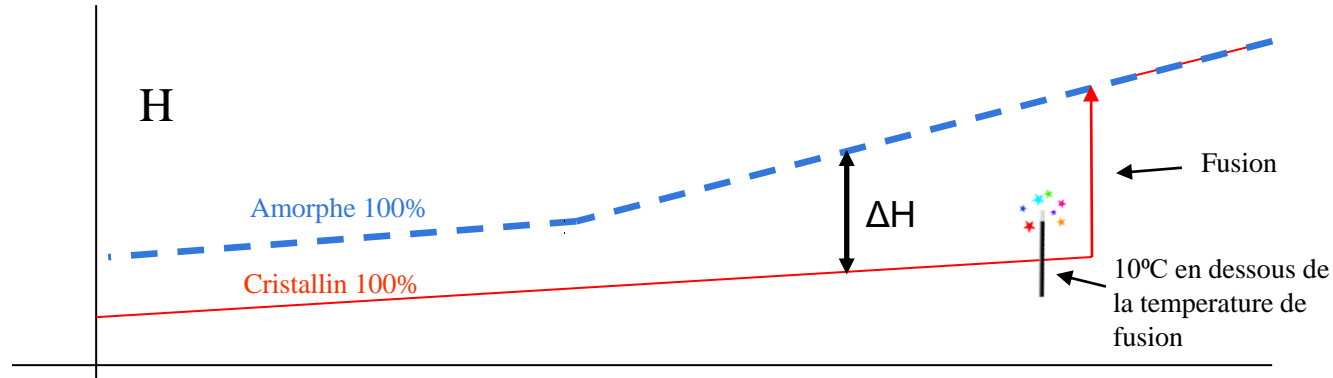
Si perte de structure cristalline pour quelque raison que ce soit, l'échantillon doit absorber la différence d'enthalpie à cette température. (1<sup>ère</sup> loi de la thermodynamique).

Cette différence d'énergie apparaît comme un pic endothermique dans la courbe de DSC.

Quelle est la définition de la fusion?

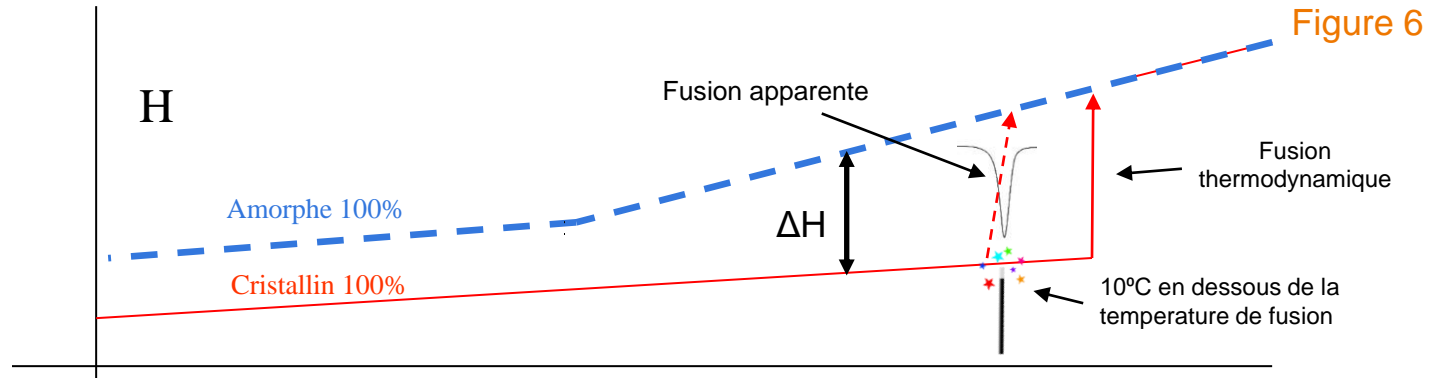
- A une température donnée, il faut fournir une quantité de chaleur absolue (Heat of Fusion,  $\Delta H$ , J/g) pour convertir la structure cristalline en amorphe.
- La quantité de chaleur absorbée lors de la fusion dépend uniquement de la température : «dépendance de l'enthalpie de fusion à la température»

# Que se passe-t-il si l'endotherme dépend du temps?



- Le matériau cristallin absorbe de l'énergie (pic endothermique) lorsqu'il devient amorphe
- Il peut se produire à une température inférieure à la température de fusion théorique s'il dépend du temps, donc de la vitesse de chauffage

# La conversion cristallin- amorphe est endothermique: absorption de chaleur mais est-ce une fusion?



- L'expérience de DSC nous montre un pic endothermique à une température inférieure de 10°C à la température de fusion attendue
- Comment définir cet évènement endothermique correspondant à la perte de structure cristalline ?
  - Par le terme de «fusion apparente»
- Un seul point commun avec la fusion thermodynamique:
  - la conversion du cristallin en amorphe

# “Fusion apparente”: perte de structure cristalline causée par une transformation chimique

- Comme les réactions chimiques sont des processus cinétiques, la perte de cristallinité lors de la fusion apparente dépend toujours du temps:
  - elle apparait donc à des températures plus élevées avec des vitesses de chauffage plus élevées
  - ou à des températures plus basses à vitesse plus lente.

## – Transformations chimiques entraînant une perte de structure cristalline:

- Onsets de:
- Décomposition thermique (ruptures des liaisons covalentes)
  - Réactions chimiques (hydrolyse)
  - Interactions chimiques (incompatibilité principe actif-excipient)
  - Désolvatation / déshydratation
  - Dissociation (sels)
  - Dénaturation (protéines)

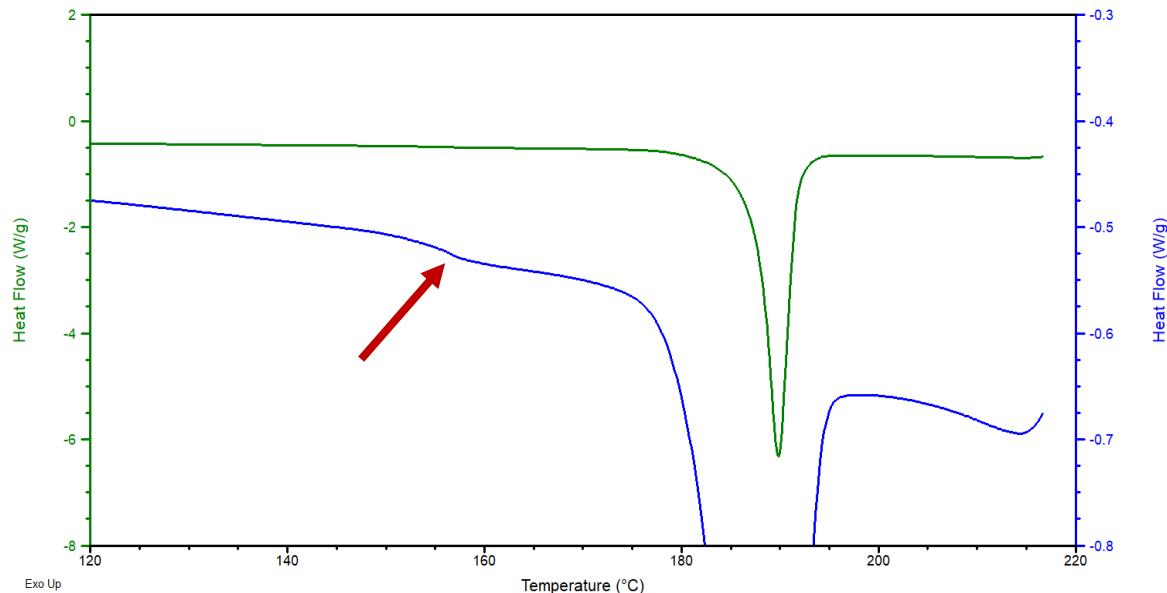
Atteindre par chauffage la température d'Onset de ces transformations chimiques provoque la perte de structure cristalline



# Saccharose obtenu à partir de canne à sucre: Fusion ou fusion apparente?

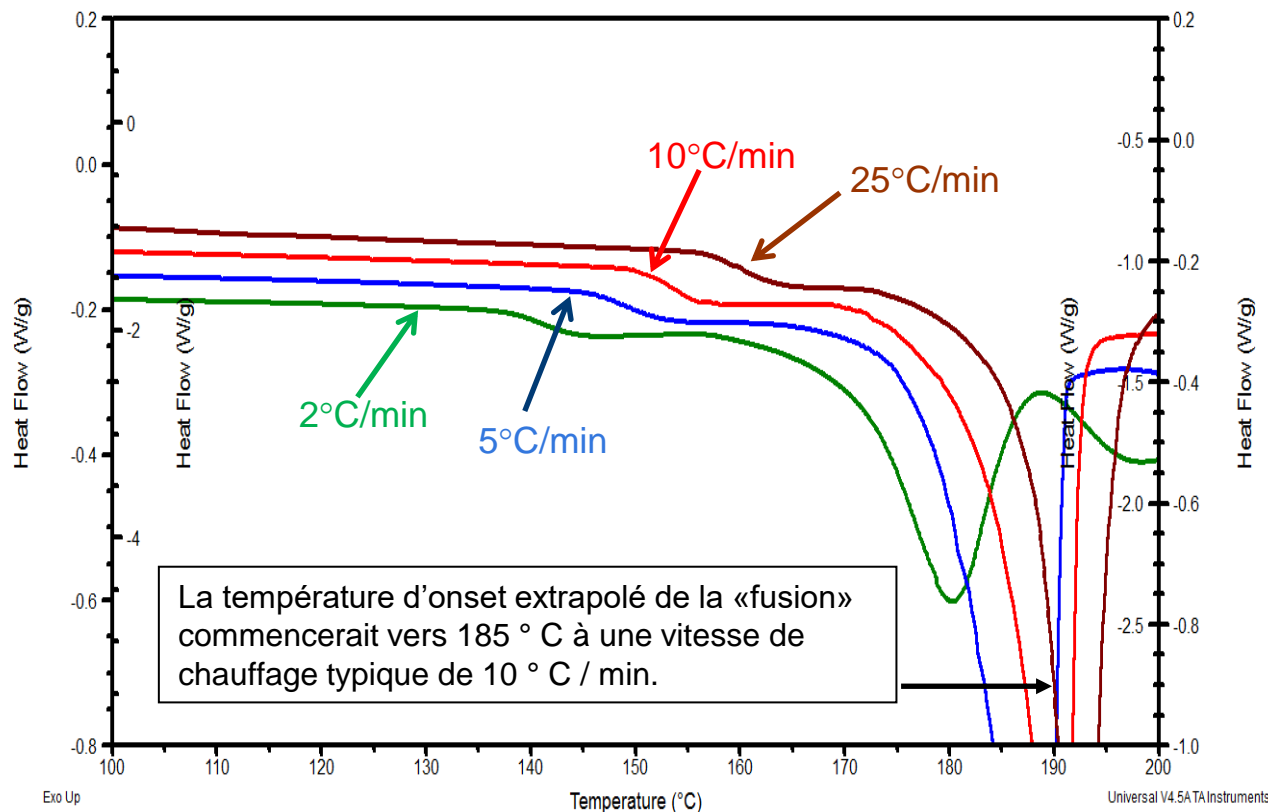
Journal of Food Engineering 214: 193-208 (2017)

Impact of Sucrose Crystal Composition and Chemistry on its Thermal Behavior

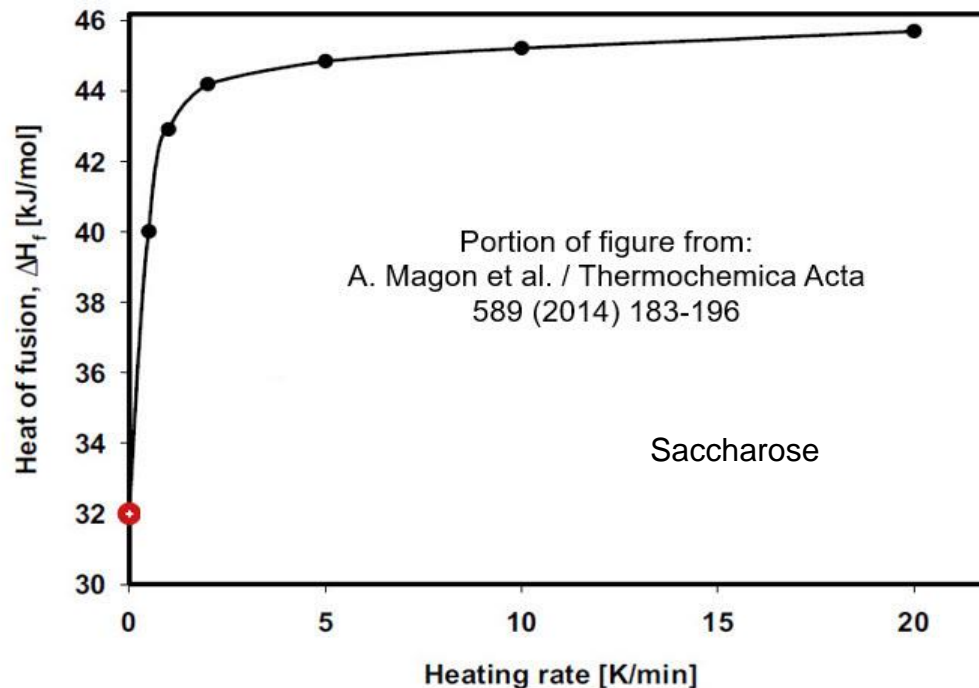


Pic endothermique accompagné d'une petite transition avant le pic principal  
DSC 10°C/min

# Les températures des endothermes liés à la perte de structure cristalline du saccharose dépendent de la vitesse de chauffage (fusion apparente)

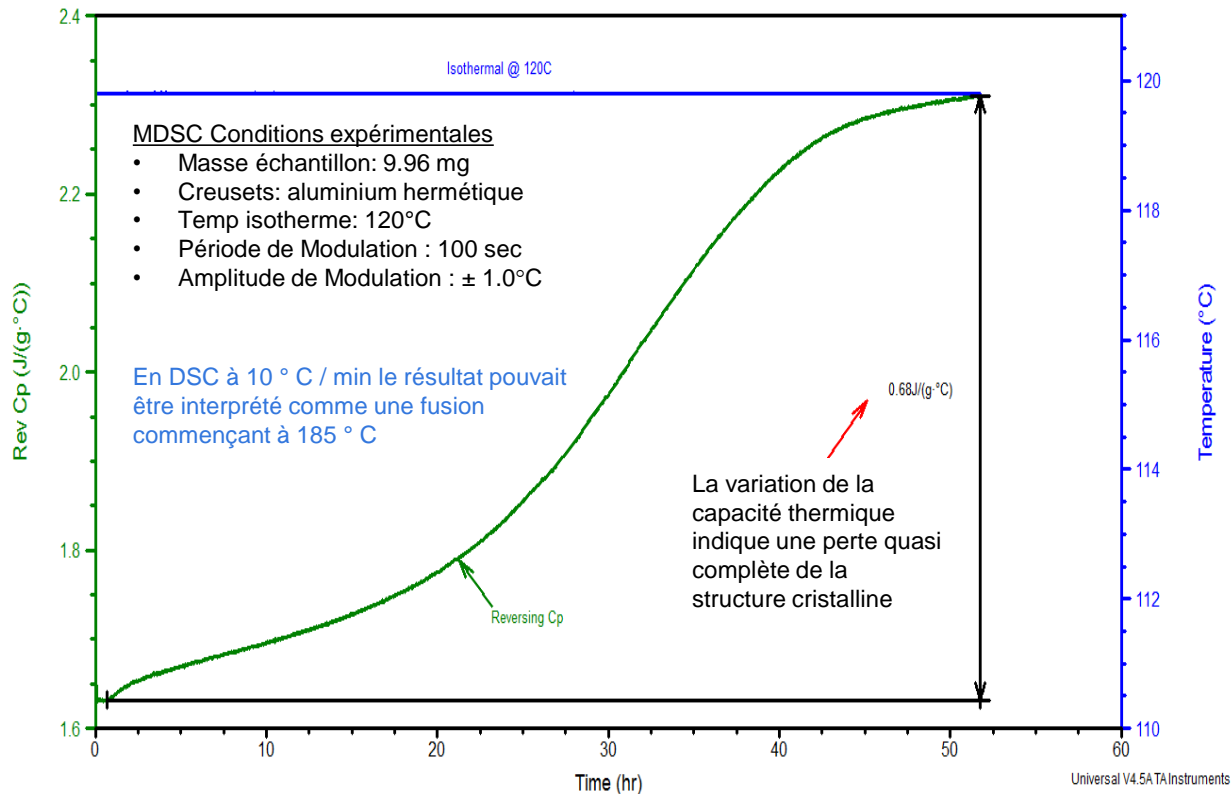


# En raison de la dépendance au temps, pas de chaleur absolue de fusion pour le saccharose

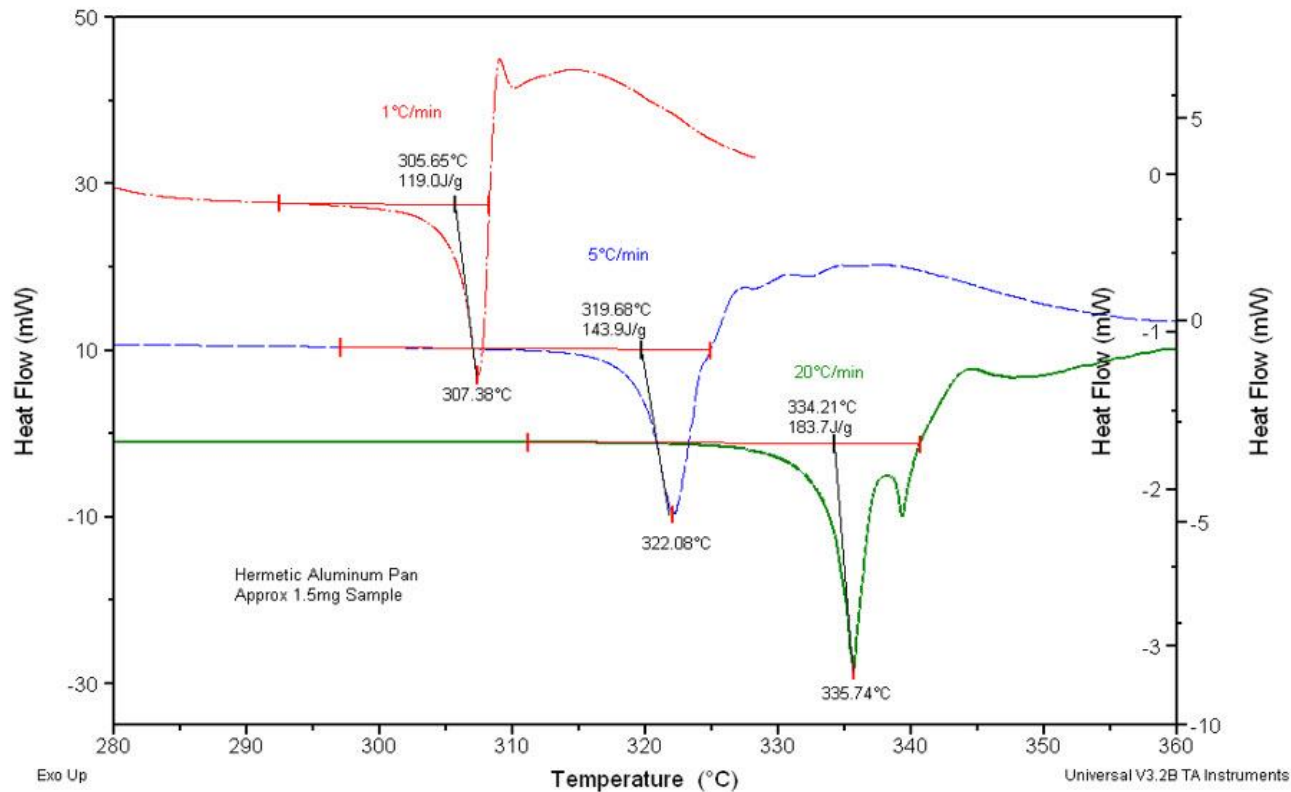


L'apport de chaleur (endothermique) du processus cinétique sous-jacent rend l'enthalpie mesurée dépendante de la vitesse de chauffage

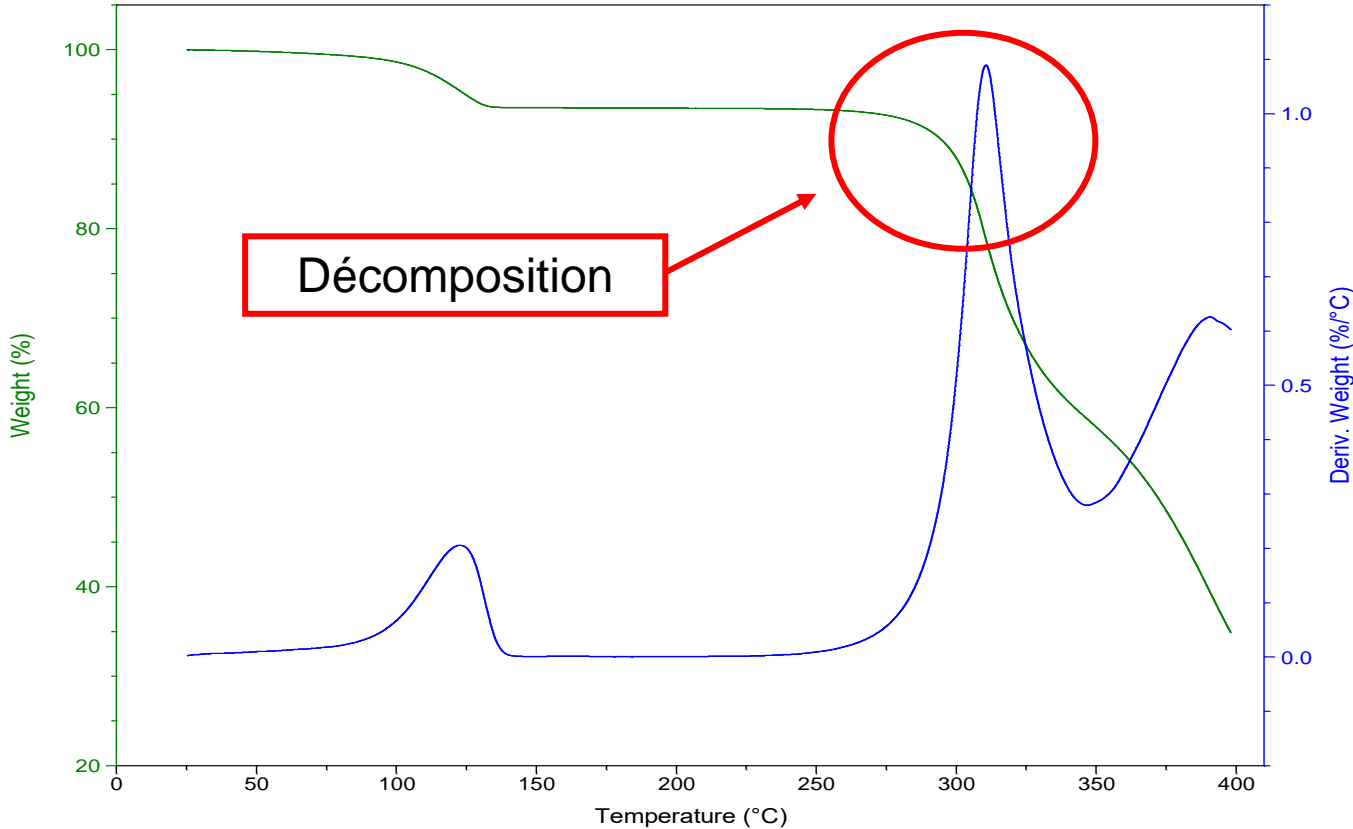
# La DSC modulée permet de suivre la perte de cristallinité du **saccharose**: Capacité thermique en conditions isothermes: 120 ° C pendant 60 minutes



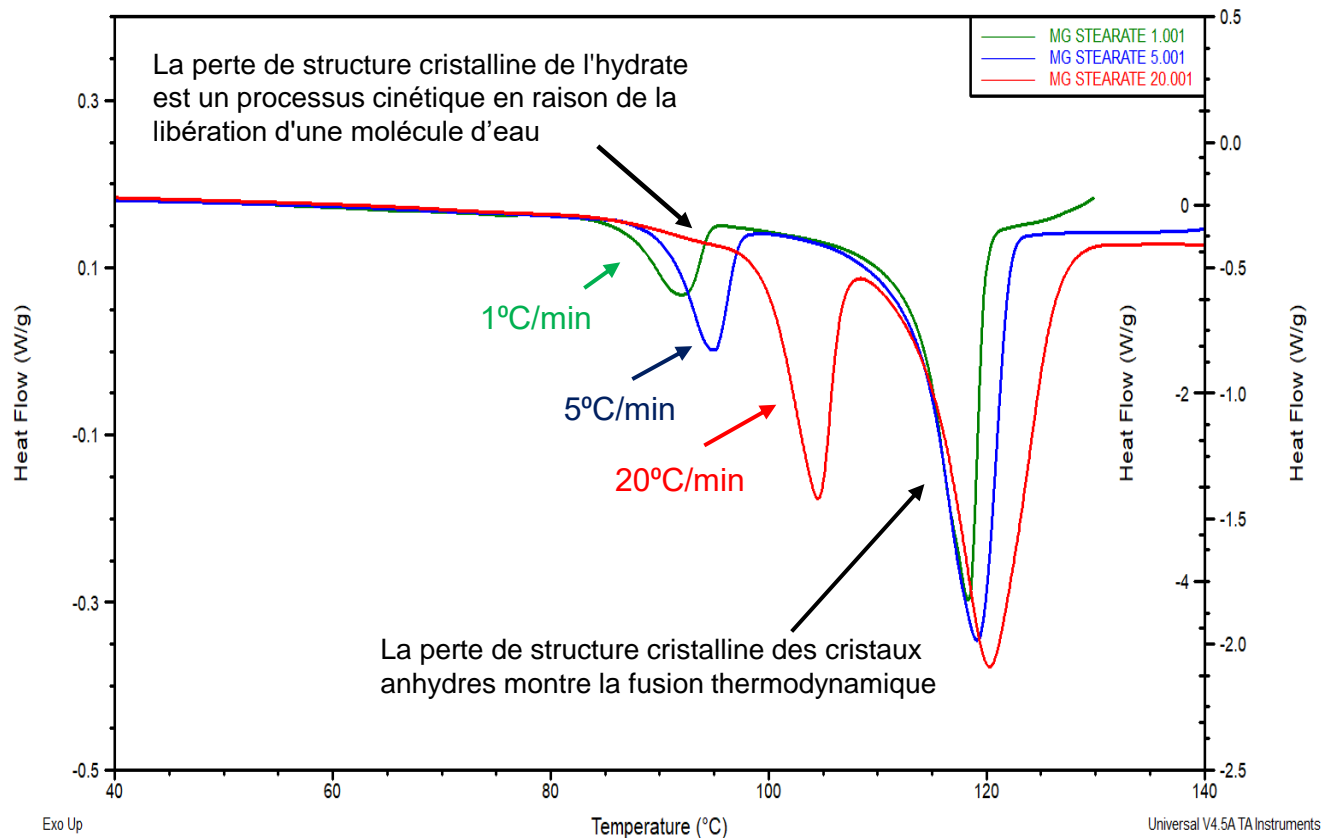
# Dissociation de sels cristallins: le chlorhydrate de ciprofloxacine montre une fusion apparente et non une fusion thermodynamique



# ATG du chlorhydrate de ciprofloxacine



# La déshydratation provoque une fusion apparente: le Stéarate de magnésium contient des cristaux hydratés et anhydres



La fusion apparente provoque une perte de structure cristalline et l'endotherme correspondant ressemble souvent à celui d'une fusion thermodynamique.

Cependant, avec la fusion apparente, il n'est pas possible de:

- Obtenir des températures de fusion précises
- Quantifier précisément la chaleur de fusion ou le taux de cristallinité
- Détecter les impuretés et quantifier le taux de pureté par DSC (en fonction de la forme du pic endothermique (Pureté Van't Hoff))
- Identifier la forme polymorphe d'un principe actif par sa température de fusion
- Obtenir une température de transition vitreuse précise à partir d'un matériau qui a été fondu puis refroidi



# Une Approche pour caractériser la structure cristalline

- Étape 1: faire une analyse thermogravimétrique (ATG) pour déterminer
  - le taux de volatiles et le début de la décomposition
  - la décomposition partielle n'entraîne pas toujours de perte de masse
- Étape 2: Faire deux essais de DSC à 1 et 10 ° C / min (ou 2 et 20°C/min)
  - sur environ 2 à 5 mg d'échantillons dans des creusets hermétiques
  - Il n'est pas nécessaire de recalibrer en fonction de la vitesse de chauffage
- Si les températures d'onset de l'endotherme diffèrent de plus de 1 ou 2 ° C:
  - l'évènement endothermique (cinétique) est à considérer comme étant une fusion apparente
  - le décalage réel en température est fonction de l'énergie d'activation
- Étape 3: Si l'on soupçonne une fusion apparente, utiliser d'autres conditions opératoires en DSC ou d'autres techniques complémentaires pour vérifier la réponse cinétique et / ou déterminer la cause de la fusion apparente:
  - DSC modulée et mesure de la capacité thermique
  - DSC couplée avec microscopie
  - Changement de couleur avec le temps à des températures élevées
  - Diffraction des rayons X (XRD)
  - Spectroscopie infrarouge (IRTF)
  - HPLC (produits de décomposition)



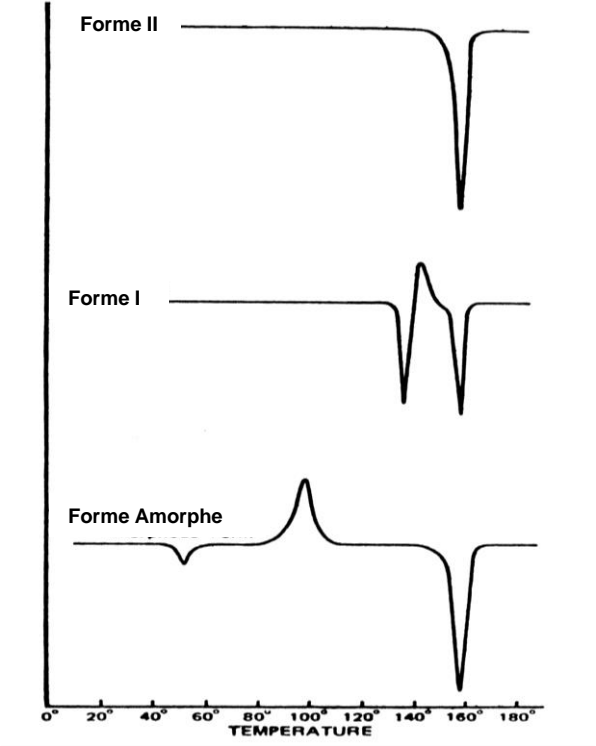
# Exemples de Polymorphisme

- Aptitude pour un composé chimique d'exister sous des formes cristallines différentes, plus ou moins stables ou métastables en fonction de la température et de la pression.
- Différences en enthalpie et point de fusion, solubilité, biodisponibilité, stabilité
- Le choix de la forme polymorphe adaptée dépend de
  - la possibilité de la produire et de la purifier, la facilité à la produire.
  - sa solubilité relative. Le polymorphe le plus stable a typiquement la vitesse de dissolution la plus lente.
  - sa stabilité



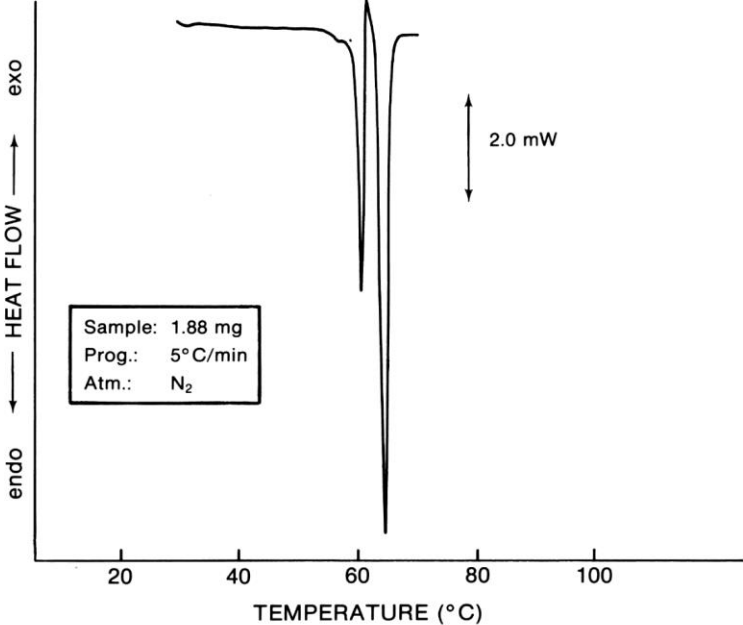
- Polymorphisme Monotropique:
- Pas de réversibilité des formes métastables
- Après chauffage et fusion, une forme stable recristallise au refroidissement dans la même forme stable (dans des conditions d'équilibre).
- Après chauffage et fusion, une forme métastable recristallise au refroidissement dans la forme stable.
- La température de fusion de la forme stable est supérieure à celle de la forme métastable (règle de Burger).
- L'enthalpie de fusion de la forme stable est supérieure à celle de la forme métastable (règle de Burger).
- On observe pas de transition dans le solide entre les deux formes.

# Monotropie: si présence de la forme métastable, cristallisation au chauffage

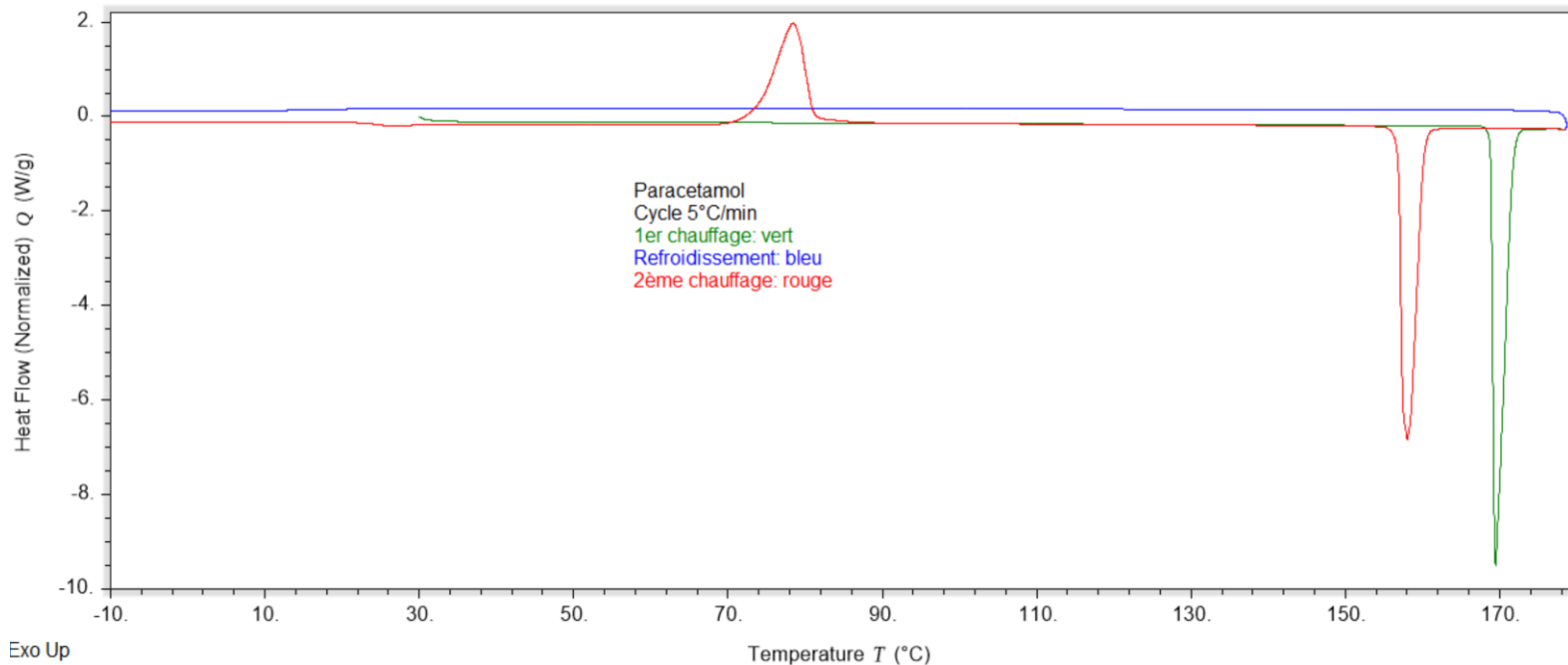


## DETECTION OF POLYMORPHISM 3-BUTYLATED HYDROXYANISOLE

DSC



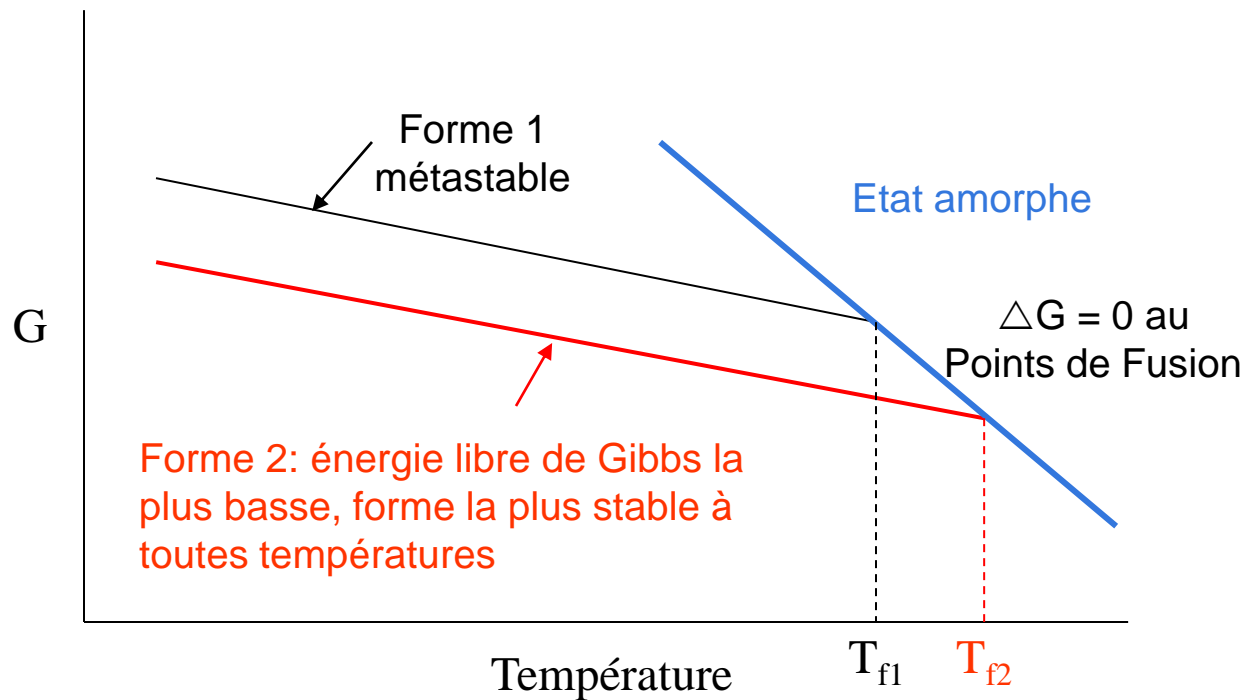
# Conversion Amorphe - Cristallin ou Monotropie ?



- La DSC peut donner une claire indication des différentes formes solides par lesquelles un matériau peut passer (à condition que le matériau ne se décompose pas au cours des différents cycles de chauffage)
- Les essais de DSC à vitesses de chauffage multiples peuvent permettre de caractériser l'endotherme à 170°C au 1<sup>er</sup> chauffage: fusion thermodynamique ou fusion apparente?

# Energie Libre de Gibbs des Formes Cristallines Monotropie

## Polymorphes Monotropes

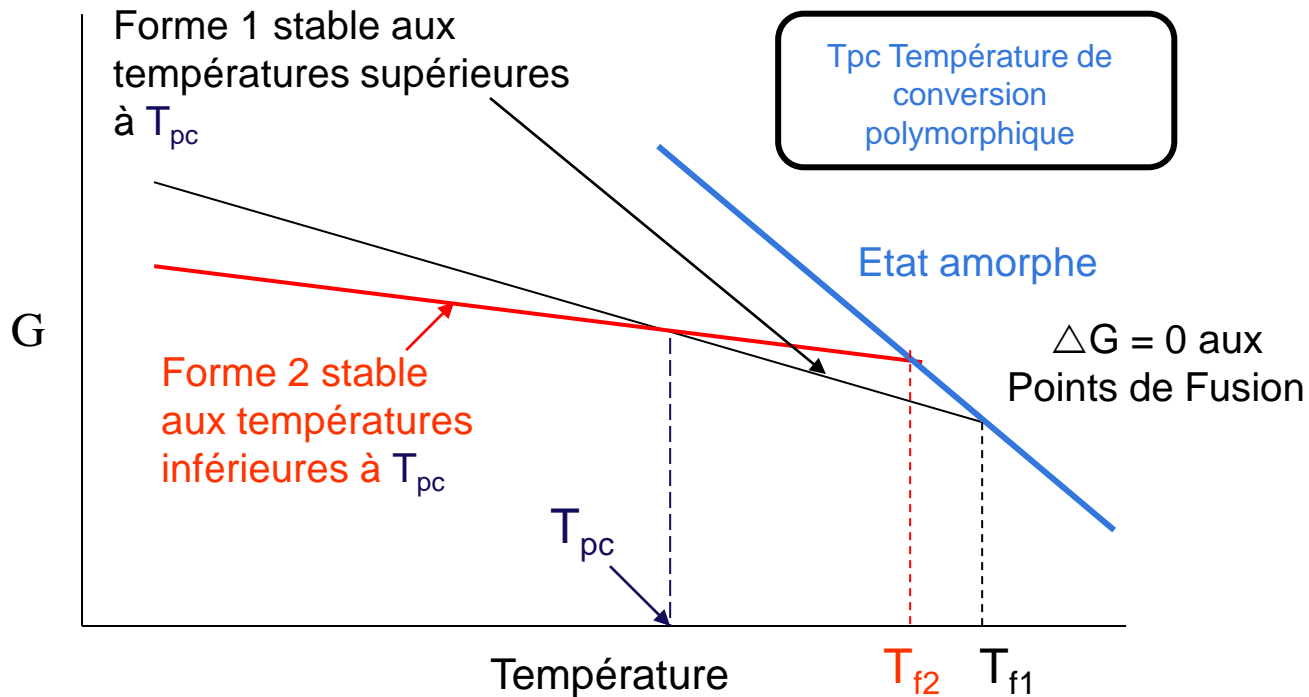


- Polymorphisme Enantiotropique:
- Réversibilité des formes métastables
- Le passage d'une forme stable à basse température à une forme stable à plus haute température est réversible.
- On observe une transition dans le solide avant la température de fusion métastable. Il existe une température de conversion polymorphique  $T_{pc}$  du solide.
- La température de fusion de la forme stable (à haute température) est supérieure à celle de la forme métastable.
  - La température de fusion de la forme métastable est inférieure à celle de la fusion de la forme stable (règle de Burger).
- L'enthalpie de fusion de la forme métastable est supérieure à celle de la forme stable.
  - L'enthalpie de fusion de la forme stable est inférieure à celle de la forme métastable (règle de Burger).

# Energie Libre de Gibbs de Formes Cristallines

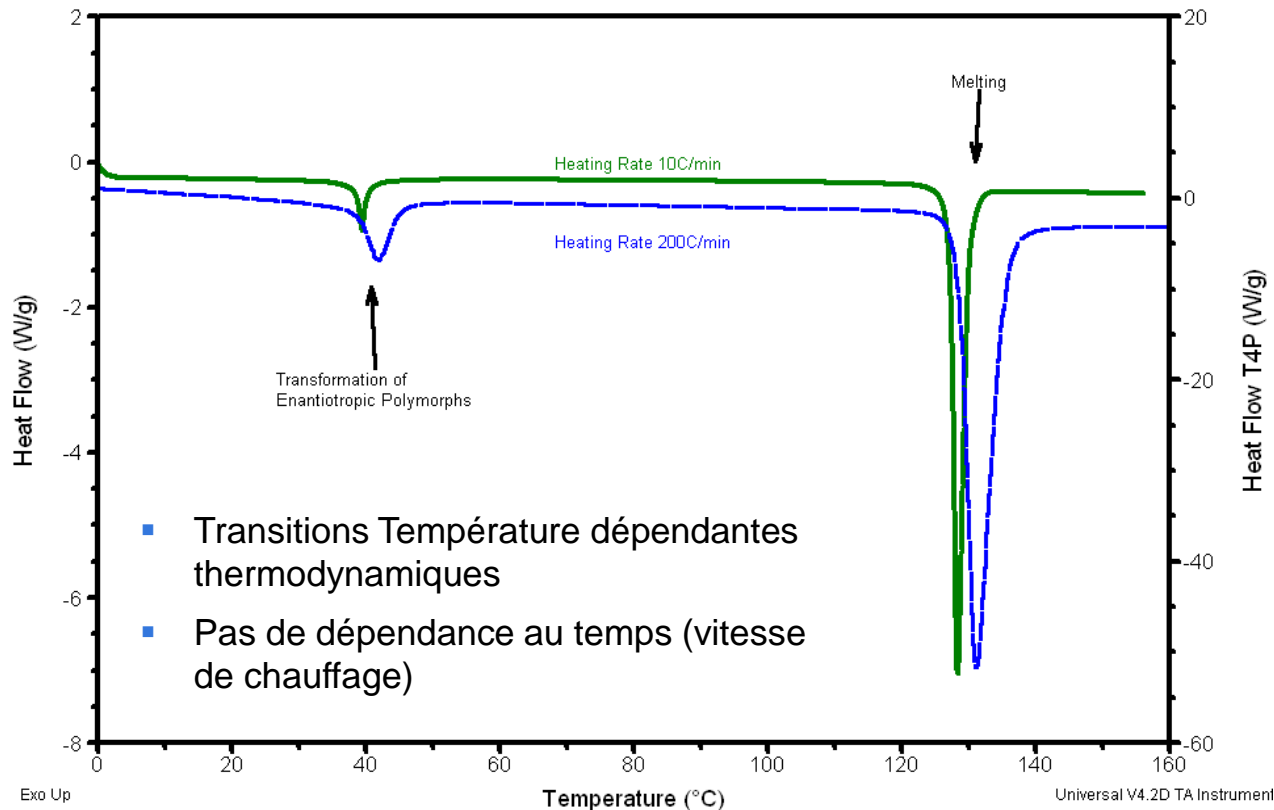
## Enantiotropie: Transformation Endothermique Solide-Solide

Polymorphes Enantiotropes

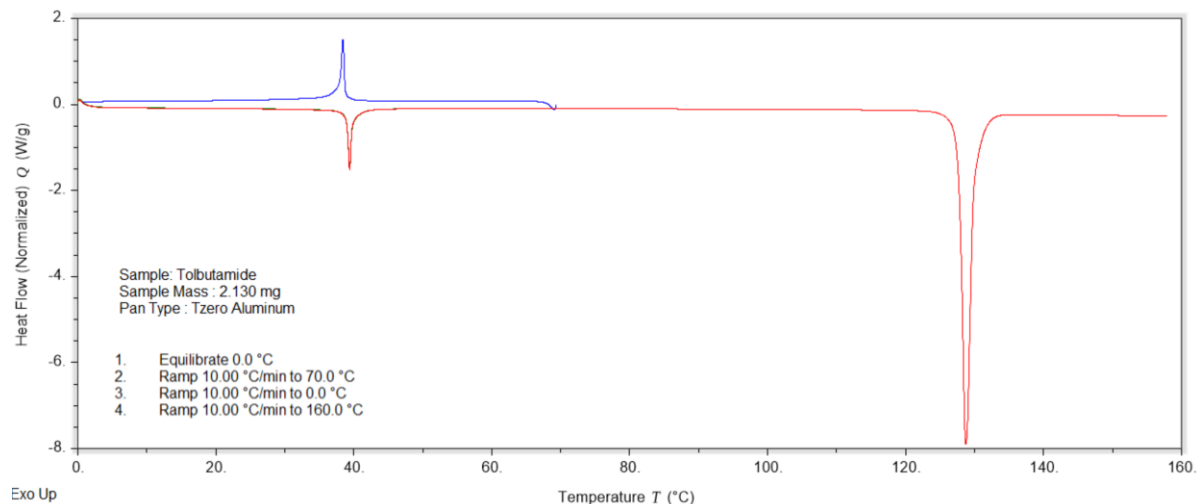




# La Structure du Tolbutamide ne change pas pour des Vitesses de chauffage entre 10 and 200°C/min

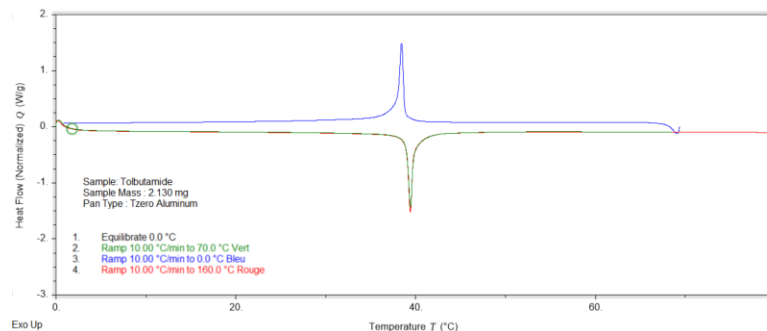


# DSC: Cycle 10°C/min Tolbutamide

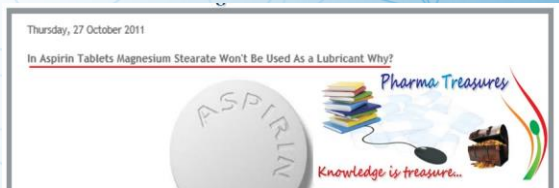


La Transition à 40°C du Tolbutamide est complètement réversible:  
Conversion énantiotropique Solide-Solide  
Transition de faible énergie

Pas d'exotherme entre les endothermes lors du chauffage jusqu'à 160°C

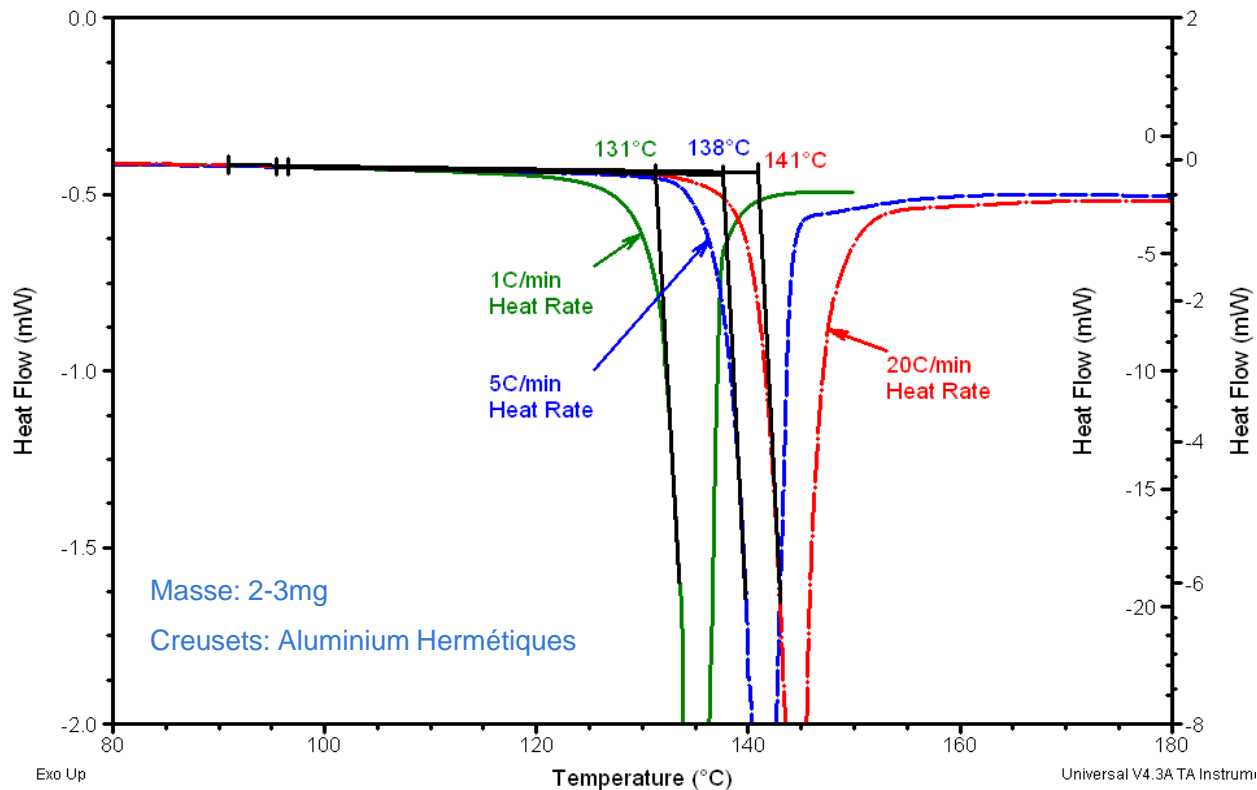


# Mesure de Compatibilité ATG DSC et MDSC



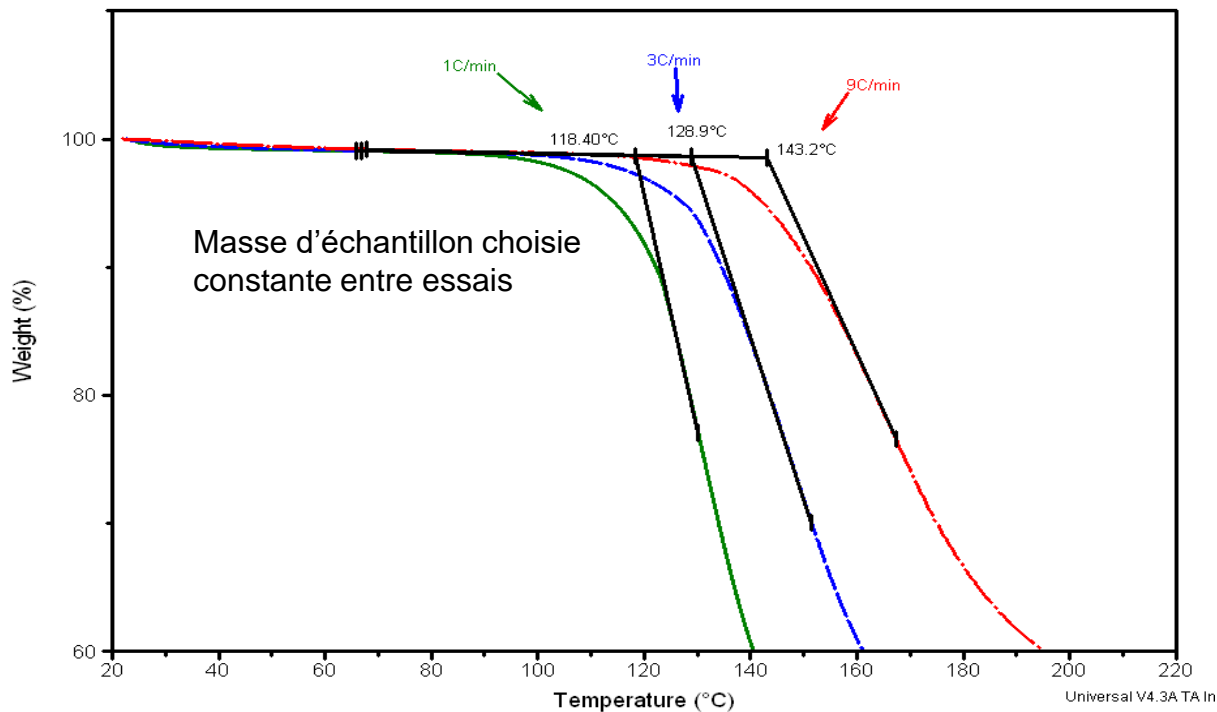
- Pour les formes cristallines:
  - Faire une ATG pour déterminer la stabilité thermique
  - Comparer les résultats de DSC de chaque composant individuel et d'un mélange 50/50 en masse.
  - Rechercher dans les résultats de DSC du mélange un décalage éventuel du pic de fusion ou du pic de fusion apparent
  - Déterminer des limites de tolérance (SOP)
    - Par exemple décalage de l'onset du pic de fusion  $< 2$  °C (vraie fusion)
    - Par exemple décalage de l'onset du pic de fusion  $> 5$  °C (fusion apparente)

# Décalage en Température du Pic de "Fusion Apparente" de l'Acide Acétylsalicylique avec la Vitesse de Chauffage: Transformation dépendant du Temps

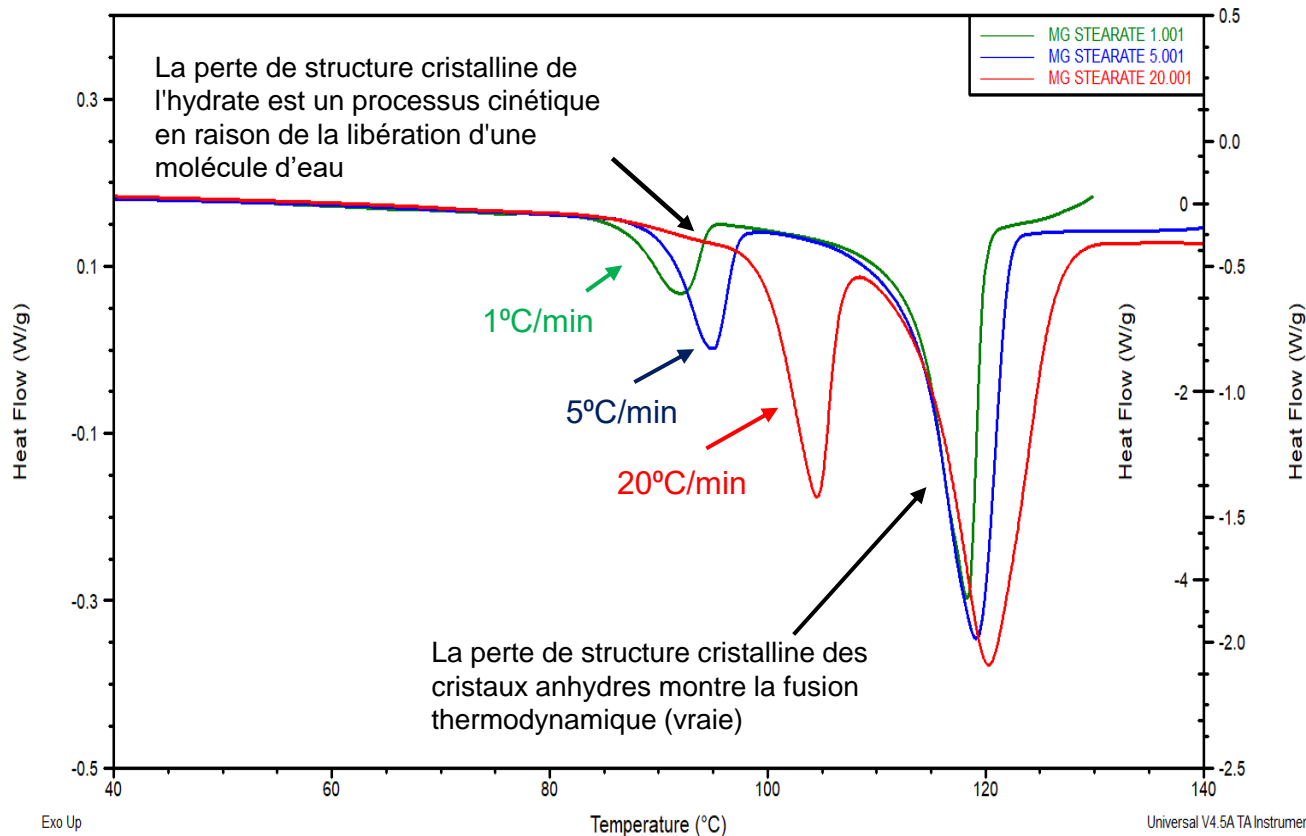


# ATG: Vitesse de chauffage et Décomposition

## Aspirine (Acide Acétylsalicylique) en comprimé (avec 10% Amidon)

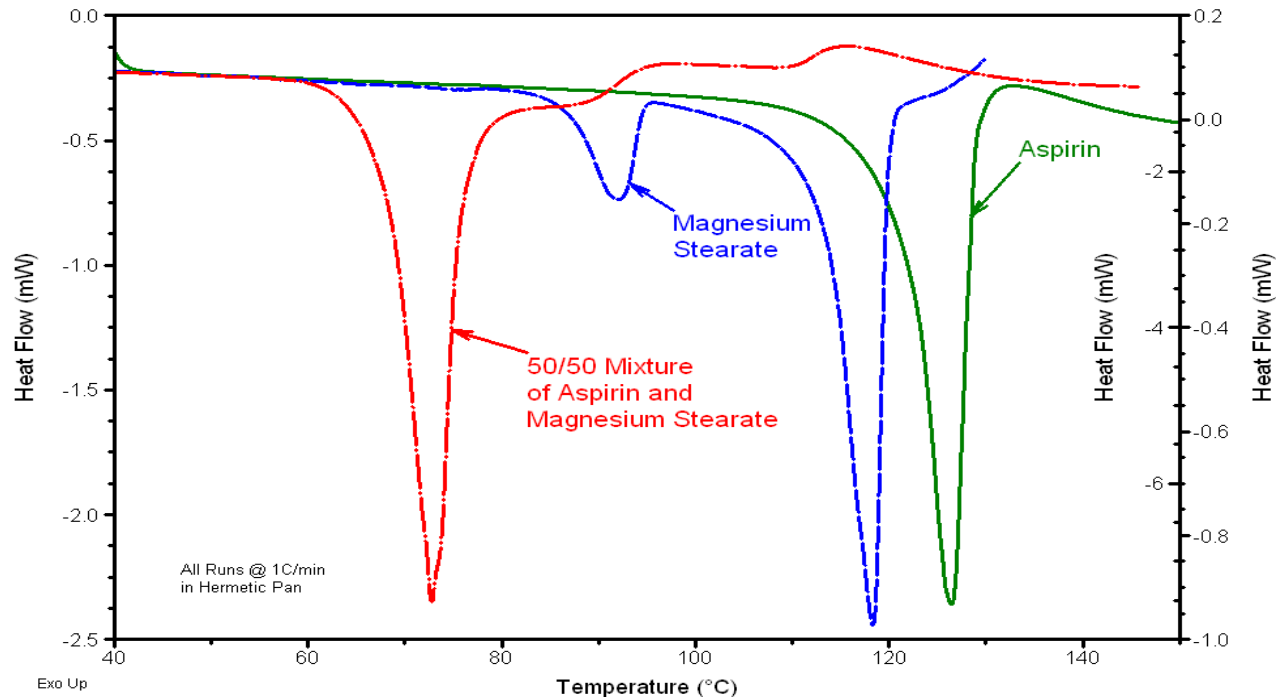


# Stéarate de magnésium: La déshydratation provoque une fusion apparente



# Acide acétylsalicylique (aspirine) et Stéarate de Magnésium en mélange 50/50

Interaction Forte (Incompatibilité)

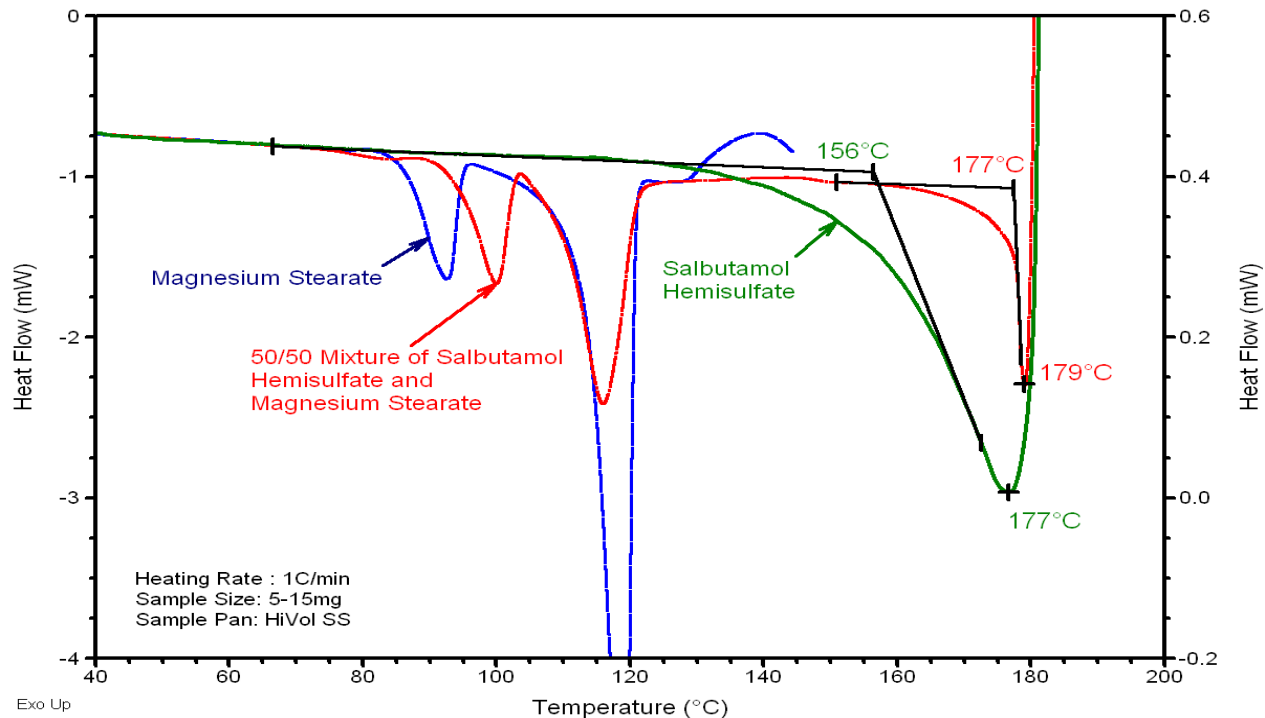


Choisir une vitesse de chauffage lente (1°C/min) pour laisser du temps à l'interaction éventuelle de se produire.



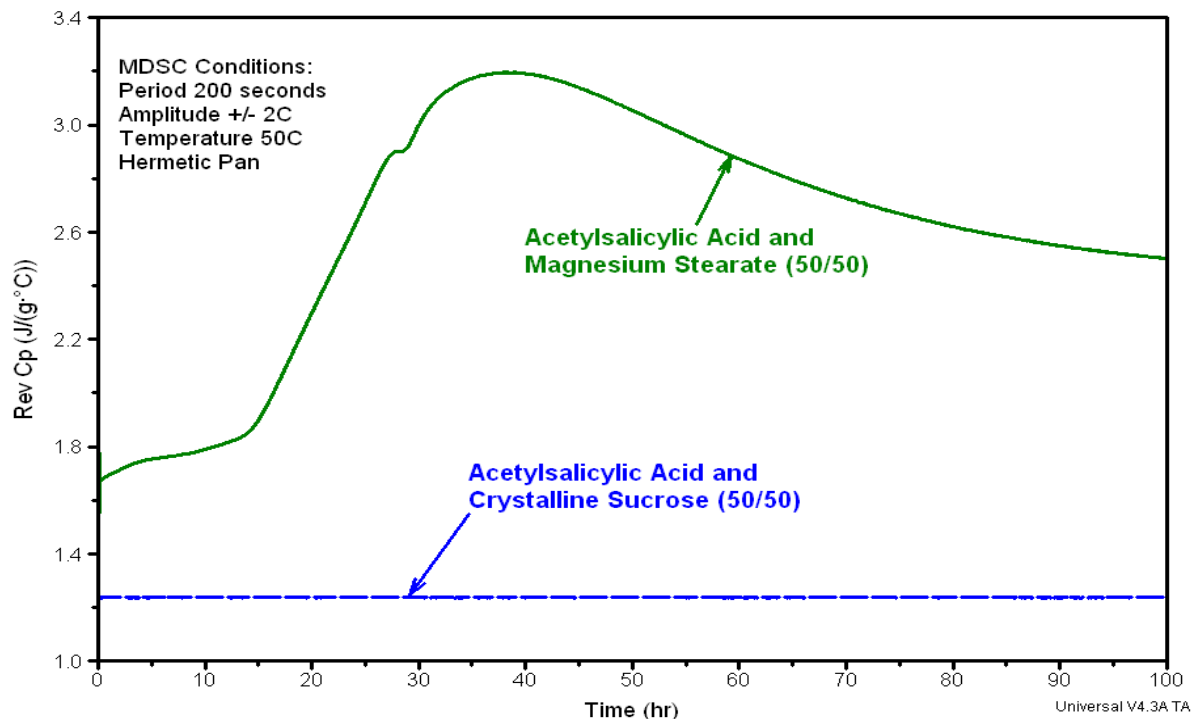
# Mélange Salbutamol et Stéarate de Magnésium Pas d'Interaction

## Pas d'Interaction (Compatibilité)



# Comparaison MDSC® Quasi-isotherme 50°C

Mélanges 50:50 Acide Acétylsalicylique avec Stéarate de Magnésium ou Saccharose



Choisir une température inférieure de 10°C à la température de la 1<sup>ère</sup> transition observée en DSC à 1°C/min

# Lyophilisation et Stabilité des phases amorphes



## Etapes de la lyophilisation:

### 1. Congélation

- Les flacons contenant les solutions sont refroidis entre -10 à -45 ° C
- La plupart de l'eau est transformée en glace
- En conséquence, concentration du soluté dans le flacon

### 2. Séchage primaire

- Sublimation de la glace et élimination sous vide
- Durée de 5 heures à parfois plus de 5 jours
- La connaissance de la température de transition vitreuse est essentielle pour prévenir l'effondrement du lyophilisat (« *cake* ») formé

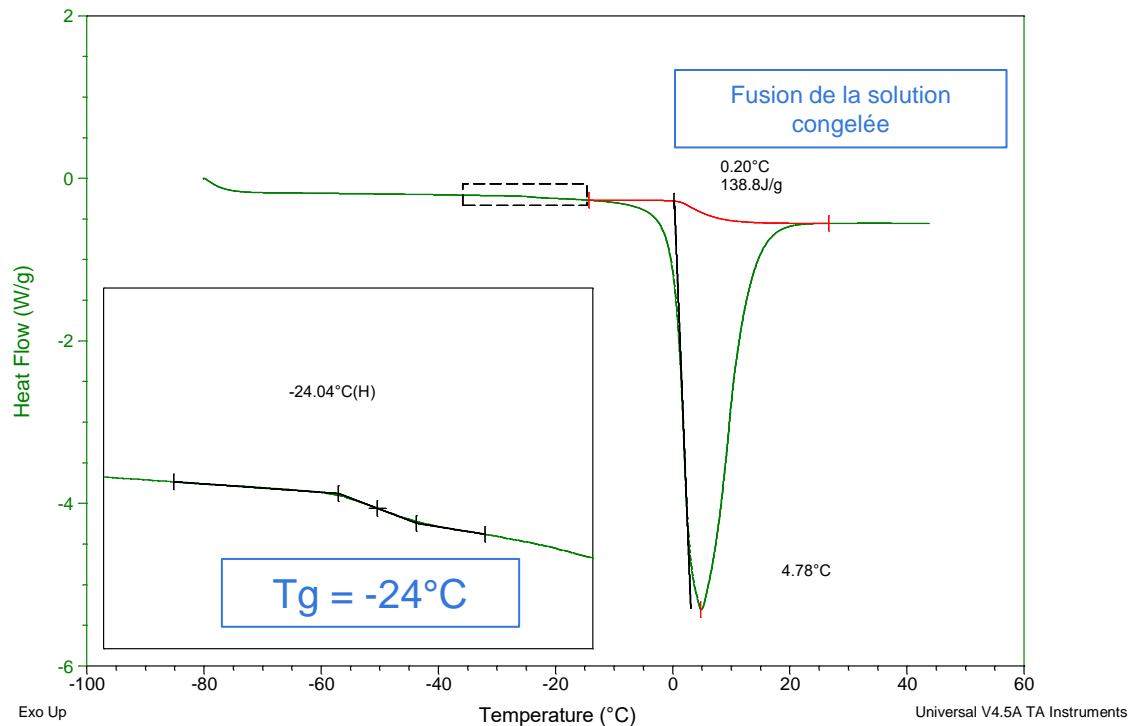
### 3. Séchage secondaire

- Evaporation / désorption de l'eau non congelée
- La température peut être augmentée pour réduire la durée du séchage, mais doit être maintenue au-dessous de la température de transition vitreuse du lyophilisat (risque d'effondrement)

- Le lyophilisat (bulk), souvent amorphe, et son interaction avec l'eau congelée et non congelée dans la solution congelée, définissent la structure physique essentielle pour une lyophilisation réussie.
  - Cette structure possède des transitions qui se produisent à des températures spécifiques.
  - La compréhension de l'évolution de la structure avec le temps et la température est critique.
  - La stabilité d'un matériau amorphe varie de quelques ordres de grandeur sur seulement quelques degrés de température dans la zone de température de la transition vitreuse.\*
- Il est alors fondamental de pouvoir mesurer précisément la transition vitreuse dans la solution congelée ou dans les lyophilisats, ceux-ci partiellement et complètement séchés, pour l'obtention d'une qualité optimale du produit final.
  - L'effondrement du lyophilisat (« *cake* ») ne devrait pas se produire à des températures inférieures à la transition vitreuse.
- Pour un meilleur rendement, l'ensemble du procédé de lyophilisation doit être exécuté à la température la plus élevée possible. Cela peut affecter considérablement le temps de séchage.
  - Le taux de sublimation (séchage primaire) double approximativement pour une augmentation de 5 ° C dans la température du procédé \*

\* *M.J. Pikal, Travaux sur la lyophilisation*

# Optimisation du processus de lyophilisation: Recherche de la Transition vitreuse par DSC



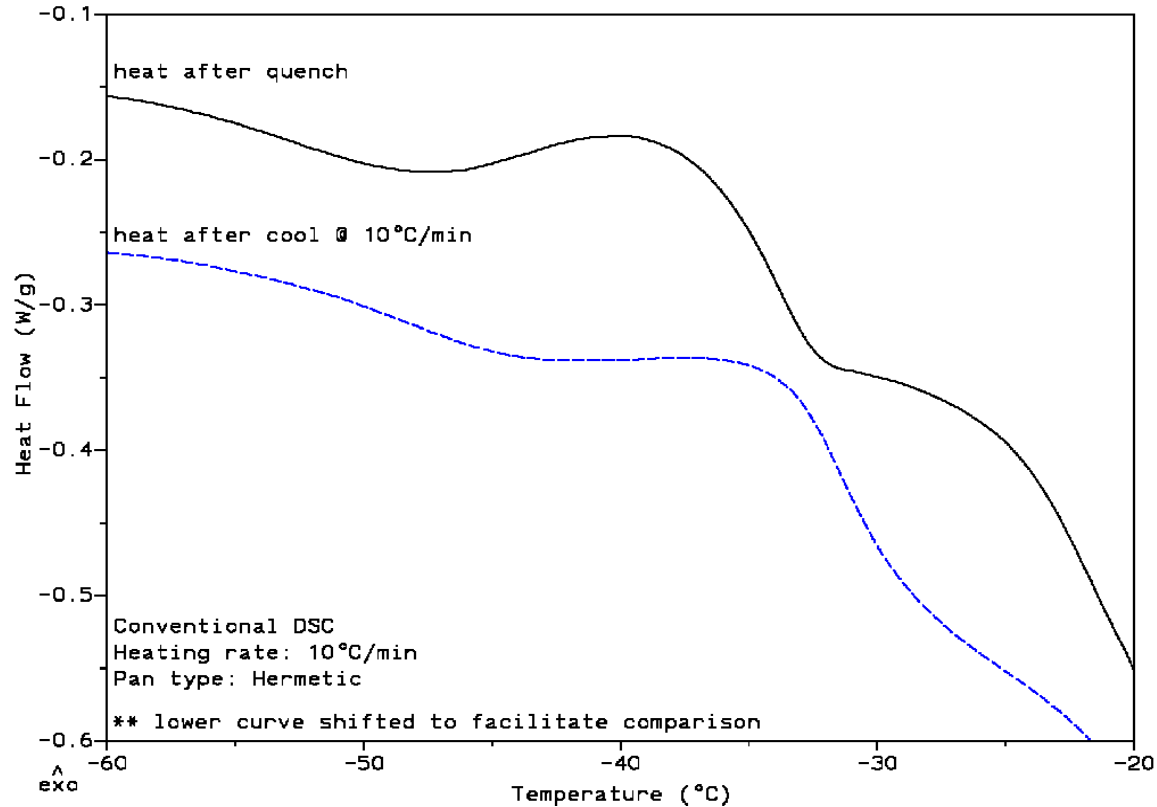
# Pourquoi la DSC Modulée pour la détection de la Tg?

La DSC modulée est la technique analytique préférée car:

- La MDSC est beaucoup plus sensible que la DSC aux faibles vitesses de chauffage requises pour des mesures de température précises, et donc la détection des transitions vitreuses
- La MDSC peut séparer les transitions superposées pour simplifier grandement l'interprétation des données
- La MDSC a la capacité unique de mesurer la capacité calorifique dans des conditions isothermes
  - o Ceci est extrêmement utile pour suivre les changements de structure ou de vitesse de sublimation en fonction de la température et du temps ainsi que pour étudier la stabilité et la conservation des produits
- Exemple de procédure pour 10 à 30 µl de solution en creusets hermétiques:
  1. Equilibrate at -80.00°C
  2. Modulate +/- 0.50°C every 60s
  3. Isothermal for 5.00 min
  4. Data storage: On
  5. Ramp 1.00°C/min to 25.00°C

# DSC conventionnelle

## Solution Saccharose-Eau (40% masse/masse)

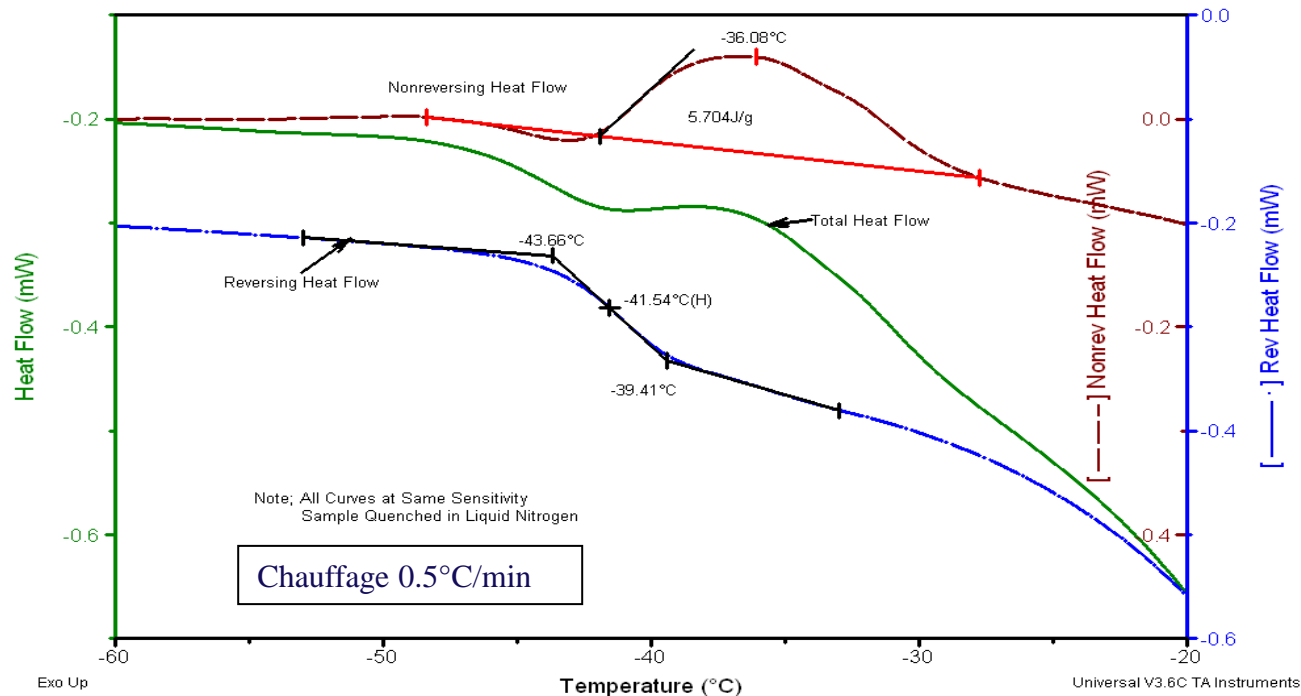




# DSC Modulée: Mesure de la Transition Vitreuse

## Solution Saccharose congelée rapidement

Sample: 40% Sucros/Water WW  
Size: 15.8700 mg  
Method: MDSC .5/120@0.5  
Comment: MDSC.5/120@0.5°C/min; Quenched in LN2; Al Hermetic Pans



# DSC Modulée: Transition Vitreuse (Cp)

## Solution Saccharose Refroidissement puis Chauffage Lents

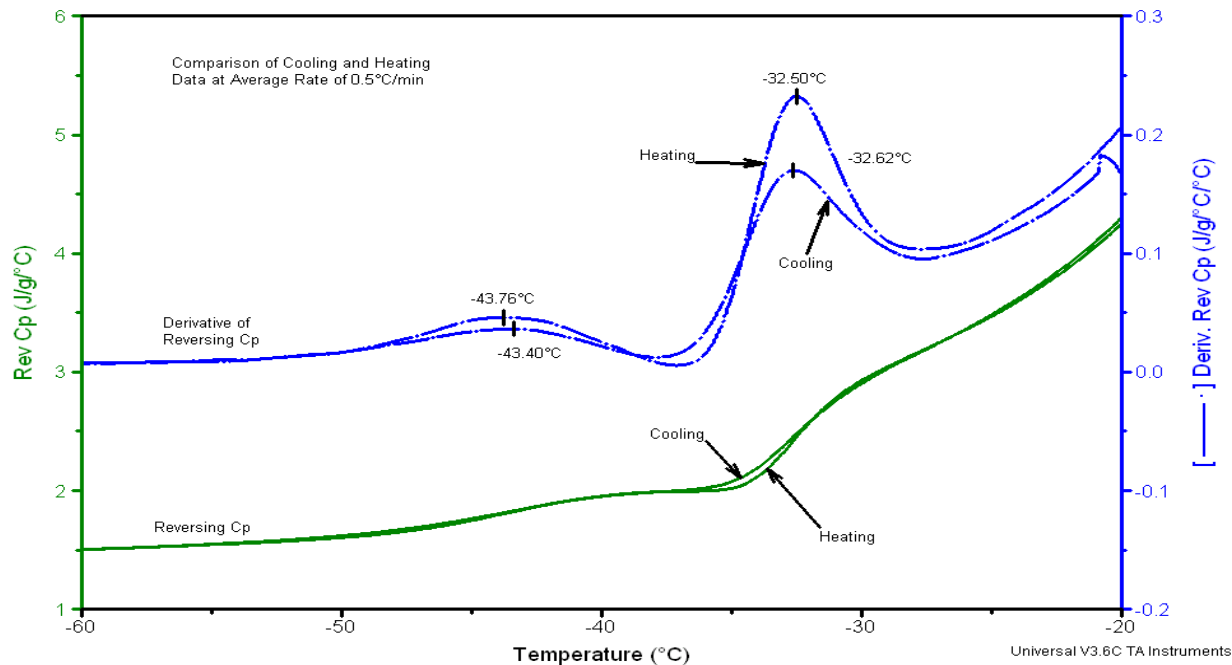
Sample: 40% Sucros/Water WW

Size: 15.8700 mg

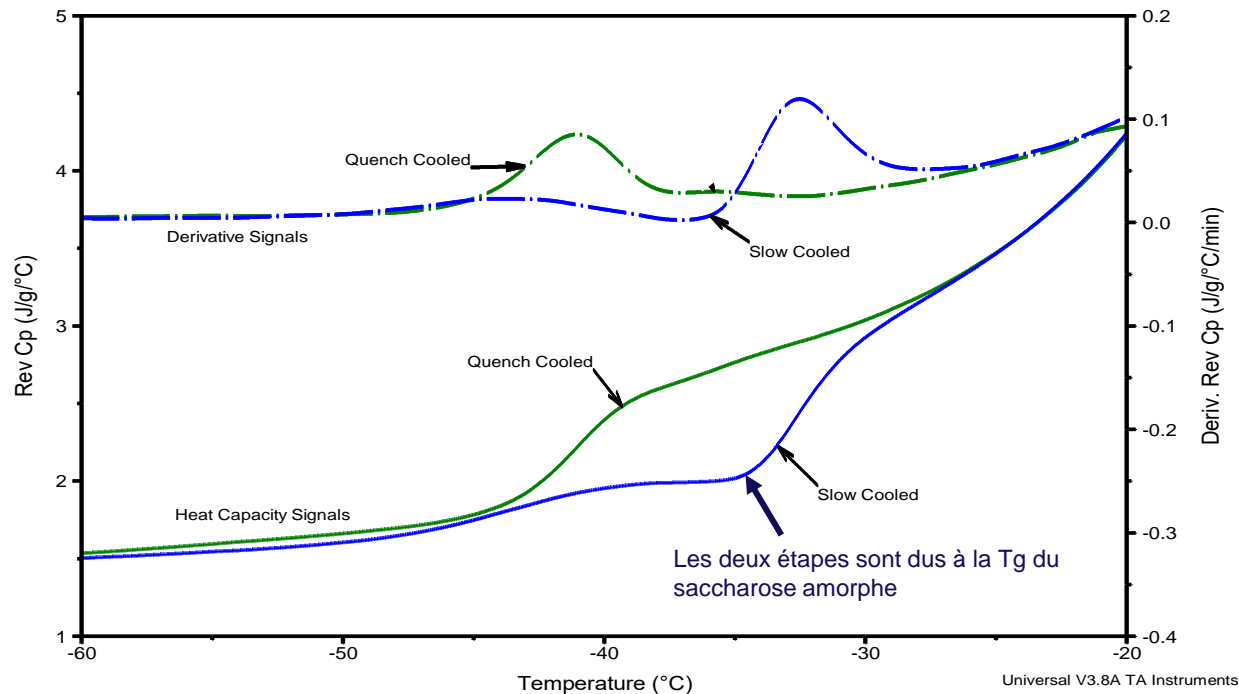
Method: MDSC.5/120@0.5

Comment: MDSC.5/120@0.5°C/min; Cool-Heat; Al Hermetic Pans

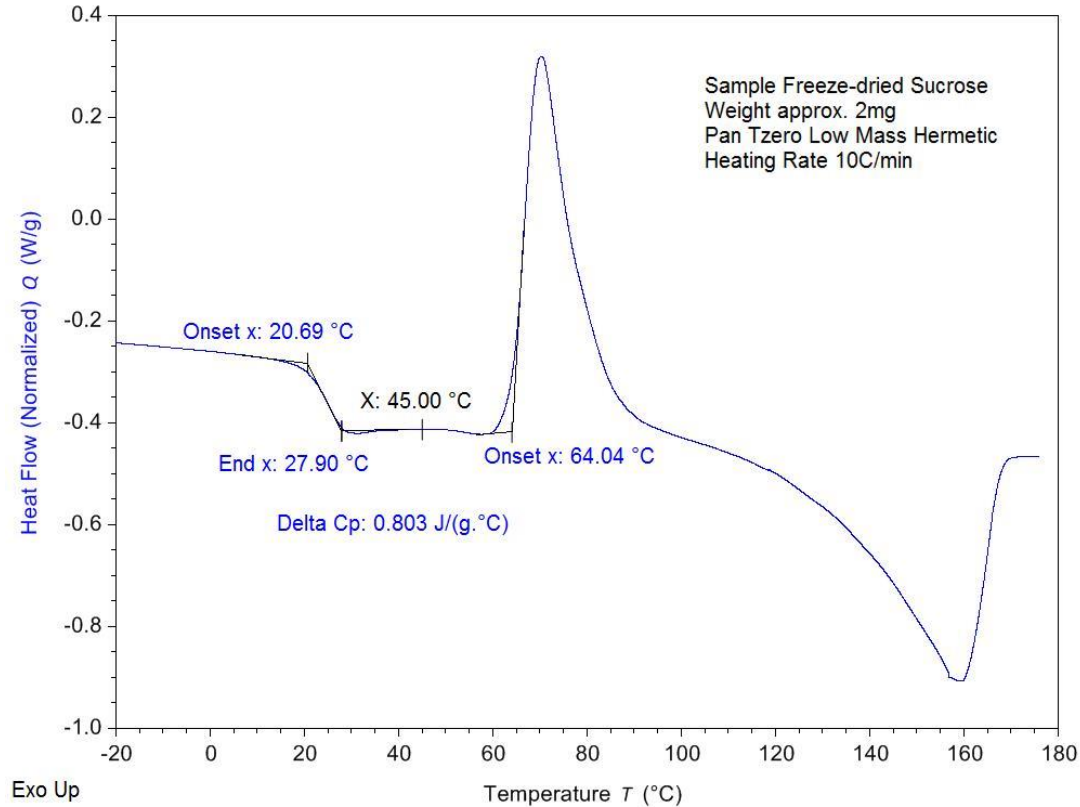
DSC



# Solutions Saccharose-Eau: Différences au chauffage après Refroidissements lent ou par trempe



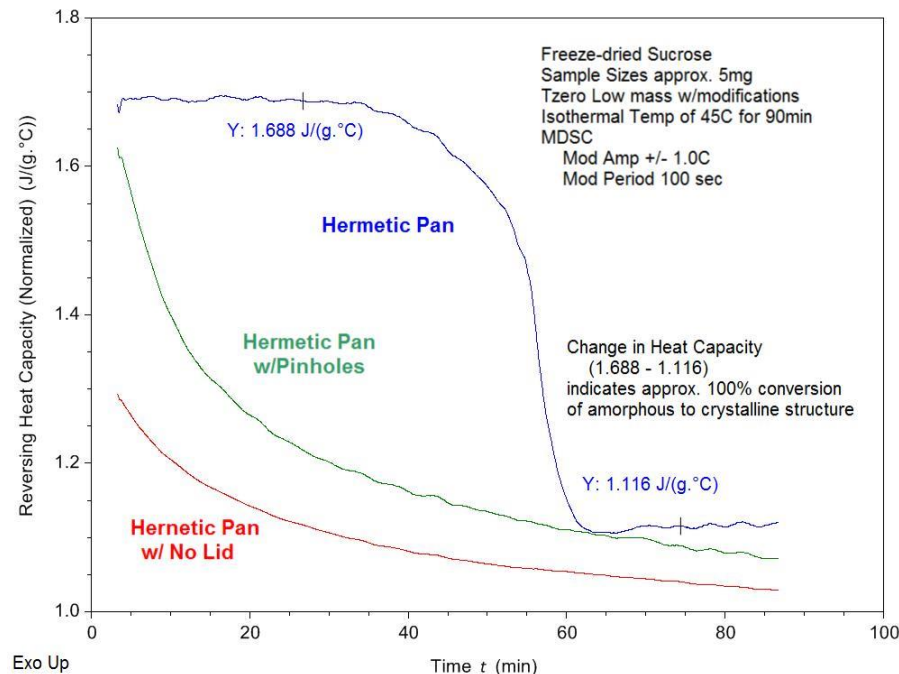
# Transition vitreuse et lyophilisats: DSC vs MDSC



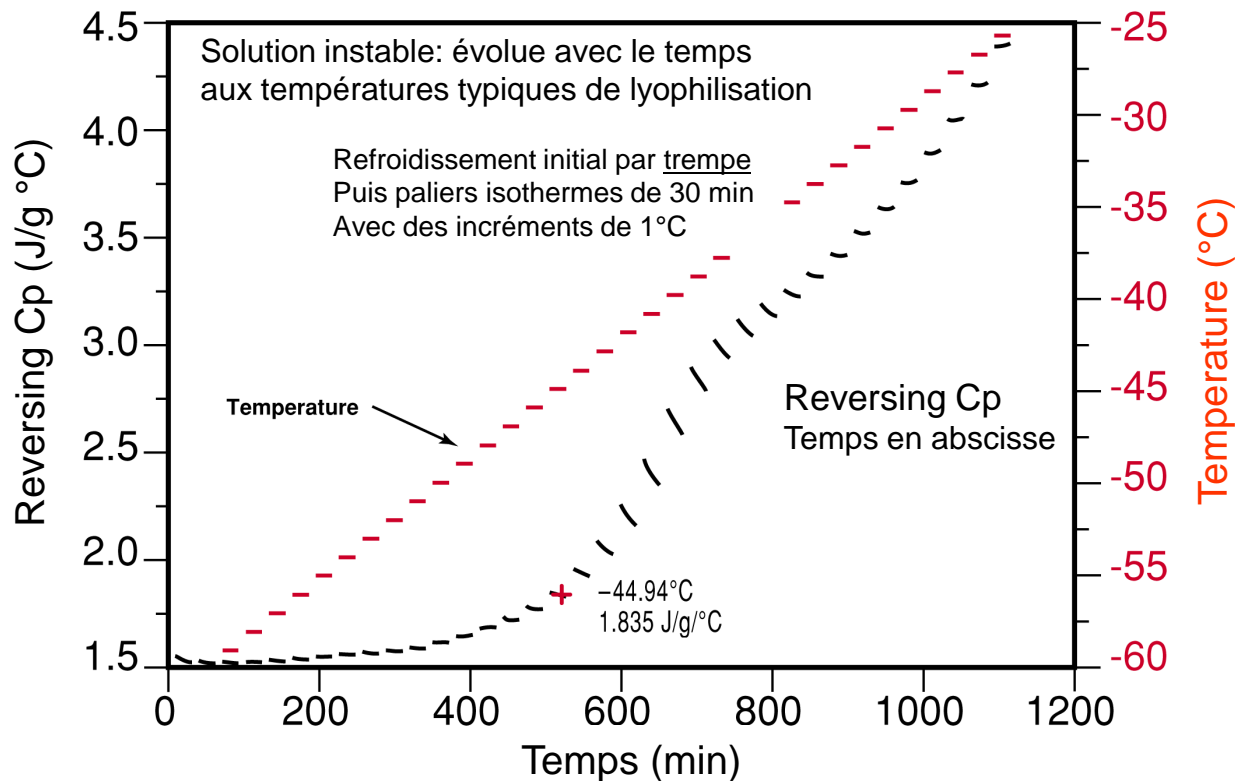
- Quelle est la stabilité du lyophilisat à 45°C entre sa température de Tg et sa cristallisation froide ?

## Saccharose lyophilisé: Cp à 45°C en MDSC quasi-isotherme

- La DSC conventionnelle mesure la stabilité d'un matériau sur une plage de **température**
- La DSC modulée peut fournir des résultats sur la stabilité d'un matériau à des **températures isothermes**
- Une expérience MDSC quasi-isotherme permet une modulation autour d'une température moyenne ( $\pm 1^\circ\text{C}$  à  $45^\circ\text{C}$ )
- Suivi des **variations de Cp** en fonction du temps pour étudier la **stabilité** à une température définie

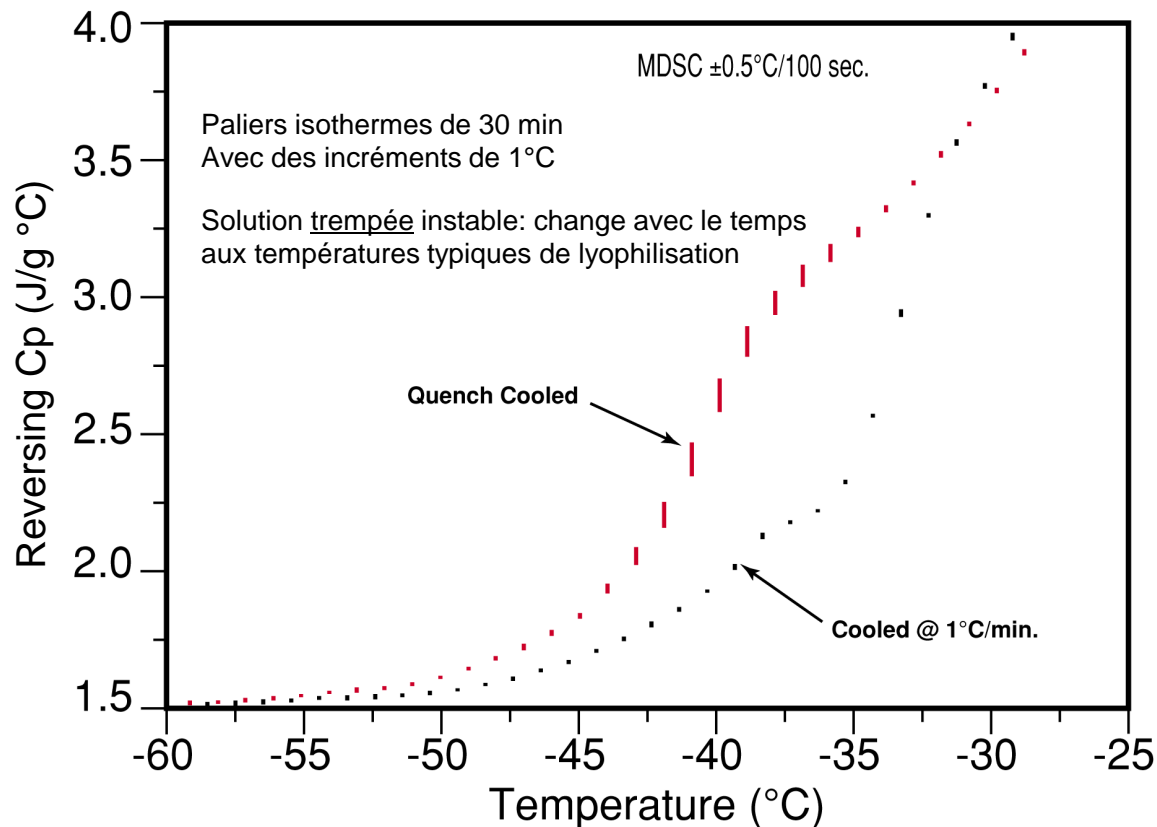


# Capacité Calorifique en MDSC Quasi-Isotherme Solution de Saccharose à 40% congelée par Trempe



# Solution de Saccharose 40%

## Refroidie par trempe ou lentement



Pour conclure:

Nous avons tenté à l'aide d'exemples dans différents champs d'applications d'illustrer l'intérêt des techniques de l'analyse thermique pour la caractérisation des matériaux pharmaceutiques.

Waters™



**Merci  
pour votre attention**

<http://www.tainstruments.com>  
email: [france@tainstruments.com](mailto:france@tainstruments.com)