

MÉTODOS DE ANÁLISIS TÉRMICO



Aplicaciones al Control de Calidad Farmacéutico

Dra. Patricia M Castellano

2015

QUÍMICA DEL ESTADO SÓLIDO



INTRODUCCIÓN

DEFINICIONES

- Bajo la denominación de Análisis Térmico se engloban las técnicas basadas en la medida de la relación entre una propiedad de la materia y la temperatura
- Por ejemplo: variación de peso-*Termogravimetría* (ATG) , variación de calor- *Calorimetría Diferencial de Barrido* (CDB) y *Análisis Térmico Diferencial* (ATD), variación en alguna propiedad mecánica - *Análisis Termomecánicos* (ATM)

INTRODUCCIÓN

DEFINICIONES

- “Los métodos térmicos de análisis se refieren a cualquier método que involucra calentamiento de la muestra y medida de cambio en alguna propiedad física”
- “Los métodos de análisis térmicos pueden ser definidos como técnicas en las cuales una propiedad del analito es determinada como función de una temperatura externa aplicada”

INTRODUCCIÓN

Condiciones

- La propiedad física y la temperatura de la muestra deben ser medidas continuamente
- La propiedad y la temperatura deben ser registradas automáticamente
- La temperatura debe ser modificada a velocidades predeterminadas

INTRODUCCIÓN

¿PARA QUE SIRVEN LAS MEDICIONES?

- Para evaluar cambios físicos o químicos que ocurren cuando una muestra es calentada
- El operador debe interpretar los eventos observados en el TERMOGRAMA en función de posibles procesos de reacción.

INTRODUCCIÓN

¿QUÉ REACCIONES PUEDEN TENER LUGAR Y CUÁL ES SU NATURALEZA?

Endotérmica

- ✓ Fusión
- ✓ Ebullición
- ✓ Sublimación
- ✓ Vaporización
- ✓ Desolvatación
- ✓ Transiciones sólido-sólido
- ✓ Degradación oxidativa

Exotérmica

- ✓ Cristalización
- ✓ Descomposición oxidativa

INTRODUCCIÓN

¿QUÉ UTILIDAD TIENEN EN EL ANÁLISIS FARMACÉUTICO?

- DESARROLLO DE NUEVOS IFAs
- ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN
- CONTROL DE CALIDAD

MÉTODOS TÉRMICOS DE ANÁLISIS

- ✓PUNTO DE FUSIÓN
- ✓TERMOGRAVIMETRÍA (ATG)
- ✓CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (CDB)
- ✓ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL (ATD)
- ✓ANÁLISIS DE GAS DESPLEGADO
- ✓ANÁLISIS TERMOMECÁNICO (ATM)
- ✓TERMOPTAMETRÍA
- ✓ANÁLISIS DIELECTRICO

PUNTO DE FUSIÓN

- El punto de fusión de una sustancia esta definido como la temperatura a la cual el sólido existe en equilibrio con el líquido
- En términos cinéticos el punto de fusión representa la temperatura a la cual las fuerzas de atracción del sólido son sobrepasadas por las fuerzas de separación de la movilidad térmica

PUNTO DE FUSIÓN

Ecuación de Clausius -Clapeyron

$$dT/dp = T(V_L - V_S) / \Delta H$$

Donde p: presión del medio ambiente

T: temperatura en la escala absoluta

ΔH : calor molar de la fusión

V_L : volumen del líquido

V_S : volumen del sólido

PUNTO DE FUSIÓN

Materiales de referencia para calibrar termómetros

Punto de fusión (°C)	Materiales
0	Agua
53	p-diclorobenceno
90	m-dinitrobenceno
114	acetanilida
122	ácido benzoico
132	urea
157	ácido salicílico
216	antraceno
286	antraquinona
332	N,N-diacetilbencidina

PUNTO DE FUSIÓN

APLICACIONES

- Identificación
- Pureza (rango de fusión)
- Isómeros geométricos

ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL

¿QUÉ MIDE?

- Registra las diferencias de temperatura entre la muestra y la referencia en función de la temperatura, estas son producidas cuando un proceso tiene lugar como por ejemplo transformaciones de fases, conversiones estructurales, reacciones de descomposición y procesos de solvatación

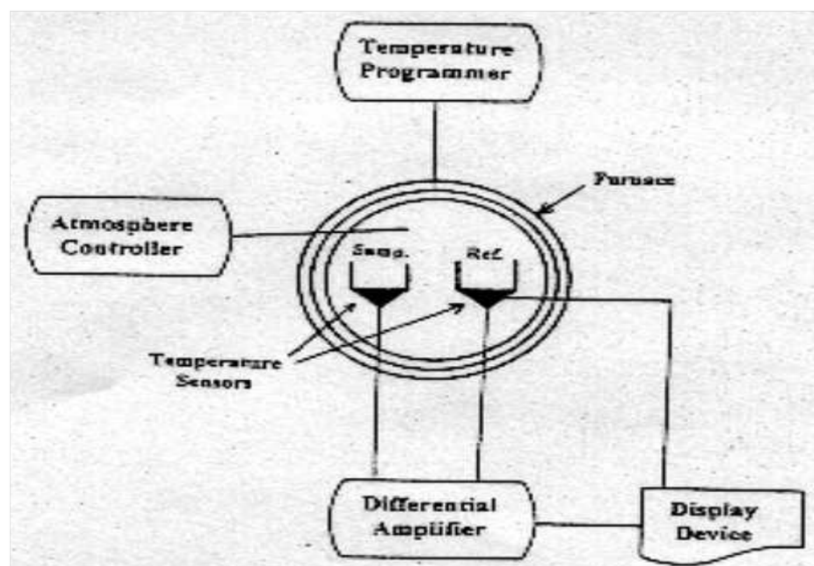
ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL

EQUIPO

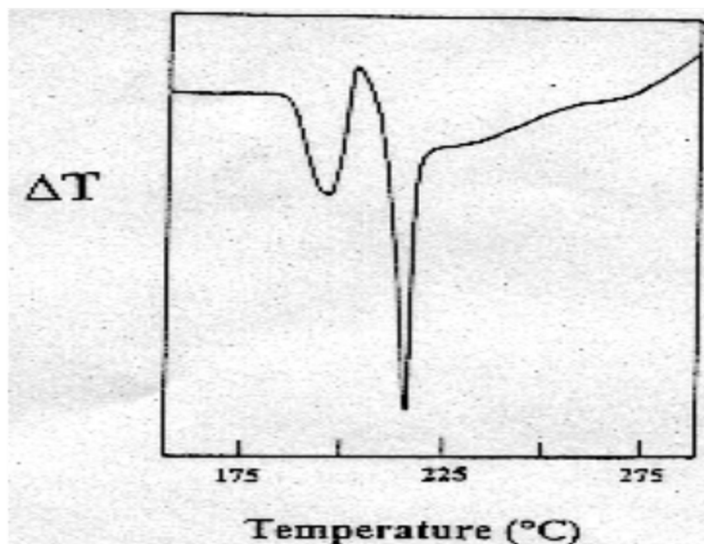
- Horno con celda para muestra y referencia
- Controlador diferencial de temperatura
- Amplificador
- Registrador
- Programa de temperatura para el horno
- Regulador de atmósfera para el horno

ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL

Esquema del instrumento



ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL



Difosfato de cloroquina (forma II), fusión de la forma II a 196°C, recristalización a la forma I y fusión de I a 216°C

ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL

FACTORES QUE AFECTAN EL TERMOGRAMA

INSTRUMENTALES

- Atmósfera del horno
- Geometría del horno
- Material de referencia
- Termocupla
- Velocidad de calentamiento
- Ubicación de la termocupla en la muestra

MUESTRA

- Tamaño de partícula
- Conductividad térmica
- Capacidad calorífica
- Densidad de empaquetamiento
- Cantidad de muestra
- Grado de cristalinidad

ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL

CALIBRACION

- Debe ser calibrado
- La calibración depende del uso de materiales de referencia apropiados
- Se recomiendan como calibradores para el análisis farmacéutico: ácido benzoico, indio y zinc

ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL

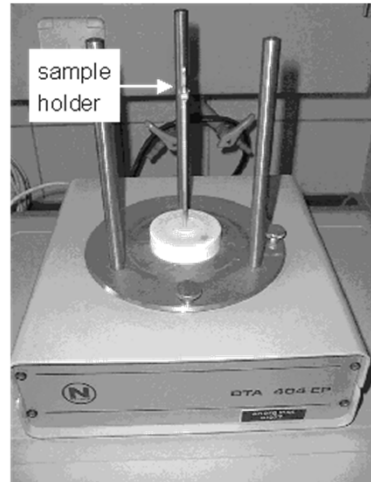
APLICACIONES

- USO CUALITATIVO
- COMPATIBILIDAD IFA-EXCIPIENTE
- ESTUDIO DE COMPLEJOS
- POLIMORFOS
- DETERMINACION DE PUNTO DE EBULLICION

ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL

©
Caldwell Model
PMA, Germany

Simple DTA device



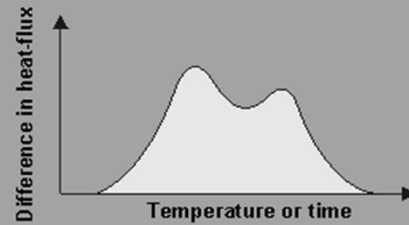
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

¿QUÉ MIDE?

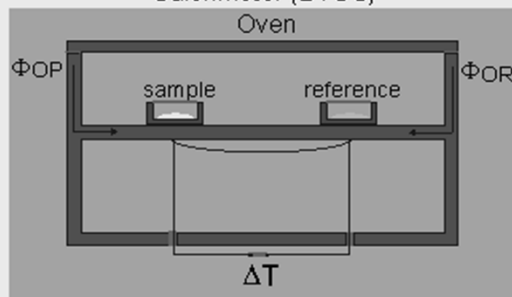
- En CDB muestra y referencia son mantenidas a la misma temperatura y se mide el flujo de calor para mantener este equilibrio
- El área del pico es directamente proporcional al calor adsorbido o liberado por el evento térmico y la integración de esta área nos da el calor de reacción

CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

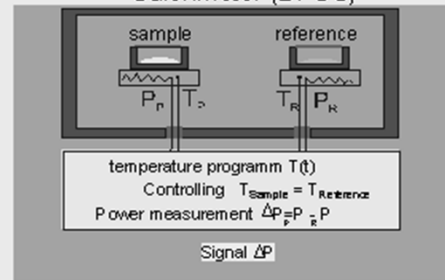
Calorimetría diferencial de barrido es un método por el cual se mide la diferencia entre el flujo de calor de la muestra y una referencia durante un programa de temperatura



Heat-flux-DSC
Differential Temperature Scanning
Calorimeter (DTSC)



Power-compensating-DSC
Differential Power Scanning
Calorimeter (DPSC)



CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

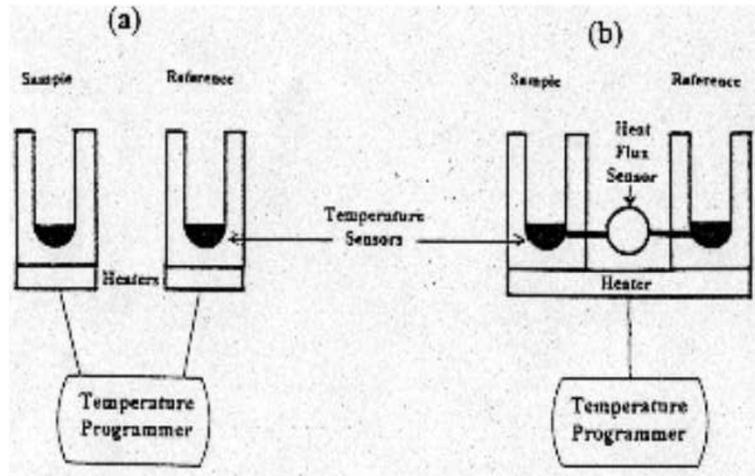
EQUIPOS

Dos tipos:

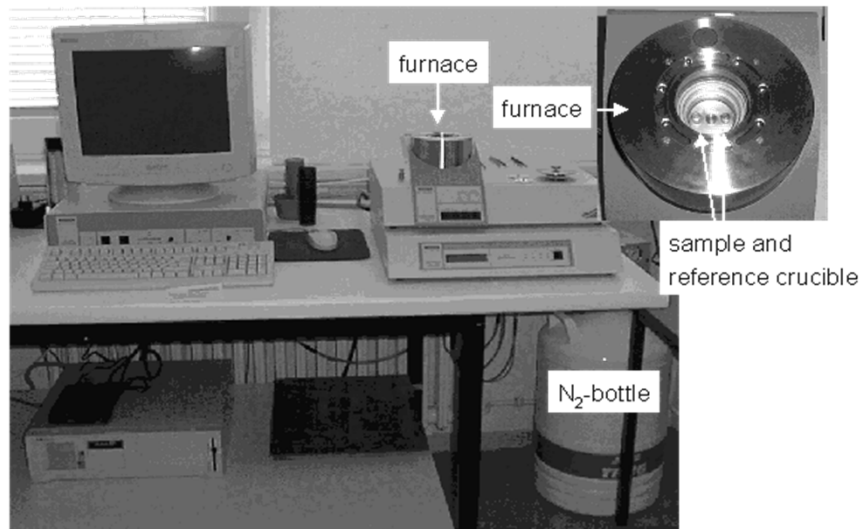
- Flujo de calor (Du Pont) evento exotérmico hacia arriba y endotérmico hacia abajo(IUPAC)
- Compensación de energía (Perkin Elmer) evento exotérmico hacia abajo y endotérmico hacia arriba

LORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

ESQUEMA DE LOS EQUIPOS



Differential temperature scanning calorimeter with cooling device



CALIBRACIÓN EN ATD Y EN CDB

En ATD se calibra Temperatura y en CDB Entalpía

Requisitos de los compuestos de calibración:

- Deben ser extremadamente puros
- Temperatura, entalpías de transición y capacidad calorífica se deben conocer exactamente
- Estabilidad frente a la luz
- No higroscópico
- Gran estabilidad térmica (no pueden descomponerse)
- No deben reaccionar con el crisol ni con la atmósfera del medio

COMPUESTOS PARA LA CALIBRACIÓN

Compound	T / °C	Kind of transition	Enthalpy of transition /n kJ · mol ⁻¹
KNO ₃	128.7	PT	5.05 ± 0.04
Hg	-38.9	F	2.35 ± 0.02
In	156.6	F	3.28 ± 0.02
RbNO ₃	166.0	PT	3.87 ± 0.01
Sn	231.9	F	7.19 ± 0.03
Bi	271.4	F	11.09 ± 0.12
KClO ₄	299.4	PT	14.53 ± 0.15
Cd	321.0	F	6.21 ± 0.11
Pb	327.4	F	4.79 ± 0.07
KNO ₃	334.0	F	9.94 ± 0.04
CsCl	476.0	PT	2.90 ± 0.03
K ₂ CrO ₄	668.0	PT	6.79 ± 0.10

F = Melting; PT = Polymorphic transition

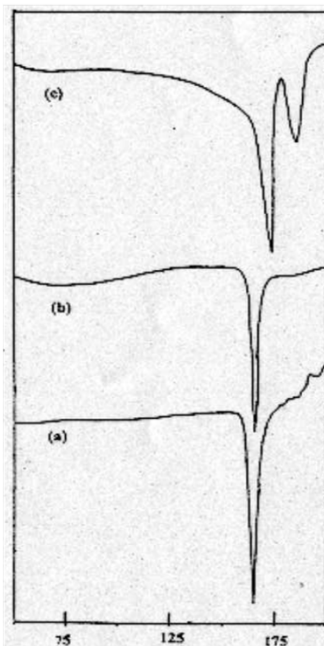
APLICACIONES DE LA CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

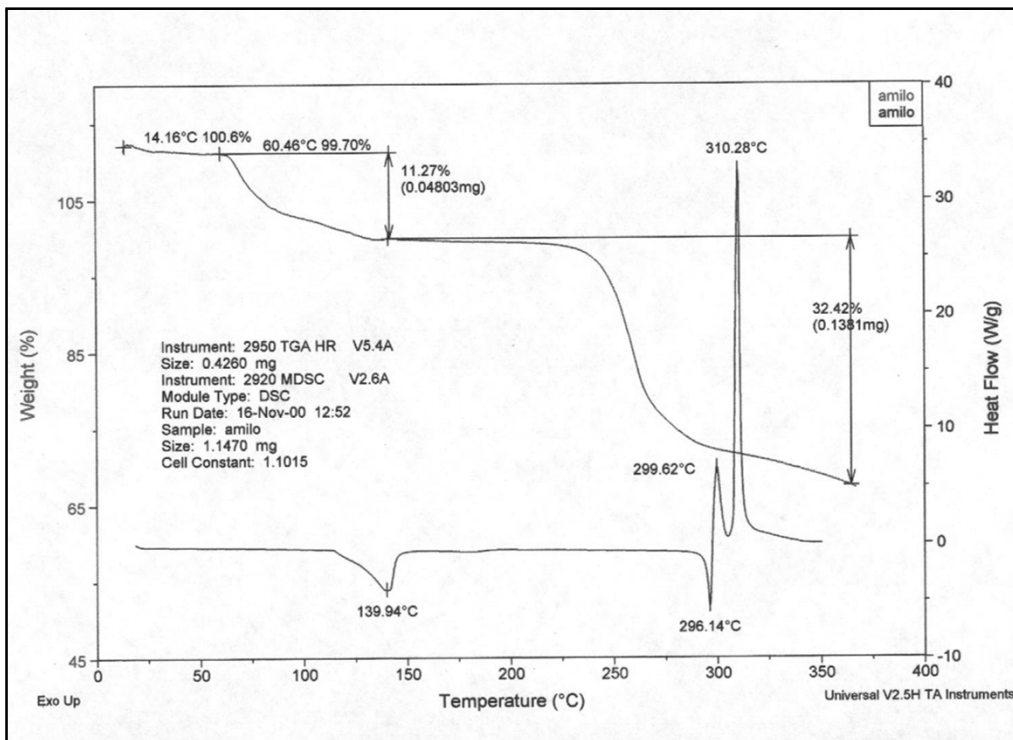
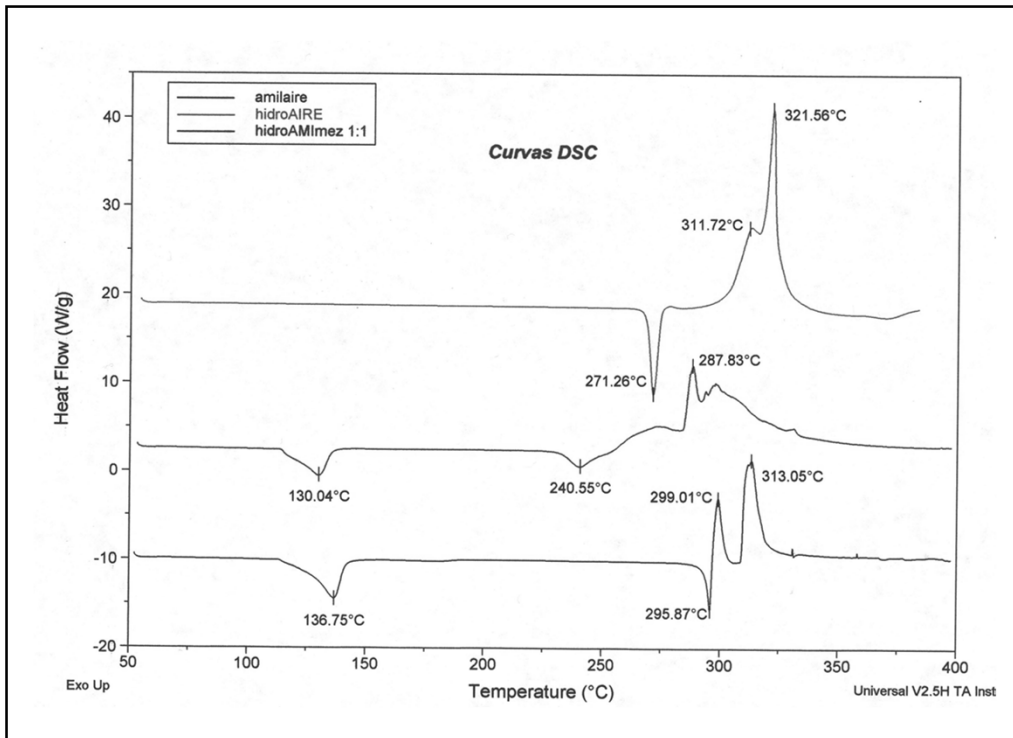
- Uso cuantitativo
- Polimorfismo
- Alta pureza
- Interacción IFA-excipiente

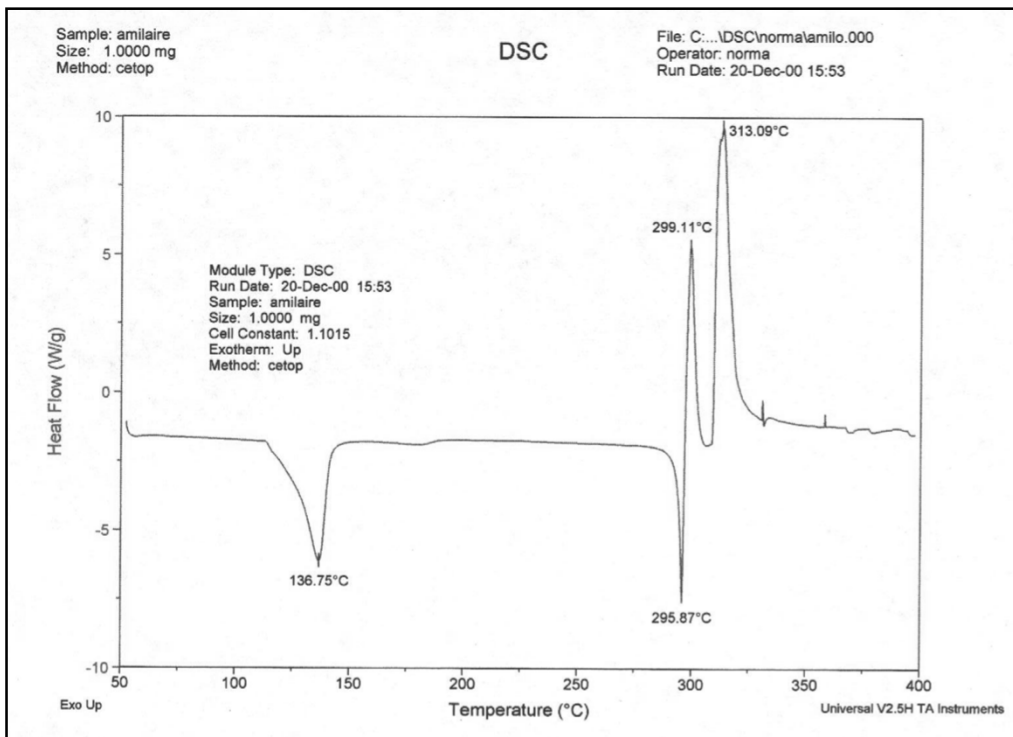
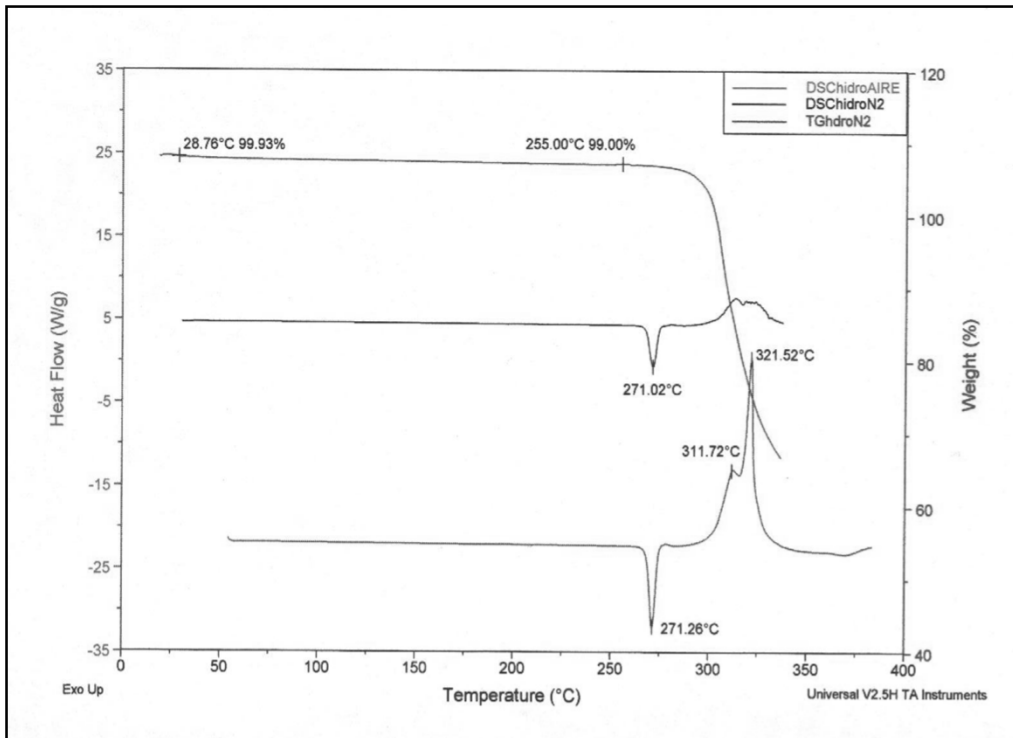
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

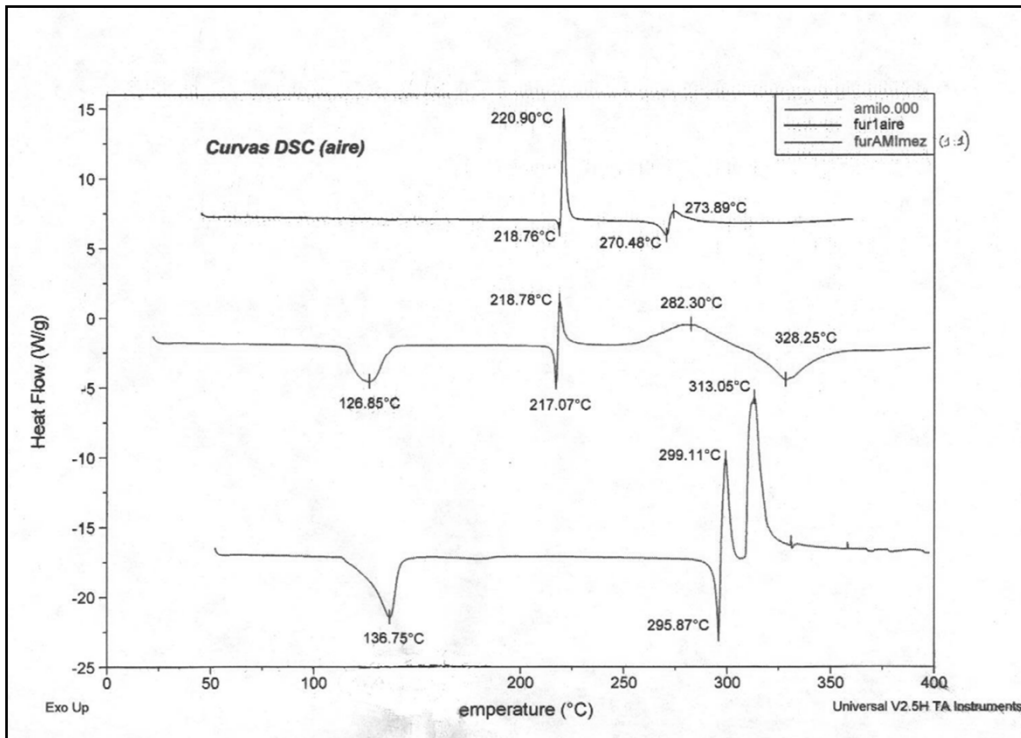
Efecto de los excipientes

Termograma de (a) famotidina, (b) famotidina:talco 1:1, (c) famotidina:emcopress 1:1









CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

Determinación de Pureza

Ecuación Van Hoff

$$T_s = T_0 - R(T_0)^2 X_i / F\Delta H_f$$

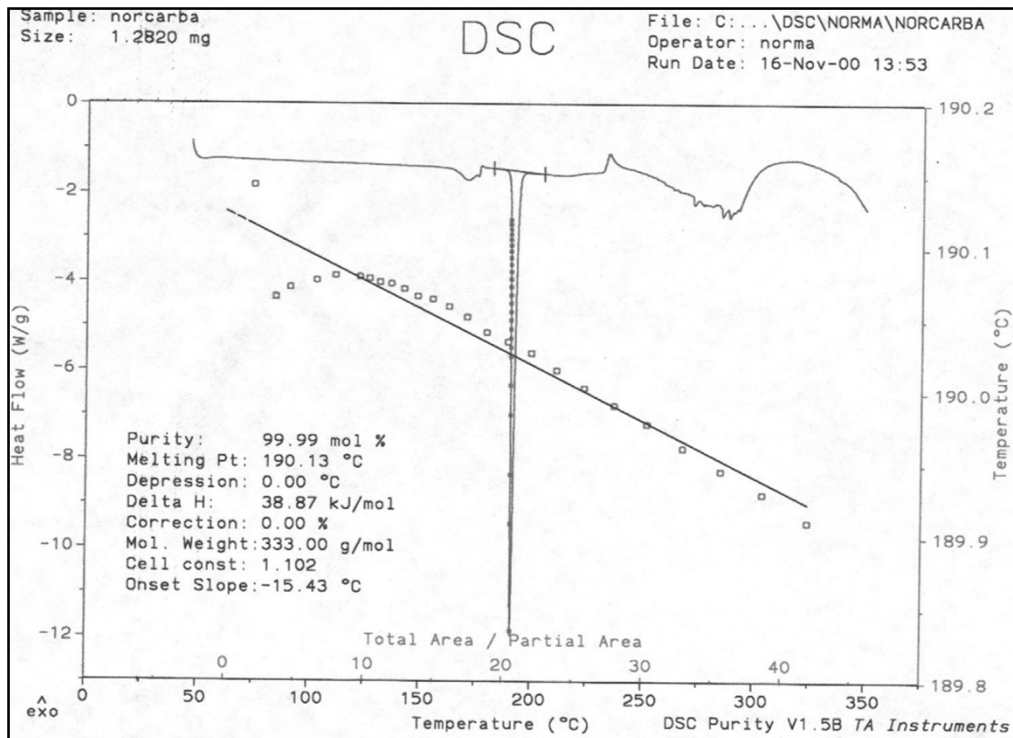
T_s : temperatura de la muestra

T_0 : temperatura de fusión

X_i : fracción molar de la impureza

F: fracción del sólido fundido

ΔH_f : entalpía de fusión del componente puro



CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

Factores que afectan la forma de la curva

- Velocidad de calentamiento
- Atmósfera ⇒ naturaleza del gas
 - ⇒ presión del gas
 - ⇒ flujo del gas
- Tamaño de partícula de la muestra
- Conductividad térmica
- Peso de la muestra

TERMOGRAVIMETRÍA

- Registra el peso de la muestra en función de la temperatura, mediante el empleo de una termobalanza
- Se puede variar desde temperatura ambiente hasta 1200 °C
- El proceso se representa en un Termograma, gráfica de peso versus temperatura
- Puede dar información tanto cualitativa como cuantitativa

TERMOGRAVIMETRÍA

¿QUÉ MIDE?

- Mide pérdida de peso de un material cuando se le aplica temperatura

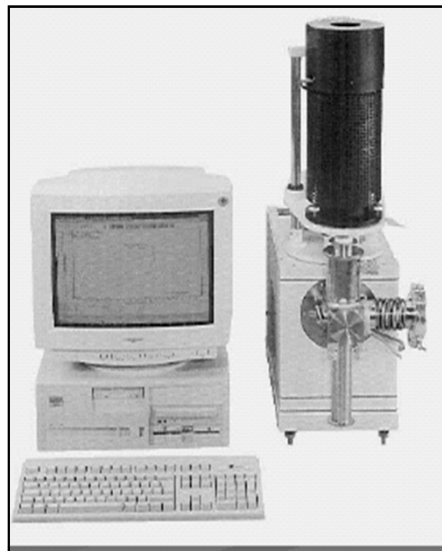
Modos de medición

- Modo isotérmico
- Modo quasi-isotérmico
- Modo dinámico

TERMOGRAVIMETRÍA (TG)

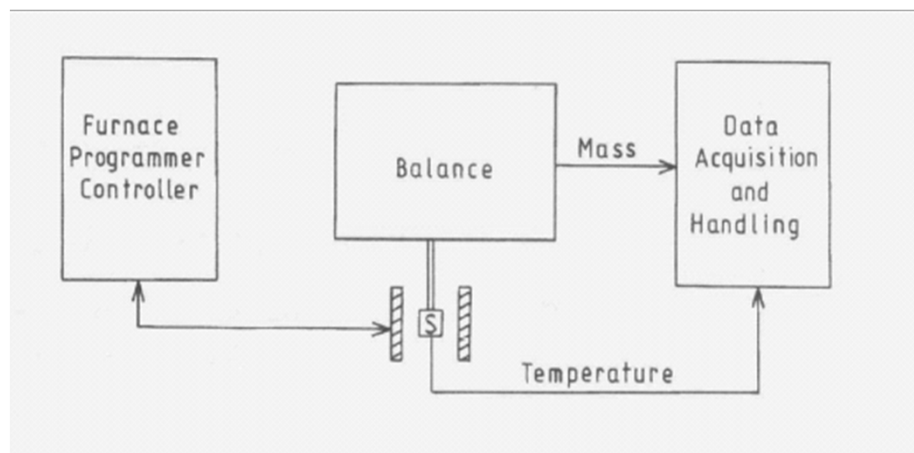
INSTRUMENTACIÓN

- ✓ Balanza Analítica
- ✓ Horno
- ✓ Programa para control del horno
- ✓ Registrador
- ✓ Equipo de vacío o presión



TERMOGRAVIMETRÍA

ESQUEMA DE TG



TERMOGRAVIMETRÍA

MECANISMO

Un cambio de masa provoca un desequilibrio en la termobalanza



Cambio en la trayectoria del haz luminoso



Fotocélula lo detecta



Cambio en la corriente resultante



Registro

TERMOGRAVIMETRÍA

- Carga máxima de 2,5 g
- Cambio del orden de $\text{mg} \pm 0,1 \%$
- ΔT de 0,5 hasta $25^\circ\text{C}/\text{min}$
- Termopares

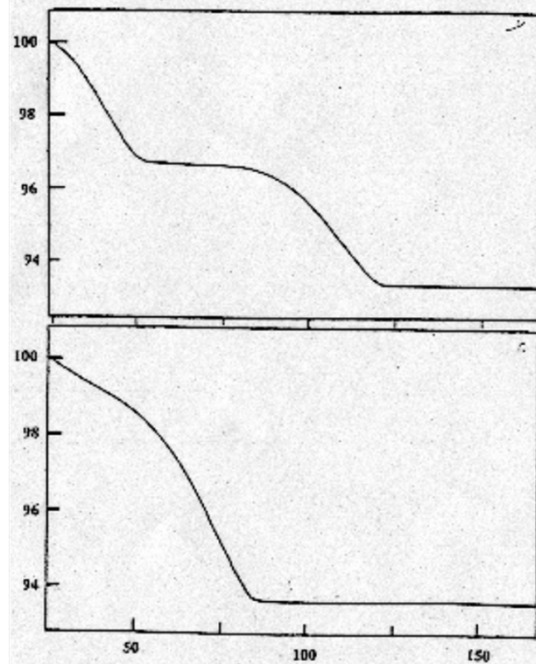
Pt-Rh 1480°C

Fe-Constantán 760°C

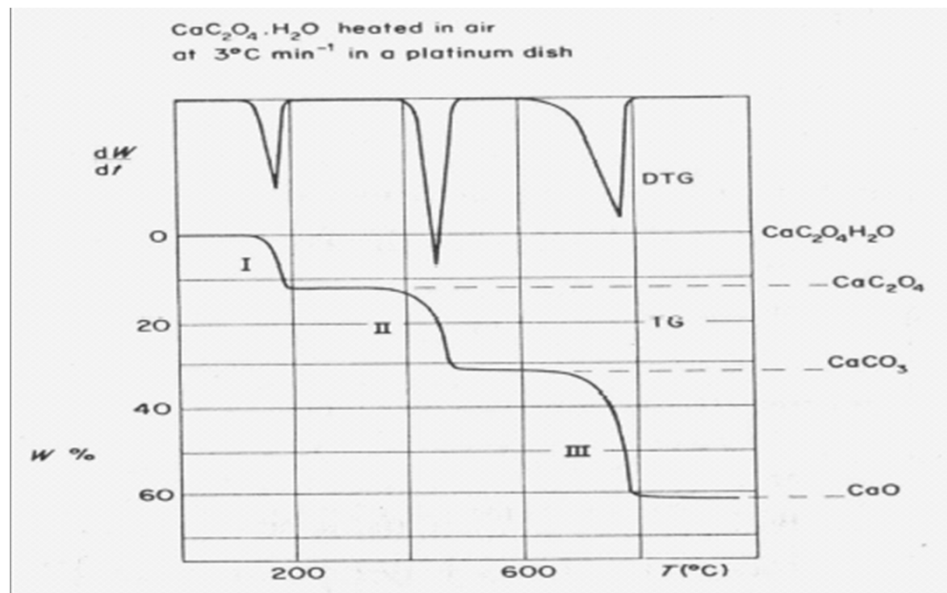
Cr-Alumel 1250°C

TERMOGRAVIMETRÍA

Perfiles de dos polimorfos o pseudopolimorfos con 2 moléculas de agua.



TERMOGRAVIMETRÍA



TERMOGRAVIMETRÍA

APLICACIONES

- Procesos de solvatación
- Pseudopolimorfismo
- Determinación y cuantificación de productos volátiles en productos finales y en procesos intermedios
- Se usa en combinación con ATD y CDB para asegurar los eventos térmicos

MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ANÁLISIS TÉRMICO

Análisis de gas desplegado

- La cantidad y composición del componente volátil es medido en función de la temperatura
- La composición de los gases puede ser determinada por Cromatografía de Gases, Espectrometría de Masas o Espectroscopia Infrarroja

MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ANÁLISIS TÉRMICOS

Análisis termomecánico

- Mide la deformación del analito bajo la influencia de una fuerza mecánica externa aplicada en función de la temperatura
- Cuando la deformación de la muestra es en ausencia de una carga externa, la técnica se llama termodilatometría

MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ANÁLISIS TÉRMICOS

Termoptimetría

- Se refiere a una variedad de técnicas en las cuales alguna propiedad óptica de la muestra es registrada durante el procedimiento de calentamiento
- Termoespectrofotometría
- Termoluminiscencia
- Termorefractometría
- Hot Stage Microscopy

MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ANÁLISIS TÉRMICOS

Análisis dieléctrico

- Consiste en medir la capacitancia y la conductancia en función de la temperatura aplicada
- Estas mediciones sirven para conocer la movilidad dentro de la muestra

MÉTODOS SIMULTÁNEOS

MÉTODOS SIMULTÁNEOS COMBINAN DIFERENTES MÉTODOS TERMO-ANALÍTICOS

Ventajas

- ✓ Diferencias en el comportamiento de la muestra no interfieren
- ✓ Poca muestra para el ensayo
- ✓ Condiciones ambientales constantes
- ✓ Temperatura comparable
- ✓ Ahorra tiempo

Desventajas

- ✓ Pérdida de sensibilidad
- ✓ Alto costo

MÉTODOS SIMULTÁNEOS

EJEMPLOS:

- ✓ Termogravimetría-Análisis Térmico Diferencial-Espectrometría de Masas
- ✓ Termogravimetría-Análisis Térmico Diferencial
- ✓ Termogravimetría-Calorimetría Diferencial de Barrido-Espectrometría de Masas
- ✓ Termogravimetría-Calorimetría Diferencial de Barrido
- ✓ Análisis Térmico Diferencial-Análisis de Gas Desplegado

RESUMEN

Reacción	DSC	DTA	HSM	TG	TMA	DMA
Punto de fusión	+	+	+	-	+*	+*
Desolvatación	+	+	+	+	-	-
Transición vítrea	+	+	-	-	+	+
ΔH	+	+?	-	-	-	-
Pureza	+	+?	+?	-	-	-
Compatibilidad D-E	+	+	+?	+?	+*	+*
Cinética descomposición	+	+	-	+	-	-
Transiciones polimórficas	+	+	+	-	-	-

+ aplicable, - no aplicable, +?potencialmente aplicable, *solamente aplicable a polímeros