

**Cher client,**

Dans les deux prochains UserCom, nous mettrons l'accent sur le développement systématique de méthodes. Le bon choix des paramètres des méthodes permet souvent d'interpréter plus facilement les courbes obtenues. En effet, la vitesse de chauffe, le type de creuset et l'atmosphère du four par exemple ont une grande influence sur la mesure. Nous avons le plaisir de pouvoir vous apporter à présent un support optimal dans un nouveau domaine : les mesures d'adsorption. La nouvelle interface « humidité » pour la TGA permet d'effectuer des mesures à un taux d'humidité relative défini.

21

## Partie 1 : développement de méthodes en analyse thermique

Dr. Markus Schubnell

**Introduction**

Le développement et la validation des méthodes sont d'une grande importance dans les systèmes actuels d'assurance qualité. Un procédé provisoire, choisi au début du processus, est optimisé et validé, en règle générale en plusieurs étapes itératives. Il en résulte une méthode validée et adoptée dans les MON (**M**odes **O**peratoires **N**ormalisés ; en anglais SOP : **S**tandard **O**perational **P**rocedure). Le développement et la validation d'un procédé expérimental sont liés à un travail long et coûteux. Il est donc d'autant plus important de commencer avec une méthode expérimentale provisoire, utilisable. Cette étude a pour but d'établir une systématisation du développement des méthodes d'analyse thermique, elle en présente également les différents aspects. Un organigramme est montré sur la figure 1.

**Sommaire****Conseil TA**

- Partie 1 : développement de méthodes en analyse thermique 1

**Nouveautés**

- Interface d'humidité pour le TGA/SDTA85x<sup>e</sup> 5

**Applications**

- Cinétique sans modèle 6
- Détermination de l'adsorption/désorption d'humidité dans des substances pharmaceutiques 9
- Etude de la stabilité à la température des additifs synthétiques et de leurs produits de décomposition à l'aide de la TGA-MS/FTIR 11
- Détermination des températures de transition vitreuse de comprimés à l'aide de la TMA 13
- Transitions de phase de lipides et liposomes 16

**Dates**

- Exhibitions 19
- Courses and Seminars 19

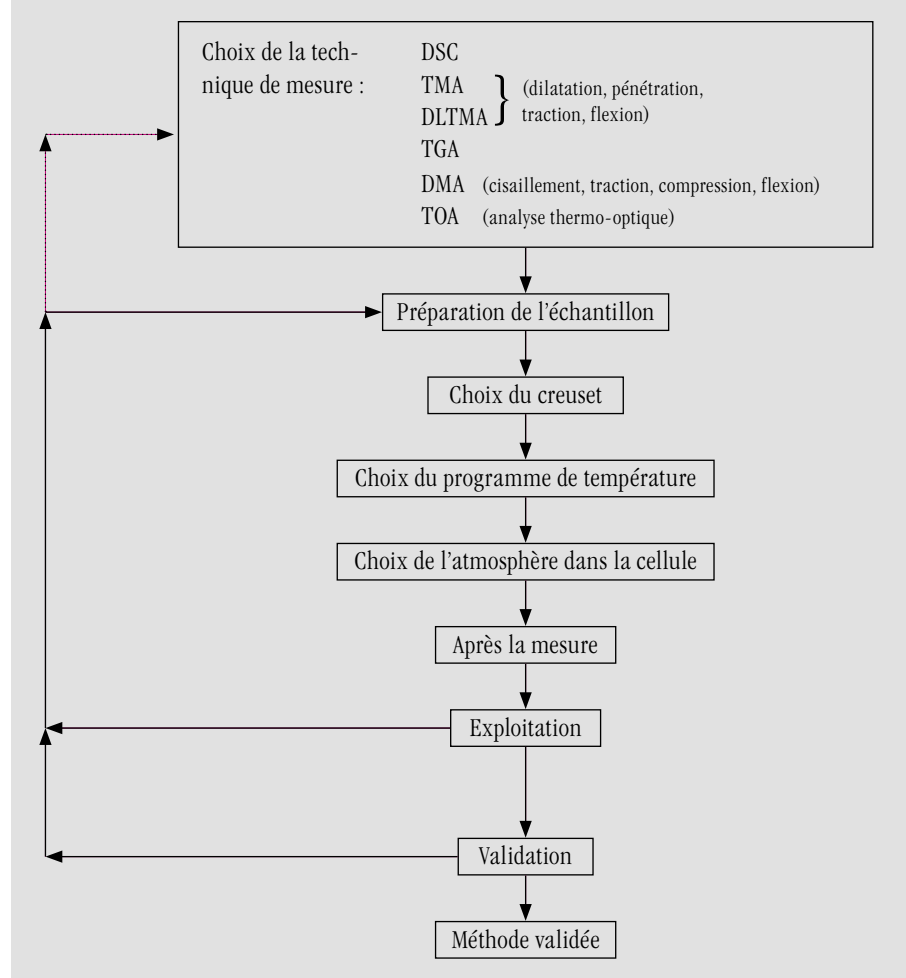


Figure 1: Elaboration d'une méthode de mesure en analyse thermique.

	DSC	TGA/SDTA	TMA/SDTA	DMA/SDTA
<b>Propriétés physiques</b>				
• Chaleur spécifique	● ● ●			
• Coefficient de dilatation			● ● ●	
• Module d'élasticité			●	● ● ●
<b>Transitions physiques</b>				
• Fusion et cristallisation	● ● ●	●	●	● ● ●
• Evaporation, sublimation, dessiccation	● ● ●	● ● ●		
• Transition vitreuse, ramollissement	● ● ● ● ● ●		● ● ● ● ● ●	● ● ●
• Polymorphie (transitions solide-solide)	● ● ●			
• Cristaux liquides	● ● ●			
• Analyse de la pureté				
<b>Propriétés chimiques</b>				
• Décomposition, pyrolyse, stabilité à l'oxydation	● ● ●	● ● ●		
• Composition, fractions (humidité, charges), cendres	●	● ● ●		
• Cinétiques, enthalpie de réaction				
• Réticulation, vulcanisation (paramètres de procédé)	● ● ● ● ● ●	● ● ●	● ● ●	● ● ●

Tableau 1: Récapitulatif des possibilités d'application des différentes techniques d'analyse thermique. ● ● ● signifie « très bien adapté », ● « peu adapté ».

## Etape 1 : choix de la technique de mesure adaptée

### Problème

Le développement d'une méthode débute toujours par une investigation sur les échantillons à étudier ; Les questions qui se posent sont par exemple :

- Où se trouve la transition ?
- Y a-t-il polymorphie ?
- Quelle est la pureté du produit ?
- Quelle est le taux d'humidité de l'échantillon ?, etc.

A partir des questions posées et des résultats à obtenir, il faut tout d'abord choisir une technique de mesure donnée. Les différentes possibilités d'utilisation des techniques d'analyse thermique sont récapitulées dans le tableau 1.

### « Sensibilité »

Il faut ici réfléchir aux questions fondamentales afférant à la validation ultérieure :

- La sensibilité de la méthode sélectionnée, est-elle suffisante pour répondre aux questions ?
- La sensibilité de la méthode de mesure, a-t-elle une influence sur d'autres paramètres, la taille des échantillons ou la vitesse de chauffe par exemple ?
- Quelle précision puis-je attendre ?
- La précision, est-elle suffisante pour mes exigences ?
- Y a-t-il des facteurs parasites qui ont plus d'importance dans une technique de mesure que dans une autre (« robuste ») ?

Pour répondre à ces questions, il est essentiel de connaître les caractéristiques des appareils de mesure. Les informations sur le bruit de fond (résolution du signal, « Signal to Noise »), sur la stabilité à long terme (dérive) et sur la reproductibilité sont en cela particulièrement importantes.

### Exemple :

Quels paliers de poids peuvent être décelés en TGA ?

### Réponse :

Le paramètre essentiel dans ce cas est le bruit du signal de mesure (balance et environnement). Comme règle générale, on suppose qu'un palier de variation de poids doit être approximativement 4 fois supérieur au bruit. Si le bruit se monte à 1 µg, la hauteur minimale du palier

devra donc être de 4 µg. Pour un échantillon d'une masse de 10 mg, des variations de poids de l'ordre de 0,4 pour mille peuvent donc être mesurées. L'exactitude avec laquelle de si petits paliers de poids sont mesurés, dépend en fait également de la largeur du palier.

Un exemple de très petits paliers est illustré sur la figure 2.

Remarque : par exactitude, on entend ici la concordance d'un résultat expérimental avec la vraie valeur de la grandeur mesurée. Des résultats exacts nécessitent toujours une bonne précision et une bonne justesse. La précision est la mesure de la dispersion des résultats d'analyse (grandeur statistique : écart type), la justesse est la concordance de la valeur expérimentale avec la vraie valeur (grandeur statistique : moyenne). Dans le cas d'une analyse de pureté par exemple, on sait que la pureté de l'échantillon est de 98,4 %. Le résultat d'une analyse de pureté en DSC est de (98,6 ± 0,1 %). L'écart par rapport à la vraie valeur (= « justesse ») est donc de 0,2 %, la précision du résultat est de 0,1 %. L'acceptation ou non de ce résultat dépend des exigences et fait partie de la validation.

### Mode de mesure

Lorsque la technique de mesure (DSC, TGA, TMA, DMA) a été choisie, il faut définir le mode de mesure avec lequel l'appareil fonctionnera. Le tableau 2 récapitule les différentes spécificités des appareils et leurs domaines d'application.

### Etape 2 : prélèvement et préparation des échantillons

Les principaux aspects concernant le prélèvement et la préparation des échantillons peuvent être résumés de la façon suivante.

- L'échantillon, représente-t-il la quantité totale ? Pour obtenir des résultats fiables, plusieurs échantillons doivent le cas échéant être mesurés et les résultats comparés.
- Transformation des échantillons : afin d'obtenir des résultats optimaux, les échantillons doivent souvent être transformés mécaniquement avant une mesure (coupe, polissage, mouture, etc.). Les échantillons sont alors sollicités non seulement mécaniquement mais aussi thermiquement, ce qui peut le cas échéant entraîner des modifications

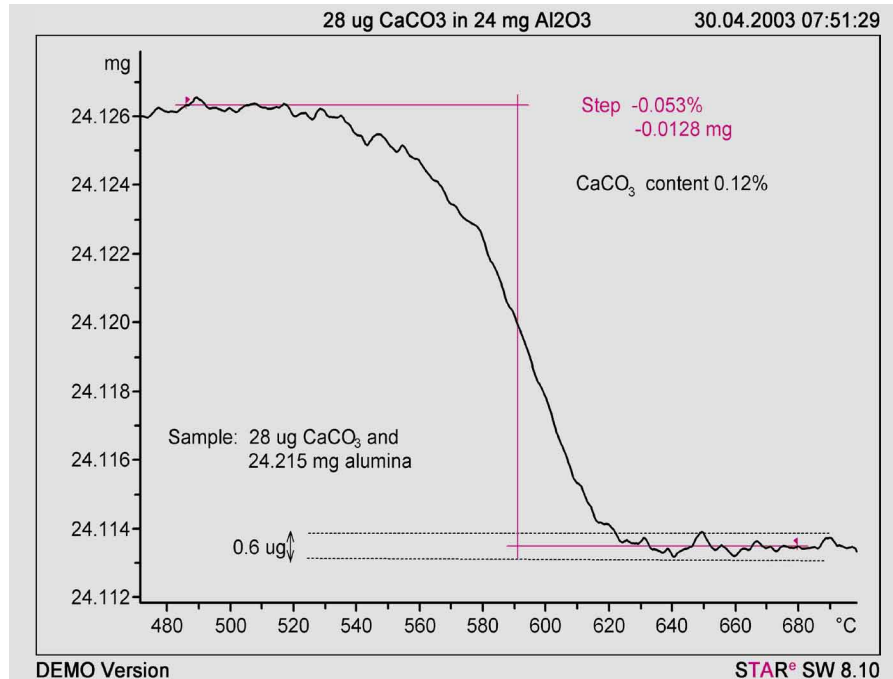


Figure 2: Calcination de 28 µg de carbonate de calcium dans 24 mg d'oxyde d'aluminium. Le CaCO<sub>3</sub> perd du CO<sub>2</sub> jusqu'à 600 °C environ (« calcination »). En raison de la stoechiométrie de la réaction de décomposition du carbonate de calcium, on prévoit un palier de 12,3 µg.

Technique de mesure	Modes de mesure spécifiques	Domaine d'application
DSC	TM DSC (ADSC, IsoStep®)	Séparation des variations de $c_p$ et des effets non-réversibles (évaporation, cristallisation, réactions chimiques)
TGA	MaxRes	Résolution automatisée optimale des températures des variations de poids voisines
TMA/DLTMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatation (petite charge sur l'échantillon)</li> <li>• Pénétration (charge importante sur l'échantillon)</li> <li>• Mesures en traction</li> <li>• Mesures en flexion</li> </ul>	<p>Mode de mesure du coefficient de dilatation</p> <p>Particulièrement bien adapté pour l'analyse des couches minces (transition vitreuse, température de fusion, épaisseur)</p> <p>Pour les fibres et films, comportement au retrait</p> <p>Transition vitreuse des matériaux chargés et autres échantillons rigides</p>
DMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traction</li> <li>• Compression</li> <li>• Cisaillement</li> <li>• Flexion</li> </ul>	<p>Surtout pour les fibres et les films fins</p> <p>Mousse et élastomères</p> <p>Elastomères, la majorité des thermoplastiques, poudres, pâtes</p> <p>Matériaux composites, thermoplastiques, thermodurcissables</p>

Tableau 2: Modes de mesure spécifiques aux différentes techniques TA et leurs applications.

- internes à l'échantillon (dans les matériaux polymorphes par exemple).
- Prétraitement thermique : l'histoire thermique des échantillons est effacée par un conditionnement à une tem-

pérature adaptée. On obtient alors des informations sur le matériau. Sans conditionnement, on obtient également des informations sur les conditions dans lesquelles l'échantillon a été préparé.

- Géométrie et quantité de l'échantillon (taille de l'échantillon) : la taille de l'échantillon doit être telle que le résultat souhaité puisse être obtenu avec une exactitude suffisante (« aussi grande que nécessaire mais aussi petite que possible »).
- Mise en place de l'échantillon dans le creuset (DSC, TGA) ou dans l'instrument de mesure (TMA, DMA). Voir le tableau 3 pour les indications spécifiques à chaque technique.

**Questions classiques sur la quantité d'échantillon**

**Quelle quantité d'échantillon faut-il pour déterminer un résidu de 1 % à 1 % près ?**

**Réponse**

Dans ce cas, l'exactitude de la mesure thermogravimétrique est déterminée surtout par la reproductibilité de la courbe à blanc. Si celle-ci est de 10 µg par exemple dans la plage de température considérée, ces 10 µg doivent représenter 1 % au maximum du résidu mesuré. Celui-ci doit donc être de 1 mg au minimum. Puisque le résidu représente 1 % environ de l'échantillon initial, le poids de ce dernier doit être de 100 mg.

**Quelle hauteur d'échantillon est nécessaire pour déterminer un coefficient de dilatation (CTE) supposé être égal à 20 ppm/K sur une plage de température de 10 K, à 2 % près ?**

**Réponse**

Lors de la montée en température de 10 K ( $\Delta T = 10\text{ K}$ ), la longueur d'une éprouvette varie pour un CTE de 20 ppm/K de 200 ppm ( $CTE = \Delta L / \Delta T \cdot 1/L_0$ ). En supposant que la variation de longueur de l'échantillon peut être déterminée à 20 nm près dans cette plage de température, la variation de longueur de l'échantillon doit se monter à 1 µm environ dans ces 10 K ( $\Delta L = 1\text{ }\mu\text{m}$ ). Cette variation de longueur correspond à 200 ppm de la hauteur initiale de l'échantillon ( $L_0$ ), qui doit être en conséquence d'au moins 5 mm.

DSC/TGA	TMA	DMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contact optimal de l'échantillon avec le creuset (conductivité thermique !)</li> <li>• Stabilité de l'échantillon dans le creuset</li> <li>• Aucune réaction de l'échantillon avec la matière du creuset</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les faces de l'échantillon doivent être aussi parallèles que possibles</li> <li>• En dilatométrie : placer une lame de verre entre l'échantillon et le capteur pour une répartition homogène de la force du capteur sur l'échantillon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La géométrie de l'échantillon doit être parfaitement connue</li> <li>• L'échantillon doit être bien serré dans le dispositif de serrage</li> <li>• Eventuellement resserrer à la température initiale de la mesure</li> <li>• Le thermoélément ne doit toucher ni l'échantillon ni le four et doit toujours être à la même position</li> </ul>

Tableau 3: Aspects importants de la préparation des échantillons pour différentes analyses TA.

**Etape 3 : choix du creuset (uniquement DSC et TGA)**

Les principaux paramètres entrant en jeu dans le choix du creuset concernent :

- la taille du creuset (quantité d'échantillon, en TGA, échange de gaz en plus)
- la capacité calorifique et la conductivité thermique du creuset (influence la résolution (« séparation des effets ») et la sensibilité du signal DSC ou SDTA)
- le matériau du creuset : l'échantillon ne doit pas réagir avec le matériau du creuset.

D'autres aspects sont représentés sur la figure 3. Se référer au UserCom 5 pour une discussion plus détaillée.

**Conseil :** En DSC, nous conseillons d'employer si possible le petit creuset en aluminium, de 20 µl (en raison de sa faible capacité calorifique, ce creuset

permet d'obtenir la meilleure sensibilité ainsi que la meilleure résolution de par sa faible constante de temps). En TGA, nous conseillons comme creuset standard, le creuset en oxyde d'aluminium de 30 µl. Si la plage de température de la mesure est en deçà de 600 °C environ, et si aucune réaction de l'échantillon avec l'aluminium n'est à craindre, nous conseillons l'emploi du creuset en aluminium de 40 µl pour la TGA : grâce à son excellente conductivité thermique et sa faible capacité calorifique, il fournit de nettement meilleurs signaux SDTA. De plus, le nettoyage à la suite de la mesure du creuset est inutile.

Outre les creusets standards, nous proposons un grand nombre de creusets spéciaux en différents matériaux (or, platine, saphir, verre (Pyrex), cuivre) pour différentes conditions (pression normale, moyenne et haute) et dans de nombreuses tailles.

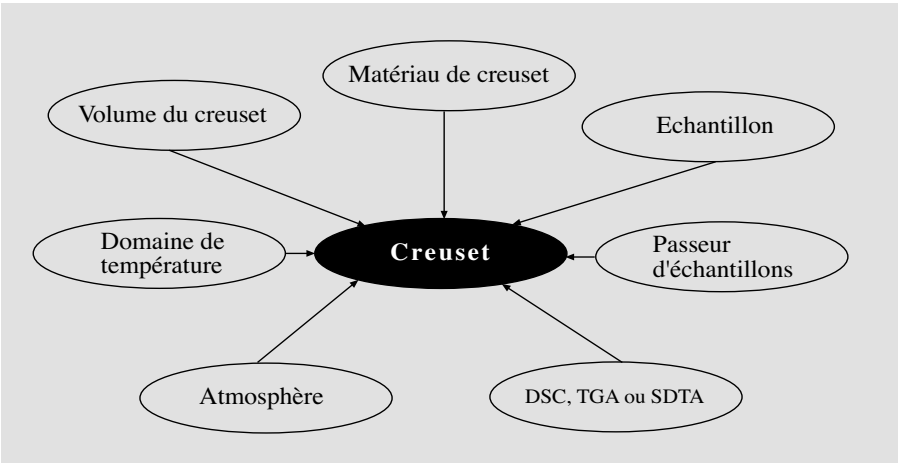


Figure 3: Facteurs d'influence sur le choix du creuset.



## Interface d'humidité pour le TGA/SDTA85x<sup>e</sup>

L'interface d'humidité et un générateur d'humidité (RH-200 de VTI) étendent le TGA/SDTA85x<sup>e</sup> en un système permettant l'étude des processus d'adsorption et de désorption, de la température ambiante à 90 °C.

Un tuyau de transfert chauffant assure le maintien en température et/ou l'absence de condensation de l'humidité et de l'air tempéré avant l'arrivée dans le four. Un petit capteur d'humidité (de Rotronic), disponible en option, permet de déterminer avec précision le taux d'humidité dans le four. Un capteur du point de rosée monté dans le générateur d'humidité assure une régulation très précise du taux d'humidité.

L'humidité influence la mise en oeuvre, la stabilité au vieillissement et plus généralement les propriétés d'un matériau. Les études d'adsorption sont donc présentes dans pratiquement tous les domaines (ou secteurs) d'application. On effectue des mesures à des taux d'humidité définis sur les matériaux synthétiques, les produits pharmaceutiques, les produits chimiques, les métaux, jusque sur les produits alimentaires.

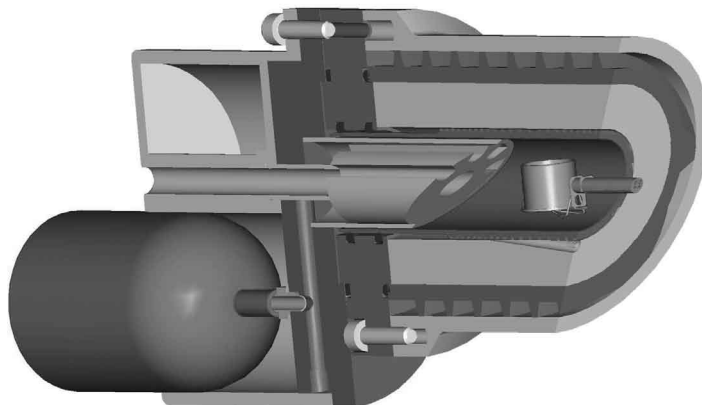


Figure 1: Coupe de l'interface d'humidité. On voit à gauche le tuyau chauffant. Au-dessus de ce tuyau se trouve la sortie d'évacuation du four par laquelle le capteur d'humidité est inséré dans la cellule de mesure. On peut voir le creuset à droite.



Figure 2: Générateur d'humidité RH-200 de VTI avec le tuyau chauffant correspondant (<http://www.vticorp.com/products/RH-200.htm>).

## Cinétique sans modèle

Ni Jing

### Introduction

La cinétique des réactions chimiques peut être facilement évaluée à partir de mesures DSC ou TGA. Le logiciel d'exploitation **STAR**<sup>®</sup> de METTLER TOLEDO comprend 3 méthodes au choix. Outre la cinétique classique d'ordre  $n$ , le logiciel d'exploitation de courbes propose deux méthodes appelées « sans modèle ».

L'hypothèse de la cinétique d'ordre  $n$  est la constance de l'énergie d'activation pendant toute la réaction. La vitesse de réaction,  $d\alpha/dt$ , est donnée par

$$\frac{d\alpha}{dt} = K_0 \cdot \exp^{-E_a/RT} \cdot (1 - \alpha)^n$$

où  $\alpha$  est le taux de réaction,  $K_0$  un coefficient,  $E_a$  l'énergie d'activation,  $R$  la constante des gaz,  $T$  la température et  $n$  l'ordre de la réaction. Une réaction d'ordre  $n$  est donc totalement décrite par les paramètres  $n$ ,  $E_a$  et  $K_0$ . Ce modèle ne permet toutefois de modéliser que des réactions simples dans le meilleur des cas.

La cinétique d'ordre  $n$  n'est pas applicable dans le cas de réactions complexes, pendant lesquelles plusieurs étapes de réaction par exemple se déroulent parallèlement ou dans lesquelles la réaction n'est pas exclusivement contrôlée chimiquement. La cinétique sans modèle offre dans ces cas une exceptionnelle alternative qui permet de décrire tout de même la réaction.

Cet article montre que des prévisions sur les comportements isothermes de réaction (taux de réaction en fonction du temps à une température donnée ou détermination du temps nécessaire à l'obtention d'un taux de réaction donné, à une température donnée) peuvent être déduites de mesures DSC et TGA au moyen de la cinétique sans modèle.

### Principe fondamental de la cinétique sans modèle

La cinétique sans modèle a pour hypothèse que l'énergie d'activation ne reste pas constante pendant une réaction mais varie. On suppose de plus que l'énergie d'activation est, pour un taux de réaction donné, indépendante du programme de température employé (principe de l'« isoconversion »).

Le logiciel d'exploitation **STAR**<sup>®</sup> comprend 2 versions de la cinétique sans modèle : la cinétique sans modèle usuelle (MFK, **Model Free Kinetics**) et la cinétique sans modèle étendue (AMFK, **Advanced Model Free Kinetics**). La différence entre ces deux variantes consiste en différents algorithmes de calcul employés pour l'exploitation. La MFK classique ne permet d'exploiter que des courbes de montées en température. L'AMFK permet par contre d'exploiter des signaux mesurés à partir de programmes de température quelconques, en particulier à partir de programmes isothermes.

### Conditions expérimentales

Trois courbes DSC ou TGA au moins, obtenues par différents programmes de température, constituent la « matière première » nécessaire à la cinétique sans modèle. Un essai préliminaire doit dans tous les cas être effectué pour avoir un aperçu du profil de réaction (plage de température, enthalpie de réaction ou perte de poids). Pour les matériaux libérant une grande énergie pendant la réaction (matières explosives par exemple), la vitesse de chauffe choisie doit être relativement faible (par exemple 5 K/min). Il est de plus recommandé, pour des raisons de sécurité, d'employer un creuset haute pression ainsi qu'un échantillon aussi petit que possible (< 5 mg). Les essais préliminaires peuvent être effectués à des vitesses de chauffe de 10 ou 20 K/min pour tous les autres matériaux.

La MFK nécessite au moins trois expériences à différentes vitesses de chauffe. Afin d'augmenter la fiabilité des prévisions calculées à l'aide de la MFK/AMFK, il est recommandé d'effectuer quatre mesures. Les vitesses de chauffe doivent augmenter de façon « exponentielle » (par exemple : 1, 2, 5, 10, 20 K/min). L'emploi d'échelons plus petits (5, 6, 7, 8, 9 K/min par exemple) réduit la précision des résultats. La température à laquelle les réactions chimiques se produisent augmente avec la vitesse de chauffe. Il faut donc adapter la plage de température à la vitesse de chauffe. Des réactions de décomposition (non désirées) débutent souvent vers la fin de la plage étudiée, en particulier lorsque les vitesses de chauffe sont élevées (par exemple dans le cas des réactions de durcissement). Il faut donc choisir des vitesses de chauffe plus basses dans ce cas.

L'emploi de l'AMFK permet, comme nous l'avons déjà mentionné ci-dessus, d'utiliser des programmes de température isothermes. Les températures correspondantes sont alors en général inférieures à la température du pic. En effet, la réaction est très rapide si la température est supérieure à celle du pic, l'exploitation correcte des courbes est alors plus difficile. Une difficulté fondamentale dans les expériences DSC isothermes est la possible superposition d'une déviation de démarrage et de la réaction chimique au début de l'expérience. Dans ce cas, la courbe DSC d'une deuxième expérience, effectuée avec le même échantillon (qui ne devrait plus réagir) et dans les mêmes conditions, peut être prise comme ligne de base. Un minimum de trois mesures avec différents programmes de température est également nécessaire pour l'AMFK. Il est également recommandé d'effectuer quatre mesures pour l'AMFK. Des mesures dynamiques peuvent être combinées à des mesures iso-

thermes. Pour l'AMFK, il faut de plus que la vitesse maximale de saisie des valeurs de mesure doit être définie à 10 valeurs expérimentales par seconde.

Il faut veiller lors de la préparation des échantillons à ce que tous les échantillons soient préparés de la même manière. Ainsi, la masse des échantillons en particulier doit être identique pour chaque mesure. Il faut bien sûr également employer des creusets qui ne réagissent pas avec l'échantillon. Il faut en outre noter que la taille du trou percé dans le couvercle du creuset peut avoir une influence sur les réactions qui libèrent des gaz.

## Exploitations des résultats

La méthode d'exploitation des courbes pour la MFK et l'AMFK est représentée d'une manière générale sur la figure 1 (pour des mesures DSC).

Etape 1 (figure 1, en haut, à gauche) :

Représentation des courbes de mesure.

Comme cela a déjà été mentionné, le maximum du pic se déplace vers les plus hautes températures lorsque la vitesse de chauffe augmente. L'enthalpie de réaction est par contre indépendante de la vitesse de chauffe et devrait être constante à  $\pm 10\%$  près. Ceci est apparemment en contradiction avec les courbes de flux de chaleur représentées (la surface sous le pic de réaction est nettement plus grande pour les grandes vitesses de réaction que pour les petites). La raison en est que la détermination de l'enthalpie de réaction prend en compte la courbe en fonction du temps alors que la figure 1 montrent les courbes en fonction de la température. Il faut enfin noter que l'enthalpie de réaction dépend fortement de la ligne de base choisie. Il faut donc utiliser, si possible, le même type de ligne de base pour toutes les mesures. Une variation systématique de l'enthalpie de réaction pourrait indiquer une superposition de différents effets. Ce qui a été dit ici pour les courbes de mesure DSC est applicable aux courbes TGA ; ce sont alors les paliers, au lieu de pics de réaction, qui doivent concorder à  $\pm 5\%$  près.

Etape 2 (figure 1, en haut, à droite) : Les courbes du taux de réaction (ou taux de

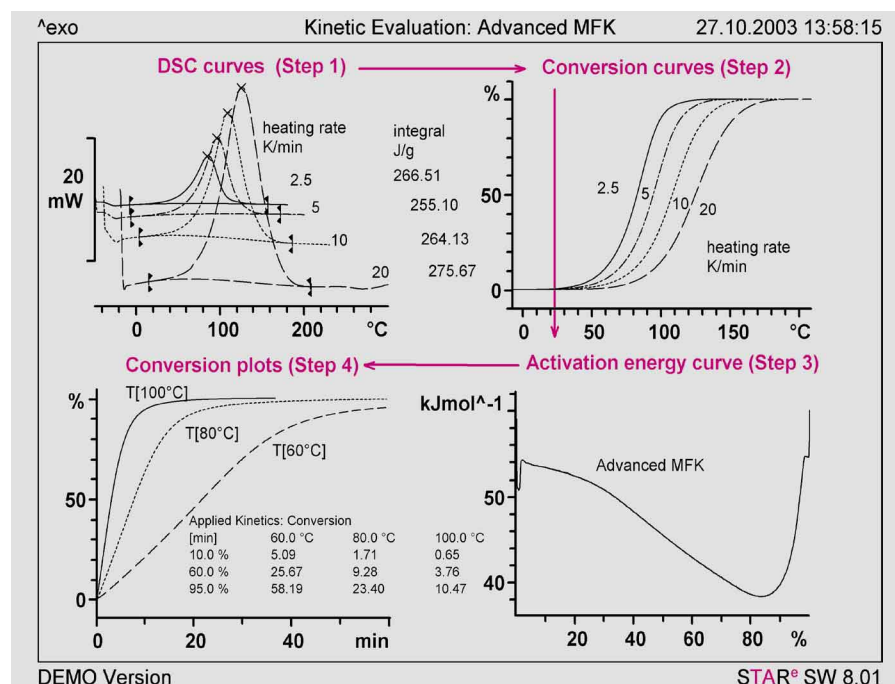


Figure 1: Procédure des analyses MFK et AMFK. Etape 1: courbes de mesure à différentes vitesses de chauffe (2,5, 5, 10, 20 K/min); la surface du pic (pour les mesures DSC) ou la hauteur du palier (pour les mesures TGA) doit être constante à  $\pm 10\%$  (ou  $\pm 5\%$ ) près. Etape 2: calcul des courbes du taux de réaction. Etape 3: calcul de l'énergie d'activation en fonction du taux de réaction. Etape 4: prévision à l'aide de la MFK ou de l'AMFK. Réaction étudiée : durcissement d'une résine époxy.

conversion) sont calculées à partir des courbes de mesure au moyen de « DSC/Conversion » ou « TG/Conversion ». Il faut de nouveau prendre en compte l'évolution de la ligne de base, qui ne doit jamais couper la courbe de mesure. Le problème de la ligne de base est moins présent pour les mesures TGA. On emploie toutefois souvent la dérivée, appelée « courbe DGT », plutôt que la courbe TG. Le calcul de la courbe du taux de réaction est alors analogue à celui employé dans le cas de la courbe DSC. Il faut veiller à ce que les courbes du taux de réaction aux différentes vitesses de chauffe ne se coupent pas, en particulier pour les taux de réaction faibles et élevés. Ceci peut en général être évité par le choix d'autres limites ou d'une autre ligne de base.

Si une réaction présente plusieurs étapes nettement séparées les unes des autres (par exemple : la décomposition du monohydrate d'oxalate de calcium), il est conseillé d'analyser séparément chaque étape. De telles réactions en plusieurs étapes sont révélées par le fait que le taux de réaction reste « constant » sur la courbe à une température donnée (la courbe du taux de réaction est horizontale).

Etape 3 (figure 1, en bas, à droite) : Les courbes du taux de réaction permettent ensuite de calculer l'énergie d'activation en fonction du taux.

La MFK et la AMFK fournissent différentes courbes de l'énergie d'activation en raison de la différence des méthodes numériques (voir figure 2). Les algorithmes utilisés dans les deux méthodes MFK et AMFK pour le calcul des prévisions sont différents. En conséquence, l'énergie d'activation calculée à l'aide de l'AMFK, ne peut pas être employée pour le calcul des prévisions à l'aide de la MFK. Bien que la MFK et l'AMFK fournissent des résultats différents pour l'énergie d'activation, les prévisions selon la MFK et l'AMFK ne se différencient pas de façon significative (voir figure 2, en bas, à droite).

Etape 4 (figure 1, en bas, à gauche) : La courbe de l'énergie d'activation en fonction du taux de réaction, permet de prévoir le taux de conversion d'une réaction à une température donnée en fonction du temps par exemple. Il faut pour cela entrer dans le menu « Cinétique/Définition des paramètres de conversion » (Kinetics/Conversion Parameter Settings) ou dans le menu « Cinétique/Définition des paramètres

d'isoconversion » (Kinetics/Isoconversion Parameter Settings) les indications sur les températures et les taux de conversion souhaités. Le logiciel calcule à partir de ces données les courbes de taux de conversion en fonction du temps à différentes températures par exemple et présente les résultats sous forme graphique ou sous forme de tableau. Ces prévisions doivent être si possible contrôlées par une expérience supplémentaire aux conditions correspondantes. Un exemple est montré sur la figure 3. Les programmes de température se composent dans cet exemple, comme l'indique la figure en bas, à gauche, chacun de trois segments, un segment dynamique et deux isothermes. L'énergie d'activation a été calculée en fonction du taux de conversion (figure 3, en haut, à droite) à l'aide de l'AMFK à partir des trois courbes de mesure (en haut, à gauche). L'influence théorique du temps sur le taux de conversion a été ensuite déterminée à trois températures (courbes en bas, à droite). La comparaison des prévisions à 25 °C avec une courbe de mesure montre la très bonne concordance entre les données expérimentales et les données théoriques prévues avec l'AMFK.

## Conclusion

La cinétique sans modèle permet d'étudier, sans prendre comme hypothèse un modèle explicite de réaction, des réactions chimiques même complexes à partir de quelques mesures DSC ou TGA. Le logiciel d'exploitation STAR<sup>®</sup> comprend pour cela deux méthodes équivalentes (MFK et AMFK), qui se différencient du point de vue technique par différents algorithmes de calcul. Pour l'utilisateur, la différence entre les deux méthodes consiste uniquement en ce que la MFK permet de n'exploiter que des courbes de montée en température alors que l'AMFK permet l'exploitation de mesures isothermes ou de mesures isothermes et dynamiques combinées. Les deux méthodes fournissent en règle générale des énergies d'activation plus ou moins différentes. Les deux méthodes, MFK et AMFK, sont par contre équivalentes dans les prévisions.

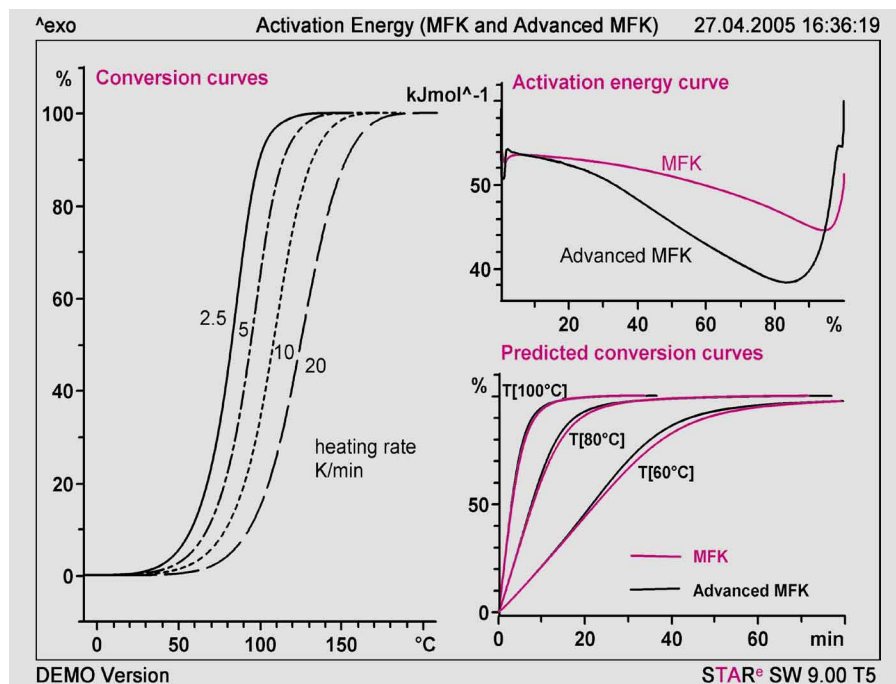


Figure 2: Comparaison MFK/AMFK. A gauche : Données initiales pour la MFK et l'AMFK. Bien que la MFK et l'AMFK fournissent des courbes nettement différentes de l'énergie d'activation (en haut, à droite), les prévisions obtenues à partir des deux méthodes ne se différencient pas de façon significative (en bas, à droite).

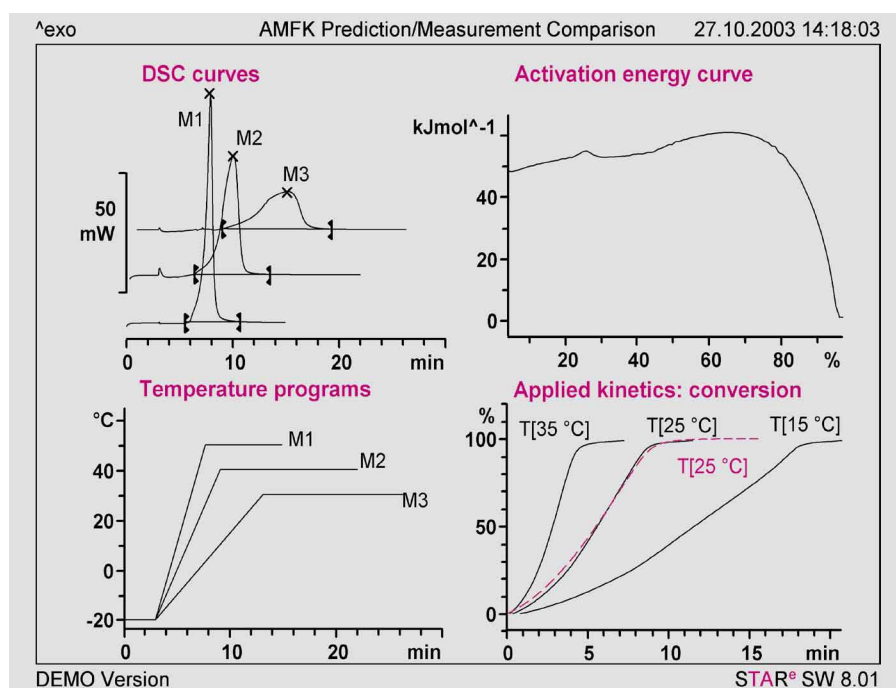


Figure 3: Courbes de mesure (en haut, à gauche) pour des programmes de température composés de plusieurs segments (en bas, à gauche). Dans ce cas, l'analyse cinétique ne peut être effectuée qu'à l'aide de l'AMFK (courbe de l'énergie d'activation en haut, à droite). Une expérience isotherme a également été effectuée à 25 °C (en bas, à droite, courbe en pointillé rouge) pour vérifier les prévisions déduites de l'AMFK (en bas, à droite, courbes en noir). La figure montre la très bonne concordance entre les prévisions et la mesure effective.



# Détermination de l'adsorption/désorption d'humidité dans des substances pharmaceutiques

Dr. Matthias Wagner

L'étude de la dessiccation, de l'adsorption d'humidité et de la teneur en humidité des matériaux et des produits devient de plus en plus d'importance car l'humidité entraîne souvent une altération indésirable des propriétés.

La TGA peut être adaptée pour l'étude de l'adsorption. Cette méthode est illustrée ci-dessous par l'exemple d'une substance pharmaceutique, l'amiloride hydrochloride (autre dénomination : chlorydrate d'amiloride dihydrate).

## Introduction

Une tendance dans les applications de l'analyse thermique moderne est le contrôle de l'atmosphère gazeuse au-dessus de l'échantillon, par exemple par l'emploi de gaz réactifs, de vide/pression ou d'humidité. Des enquêtes chez les utilisateurs de la TA l'ont également révélé.

Les études à un taux d'humidité donné prennent de plus en plus d'importance. Un exemple tiré de l'industrie pharmaceutique montre ci-dessous l'application d'une nouvelle TGA pour détermination du taux d'humidité. Un article sur l'application dans la branche des arômes/produits alimentaires a déjà été publié dans le UserCom 17 [1].

L'humidité influence la transformation, la stabilité à long terme de même que les possibilités d'utilisation de nombreux produits comme les produits pharmaceutiques (excipients tels que le lactose, principes actifs), les matériaux synthétiques (p. ex. : Nylon), les matériaux de construction (p. ex. : ciment), les métaux (p. ex. : fer → rouille), les explosifs (p. ex. : dynamite) et les produits alimentaires (p. ex. : chips). Il est donc nécessaire d'étudier les propriétés des matériaux à un taux d'humidité relative donné ou de déterminer l'influence de l'humidité sur les propriétés.

Si un échantillon est exposé à une atmosphère humide à la température ambiante, il y a absorption d'humidité. Des objets (produits) souvent stockés peuvent ainsi absorber ou perdre de l'humidité en fonction du taux d'humidité relative de l'air.

L'absorption d'humidité peut entre autres influencer les propriétés mécaniques, ce que chacun a déjà vécu en laissant un paquet de chips plusieurs jours ouvert. L'humidité agit comme plastifiant et déplace la transition vitreuse des chips à une température inférieure à la température ambiante. Les chips ne sont en conséquence plus croustillantes mais molles [2].

L'étude du comportement en particulier des substances de préparations pharmaceutiques en fonction de l'humidité est d'une grande importance et ce, dès la transformation. En effet, une poudre séchée par pulvérisation par exemple peut créer des difficultés insoupçonnées si elle devient humide, elle peut boucher l'ensemble des tuyaux et des dispositifs de dosage du procédé de production, ce qui peut provoquer un arrêt de la production. Si en pharmacie un médicament sec absorbe de l'humidité en raison d'un conditionnement insuffisant, sa stabilité sera réduite.

Enfin, la haute teneur en humidité pourrait entraîner une telle altération des propriétés structurales du médicament que la biodisponibilité et l'effet seront détériorés. L'origine d'une telle altération par humidité peut être la cristallisation de la substance active. On parle dans ce cas également de pseudopolymorphie, pour laquelle la forme cristalline peut varier en raison de la présence de solvant ou d'humidité, par exemple par la formation d'eau de cristallisation. L'humidité peut toutefois également être seulement adsorbée, c'est-à-dire faiblement liée. L'eau de cristallisation est un exemple d'eau fortement liée. Les composés en résultant sont appelés solvates. La différenciation des différents solvates n'est pas de moindre importance en raison de leurs différents effets, les substances pseudopolymorphiques comme les substances polymorphiques sont brevetables séparément [3]. Ceci est généralement clarifié dès la phase de développement.

## Conditions expérimentales

La TGA est une méthode quantitative parfaitement adaptée à l'évaluation de la des-

siccation, de l'absorption d'humidité ou du taux d'humidité. La régulation d'un taux donné d'humidité de l'air dans un four est assurée par un générateur d'humidité avec le logiciel de programmation correspondant, un tuyau de transfert chauffé pour maintenir le flux d'air humide à la température donnée, une interface sur l'appareil TGA et le cas échéant un capteur d'humidité externe. Dans la présente étude, un générateur d'humidité VTI RH-200 et un capteur d'humidité Rotronic HygroClip SC04 ont été couplés au TGA/SDTA851<sup>e</sup> avec grand four.

L'influence du taux d'humidité relative a été déterminée sur de l'amiloride hydrochloride dans sa forme pure (> 98 %), une substance active du diurétique amiloride (figure 1).

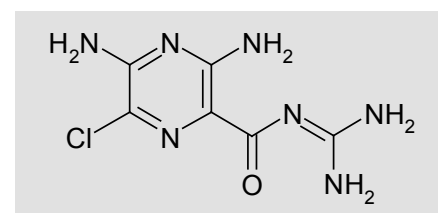


Figure 1: Structure chimique de l'amiloride (N-Amidino-3,5-diamino-6-chloro-pyrazine carboxamide).

Les diurétiques augmentent l'élimination de l'urée et sont employés pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'ascite et des œdèmes (élimination du liquide extracellulaire). Les œdèmes sont des accumulations anormales d'eau dans les tissus. Ils sont également présents lors de différentes affections rénales.

14 mg environ de poudre fine, jaunâtre, ont été mis dans un creuset en platine de 150 µl puis introduits dans un appareil TGA à 25 °C. L'échantillon a été chauffé à une vitesse de 5 K/min jusqu'à une température de 125 °C, maintenu pendant 30 minutes à cette température puis de nouveau refroidi à une vitesse de 5 K/min jusqu'à 25 °C. Le taux d'humidité relative de l'air (RH) a été réglé à 5 % pendant cette phase de l'essai. L'échantillon étant maintenu à température constante, 25 °C,

le taux d'humidité a été augmenté à partir de 10% RH par pas de 10% puis d'un pas de 5% jusqu'à 95% RH. Le taux d'humidité relative a été ensuite réduit par pas de 10%. Le débit de gaz a été réglé à 100 ml/min pendant toutes les étapes de variation du taux d'humidité.

## Résultats

Il existe un procédé normalisé selon la pharmacopée, de caractérisation de la perte par dessiccation. La figure 2 montre la courbe de la perte de poids de la substance test selon la norme USP (United States Pharmacopoe) 26 [4]. Selon cette norme, un échantillon de 10 mg environ est chauffé à partir de la température ambiante à 10 K/min, la perte de poids entre la température ambiante et 200 °C ne doit pas être inférieure à 11,0 %, ni supérieure à 13 %. La perte de poids résulte de la perte minimale de l'eau libre jusqu'à 80 °C environ puis de l'élimination des deux eaux de cristallisation entre 80 et 140 °C. La déshydratation est nettement révélée en SDTA par un effet endothermique à deux paliers. Une perte de poids de 11,8 % a été déterminée. La substance commence à fondre et à se dégrader à 280 °C. Le point de fusion obtenu de l'anhydrate est de 292 °C. Cette valeur est de 1,5 °C environ inférieure à celle indiquée dans l'index de Merck [5] pour l'anhydrate. Ceci s'explique par le fait que les produits résultant de la décomposition, qui débute à 280 °C environ, pollue la substance et entraînent une diminution du point de fusion.

La déshydratation aux températures élevées, la réhydratation ainsi que l'adsorption et la désorption de l'humidité sont représentées sur la figure 3. La courbe en pointillés représente le programme de température, la courbe en rouge l'évolution du taux d'humidité relative et la courbe en noir l'évolution du poids de l'échantillon.

La perte de poids mesurée pendant la montée en température à 125 °C est de 1,7 mg, soit 11,5 %, elle prend fin après 50 minutes. Le taux d'humidité augmente ensuite par étape. Le premier petit palier dans la courbe du poids correspond à l'adsorption d'humidité à 5% RH. Les autres paliers de poids, jusqu'à 800 minutes proviennent de l'augmentation de l'humidité de l'air dans

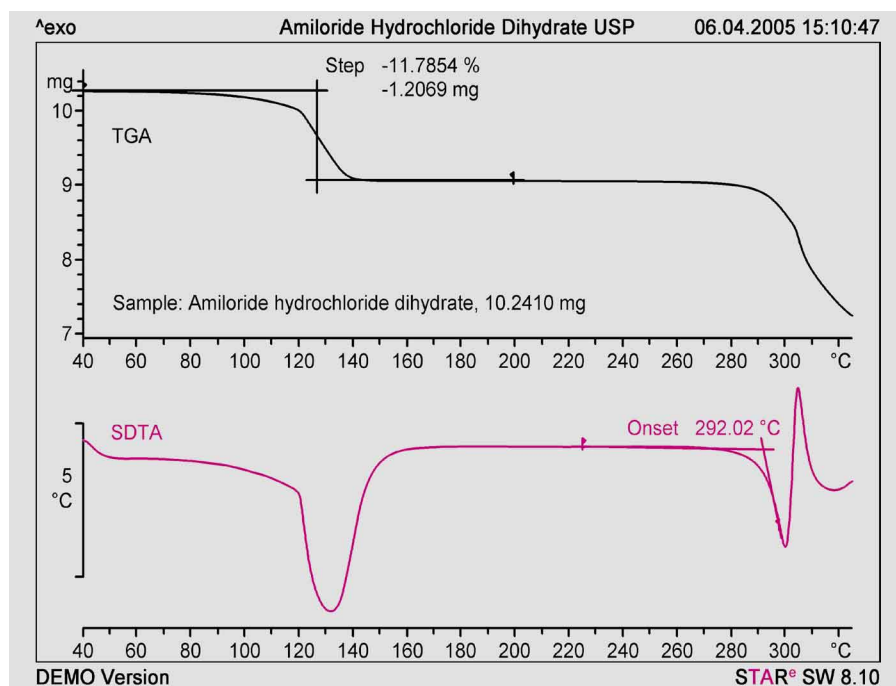


Figure 2: Courbe TGA de l'amiloride hydrochloride. La perte par dessiccation est déterminée selon la norme USP 26 (courbe du haut).

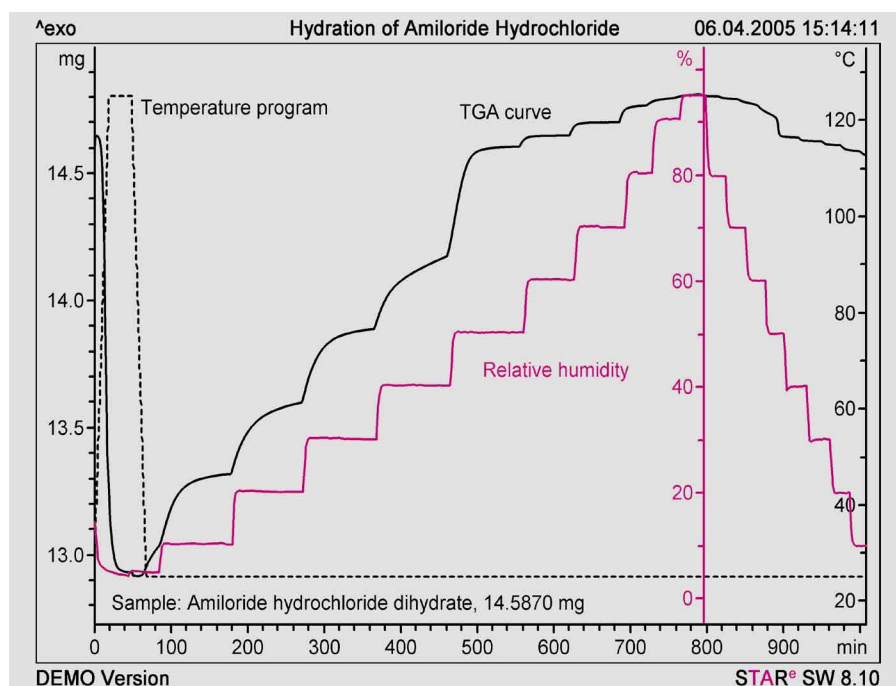


Figure 3: Absorption et désorption de l'humidité de l'amiloride hydrochloride. La transformation du dihydrate en anhydrate ne peut être obtenue que par une augmentation de la température en atmosphère sèche.

la cellule. Le poids initial de l'échantillon est de nouveau atteint à 50% RH, c'est-à-dire la réhydratation est terminée. Les autres augmentations de poids correspondent à présent à l'absorption d'eau libre, c'est-à-dire à l'adsorption d'humidité à la surface. Une nouvelle diminution du taux d'humidité relative de l'air entraîne alors une nouvelle diminution du poids de l'échantillon. Le poids atteint correspond à

celui obtenu au même taux d'humidité relative pendant la phase croissante du taux d'humidité.

Un agrandissement de la courbe obtenue pendant la phase de diminution du taux d'humidité est présenté sur la figure 4. On remarque les très petites pertes de poids et l'excellente stabilité du signal de la balance.

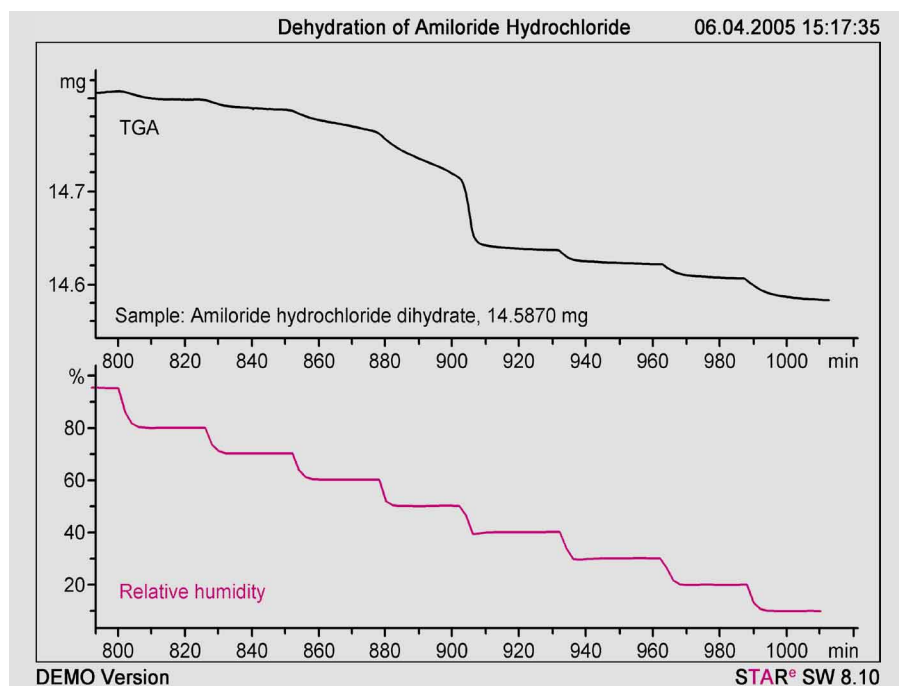


Figure 4: Désorption de l'eau libre de l'amiloride hydrochloride (détail de la figure 3).

## Conclusion

Comme on a pu le voir, il est possible de mesurer la dessiccation, l'absorption d'eau de cristallisation et l'adsorption d'eau libre ainsi que la désorption de l'eau libre d'une

substance active pharmaceutique telle que l'amiloride hydrochloride.

Un tuyau chauffé et un capteur externe d'humidité permettent de régler des conditions d'humidité définies dans la cellule

d'un appareil TGA. L'ajout d'une balance TGA, qui se distingue par sa très haute sensibilité et son excellente stabilité, permet de dissocier même de très petits paliers de variation de poids.

En conclusion, on dispose avec le nouvel appareil TGA de mesure du taux d'humidité d'un système fiable et sensible pour l'étude du comportement à l'adsorption / désorption de nombreuses substances.

## Bibliographie

- [1] M. Schudel, J.B. Ubbink, Ch. Quellet, Messung dynamischer Wasserdampf-Sorptionsvorgänge mit modifizierter TGA, METTLER TOLEDO TA UserCom 17, 1/2003, S. 7-9
- [2] Y.H. Roos, Thermal Analysis, State Transitions and Food Quality, Thermal Analysis Seminar Presentation, Cork (Ireland), 2004
- [3] J. Bernstein, Polymorphism in Molecular Crystals, Clarendon Press, Oxford 2002, Kap. 10
- [4] United States Pharmacopoe, Vol. 26, 2003, S. 114
- [5] The Merck Index, 10<sup>th</sup> edition, 1983, S. 60 (Nr. 406)

# Etude de la stabilité à la température des additifs synthétiques et de leurs produits de décomposition à l'aide de la TGA-MS/FTIR

Dr. P. Fux, Ciba Specialty Chemicals Inc., Suisse; C. Darribère, Mettler Toledo GmbH

## Introduction

La transformation des matériaux synthétiques et de leurs additifs exige une haute précision de la température dans les différentes étapes du procédé ainsi qu'une grande homogénéité dans la répartition de la température au sein du matériau. En raison de la longue durée de transformation à haute température, il existe le risque que la décomposition des produits débute pendant la production.

Dans le cas présenté ici, une odeur a été constatée pendant la transformation d'un matériau synthétique. L'échantillon a alors été étudié par TGA suivie d'une analyse des

gaz en fonction des températures de décomposition et des produits gazeux émis. Les produits gazeux ont été en premier lieu analysés à l'aide d'un spectromètre de masse et ultérieurement d'un FTIR.

La combinaison des deux méthodes citées ci-dessus permet d'effectuer une analyse précise et rapide des éventuels produits de décomposition et d'identifier les effluents gazeux. L'exemple discuté ci-après – l'identification de l'ammoniac comme produit de décomposition – montre les performances d'une telle combinaison de méthodes et son importance pour le développement du produit à un stade précoce de la recherche.

## Conditions expérimentales

Mesures TGA-MS : un TGA/SDTA851<sup>e</sup> avec grand four, couplé à un Thermostar MS d'Inficon, a été employé. L'échantillon a été chauffé de 30 °C à 400 °C à une vitesse de 10 K/min, dans un creuset de 900 µl en oxyde d'aluminium afin de pouvoir étudier une masse d'échantillon aussi grande que possible, et sous un balayage d'argon à un débit de 90 ml/min.

Des rapports masse sur charge tels que  $10 < m/z < 150$  ont été analysées dans un premier essai. Différentes valeurs  $m/z$  ont été alors identifiées et analysées de façon ciblée dans une deuxième expérience. Les valeurs considérées sont  $m/z$  15, 16, 17, 18,

qui sont des valeurs classiques pour l'eau et l'ammoniac.

Mesures TGA-FTIR : un TGA/SDTA851<sup>e</sup> avec grand four et un FTIR Nicolet Nexus ont été employés. Les échantillons ont été de même chauffés dans un creuset de 900 µl en oxyde d'aluminium avec couvercle percé, sous un balayage d'azote à un débit de 50 ml/min. Les mesures FTIR ont été effectuées avec une résolution de 4 cm<sup>-1</sup> ; la moyenne de 16 spectres consécutifs a été de plus calculée.

## Interprétation des résultats TGA-MS

Trois pertes de poids peuvent être identifiées à 400 °C (figure 1). La spectroscopie de masse (MS) a permis d'identifier des traces d'eau entre 50 °C et 150 °C (m/z 17 et 18). La mesure TGA indique une perte de poids de 0,2 % environ. Les masses m/z = 15, 16, 17, 18 sont mises en évidence pendant le deuxième palier (1,8 %) à 250 °C environ par la MS. Ces pics révèlent la libération de l'eau (m/z = 17 et 18) et de l'ammoniac (m/z = 15, 16, 17). La superposition des fragments de masse de l'eau et de l'ammoniac rendent toutefois l'interprétation des spectres de masse nettement plus difficile.

## Interprétation des résultats TGA-FTIR

Les résultats de l'analyse TGA-FTIR ne se différencient en rien des résultats TGA de l'analyse TGA-MS. La courbe appelée « Gram-Schmidt » est en général calculée en premier lieu pour l'interprétation des spectres FTIR. Elle s'obtient par intégration des spectres sur l'ensemble de la gamme de nombres d'ondes. La courbe Gram-Schmidt correspond ainsi à l'absorption de l'échantillon en fonction de la température (ou du temps) et décrit donc l'évolution de la concentration des gaz libérés. La figure 2 présente la courbe TGA avec sa première dérivée (DTG) ainsi que la courbe de Gram-Schmidt. Deux paliers de perte de poids ont été identifiés vers 250 °C et 390 °C à partir de la courbe DTG, (le premier palier trouvé en TGA-MS à 60 °C (humidité) ne peut plus être détecté ici en raison de sa très faible valeur).

En principe, les spectres FTIR pourraient être à présent analysés à ces températures pour déterminer les effluents. Cette mé-

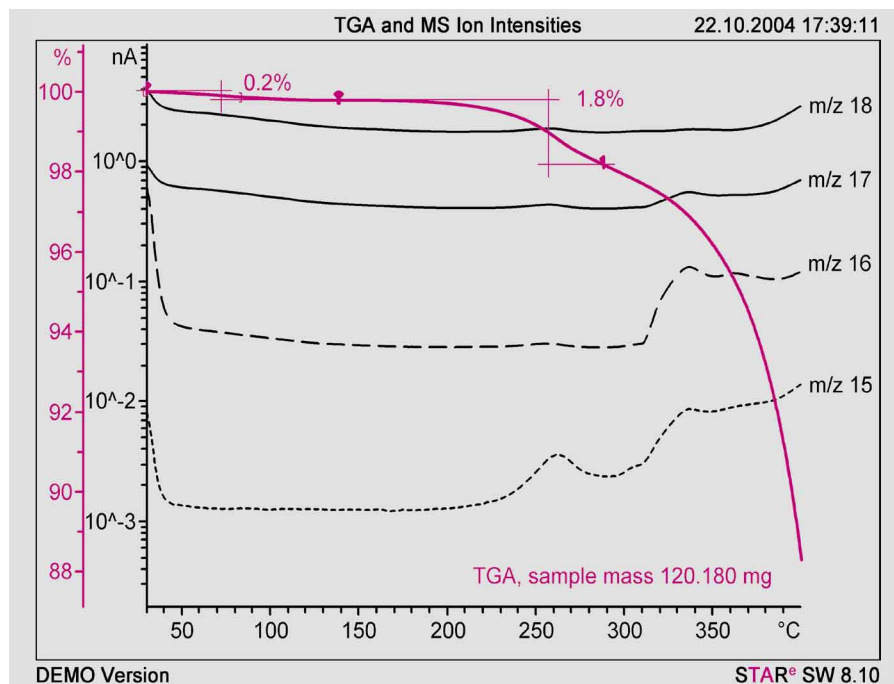


Figure 1: Signaux TGA et MS. Les pics MS indiquent la libération de l'eau (m/z = 17 et 18) et de l'ammoniac (m/z = 15, 16, 17).

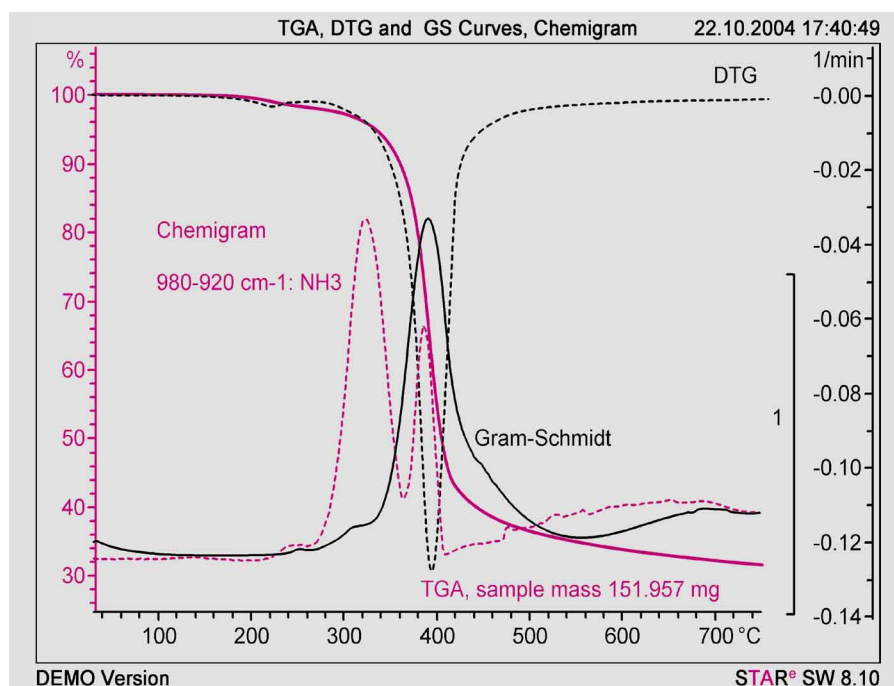


Figure 2: Courbes TGA, DTG et « chimigramme ». La gamme de nombres d'ondes caractéristique de l'ammoniac a été définie de 980 - 920 cm<sup>-1</sup>.

thode nécessite toutefois une grande expérience et la connaissance de la composition des mélanges gazeux éventuellement en présence. Nettement plus simple est une approche dans laquelle des gammes de nombres d'ondes données sont intégrées et représentées en fonction du temps (ou de la température). Les gammes de nombres d'ondes sont choisies de sorte qu'elles soient caractéristiques de composés donnés

ou de groupes fonctionnels compris dans les composés possibles. On appelle également ce mode de représentation de spectres complexes de « chimigramme ».

Dans l'exemple présenté ici, nous avons défini la gamme de nombres d'ondes de 980 - 920 cm<sup>-1</sup> comme gamme caractéristique (pour l'ammoniac). Le chimigramme correspondant est représenté sur la



figure 2 : l'ammoniac apparaît nettement en trois étapes, approximativement à 250 °C, 320 °C et également à 390 °C.

## Conclusion

La TGA fournit des informations quantitatives précises sur les variations de poids en fonction de la température. Une compréhension complète des processus entrant en jeu n'est toutefois possible que si l'on dispose simultanément des informations qualitatives sur les composés libérés. Ces informations peuvent être obtenues par le

couplage d'un appareil TGA et d'un analyseur de gaz tel qu'un MS ou un FTIR. Dans le cas présenté ici, les MS et FTIR ont permis de confirmer que des émissions d'ammoniac doivent être envisagées au-dessus de 200 °C environ. L'analyse a de plus révélé que l'ammoniac est libéré en 3 étapes. Les résultats obtenus à l'aide de l'analyse FTIR sont en accord avec les données MS. A partir des données MS seules, il aurait été toutefois nettement plus difficile de mettre en évidence une émission d'ammoniac en 3 étapes. Inversement, il

faut faire attention lors de l'analyse des « chimigrammes » car différents composés peuvent présenter des bandes d'absorption dans les mêmes gammes de nombres d'ondes. En conséquence, dans de nombreux cas, seules les données MS et FTIR prises ensemble permettent d'être certains de la nature des composés effectivement libérés pendant la décomposition. La TGA-FTIR convient plus particulièrement pour la mise en évidence des plus petites molécules gazeuses difficilement interprétables avec la MS.

# Détermination des températures de transition vitreuse de comprimés à l'aide de la TMA

K. Matthée und Dr. K. Knop, Institut für Pharmazeutische Technologie der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

## Introduction

Les températures de transition vitreuse ( $T_g$ ) des films de polymères peuvent être correctement déterminées à l'aide de la TMA. La détermination de la  $T_g$  sur les poudres de polymère est souvent plus difficile avec la TMA qu'avec la technique DSC. Une presse utilisée pour la fabrication de comprimés à partir de poudres ou de copeaux permet de réaliser ces mesures (figure 1).

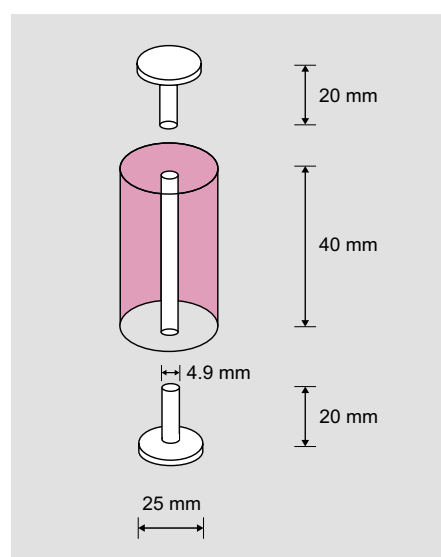


Figure 1: Outil de presse pour la réalisation de comprimés de poudre et de copeaux (longueurs en mm, poinçon et tube en acier à outils).

Afin d'assurer une réalisation rapide, sans difficulté, des comprimés avec une pression définie et reproductible, l'outil de presse mentionné ci-dessus, contenant la poudre pesée, est serré horizontalement dans un étai de machine dont l'arbre est relié à une clé dynamométrique (figure 2). La variation du moment appliqué permet de faire varier la force de compression.

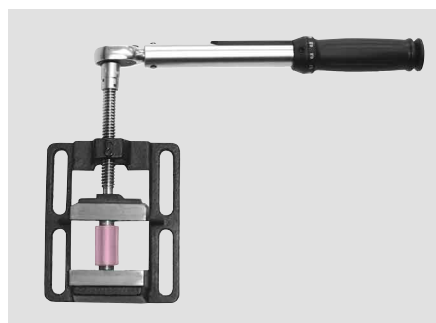


Figure 2: Dispositif de presse complet.

L'influence de la pression (moment appliqué) et du poids initial de la poudre sur la détermination de la  $T_g$  par la TMA a été étudiée et comparée à la détermination de la  $T_g$  sur des films coulés du même polymère. La substance choisie est l'hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) basse viscosité, Pharmacoat® 606, du groupe des éthers de cellulose, solubles dans l'eau,

non-ioniques. Les éthers de cellulose offrent, en pharmacie par exemple, de nombreuses possibilités d'application, entre autres comme agent filmogène des médicaments enrobés.

## Conditions expérimentales et résultats

### Réalisation des comprimés

L'épaisseur des comprimés a tout d'abord été déterminée avec un palmer, en fonction du poids initial et du moment appliqué. Les valeurs du moment sont : 2 et 10 Nm, et du poids initial : 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mg (10 échantillons par mesure,  $n = 10$ ). Comme prévu, l'épaisseur augmente linéairement avec le poids initial (figure 3).

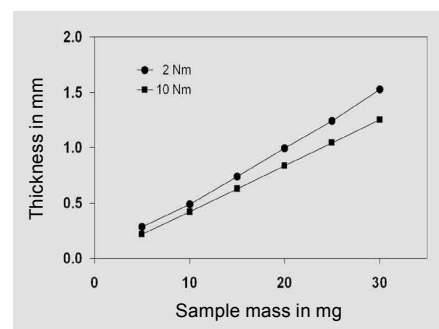


Figure 3: Épaisseur des comprimés en fonction du poids initial.

L'influence du moment sur l'épaisseur du comprimé a été également contrôlée pour un poids initial de 30 mg.

On sait par expérience que la fonction s'approche d'une valeur asymptotique, qui correspond au compactage total du matériau (figure 4).

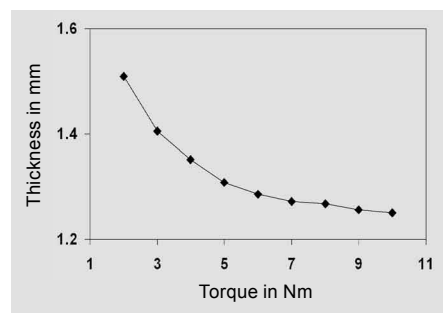


Figure 4: Epaissur des comprimés en fonction de la pression.

### Mesures TMA

Les essais ont été effectués avec la cellule de mesure TMA40 de METTLER TOLEDO et les résultats exploités à l'aide du logiciel STAR<sup>®</sup>. La transition vitreuse a été mesurée par la méthode de pénétration, avec un capteur de mesure « pointu » (petite surface d'appui : 1 mm<sup>2</sup>) sur une plage de température allant de 0 à 250 °C, à une vitesse de chauffe de 10 K/min et une force d'appui de 0,2 N. Le gaz de balayage utilisé est l'azote, à un débit de 200 ml/min. Les comprimés étudiés ont été conditionnés pendant 24 heures au minimum avant la mesure, sur du gel de silice (gel bleu) afin d'assurer que le taux d'humidité des comprimés restent constant.

Les deux premières séries d'essai ont permis d'étudier l'influence du poids initial sur la température de transition vitreuse, le moment appliqué étant de 2 ou 10 Nm. Les moyennes ont été calculées à partir de 5 échantillons (n = 5). La température du début de palier a été choisie pour l'exploitation des résultats (tableau 1 et figure 5).

Les deux transitions obtenues T<sub>g1</sub> (transition vitreuse ou ramollissement, [1, 2]) et T<sub>g2</sub> (fusion ou décomposition, [1, 2]) se sont produites pour toutes les mesures en paliers nets (figure 5). Pour 15, 20, 25 et 30 mg, ces transitions sont reproductibles et se situent à 158, resp. 230 °C. Elles sont légèrement inférieures uniquement pour des poids initiaux de 5 et 10 mg. Les comprimés de ces deux poids initiaux sont dif-

	Moment 2 Nm		Moment 10 Nm	
Poids initial HPMC [mg]	T <sub>g1</sub> [°C]	T <sub>g2</sub> [°C]	T <sub>g1</sub> [°C]	T <sub>g2</sub> [°C]
5	143,0 ± 3,1	223,9 ± 4,6	148,4 ± 4,6	226,4 ± 3,0
10	149,6 ± 3,8	224,3 ± 3,9	150,7 ± 1,3	227,0 ± 1,9
15	152,5 ± 1,7	225,6 ± 1,7	158,2 ± 0,8	232,1 ± 0,6
20	153,4 ± 1,6	225,1 ± 1,3	158,9 ± 2,6	233,5 ± 0,8
25	151,0 ± 1,9	222,2 ± 2,5	159,0 ± 0,9	233,4 ± 2,5
30	148,5 ± 3,4	226,2 ± 4,0	158,3 ± 1,2	229,9 ± 2,4

Tableau 1: Températures de transition vitreuse (T<sub>g1</sub>) et de pénétration (T<sub>g2</sub>) en fonction de la pression et du poids initial (moyenne ± écart type, n = 5).

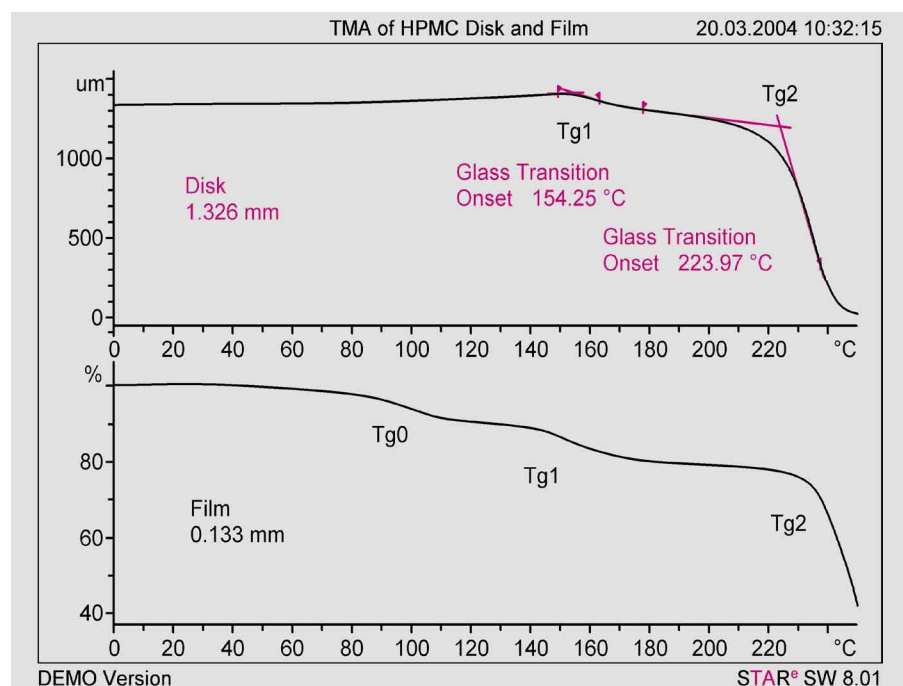


Figure 5: Courbe TMA classique d'un comprimé (en haut) avec le premier palier lors du ramollissement provoqué par la transition vitreuse (T<sub>g1</sub>) et le deuxième palier résultant de la pénétration complète du capteur (T<sub>g2</sub>). Courbe TMA classique d'un film coulé (en bas) avec T<sub>g0</sub> comme palier additionnel de ramollissement.

	après fabrication		après 3 mois de conditionnement	
Moment [Nm]	T <sub>g1</sub> [°C]	T <sub>g2</sub> [°C]	T <sub>g1</sub> [°C]	T <sub>g2</sub> [°C]
2	148,5 ± 3,4	226,2 ± 4,0	151,9 ± 2,5	221,7 ± 2,9
3	154,8 ± 1,5	226,1 ± 1,5	156,0 ± 2,3	226,1 ± 2,5
4	155,3 ± 2,5	226,9 ± 1,4	155,0 ± 0,3	224,3 ± 1,1
5	156,3 ± 1,3	227,5 ± 0,8	158,1 ± 1,4	226,6 ± 3,1
6	157,4 ± 2,1	228,2 ± 2,5	158,7 ± 3,2	228,9 ± 3,4
7	156,5 ± 1,3	228,0 ± 1,9	156,9 ± 1,4	226,8 ± 0,6
8	159,1 ± 2,7	228,9 ± 4,1	160,3 ± 2,6	229,1 ± 2,3
9	157,3 ± 2,5	227,1 ± 3,0	159,9 ± 3,4	228,9 ± 3,0
10	158,3 ± 1,2	229,9 ± 2,4	158,1 ± 2,2	229,0 ± 1,5

Tableau 2: Températures de transition vitreuse (T<sub>g1</sub>) et de pénétration (T<sub>g2</sub>) en fonction de la pression et de la durée d'entreposage (moyenne ± écart type, n = 5).

facilement manipulables, indépendamment du moment de compression appliqué. Ils s'effritent rapidement lors de la saisie avec une pincette.

Etant donné que les échantillons les plus maniables étaient ceux de 30 mg, pour les deux moments appliqués, la série de mesures suivante a été effectuée avec des échantillons de ce poids initial, la pression a été définie comme variable, les valeurs du moment variant de 2 à 10 Nm. Les moyennes ont été également calculées pour n = 5 (tableau 2).  
La pression n'a pas d'influence significative sur la transition vitreuse, seule la transition vitreuse des échantillons réalisés à une pression de 2 Nm est légèrement plus faible.

Epaisseur du film [mm]	T <sub>g0</sub> [°C]	T <sub>g1</sub> [°C]	T <sub>g2</sub> [°C]
0,1177	137,3	166,3	238,5
0,1182	-	156,4	233,7
0,1223	68,6	147,4	239,3
0,1244	83,9	157,5	243,1
0,1422	-	145,0	228,5
0,1424	75,8	141,6	235,8
0,1451	72,8	146,7	235,5
0,1454	84,1	140,8	237,3
0,1456	70,8	141,3	235,5
0,1477	127,8	168,0	234,4
Moyenne	90,1 ± 26,9	151,1 ± 10,3	236,2 ± 3,8

Tableau 3: Températures de transition vitreuse (T<sub>g1</sub>) et de pénétration (T<sub>g2</sub>) des films coulés en fonction de l'épaisseur.

Ces comprimés ont été conditionnés pendant 3 mois sur du gel de silice puis de nouveau mesurés afin de déterminer l'influence de l'entreposage sur les températures de transition vitreuse. Une comparaison entre les valeurs obtenues avec les comprimés nouvellement formés et celle obtenues avec les comprimés entreposés n'a révélé aucune différence significative.  
Une comparaison des valeurs obtenues avec les échantillons de poudre comprimée et celles obtenues avec un film de HPMC pur (réalisation : dissolution de l'HPMC dans de l'eau sous agitation, coulage puis séchage en étuve à 60 °C), a conduit aux résultats suivants (tableau 3 et figure 5) :

- L'épaisseur du film varie fortement. La courbe ne présente pas deux paliers net-

tement distincts mais trois dont l'évolution est « lente ».

- La T<sub>g0</sub> (premier ramollissement avant la transition vitreuse) ne se produit pas à chaque mesure et se situe entre 68,6 °C et 137,3 °C, soit une moyenne de 90,1 °C et un écart type de 29,9 %.
- Les moyennes obtenues des températures de transition, T<sub>g1</sub> et T<sub>g2</sub>, sont de 151,1 °C, resp. 236,2 °C et les écarts types de 6,8 %, resp. de 1,6 %. Une influence de l'épaisseur du film sur les valeurs n'a pas été mise en évidence.

### Conclusion

On peut donc conclure de cette étude que la détermination de la température de transition vitreuse à partir de comprimés HPMC représente une bonne alternative à celle de films coulés. Les deux méthodes fournissent des valeurs de température de transition vitreuse (T<sub>g1</sub>) et de fusion ou de décomposition (T<sub>g2</sub>) comparables. La réalisation de comprimés d'une épaisseur constante est plus simple et plus précise que celle de films. Les valeurs obtenues à partir des comprimés HPMC sont plus reproductibles. La pression et le poids initial peuvent largement varier lors de la fabrication des comprimés sans que les valeurs des températures de transition vitreuse soient modifiées.

### Bibliographie

[1] Okhamafe A. O., York P.; Journal of Pharmaceutical Sciences 77, 438-443 (1988)  
[2] Johnson K. et al.; International Journal of Pharmaceutics 73, 197-208 (1991)

# Transitions de phase de lipides et liposomes

Dr. Sophia Hatziantoniou, Prof. Dr. Costas Demetoz, Université d'Athènes, Grèce; Dr. Matthias Wagner

Les températures de transition de phase ( $T_m$ ) et les chaleurs de transformation ( $\Delta H$ ) des bicouches de dipalmitoyl-phosphatidyl-choline (DPPC), utilisées comme modèle membranaire, ont été mesurées par l'analyse calorimétrique différentielle (DSC). Plusieurs flavonoides, connus pour leur activité pharmacologique, ont été choisis pour l'étude de leur effet sur la fluidité de la biomembrane. Les résultats DSC révèlent des effets thermiques proches les uns des autres, fonction de la structure des flavonoides. Les flavonoides interagissent avec la membrane et peuvent modifier la structure lipidique ordonnée du DPPC.

## Introduction

Les molécules phospholipidiques, le DPPC par exemple, sont constituées de têtes polaires, liées à deux longs chaînes acyles (figure 1, 1). Ces molécules forment dans l'eau des assemblages dont les têtes polaires sont dirigées vers l'extérieur. Il peut se former en fonction des conditions, différentes structures telles que des bicouches ouvertes, des micelles directes, des micelles inverses, des liposomes, etc.

Les liposomes sont des sphères creuses constituées d'une ou de plusieurs bicouches lipidiques : les SUV (Small Unilamellar Vesicles: petites vésicules unilamellaires) et les MLV (Multi Lamellar Vesicles: vésicules multilamellaires).

Ils sont employés comme modèle membranaire des cellules et sont étudiés depuis peu comme vecteur médicamenteux dans l'administration intraveineuse.

Les flavonoides, composés polyphénol à structure diphenylpropane ( $C_6-C_3-C_6$ ), qui présentent différents effets biologiques, tels que des activités antiinflammatoires, bactéricides, antivirales et fongicides, anticancéreuses, hépatoprotectrices, antitumorales et antioxydantes [1], sont encapsulés dans les bicouches. Les flavonoides sont en mesure de pénétrer les parois cellulaires. Leur capacité à réduire les maladies du cœur est prouvée [2]. L'interaction des flavonoides avec les liposomes est étudiée afin de mieux comprendre leur interaction avec les parois cellulaires et

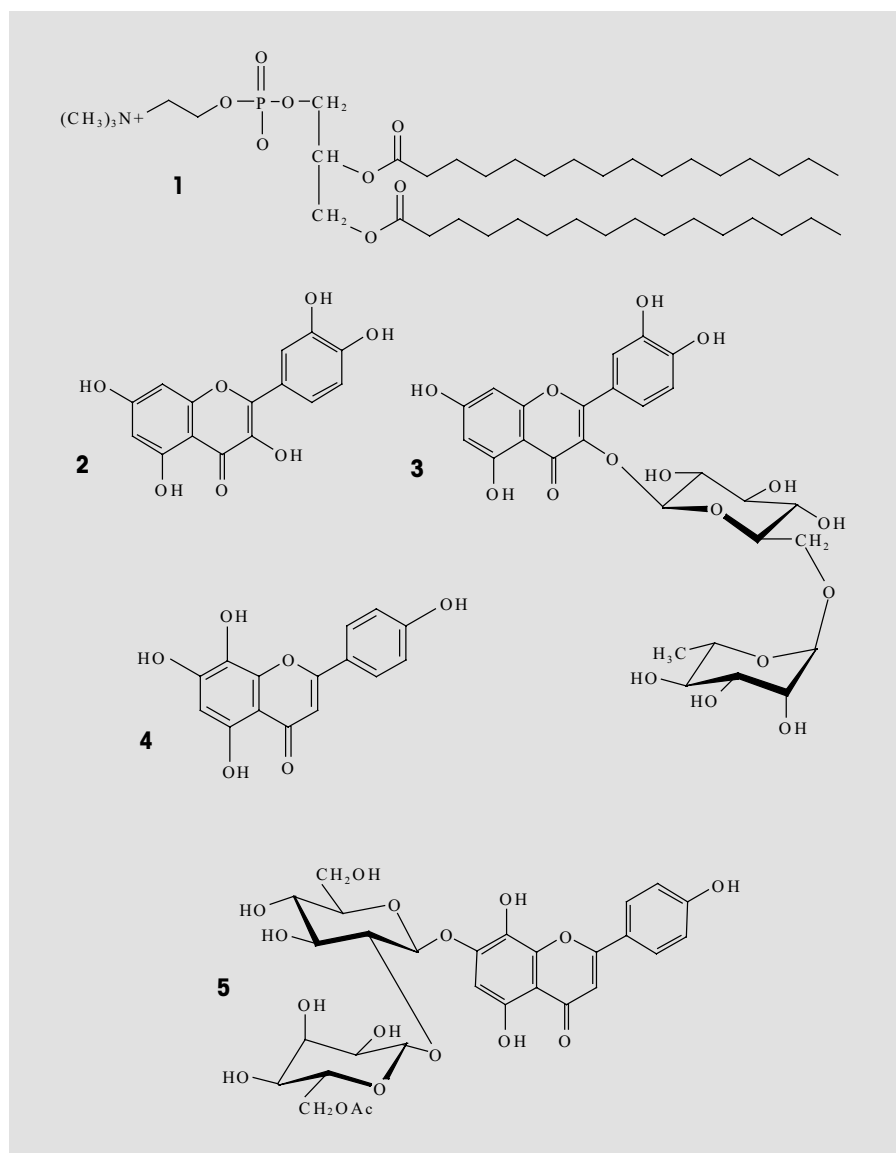


Figure 1: Structure chimique du DPPC : 1, de la quercétine : 2, de la rutine : 3, de l'isoscutellarine : 4 et du glycoside d'isoscutellarine : 5.

ainsi de mettre au point des liposomes spécifiques comme vecteurs médicamenteux (Drug-Delivery System).

Les bi-couches lipidiques présentent deux transitions de phase lors de la montée en température en DSC, un petit pic appelé « transitoire » suivi du pic de la transition principale.

Les bicouches DPPC sont sous forme de gel ( $L_{\beta'}$ ) aux températures inférieures à 35 °C et sous forme de cristal liquide ( $L_{\alpha'}$ ) aux températures supérieures à 42 °C. Le pic transitoire correspond à un nouvel arrangement des molécules lipidiques dans la bicouche des liposomes. Entre 35 °C et 42 °C, la bicouche phospholipidique se

trouve dans une phase  $P_{\beta'}$  appelée « rippled phase ». Le processus transitoire à 35 °C est suivi de plusieurs modifications de conformation des molécules lipidiques et de modifications dans la géométrie des bicouches [5]. La modification est généralement l'isomérisation lévogyre qui change la conformation des chaînes acyles (voir figure 2). Le nombre de conformations gauches influence la fluidité qui dépend non seulement de la température, mais aussi de la pénétration des principes actifs en présence, qui modifie l'environnement lipidique. Pour une tête polaire donnée, la température de transition dépend de la nature et de la longueur des chaînes



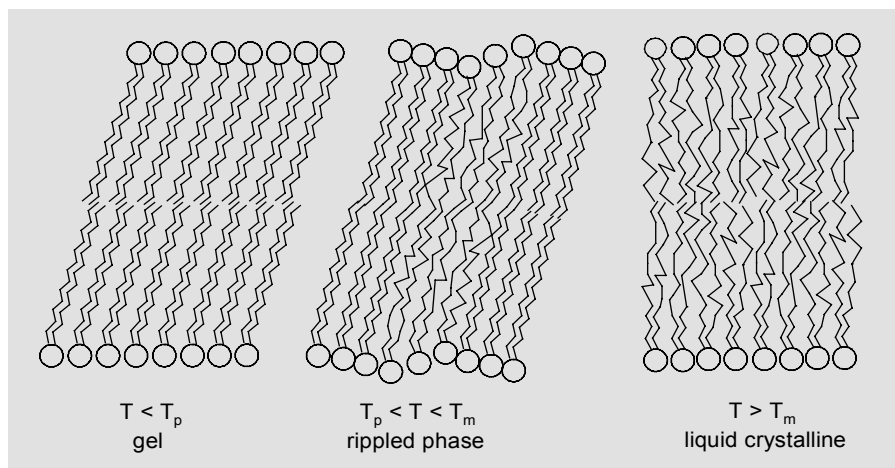


Figure 2: Représentation schématisée de l'arrangement des chaînes acyles dans un phospholipide saturé (p. ex. DPPC), gel à l'état quasi-cristallin ( $T < T_p$ ), phase intermédiaire „rippled“ ( $T_p < T < T_m$ ) et phase cristal liquide ( $T > T_m$ ).

acyles. Plus la chaîne est longue, plus la température de transition est élevée. Les bicouches de DPPC pures présentent des phénomènes transitoires caractéristiques : une petite variation d'enthalpie à 35,1 °C et une transition principale ( $T_m$ ) à 41,3 °C, c'est-à-dire aux températures attendues.

La DSC est une technique adaptée à l'étude d'effets thermiques d'additifs dans les bicouches membranaires. Elle a déjà été utilisée dans le passé pour étudier l'influence des flavonoides sur les bicouches membranaires [3].

## Substances et méthodes

### Préparation des liposomes et encapsulation des flavonoides

#### Liposomes purs

Les liposomes ont été préparés selon la méthode d'hydratation des films minces [4]. Le DPPC est pesé (66,06 mg) et dissout dans du chloroforme dans un ballon. Le solvant est séparé à -40 °C et un film fin se forme sur la paroi intérieure du ballon. Ce film lipidique est ensuite hydraté pendant une heure à 51 °C avec une eau désionisée HPLC (3 ml). Des **MLV** (Multi Lamellar Vesicles: vésicules multilamellaires) sont ainsi formées. 300 µl sont utilisés pour les mesures DSC, le reste de l'échantillon est soumis à deux sonications, chacune de 20 minutes avec une interruption de 5 minutes entre les deux pour obtenir des **SUV** (Small Unilamellar Vesicles: petites vésicules unilamellaires). 500 µl de ces SUV sont lyophilisés et employés pour d'autres études DSC. Les MLV et SUV sont préparés

selon la méthode décrite ci-dessus puis lyophilisés. La poudre sèche réhydratée permettra d'obtenir de nouveau des liposomes en suspension.

#### Mélanges liposomes-flavonoides

Pour l'étude d'encapsulation des flavonoides, le film lipidique a été également préparé par dissolution de 0,090 µmol de DPPC dans du chloroforme. 0,020 µmol de quercétine (figure 1, 2) a été dissoute dans de l'éthanol. 0,020 µmol de rutine (figure 1, 3), d'isoscuteellarine (figure 1, 4) et de glycoside d'isoscuteellarine (figure 1, 5) ont été dissous dans le méthanol. Chaque solution de flavonoïde a été ajoutée à la solution lipidique et le solvant organique évaporé sous pression réduite. Les échantillons ainsi réalisés sont séchés pendant la nuit dans un dessiccateur. L'ajout de 3 ml d'eau pure HPLC a permis l'hydratation du film lipidique. Les MLV sont générées par agitation intensive des suspensions dans un bain-marie à une température supérieure à la température de transition gel / phase cristal liquide du lipide,  $T_m$  (41 °C), suivie d'une agitation de 75 minutes. Les suspensions liposomiques résultantes, constituées de MLV, ont été congelées dans de la neige carbonique ( $\text{CO}_2/\text{n-Butanol}$  solide) puis décongelées dans un bain-marie à 41 °C. Quinze cycles de congélation/décongélation ont réduit la taille des vésicules puis les **LUV** (Large Unilamellar Vesicles: grosses vésicules unilamellaires) obtenues subissent deux cycles de 20 minutes dans un bain de glace avec une interruption 5 minutes. Les vésicules ainsi réalisées sont ensuite « trempées » pendant 30 minutes

à la température ambiante. Les flavonoides libérés sont alors filtrés par chromatographie de filtration sur gel dans une colonne de sephadex saturé (G-75), équilibré avec de l'eau pure HPLC (pH = 5,6).

### Mesures DSC

Un DSC822<sup>e</sup> de METTLER TOLEDO équipé d'un capteur HSS7 et d'un Intracooler de Julabo a été employé pour l'étude d'échantillons de MLV et de SUV. Des échantillons purs de MLV et de SUV ont été préparés par dispersion de liposomes séchés dans des quantités correspondantes d'eau bidistillée.

Le DPPC et les mélanges de flavonoides, de masses sèches : DPPC/2 : 5,7 mg, DPPC/4 : 5,9 mg, DPPC/3 : 5,9 mg et DPPC/5 : 7,3 mg, ont été introduits dans un creuset en aluminium de 40 µl et mélangés avec des masses respectivement égales d'eau. Les creusets ont été scellés hermétiquement avec un couvercle d'aluminium et placés dans l'appareil DSC. Un creuset en aluminium, rempli de la même quantité d'eau, a été placé dans l'appareil du côté référence. Un segment isotherme de 5 minutes à 0 °C a été suivi par une montée en température jusqu'à 70 °C à 5 K/min, un refroidissement à 0 °C à 5 K/min puis trois autres segments de montée en température intercalés de deux de refroidissement avec les mêmes paramètres. Les substances de référence utilisées pour l'étalonnage de la température de l'appareil DSC et de l'enthalpie sont le 4-Nitrotoluène (température de fusion : 51,4 °C) et l'indium. Les enthalpies et les températures caractéristiques ont été exploitées avec le logiciel **STAR<sup>e</sup>** de METTLER TOLEDO.

## Résultats et discussion

### Transition de phase de liposomes purs

La figure 3 montre les transitions de phase mesurées sur des MLV (courbe du haut) et des SUV (courbe du bas) purs. Les concentrations des solutions d'échantillon sont de 0,049 % en mole pour les MLV et de 0,029 % pour les SUV. Les SUV peuvent être différenciées des MLV par la température du pic transitoire. La figure montre également que le capteur HSS7 DSC permet de détecter la très petite prétransition à 35 °C, même lorsque la concentration des solutions est très faible.

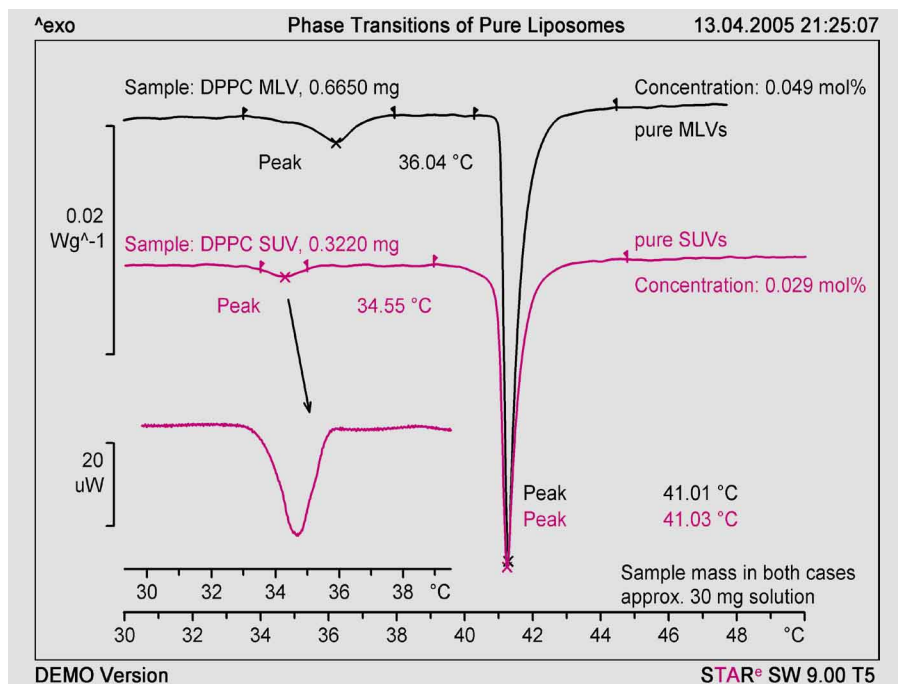


Figure 3: Transitions de phase des liposomes MLV et SUV ; agrandissement de la transition des SUV.

Flavonoïde correspondant à la figure 1	Echantillon	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_m$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
pure	DPPC	40,8	41,3	45,0
2	DPPC/QUERCETINE	39,1	41,9	36,4
3	DPPC/RUTINE	38,3	40,5	35,1
4	DPPC/ISOSCUTELLARINE	33,9	41,0	38,1
5	DPPC/ GLYCOSIDE D'ISO-SCUTELLARINE	38,6	40,2	42,5

Tableau 1: Températures de transition ( $T_m$ ), de début d'effet ( $T_{\text{onset}}$ ) et variation d'enthalpie ( $\Delta H$ ) à la transition des préparations de MLV mesurées. Chaque échantillon a un rapport molaire DPPC/flavonoïde de 9/2.

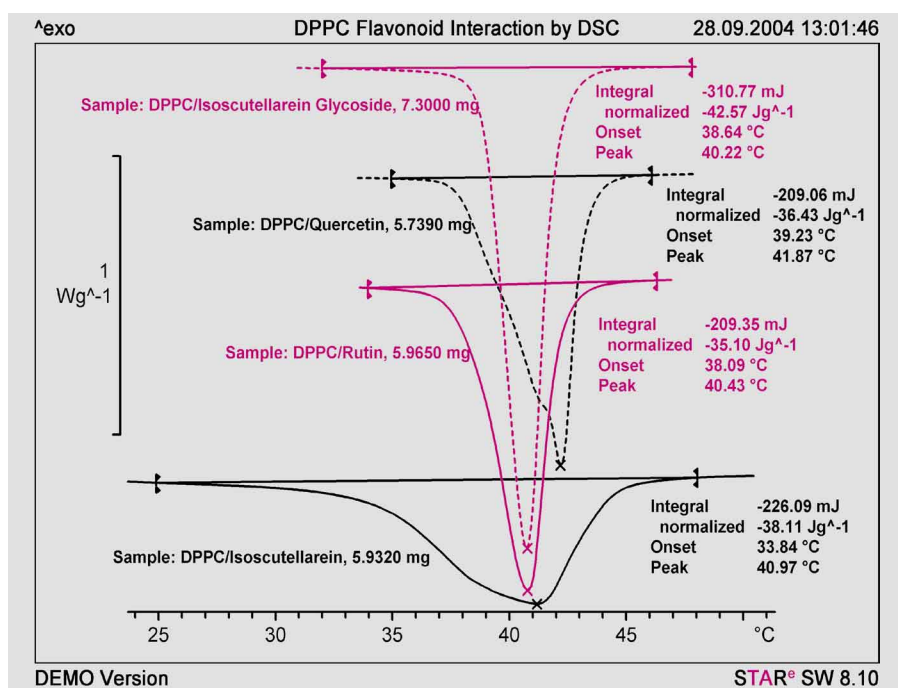


Figure 4: Courbes DSC classiques de mélanges DPPC/flavonoïde.

## Effets thermiques des flavonoïdes dans les couches phospholipidiques

La DSC a été utilisée pour comparer les propriétés thermotropes des flavonoïdes 2, 3, 4, 5 dans des bicouches membranaires DPPC. L'exploitation des courbes DSC a été effectuée pour  $T_{\text{onset}}$ ,  $T_m$  et  $\Delta H$ . Des mesures de bicouches DPPC totalement hydratées avec des flavonoïdes encapsulés montrent les larges transitions de phase, avec des enthalpies variant de 42,5 (J/g) (glycoside de isoscutellarine) à 35,1 (J/g) (rutine) et des températures de transition de phase, transition principale,  $T_m$ , allant de 41,9 °C (quercétine) à 40,2 °C (glycoside d'isoscutellarine) (tableau 1).

Le tableau 1 récapitule les valeurs caractéristiques de  $T_{\text{onset}}$ ,  $T_m$  et  $\Delta H$  pour les interactions entre les flavonoïdes et les bicouches de DPPC. Les résultats montrent que toutes les préparations ont approximativement la même température de transition de phase,  $T_m$ . Les valeurs de  $\Delta H$  montrent que le flavonoïde 3 entraîne la plus grande diminution de  $\Delta H$ . Ceci peut s'expliquer par le fait que la partie lipophile du flavonoïde 3 pénètre plus profondément dans la bicouche lipidique que celle du flavonoïde 5 par exemple, qui interagit moins avec les phospholipides. Ce résultat avait été également constaté par les données obtenues par modélisation moléculaire (Molecular Modeling) et les calculs informatiques [5]. Ces observations sont en outre bien corrélées avec les taux d'encapsulation mesurés pour les deux glycosides, qui ont montré une plus grande efficacité pour le flavonoïde 3 (71%) que pour le flavonoïde 5 (36%). Un résultat intéressant est l'effet parasite observé par les flavonoïdes 2, 3 et 4. Ces trois derniers flavonoïdes ont diminué le  $\Delta H$ , jusqu'à 35,1 pour le flavonoïde 3 (J/g) (le  $\Delta H$  de bicouches de DPPC pur est de 45 J/g, tableau 1), alors que le flavonoïde 5 n'influence que très peu  $\Delta H$ .

La figure 4 montre des courbes de mesure classiques.

## Conclusion

Les études DSC sur l'interaction des flavonoïdes avec le modèle membranaire (DPPC) et sur la relation flavonoïde – structure pour l'environnement lipidique ont montré que l'efficacité de l'encapsulation dépend de la structure des flavonoïdes. Les résul-

tats montrent que l'existence d'un groupe glucosé ou seulement un grand nombre de groupements hydroxyles dans différentes positions sur la structure du flavonoïde joue un rôle lors de l'encapsulation des flavonoïdes dans les liposomes et lors de leurs interactions avec les membranes de DPPC. L'activité contre trois lignées cellulaires de cancer humain des vésicules contenant des flavonoïdes a en outre été testée. La quercétine encapsulée présente une meilleure efficacité que la quercétine libre contre la croissance. Le meilleur blocage a été observé avec l'isoscuteellareine encapsulée [5].

## Bibliographie

- [1] Narajana K.R., Reddy M.S., Chaluvadi M.R., Krishna D.R. (2001) Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology* 33: 2-16.
- [2] Gordon M. H., Roedig-Penman A. (1998) Antioxidant activity of quercetin and myricetin in liposomes *CPL* 97: 79-85.
- [3] Saija A., Bonina F., Trombetta D., Tomaino A., Montenegro L., Smeriglio P., Castelli F. (1995) Flavonoid-biomembrane interactions: a calorimetric study on dipalmitoyl-phosphatidylcholine vesicles. *International Journal of Pharmaceutics* 124: 1-8.
- [4] Mayer L.D., Ti L.C.L., Bally M.B., Mitilenes G.N., Ginsberg R.S., Cullis P.R. (1990) Characterization of liposomal systems containing doxorubicin entrapped in response to pH gradients. *Biochimica et Biophysica Acta* 1025: 143-151.
- [5] Goniou M., Hatziantoniou S., Dimas K., Wagner M., Demetzos C. (2004) Encapsulation of naturally occurring flavonoids into liposomes. Studies on their physico-chemical properties and on their biological activity against human cancer cell lines. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, (accepted).

## Dates

### Exhibitions, Conferences and Seminars – Veranstaltungen, Konferenzen und Seminare

IRC 2005	June 7-9, 2005	MECC Maastricht (Netherlands)
VI Congreso Nacional de Materiales Compuestos	June 27-29, 2005	Valencia (Spain)
MEDICTA 2005	July 2-6, 2005	Thessaloniki (Greece)
Khimia 2005	September 5-9, 2005	Moscow (Russia)
STK	September 8-9, 2005	Basel (Switzerland)
XVII Convegno Nazionale AIM	September 11-15, 2005	Naples (Italy)
NATAS 2005	September 17-21, 2005	Universal City (California, USA)
Expoquimia 2005	November 14-18, 2005	Barcelona (Spain)

### TA Customer Courses and Seminars in Switzerland – Information and Course Registration:

#### TA-Kundenkurse und Seminare in der Schweiz – Auskunft und Anmeldung bei:

Frau Esther Andreato, Mettler-Toledo, Analytical, Schwerzenbach, Tel: ++41 1 806 73 57, Fax: ++41 1 806 72 40, e-mail: [esther.andreato@mt.com](mailto:esther.andreato@mt.com)

#### Courses / Kurse

SW Basic/TMA/DMA Basic (Deutsch)	19. September, 2005	SW Basic/TMA/DMA Basic (English)	September 26, 2005
DMA Advanced/TGA (Deutsch)	20. September, 2005	DMA Advanced/TGA (English)	September 27, 2005
TGA-MS/DSC Basic (Deutsch)	21. September, 2005	TGA-MS/DSC Basic (English)	September 28, 2005
DSC Advanced/TGA-FTIR (Deutsch)	22. September, 2005	DSC Advanced/TGA-FTIR (English)	September 29, 2005
SW Advanced (Deutsch)	23. September, 2005	SW Advanced (English)	September 30, 2005

### TA-Kundenkurse und Seminare in Deutschland

Für nähere Informationen wenden Sie sich bitte an: Frau Petra Fehl, Mettler-Toledo GmbH, Giessen, Tel: ++49 641 507 404, e-mail: [petra.fehl@mt.com](mailto:petra.fehl@mt.com)

Anwenderworkshop DSC	11./12.10.2005	Giessen
Fachseminar «Thermoanalytische und rheologische Messmethoden für die Materialcharakterisierung in Qualitätssicherung, Produktentwicklung sowie F&E»	September 2005	

Weitere Informationen zu diesen Veranstaltungen finden Sie unter: [www.labtalk.de](http://www.labtalk.de)

### Corsi e Seminari di Analisi Termica in Italia

Per ulteriori informazioni Vi preghiamo di contattare:

Simona Ferrari, Mettler-Toledo S.p.A., Novate Milanese, Tel: ++39 02 333 321, Fax: ++39 02 356 2973, e-mail: [simona.ferrari@mt.com](mailto:simona.ferrari@mt.com)

DSC base	7 Giugno 2005	27 Settembre 2005	Novate Milanese
DSC avanzato	8 Giugno 2005	28 Settembre 2005	Novate Milanese
TGA	9 Giugno 2005	29 Settembre 2005	Novate Milanese
TMA	10 Giugno 2005	30 Settembre 2005	Novate Milanese

## Cours et séminaires d'Analyse Thermique en France

Renseignements et inscriptions par

Christine Fauvarque, Mettler-Toledo S.A., 18-20 Av. de la pépinière, 78222 Viroflay Cedex, Tél: ++33 1 3097 1439, Fax: ++33 1 3097 1660

DMA/TMA et le logiciel **STAR<sup>®</sup>** 3 octobre 2005 Viroflay (France)  
DSC les bases et logiciel **STAR<sup>®</sup>** 4 octobre 2005 Viroflay (France)  
DSC avancé et logiciel **STAR<sup>®</sup>** 5 octobre 2005 Viroflay (France)

TGA et logiciel **STAR<sup>®</sup>** 6 octobre 2005 Viroflay (France)  
Logiciel **STAR<sup>®</sup>** 7 octobre 2005 Viroflay (France)

La cinétique appliquée à l'analyse thermique  
Durabilité des matériaux polymères: applications de la DSC  
L'analyse thermique dans le domaine de la sécurité des procédés  
DSC à température modulée : théorie, applications, dangers  
L'analyse thermique dans les domaines pharmaceutique,  
cosmétique et biologique  
DSC, thermo-microscopie, cristallisation en solution.  
Application à l'industrie pétrolière  
Méthodes thermiques d'analyse (DSC, TGA et TMA) appliquée  
à la caractérisation des polymères

Prof. Nicolas SBIRRAZZUOLI 22 septembre 2005 Viroflay (France)  
Prof. Mohamed BABA 13 octobre 2005 Viroflay (France)  
Prof. Francis STOESSEL 20 et 21 octobre 2005 Viroflay (France)  
Prof. Jean-Pierre GROlier 27 octobre 2005 Viroflay (France)  
Prof. Jean-Marie LETOFFE 17 novembre 2005 Viroflay (France)  
Prof. Jean-Marie LETOFFE 18 novembre 2005 Viroflay (France)  
Prof. Jean-Marie LETOFFE 23 et 24 novembre 2005 Viroflay (France)

## TA Customer Courses Benelux

For more details of training courses and seminars please contact:

**Netherlands:** Hay Berden, Tel: ++31 344 63 83 63 or e-mail: [hay.berden@mt.com](mailto:hay.berden@mt.com)

**Belgium:** Annick Van Hemelrijck, Tél: ++32 2 334 02 01 or e-mail: [annick.vanhemelrijck@mt.com](mailto:annick.vanhemelrijck@mt.com)

DMA User Forum Benelux  
Introductory Seminar New Products

June 10, 2005  
September 28, 2005

Lovaine La Neuve (B)  
Tiel (NL)

## Cursos y Seminarios de TA en España

Para detalles acerca de los cursos y seminarios, por favor, contacte con:

Francesc Catala, Mettler-Toledo S.A.E., Tel: ++34 93 223 76 00, e-mail: [francesc.catala@mt.com](mailto:francesc.catala@mt.com)

Seminario de aplicaciones TA: Octubre 18, 2005 Barcelona  
Seminario para usuarios **STAR<sup>®</sup>**: Octubre 19, 2005 Barcelona

Seminario de aplicaciones TA: Octubre 25, 2005 Madrid  
Seminario para usuarios **STAR<sup>®</sup>**: Octubre 26, 2005 Madrid

## TA Customer Courses and Seminars in the UK

For details of training courses and seminars, please contact:

Rod Bottom, Mettler-Toledo Ltd, Leicester, Tel: ++44 116 234 5025, Fax: ++44 116 236 5500, e-mail: [rod.bottom@mt.com](mailto:rod.bottom@mt.com)

DSC BASIC 25 October, 2005 Leicester

DSC BASIC

26 October, 2005 Leicester

## TA Customer Courses and Seminars in the USA and Canada

For information, please contact: Tom Basalik at +1 614 438 4687, Fax: +1 614 438 4693 or by e-mail to: [tom.basalik@mt.com](mailto:tom.basalik@mt.com)

TA User Training October 11-12, 2005 Columbus (Ohio)

## TA Customer Courses and Seminars in Japan

For details of training courses and seminars please contact:

Yoshiaki Suzuki at Mettler-Toledo Japan, Tel: ++81 3 5762 0746, Fax: ++81 3 5762 0758, or by e-mail to: [yoshiaki.suzuki@mt.com](mailto:yoshiaki.suzuki@mt.com)

**STAR<sup>®</sup>** Infoday Seminar June15, 2005 Tokyo Technical Center

**STAR<sup>®</sup>** Infoday Seminar June17, 2005 Osaka Branch

## Editorial team



Dr. J. Schawe,  
Physicist



Dr. R. Riesen,  
Chem. Engineer



J. Widmann,  
Chem. Engineer



Dr. M. Schubnell,  
Physicist



Dr. M. Wagner,  
Chemist



Dr. D. P. May,  
Chemist



Ni Jing,  
Chemist



Marco Zappa,  
Material Scientist



Urs Jörmann,  
Electr. Engineer

METTLER-TOLEDO GmbH, Analytical, Sonnenbergstrasse 74, CH-8603 Schwerzenbach, Switzerland

Kontakt: [urs.joerimann@mt.com](mailto:urs.joerimann@mt.com), Tel: ++41 1 806 73 87, Fax: ++41 1 806 72 60

Internet: <http://www.mt.com/ta>

© 05/2005 Mettler-Toledo GmbH, ME-51724428, Imprimé en Suisse