

# ANALYSES THERMIQUES

M2 – 26/10/2023

François-Xavier LEGRAND ([francois-xavier.legrand@universite-paris-saclay.fr](mailto:francois-xavier.legrand@universite-paris-saclay.fr))  
Institut Galien Paris-Saclay  
Equipe Physico-chimie multi échelle pour les sciences pharmaceutiques

1

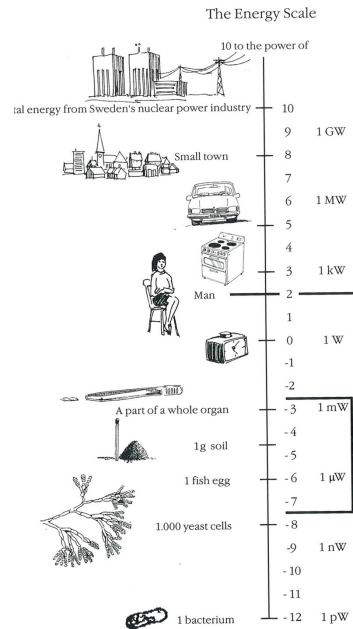
## Définition

- Mesure d'une propriété physique en fonction de la température T

Techniques	Propriété mesurée
Analyse thermique différentielle (DTA)	$\Delta T = T_{\text{échantillon}} - T_{\text{référence}}$
Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	$\Delta Q = Q_{\text{échantillon}} - Q_{\text{référence}}$
Thermogravimétrie (TG) Analyse thermogravimétrique (TGA)	$m_{\text{échantillon}}$
Analyse thermomécanique (TMA)	$L_{\text{échantillon}}$ OU $V_{\text{échantillon}}$

2

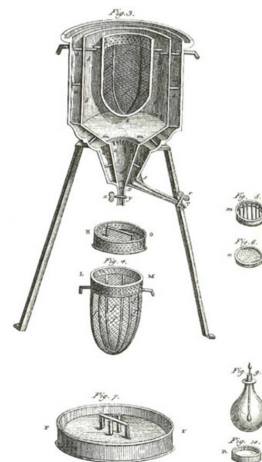
## Ordre de grandeur



3

## Le premier calorimètre : le calorimètre de Lavoisier et Laplace

- Calorimètre à glace (utilisé pendant l'hiver 1782-1783)
- Antoine Lavoisier et Pierre-Simon Laplace
- Détermination de la chaleur dégagée dans divers processus exothermiques



$$Q = \Delta_{\text{fus}} H_{\text{H}_2\text{O}(s \rightarrow l)} \cdot \int_{t_i}^{t_f} \frac{dm_{\text{H}_2\text{O}(l)}}{dt} dt$$

4

# THERMOGRAVIMETRIE

---

5

## Analyse thermogravimétrique (ATG) ou thermogravimétrie (TG)

- Technique d'analyse expérimentale de la matière
- La définition a été établie en langue anglaise par l'ICTAC (International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry) :

**Measurement of the change of the mass of the sample while it is subjected to a temperature regime.**

- **Mesure de la variation de masse d'un échantillon lorsqu'il est exposé à un régime de température.**

6

## Analyse thermogravimétrique (TGA) ou thermogravimétrie (TG)

- Deux éléments constitutifs de la thermogravimétrie : un dispositif de chauffage et un dispositif de mesure de la masse.
- Attention : mesure de la variation de masse de l'échantillon et non pas sa masse absolue

7

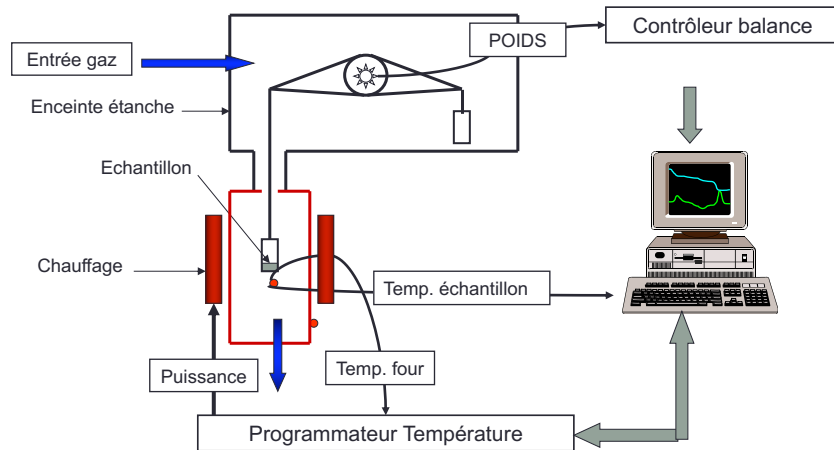
## Applications de la thermogravimétrie

- La thermogravimétrie peut donc être appliquée à tout type d'échantillon qui subira une variation de masse au cours du temps sous l'effet de la température dans une atmosphère donnée.
- Les transformations qui n'engendrent pas de variation de masse (comme une fusion ou une cristallisation par exemple) ne pourront pas être détectées par l'ATG

8



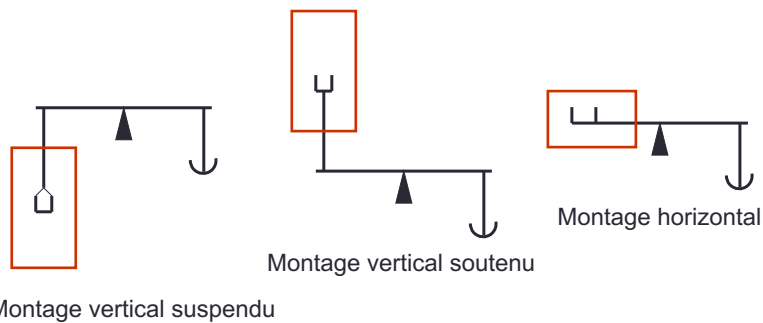
## L'appareil



Chauffage, refroidissement, isotherme (combinaisons possibles)

9

## Disposition de l'échantillon



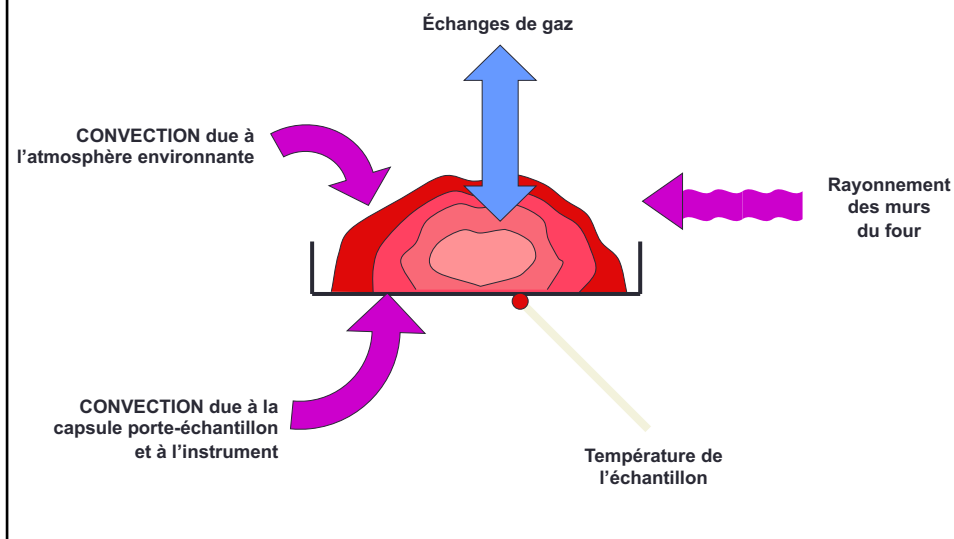
La thermogravimétrie est une méthode quantitative.

Les appareils modernes permettent de mesurer des variations de masse d'environ  $10^{-6}$ g.

Précision de 0,5 à 0,1 % selon la thermobalance employée.

10

## Limitations physiques pendant le processus de chauffage



11

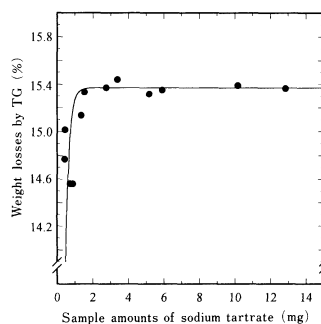
## Facteurs influençant les résultats

### A) Instrumentaux

- vitesse de chauffe
- atmosphère et débit
- géométrie de la capsule et du four
- matériau de la capsule

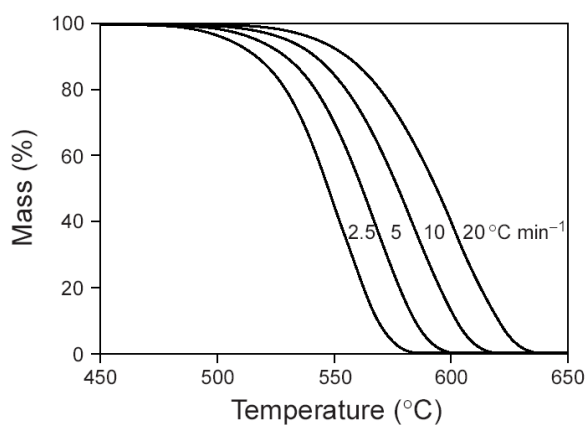
### B) Liés à l'échantillon

- masse (minimum 3 – 5 mg)
- taille des particules
- histoire de l'échantillon/pré-traitement
- tassement / compacité
- conductivité thermique



12

## Facteurs instrumentaux : vitesse de chauffe



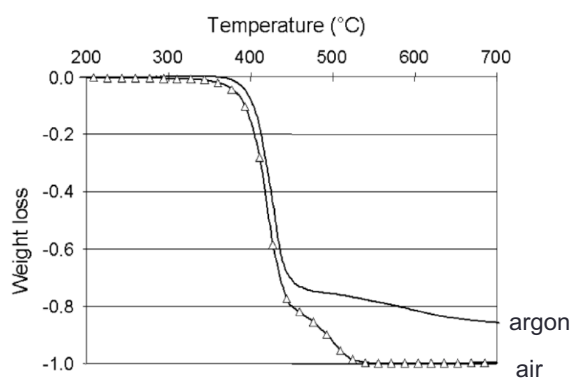
Echantillons de PTFE (Téflon, 10 mg, atmosphère : diazote)



13

## Facteurs instrumentaux : atmosphère

PET = Poly(téréphtalate d'éthylène) à 5°C/min :



Gaz classiquement utilisé : Azote

Meilleur gaz : Hélium (meilleur transfert thermique)

14

## Isotherme vs. dynamique

Profil de température imposée : vitesse de chauffe

- $v = 0$  : expérience isotherme (jusqu'à 1000-1200°C)

Graphique : % masse =  $f(t)$

- $v = \text{constante}$  : expérience dynamique (de 1 à 50°C.min<sup>-1</sup>)

Graphique : % masse =  $f(T)$

- Possibilité d'avoir un signal supplémentaire :

**la dérivée de la variation de masse**

15

## Sources d'erreur

### A) Masse

- Forces parasites :
  - poussée d'Archimède**
- convection gazeuse
- viscosité du fluide de balayage
- gradients thermiques

**Correction par la réalisation d'un essai à blanc**

### B) Température

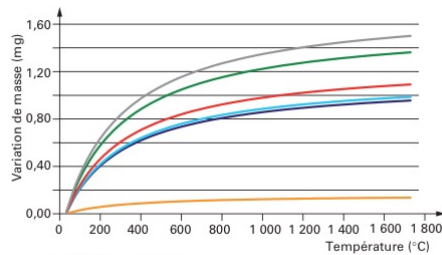
Nécessité de réaliser un étalonnage

### Sources de bruit et d'erreurs :

- **Vibration**
- **Horizontalité**
- Débit de gaz inconstant
- Gravitation

16

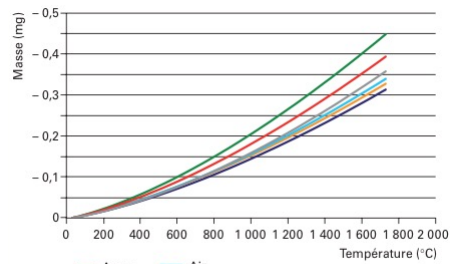
## Quelques exemples de dérives...



1,784 — Argon 1,293 — Air  
 1,250 — Azote 1,428 — Oxygène  
 0,179 — Hélium 1,804 — Dioxyde de carbone

**Dérive induite par la poussée d'Archimède**

$$\vec{P}_A = -\rho V \vec{g}$$



— Argon — Air  
 — Azote — Oxygène  
 — Hélium — Dioxyde de carbone

**Dérive induite par la viscosité**

17

## Quelques exemples de dérives...

**Dérive induite par la non horizontalité**

Angle (°)	Masse mesurée (mg)
- 3	895
- 2	930
- 1	965
0	1000
1	1035
2	1070
3	1105

**Dérive induite par la gravitation**

Reykjavik 9,8227 m.s<sup>-2</sup>  
 Paris 9,8093 m.s<sup>-2</sup>  
 Quito 9,7728 m.s<sup>-2</sup>

Entre Reykjavik et Quito, l'erreur commise sera de 0,5 %.



18

## Etalonnage

- **Etalonnage en masse :**

statique : par pesée de masse connue

dynamique : utilisation d'un échantillon dont le comportement thermique est très bien défini

- **Etalonnage en température :**

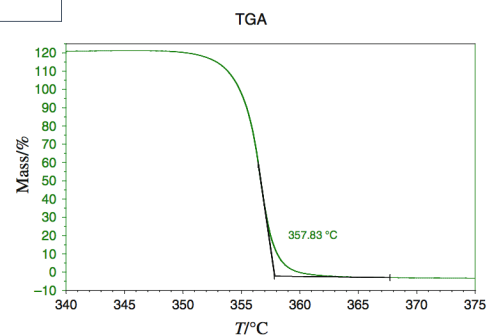
calibration avec des matériaux connus, le plus souvent des matériaux magnétiques

Point de curie : température de perte des propriétés magnétiques : variation apparente de masse sous l'effet d'un champ magnétique présent

19

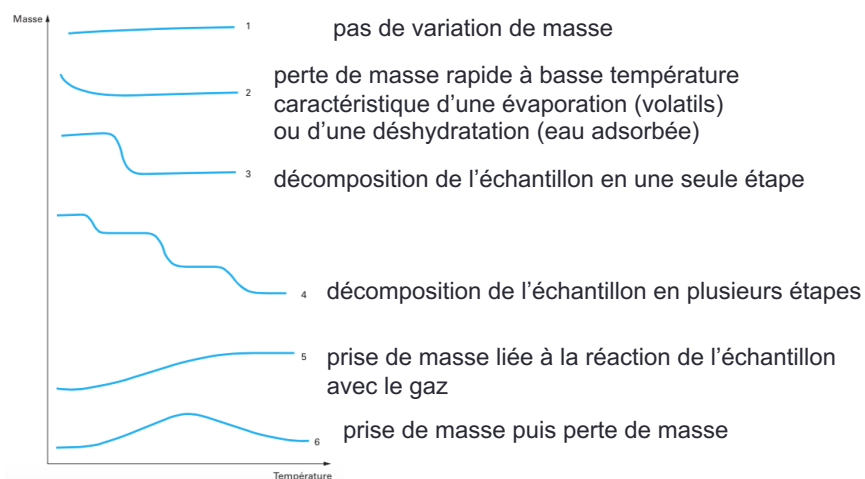
## Etalonnage

Matériau	Température de Curie (°C)
Gadolinium	19,85
Nickel	353,85
Fer	769,85
Cobalt	1114,85



20

## Courbes types



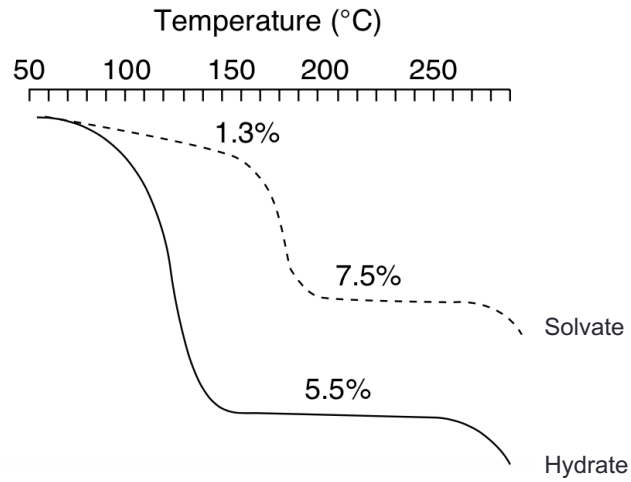
21

## Exemples types

Processus	Gain de masse	Perte de masse
Adsorption Absorption	✓	
Désorption Séchage		✓
Déshydratation Désolvatation		✓
Sublimation		✓
Vaporisation		✓
Décomposition		✓
Réactions solide-solide (certaines)		✓
Réactions solide-gaz	✓	✓
Transition magnétique	✓	✓

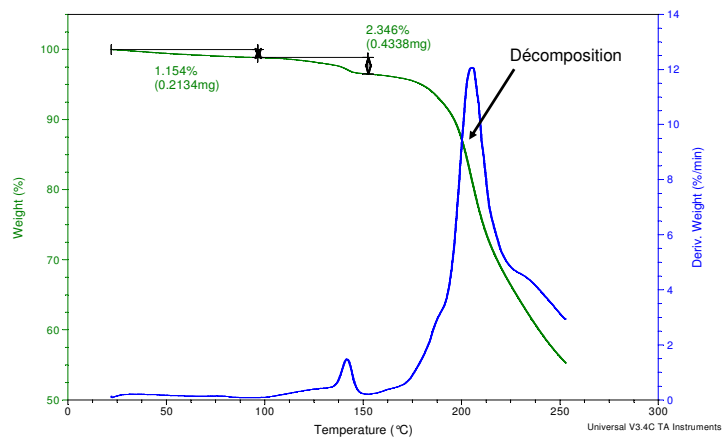
22

## Pseudo-polymorphisme



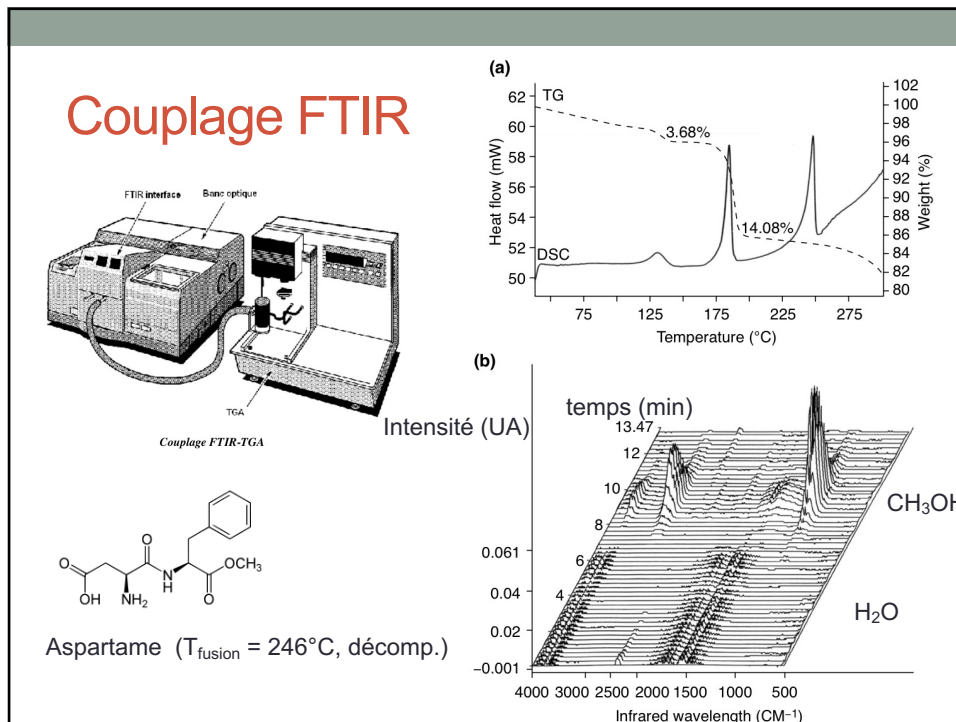
23

## Eau libre vs. Eau liée

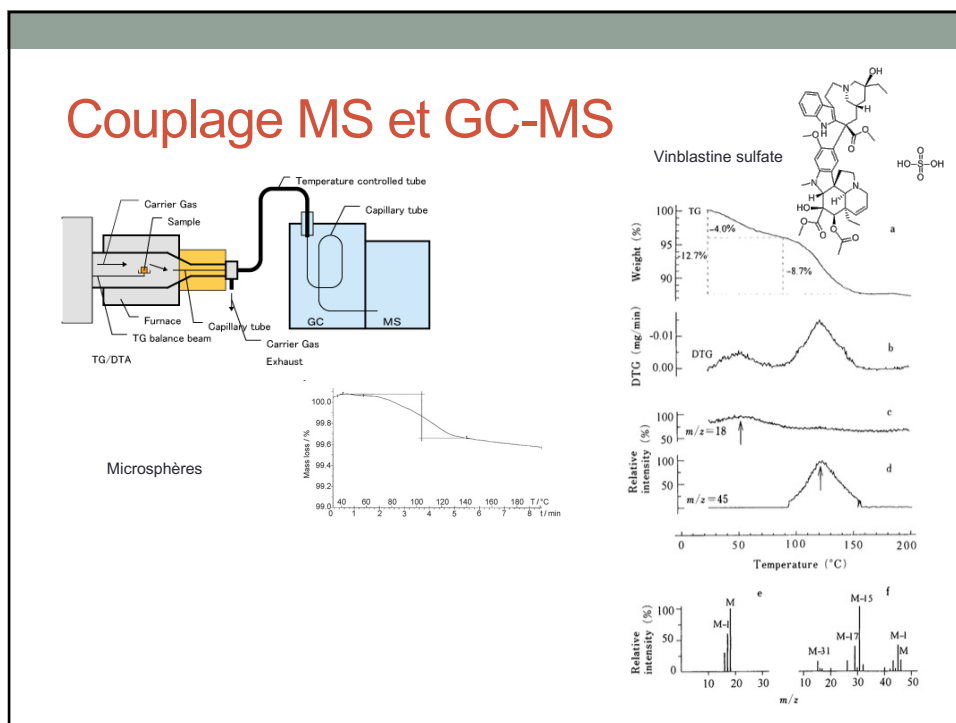


24





25



26

# ANALYSE THERMIQUE DIFFÉRENTIELLE

---

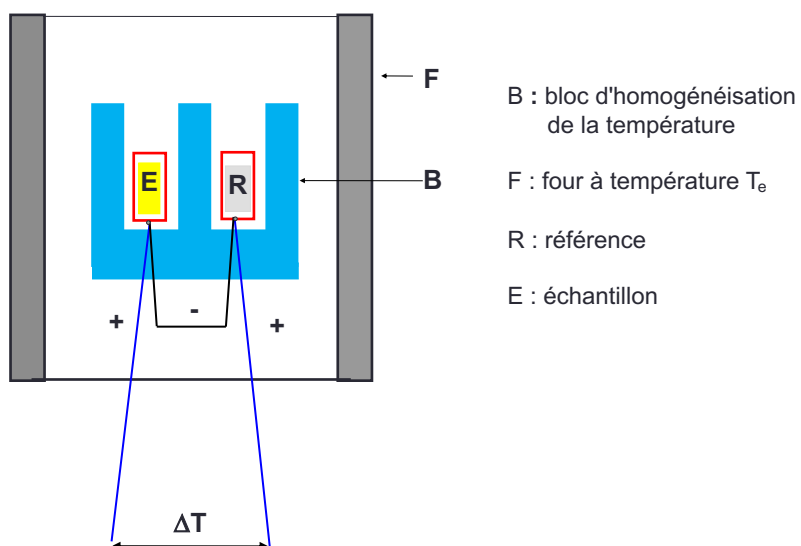
27

## Analyse Thermique Différentielle (ATD)

- La méthode consiste à **mesurer la différence de température**  $\Delta T$  entre un échantillon et une substance de référence, tous deux soumis à une même loi d'échauffement ou de refroidissement généralement linéaire.
- La référence est « inerte » c'est à dire qu'elle ne subit aucune transformation physique ou chimique dans le domaine de température considéré.
- L'enregistrement de  $\Delta T$  en fonction de la température ou du temps représente le pic d'ATD, pic qui peut être endothermique ( $\Delta T < 0$  et  $\Delta H > 0$ ) ou exothermique ( $\Delta T > 0$  et  $\Delta H < 0$ ) selon la nature de la transformation considérée.

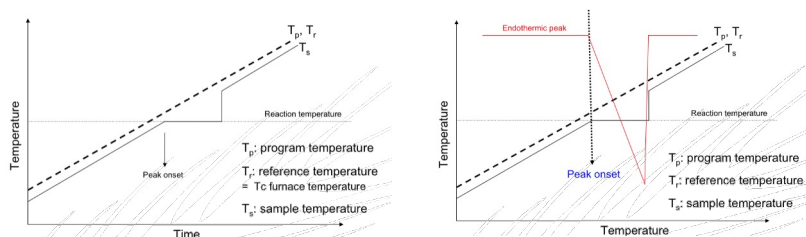
28

## L'appareil



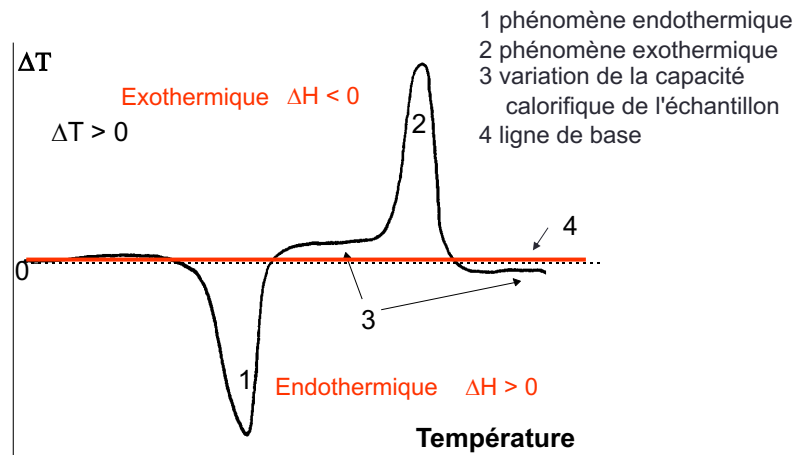
29

## Les données obtenues...



30

## Courbe théorique type obtenue



Endothermique : nécessite un apport de chaleur  
Exothermique : libère de la chaleur

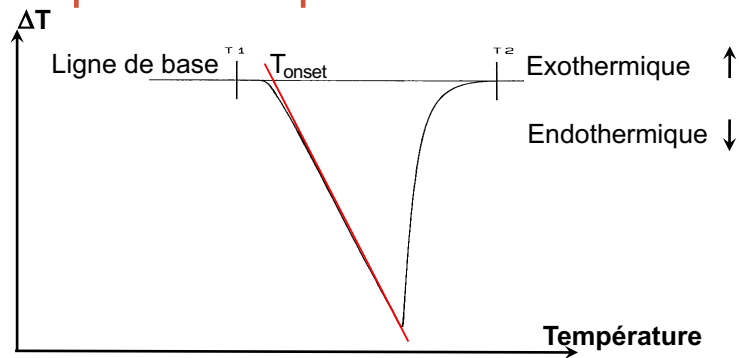
31

## Exemples types

Processus	Endothermique	Exothermique
Fusion	✓	
Vaporisation	✓	
Sublimation	✓	
Déshydratation	✓	
Décomposition	✓	
Cristallisation		✓
Condensation		✓
Oxydation		✓
Polymérisation		✓

32

## Interprétation qualitative d'une courbe



### Détermination de l'onset de température

Elle correspond au point d'intersection de la tangente tracée au point de plus grande pente sur la première partie du pic et de la ligne de base extrapolée.

Selon le Comité de Standardisation de la Conférence Internationale d'Analyse Thermique (ICTA) cette température est un **point reproductible** de la courbe.

33

## Facteurs influençant les résultats

### A) Instrumentaux

- vitesse de chauffe
- atmosphère et débit
- géométrie de la capsule et du four
- matériau de la capsule

### B) Liés à l'échantillon

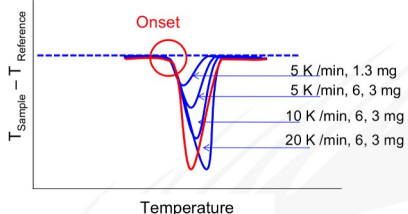
- masse
- taille des particules
- histoire de l'échantillon/pré-traitement
- tassement / compacité
- conductivité thermique

Identique à l'ATG ...

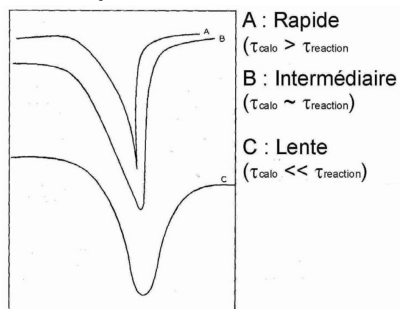
34

## Facteurs influençant les résultats

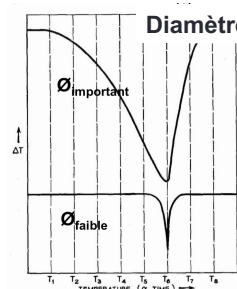
### Masse et vitesse de chauffe



### Cinétique de transition

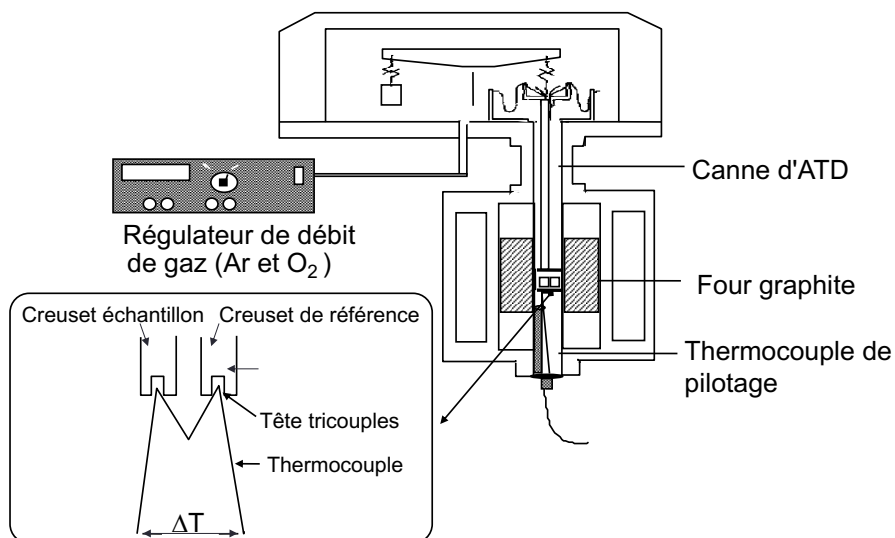


### Diamètre des particules



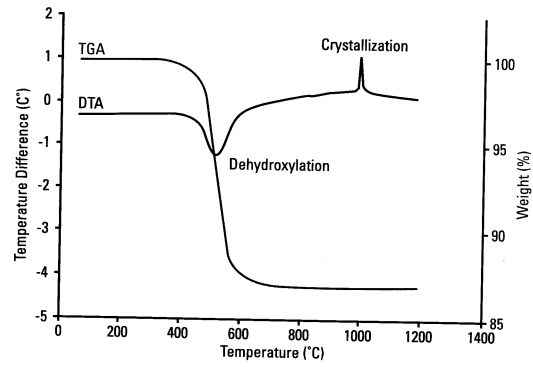
35

## Couplage ATD-ATG



36

## Couplage ATD-ATG



37

## ANALYSE CALORIMÉTRIQUE DIFFÉRENTIELLE

---

38

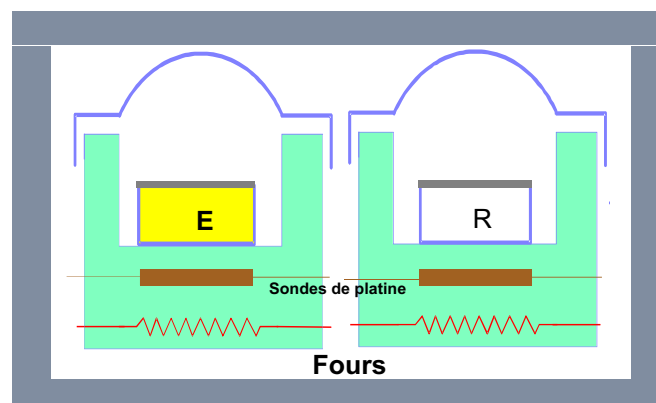
## Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD) Analyse Enthalpique Différentielle (AED)

- L'analyse calorimétrique différentielle est une technique d'analyse thermique basée sur la **mesure du flux de chaleur différentiel ( $mW = mJ/s$ )** entre un échantillon et une référence inerte soumis à une même loi d'échauffement ou de refroidissement linéaires.
- Les applications sont celles de l'ATD mais les mesures sont ici **quantitatives**.

39

## Les appareils (1)

- DSC à compensation de puissance



40



## Les appareils (1)

- La température de l'échantillon et celle de la référence sont maintenues égales et programmées par ajustement de puissance :

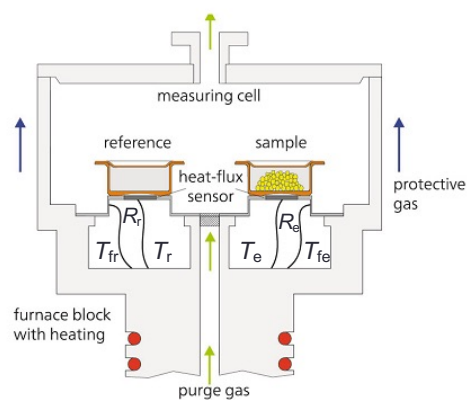
soit dans le four contenant l'échantillon si le phénomène est endothermique

soit dans celui de la référence si le phénomène est exothermique.

41

## Les appareils (2)

- DSC à flux de chaleur :

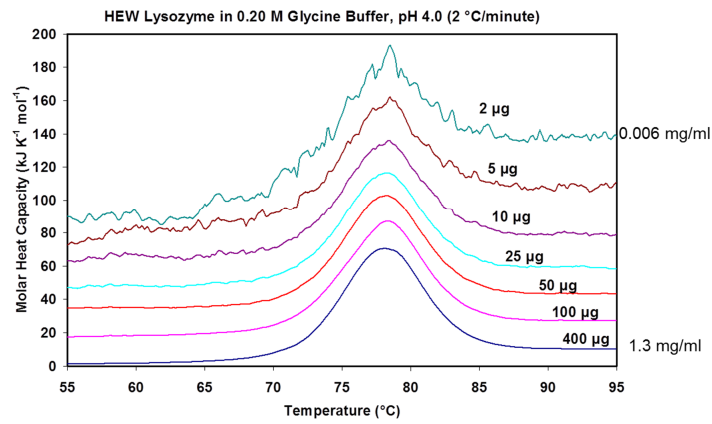


Différence de flux de chaleur  $\Delta\Phi$  :

$$\Phi_e = \frac{T_{fe} - T_e}{R_e} ; \Phi_r = \frac{T_{fr} - T_r}{R_r} ; \Delta\Phi = \Phi_e - \Phi_r$$

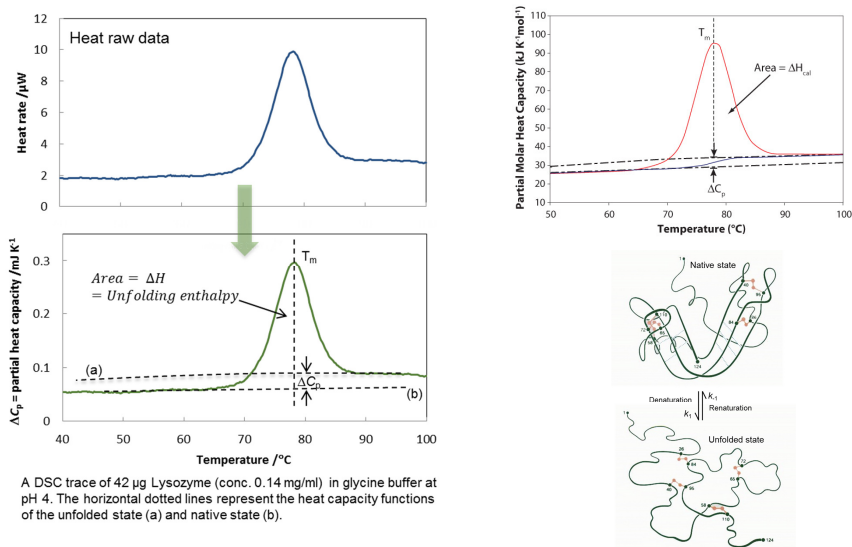
42

## Les appareils (2)



43

## Analyse calorimétrique des protéines



44

## Flux de chaleur différentiel

Flux de chaleur (J/min)      Vitesse (°C/min ou K/min)

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

**Flux de chaleur (composante cinétique)**

Recouvrance enthalpique (vieillessement d'un matériau)  
Evaporation  
Cristallisation  
Réticulation/polymérisation  
Dénaturation d'une protéine  
Gélatinisation d'un amidon  
Décomposition/Oxydation  
Quelques fusions

**Capacité calorifique  $C_p$  (J/°C ou J/K)**  
**=  $m c_p$  (chaleur spécifique)**

- Capacité Calorifique
- Transition vitreuse
- La plupart des fusions

Pour rappel : 1 W = 1 J par seconde

47

## Détermination de la capacité thermique massique $c_p$

- On appelle capacité thermique massique  $c_p$  (ou chaleur massique ou chaleur spécifique) d'un corps, la quantité de chaleur, exprimée en Joules, qu'il faut fournir à un gramme de ce corps pour élever sa température de 1 K (unité : J.g<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup> ou kJ.kg<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>).
- La chaleur spécifique est due à l'agitation moléculaire au sein du matériau.
- La capacité thermique molaire d'une substance est la chaleur nécessaire pour élever une mole de substance de 1K (J.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>)

48

## Détermination de la capacité thermique massique $c_p$

- La capacité thermique d'un échantillon à pression constante est donnée par la relation :

$$C_p = m c_p = (dQ/dT)_p = (dt/dT) \times (dQ/dt)$$

$$C_p = (1/\text{vitesse de chauffe}) \times (\text{flux thermique})$$

$C_p$  capacité thermique = capacité calorifique ( $\text{J.K}^{-1}$ )

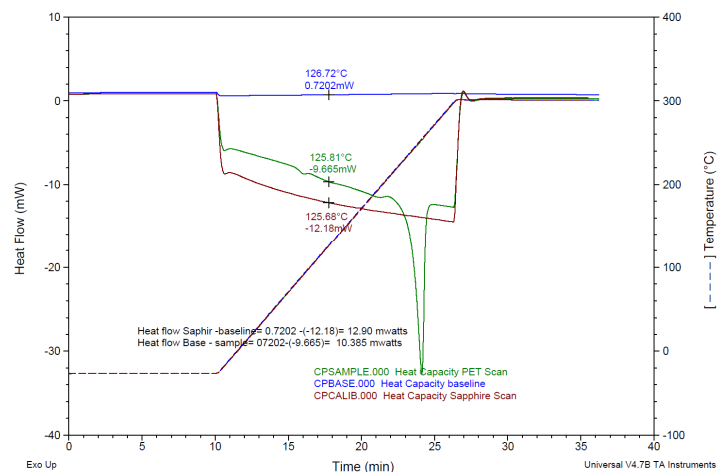
$c_p$  capacité thermique massique ( $\text{J.g}^{-1}.\text{K}^{-1}$ )

$m$  masse de l'échantillon (g)

$$c_p = (1/m) \times (dQ/dt) \times (dt/dT) = (1/m) \times \Phi \times (1/v)$$

49

## Détermination de la capacité thermique massique $c_p$



1. Mesure de la capsule vide
2. Mesure avec la même capsule d'un étalon (disque de saphir)
3. Mesure avec la même capsule de l'échantillon

50

## Intérêt de la transition vitreuse en lyophilisation

### 1. Congélation

- Flacons refroidis de - 10 à - 45 ° C
- La majorité de l'eau est transformée en glace

### 2. Séchage primaire

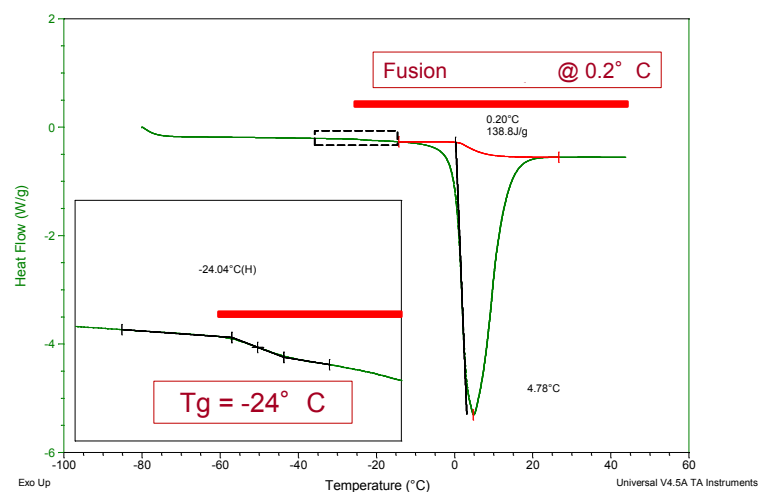
- Sublimation de la glace et élimination sous vide
- La connaissance de la température de transition vitreuse est essentielle pour prévenir l'effondrement du gâteau (« cake ») formé

### 3. Séchage secondaire

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

51

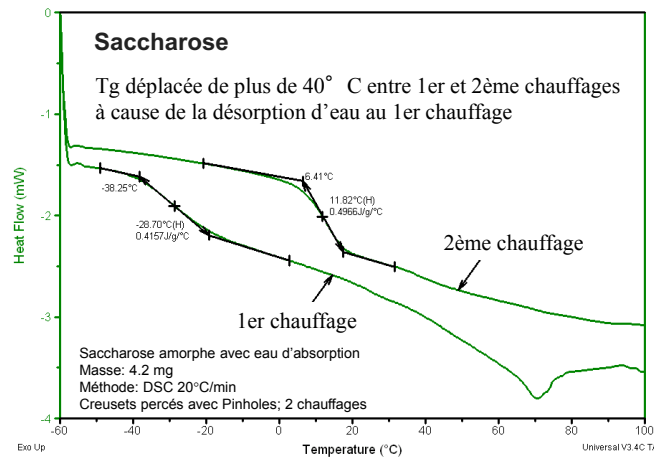
## Intérêt de la transition vitreuse en lyophilisation



52

## Impact de la présence d'eau sur la transition vitreuse

L'eau agit fréquemment comme un plastifiant pour les produits pharmaceutiques amorphes (Les cycles chauffage/refroidissement sont souvent recommandés pour mieux comprendre l'histoire thermique et la comparaison d'échantillons.)

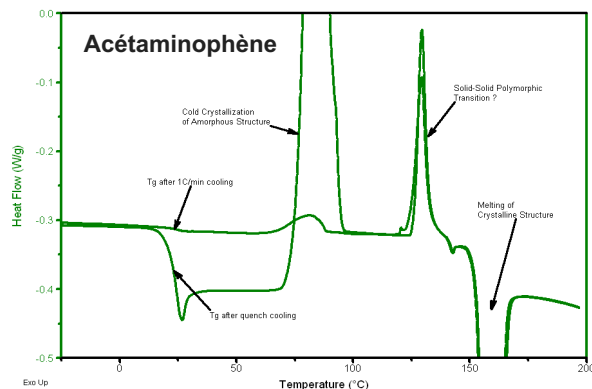


53

## Impact de la quantité d'amorphe sur la transition vitreuse

La hauteur de la transition vitreuse est linéairement proportionnelle à la quantité de structure amorphe dans l'échantillon.

Il est relativement facile de créer des composés 100% amorphes en utilisant un refroidissement par trempe à partir d'une température supérieure à la température de fusion des régions cristallines.

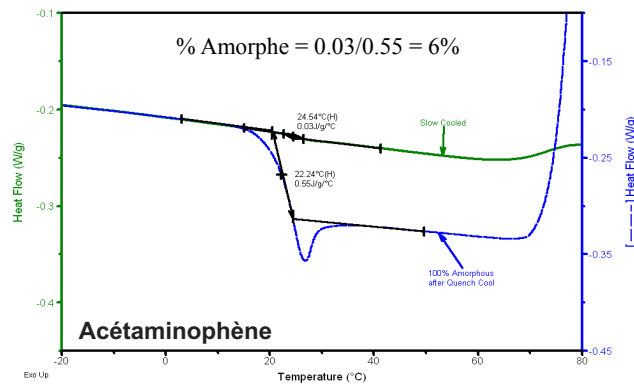


54

## Impact de la quantité d'amorphe sur la transition vitreuse

La hauteur de la transition vitreuse est linéairement proportionnelle à la quantité de structure amorphe dans l'échantillon.

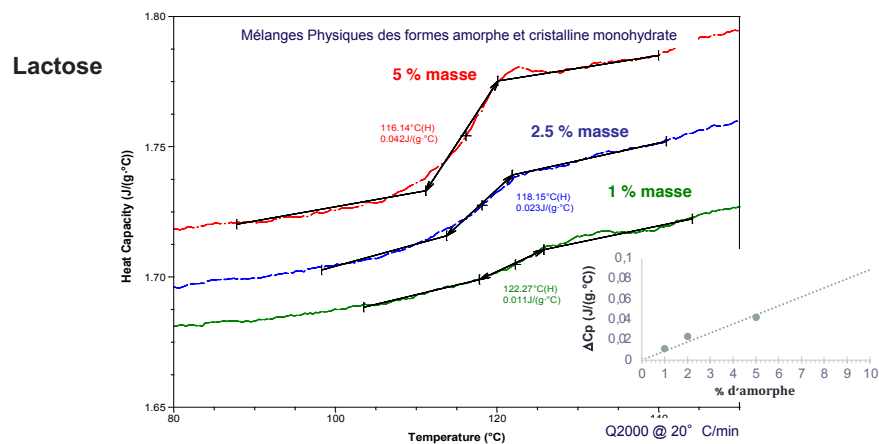
Il est relativement facile de créer des composés 100% amorphes en utilisant un refroidissement par trempe à partir d'une température supérieure à la température de fusion des régions cristallines.



55

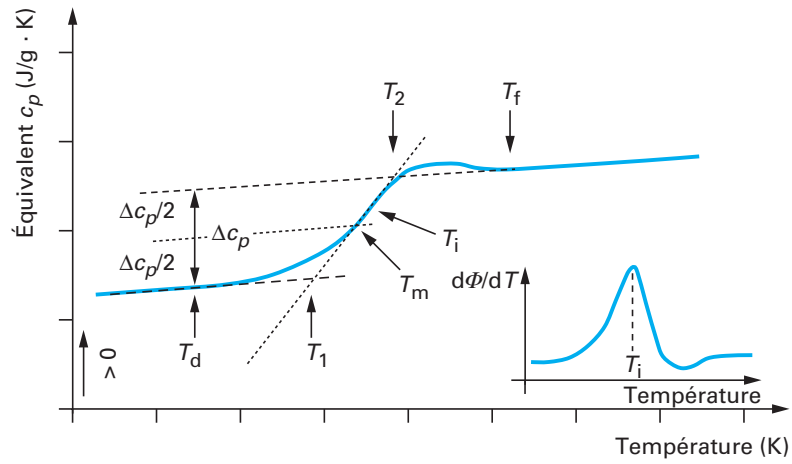
## Impact de la quantité d'amorphe sur la transition vitreuse

La hauteur de la transition vitreuse est linéairement proportionnelle à la quantité de structure amorphe dans l'échantillon.



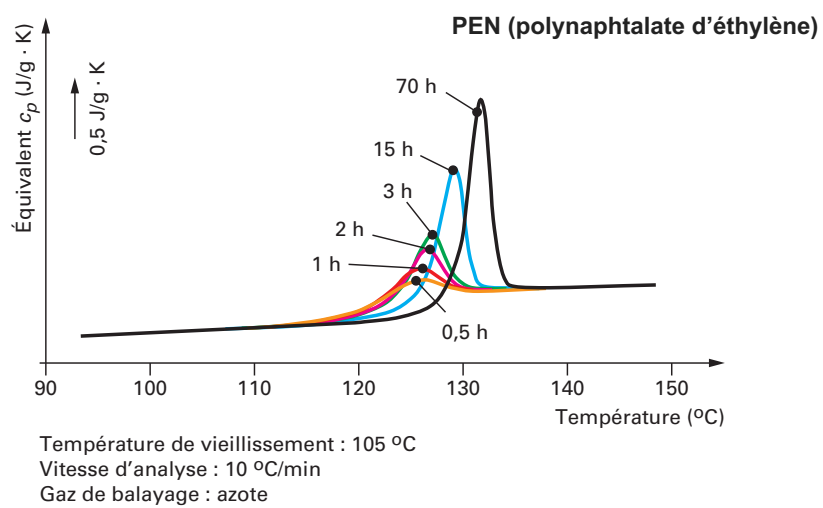
57

### Transition vitreuse



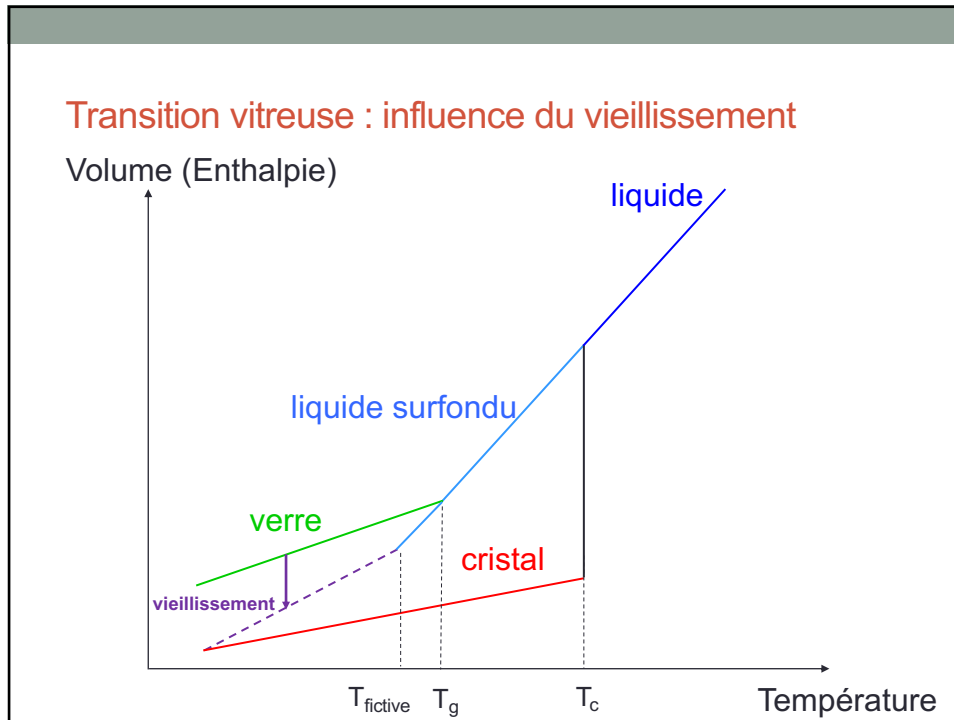
59

### Transition vitreuse : influence du vieillissement



60





61

## Facteurs influençant les résultats

### A) Instrumentaux

- vitesse de chauffe
- atmosphère et débit
- géométrie de la capsule et du four
- matériau de la capsule

### B) Liés à l'échantillon

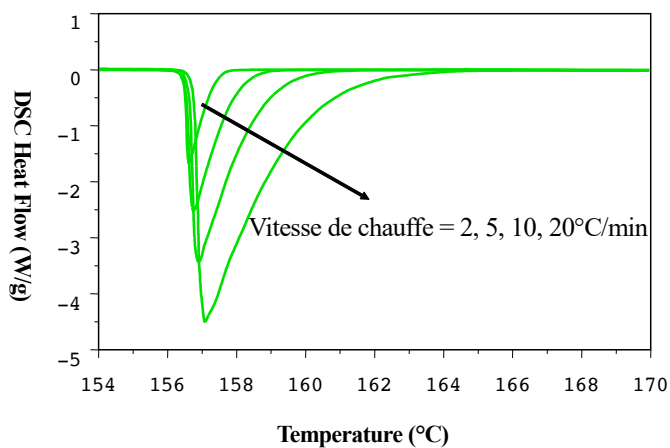
- masse
- taille des particules
- histoire de l'échantillon/pré-traitement
- tassement / compacité
- conductivité thermique

Identique à l'ATG et à l'ATD ...

62

## Facteurs influençant les résultats

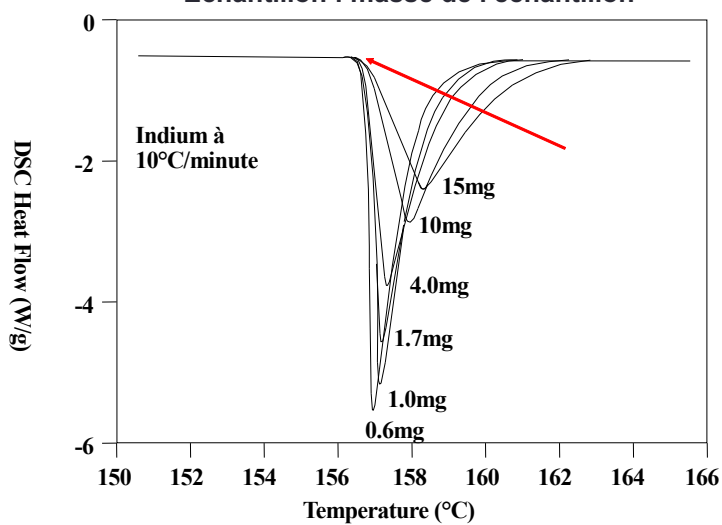
Appareil : vitesse de chauffage



63

## Facteurs influençant les résultats

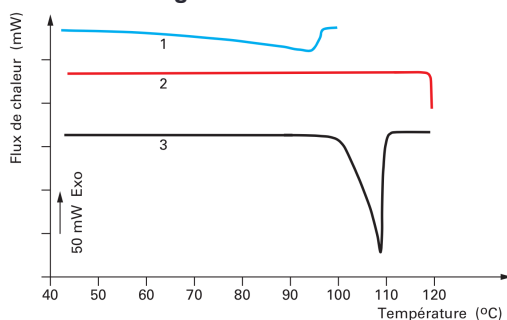
Echantillon : masse de l'échantillon



64

## Facteurs influençant les résultats

Eau  
masse = 2 mg



1 = capsule ouverte

2 = capsule fermée

3 = capsule fermée percée  
d'un petit trou

65

## Calibration

Tableau 1 – Matériaux métalliques de calibration pour températures jusqu'à 660 degrés

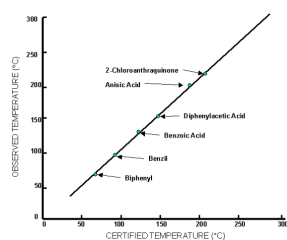
Matériau	Mercure	Indium	Étain	Plomb	Zinc	Aluminium
Origine des échantillons	NIST	PTB	NIST	LGC	LGC	LGC
Phénomène physique	Fusion	Fusion	Fusion	Fusion	Fusion	Fusion
$T_{fus}$ (K)	234,3156	429,75	505,10	600,62	692,68	933,48
$T_{fus}$ (°C)	-38,8344	156,60	231,95	327,47	419,53	660,33
$\Delta_{fus}H$ (J/g)	11,469	28,62	60,22	23,08	108,06	399,87

Tableau 3 – Matériaux organiques de calibration (1)

Matériau	n-Pentane	n-Heptane	n-Octane	n-Décane	n-Dodécane	Cyclohexane	n-Octadécane	Biphényle	Naphtalène	Acide benzoïque	Carbazole
$T_{fus}$ (°C)	-129,7	-90,6	-56,8	-29,7	-9,6	6,6	28,2	68,93	78,2	122,4	243,0
$\Delta_{fus}H$ (J/g)	116,69	141,34	180,79	202,25	214,76	31,25	241,21	18,60	149,2	141,8	175,94

(1) Les valeurs indiquées, arrondies, sont extraites de [7].

Idéal : calibration avec plusieurs étalons

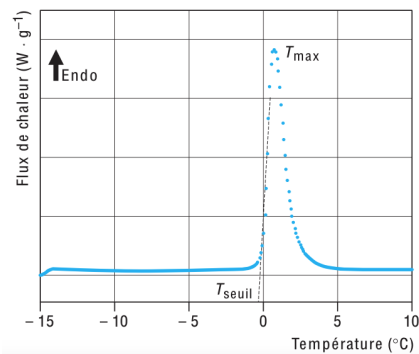


Pour l'enthalpie :

$$k = \frac{\Delta H_f(\text{ref}) \times m_{\text{ref}}}{A_{\text{ref}}}$$

66

## Cas d'un corps pur : l'eau



vitesse de chauffe :  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Eau ultrapure (10 mg) congelée à  $-40^{\circ}\text{C}$   
pendant 30 min

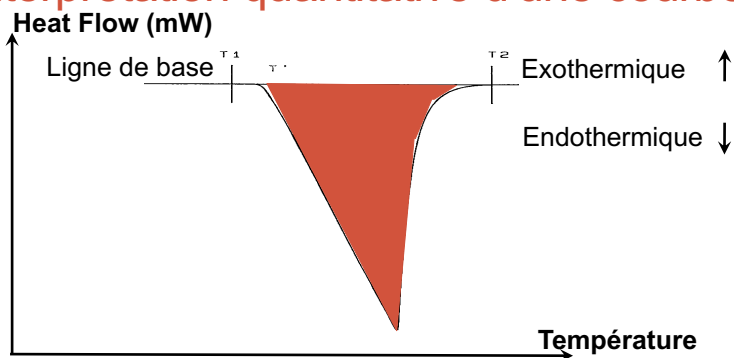
$$T_{\text{fusion}} = T_{\text{onset}} = 0^{\circ}\text{C}$$

À pression constante :

Chaleur apparente  $Q_{\text{cal}}$   
= variation d'enthalpie  $\Delta_{\text{cal}}H$   
=  $333 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$

67

## Interprétation quantitative d'une courbe



On admet en général que l'aire  $S$  d'un pic est directement proportionnelle à la grandeur  $Q$  de l'effet thermique lui ayant donné naissance :  $S = K \times Q$

Le facteur de proportionnalité  $K$  dépend en pratique de la conductivité thermique de l'échantillon, de sa capacité calorifique, de la forme et du niveau de remplissage des creusets, des caractéristiques de l'appareillage, etc...

68

## Influence du mode opératoire et limitations expérimentales

- Pour augmenter la **sensibilité**: grande vitesse de balayage en température et masse d'échantillon plus élevée...mais attention à l'inertie thermique de l'appareil et de l'échantillon
- Pour une meilleure **résolution** des évènements et un échantillon proche de l'équilibre: faible vitesse de balayage en température et faible masse de l'échantillon.
- Pour une bonne détection des évènements thermiques, il est nécessaire de commencer la mesure loin de la plage de température intéressante (temps nécessaire à l'établissement de l'équilibre thermique)

69

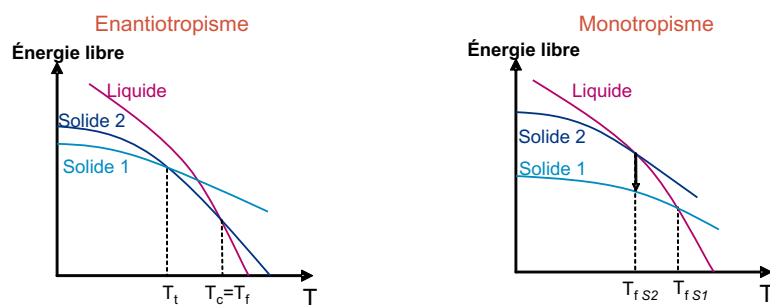
## Application au polymorphisme

Si chacune des formes cristallines est la plus stable dans un domaine donné de température, le passage de l'une à l'autre est réversible :

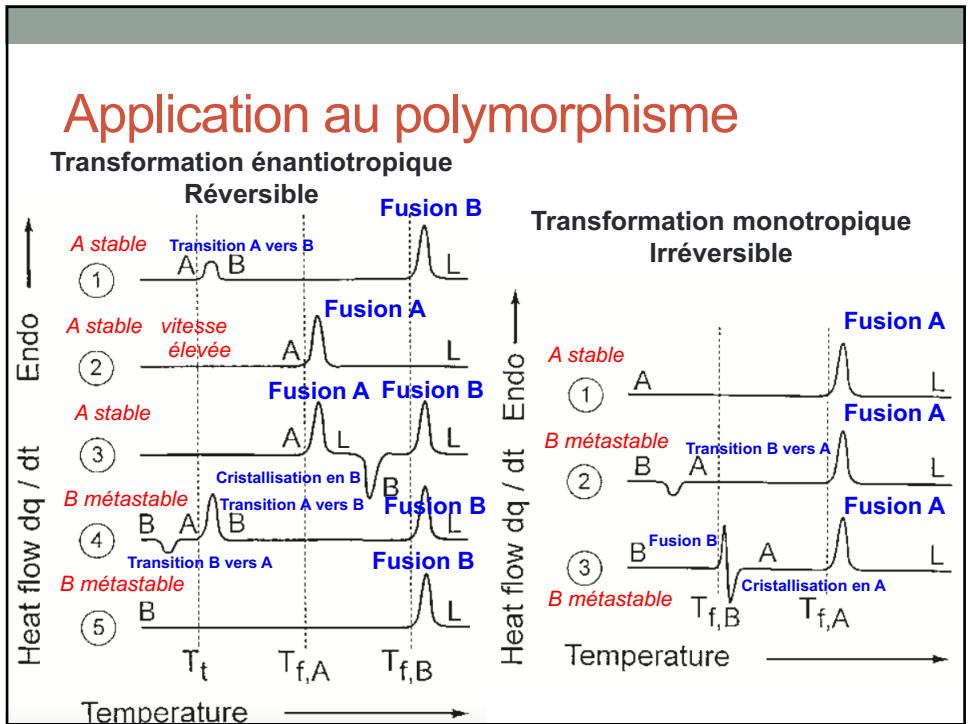
La transition est dite **énantiotrope**.

Si seule une des formes est stable dans tout le domaine de température, le passage de l'une à l'autre est irréversible:

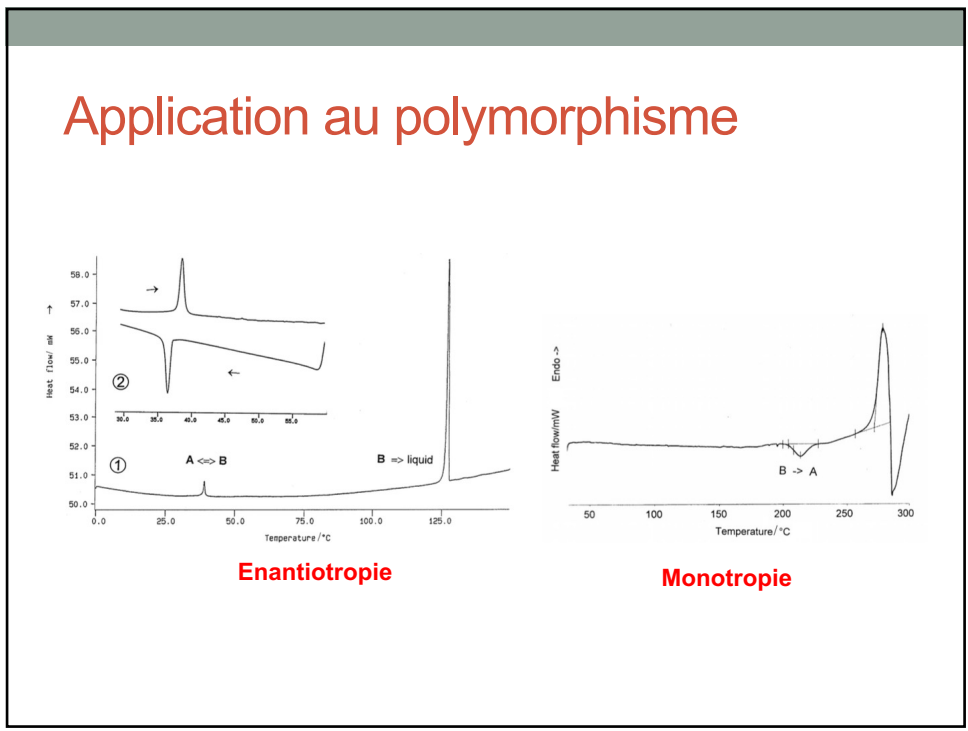
La transition est dite **monotrope**.



70



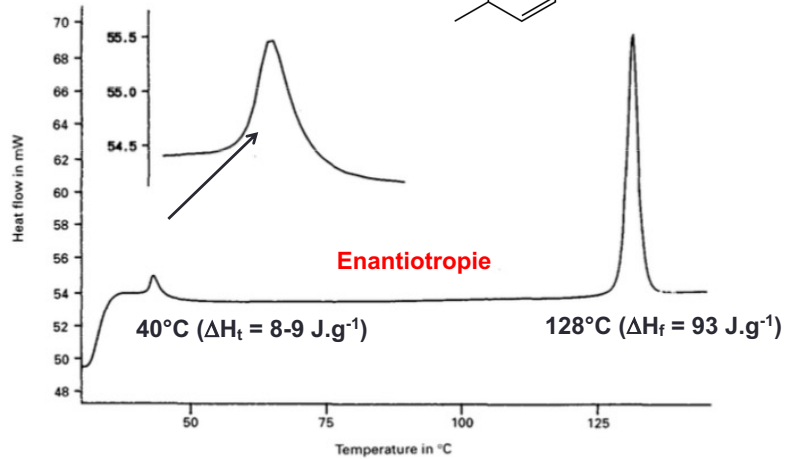
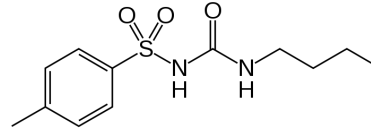
71



73

## Application au polymorphisme

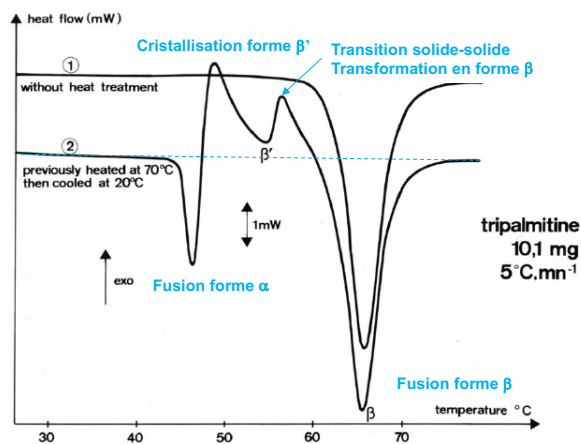
Tolbutamide :



74

## Application au polymorphisme

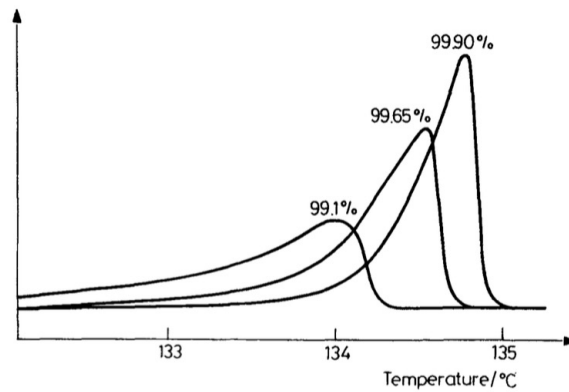
Le cas des triglycerides :



Voir cours V. Faivre

75

## Application à la pureté



76

## Application à la pureté

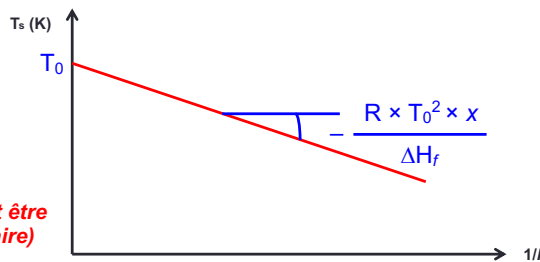
$$\Delta T = T_0 - T_m = \frac{R \times T_0^2 \times x}{\Delta H_f}$$

$x$  = fraction molaire en impuretés  
 $\Delta T = T_0 - T_m$  = dépression du point de fusion (en K)  
 $T_0$  = température de fusion du produit pur (en K)  
 $T_m$  = température de fusion du produit analysé (en K)  
 $\Delta H_f$  = enthalpie molaire de fusion du produit pur (en J.mol<sup>-1</sup>)  
 $R$  = constante des gaz parfaits (en J.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>)

$$F = \frac{T_0 - T_m}{T_0 - T_s}$$

$F$  = fraction fondue  
 $T_s$  = température de l'échantillon (en K)

$$T_s = T_0 - \frac{R \times T_0^2 \times x}{\Delta H_f} \times \frac{1}{F}$$

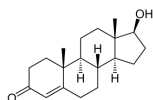


**La quantité totale d'impuretés doit être inférieure à 2% (pourcentage molaire) !!!**

77

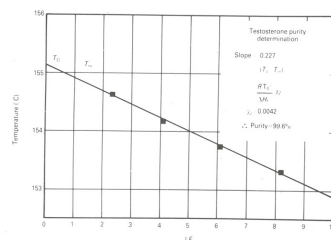
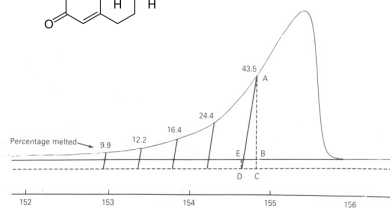


## Application à la pureté



Testostérone :  
 masse = 5,83 mg  
 vitesse = 1,25°C/min

$T_0 = 155,2^\circ\text{C}$   
 $\Delta H_f = 27,87 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

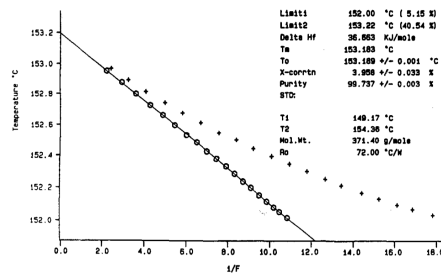
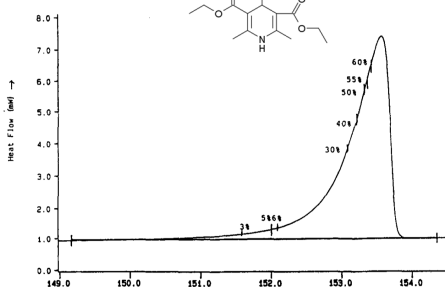
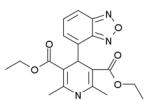


Nécessité d'une correction en température (cf. calibration)

78

## Application à la pureté

Darodipine :



Sous-estimation de la quantité du produit fondu à basse température :

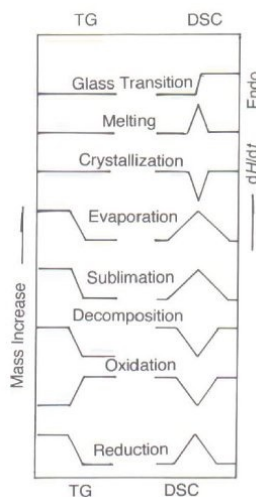
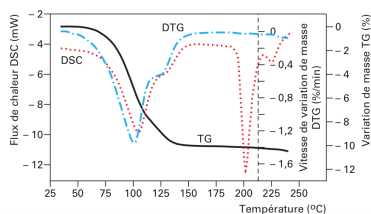
Nécessité d'une correction par linéarisation :

$$F_i = \frac{A_i + K}{A_{\text{total}} + K} \quad K \text{ quantité du produit fondu non détecté}$$

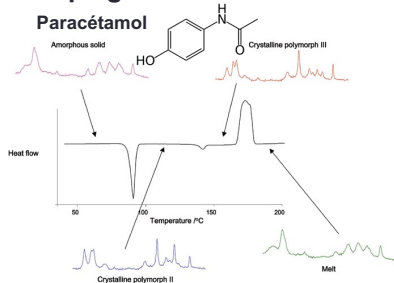
79

## Quelques couplages existants...

### Couplage DSC/ATG



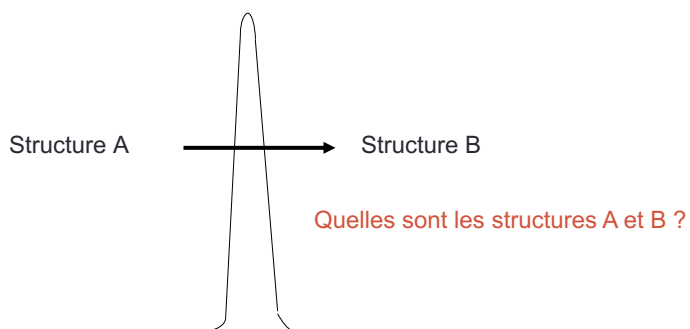
### Couplage DSC/Raman



80

## Nécessité d'une information structurale

La calorimétrie différentielle à balayage ne fournit que les paramètres thermodynamiques des transitions

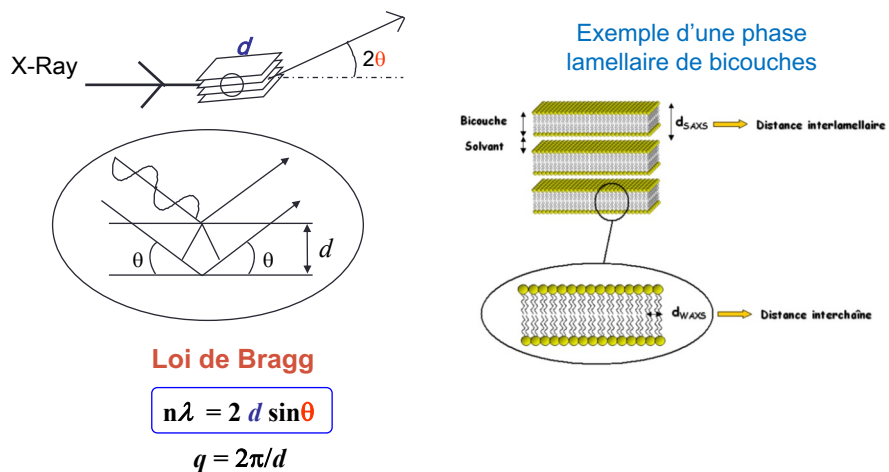


Comment caractériser ces structures de manière certaine?

➔ Microscopie optique, microscopie électronique, spectroscopie, diffraction de rayonnement...

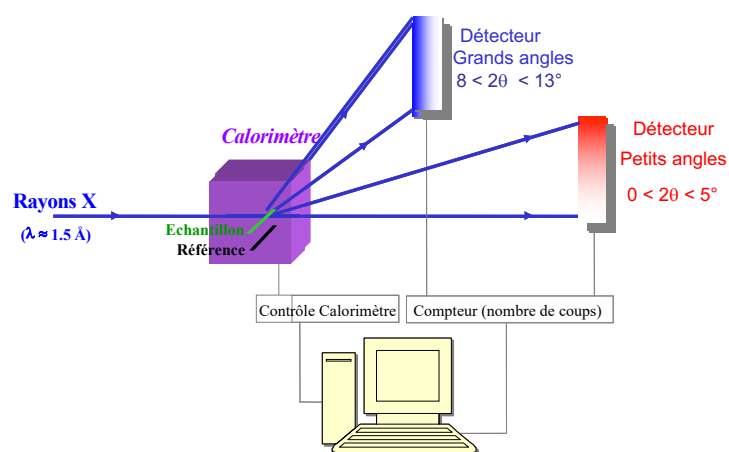
81

## La diffraction des rayons X



82

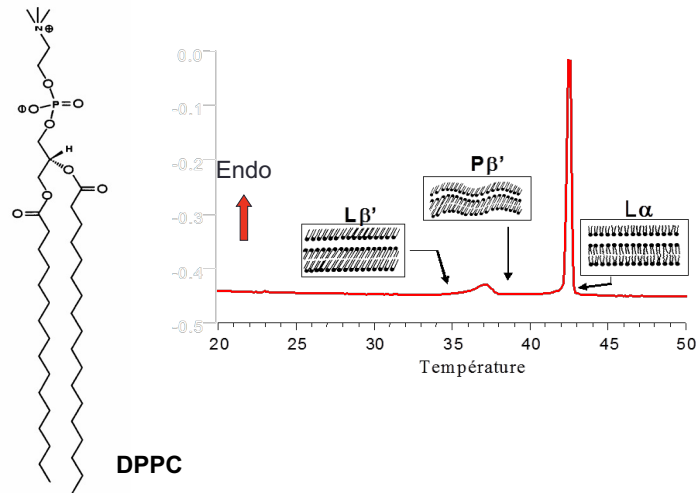
## Couplage DSC/Rayons X



*Mesure simultanée des paramètres structuraux et thermodynamiques*

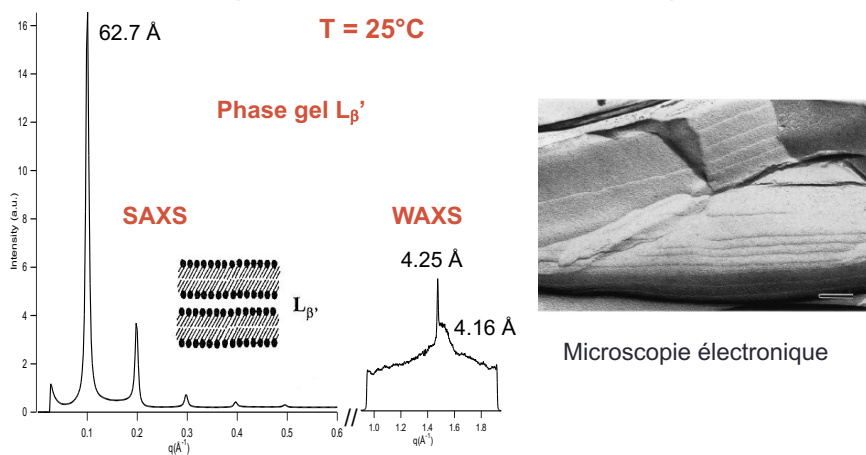
83

## Polymorphisme: caractérisation des structures (Exemple de la DPPC)



84

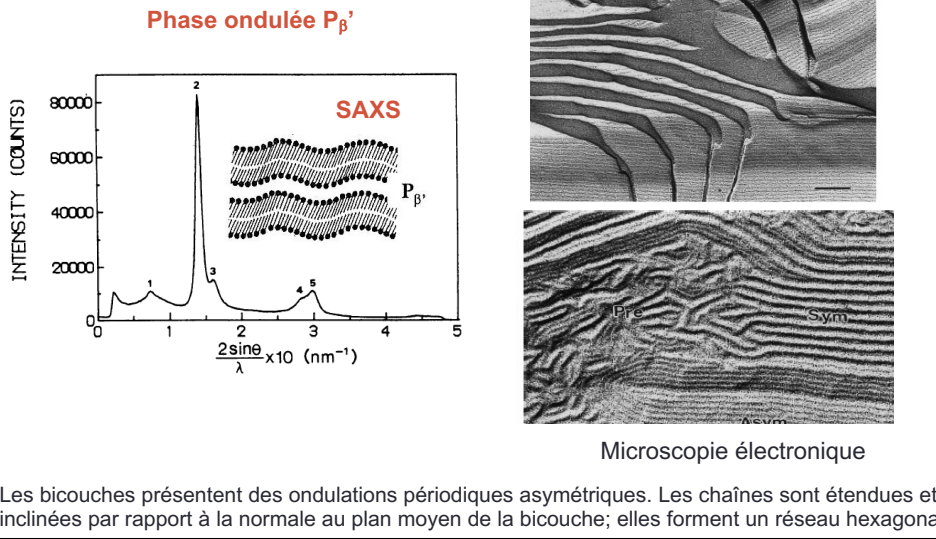
## Polymorphisme: caractérisation des structures (Exemple de la DPPC)



Les bicouches sont planes et parallèles entre elles. Les chaînes sont étendues et inclinées par rapport au plan de la lamelle; elles forment un réseau quasi-hexagonal dans le plan de la bicouche.

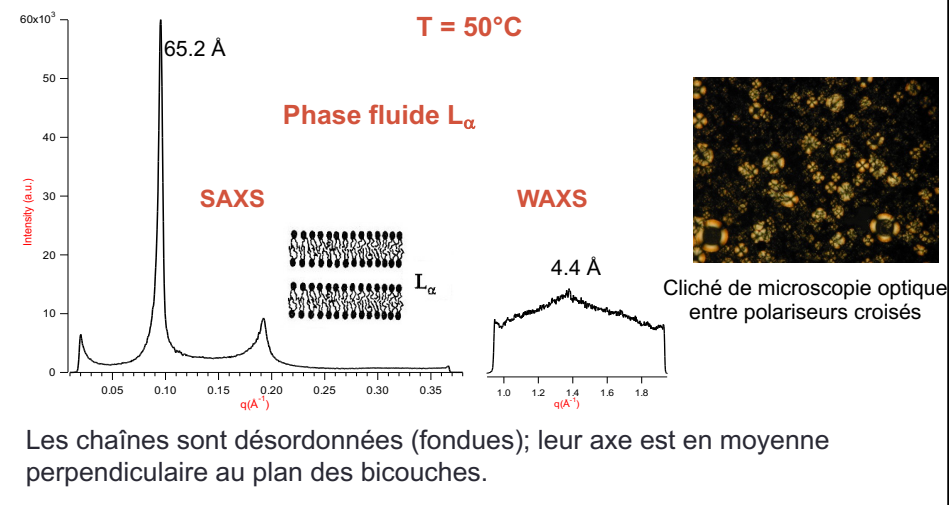
85

## Polymorphisme: caractérisation des structures (Exemple de la DPPC)

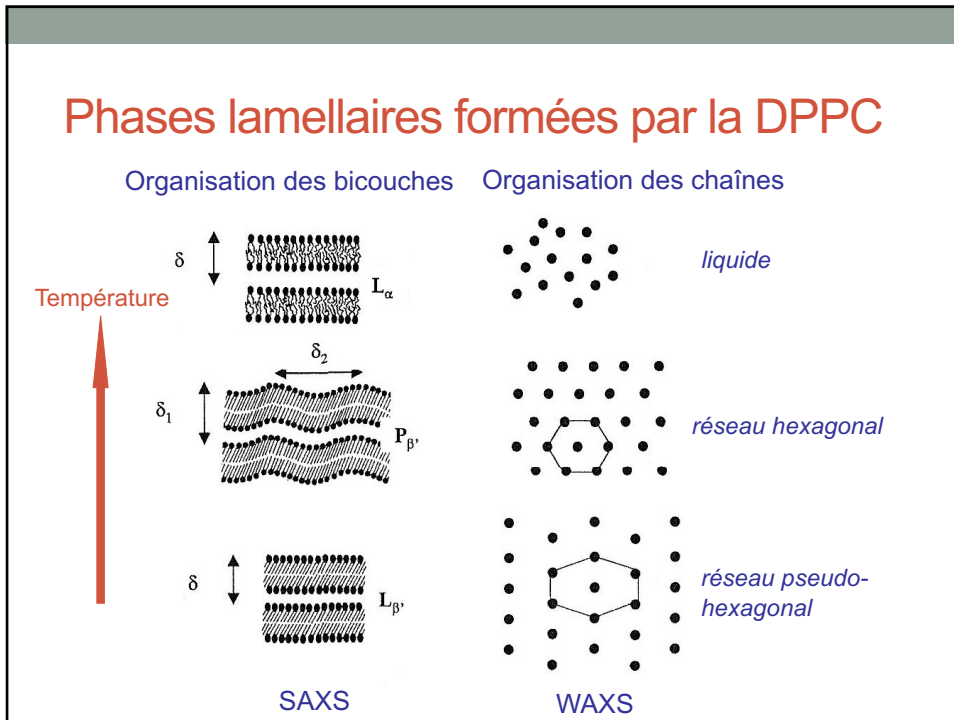


86

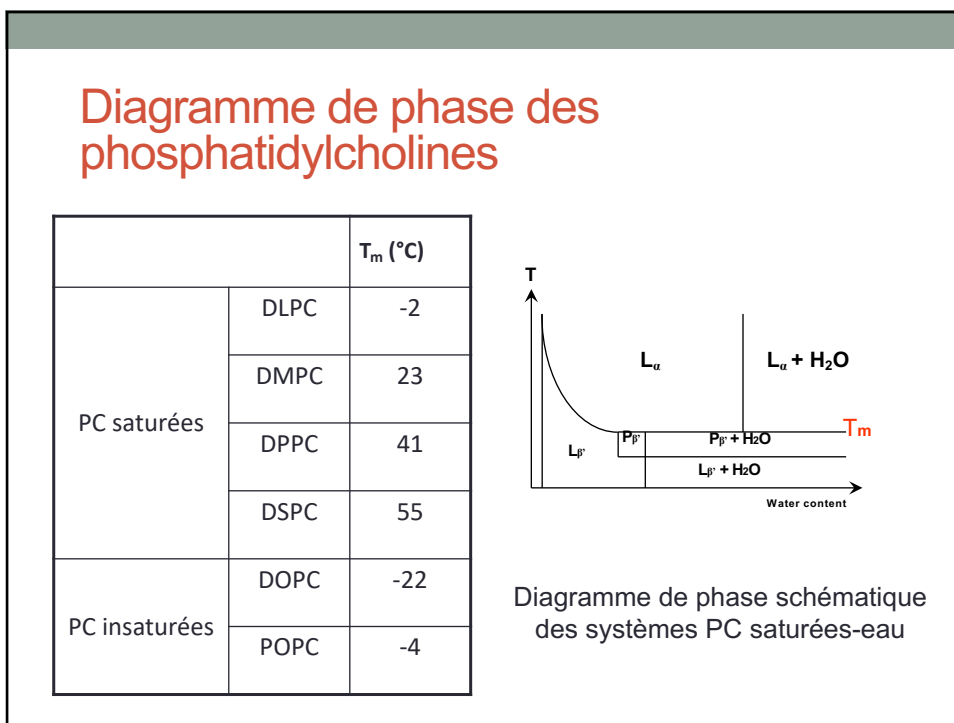
## Polymorphisme: caractérisation des structures (Exemple de la DPPC)



87



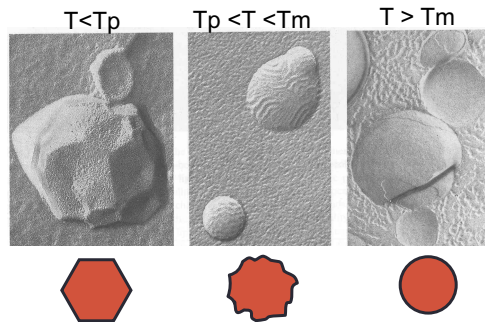
88



89

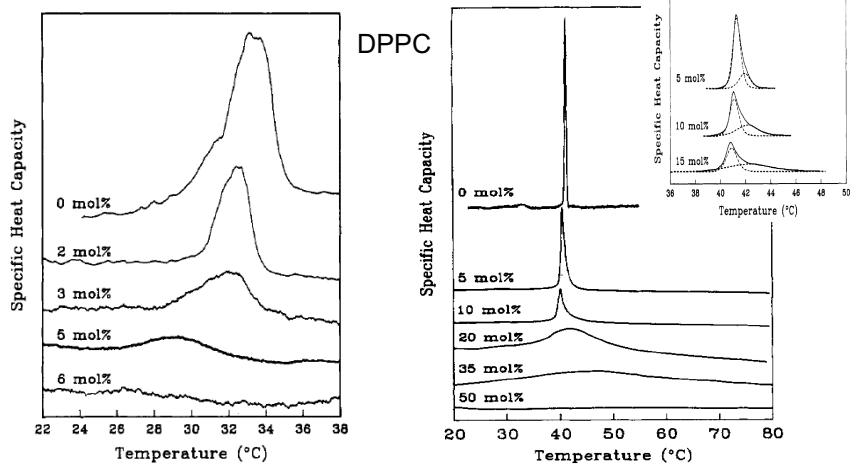
## Implications du polymorphisme

Influence de la température sur la forme des liposomes



90

## Mise en évidence de l'insertion du cholestérol dans des bicouches lipidiques



*Suppression progressive de la pré-transition et de la transition principale*

91

