

# CAPITULO 7

## MÉTODOS DE ANÁLISIS TÉRMICO

*María Esperanza Ruiz*

### Introducción

La definición generalmente aceptada de análisis térmico (AT) abarca al grupo de técnicas en las que se mide una propiedad física de un sistema (sustancia o un material) en función de la temperatura, mientras se le somete a un programa de temperatura controlado. La representación gráfica de la propiedad medida en función de la temperatura (o tiempo) se denomina *termograma*. Se pueden distinguir más de una docena de métodos térmicos que difieren en las propiedades medidas y en los programas de temperatura. Estos métodos encuentran una amplia aplicación tanto en el control de calidad como en investigación de productos farmacéuticos, arcillas y minerales, metales y aleaciones, polímeros y plásticos.

Durante el calentamiento o enfriamiento de los materiales cambia su estructura, estado o composición química. Estas transformaciones y reacciones están íntimamente relacionadas con el intercambio de calor entre la muestra y la atmósfera que la rodea. Los métodos térmicos proporcionan información sobre estos intercambios de calor y, por consiguiente, sobre un gran número de procesos físicos y fisicoquímicos que pueden tener lugar en la muestra: absorción, adsorción, desorción, quimisorción, hidratación, deshidratación, fusión, vaporización, sublimación, reacciones en estado sólido, transiciones entre estados polimórficos o pseudo-polimórficos, reacciones gas-sólido, descomposición, degradación, etcétera.

En el AT, el cambio de peso que sufre una muestra en función de la temperatura constituye la base de la termogravimetría (TG), mientras que la medida de los cambios de temperatura origina el análisis térmico diferencial (ATD), y si en lugar de temperatura se miden cambios de energía la técnica se

denomina calorimetría diferencial de barrido (DSC, se retiene esta sigla en inglés *-differential scanning calorimetry-* por ser la forma abreviada de nombrar a esta técnica, aún en idioma español). Así por ejemplo, la TG indica el momento y la magnitud de los cambios de peso de una muestra, mientras que el ATD y el DSC permiten determinar si una reacción o cambio físico es endotérmico o exotérmico, y, en el caso de DSC, también permite medir la variación de calor.

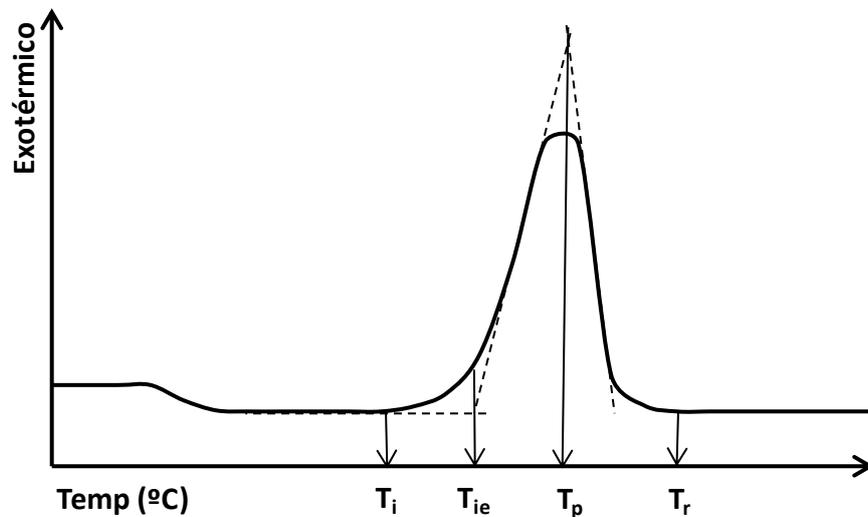
Las tres técnicas mencionadas son las más empleadas dentro del AT aunque no las únicas, ya que existen otra serie de propiedades que también pueden ser medidas aunque las técnicas a las que dan lugar sean de aplicación más limitada, como microscopía de platina caliente, análisis termomecánico, análisis de evolución de gases, termosonimetría, termoelectrometría, termometrías entálpicas, entre otras. Algunas de estas técnicas serán descritas brevemente al final de este capítulo.

## Termogramas

Tanto para el ATD como para DSC, los picos observados en los termogramas presentan varias temperaturas características que se emplean a la hora de describirlos:

- La temperatura de inicio ( $T_i$ ) y la temperatura extrapolada de inicio ( $T_{ie}$ ).
- La temperatura de pico ( $T_p$ )
- La temperatura de recuperación ( $T_r$ )

La Figura 1 muestra un esquema donde se pueden observar a qué parte de la curva corresponden cada una de dichas temperaturas (su determinación es igual tanto para picos endo como exotérmicos). La temperatura extrapolada de inicio corresponde a la intersección entre la línea de base previa al pico y la línea que surge de extrapolar el primer segmento del pico. En el caso de picos anchos o poco definidos, resulta conveniente determinar la temperatura de pico como la intersección entre las líneas extrapoladas de las curvas laterales de dicho pico.



**Figura 1.** Típica curva de análisis térmico en la que se distinguen la temperatura de inicio ( $T_i$ ), de inicio extrapolado ( $T_{ie}$ ), de pico ( $T_p$ ) y de recuperación ( $T_r$ )

Al inicio de una corrida, la temperatura de los pocillos correspondientes a la muestra y a la referencia pueden no ser idénticas, por lo que se suele observar una pequeño escalón, tanto endo como exotérmico, al principio de los termogramas, como se observa en la Figura 1.

## Termogravimetría (TG)

En un análisis termogravimétrico se registra, de manera continua, la masa de una muestra colocada en una atmósfera controlada, cuando:

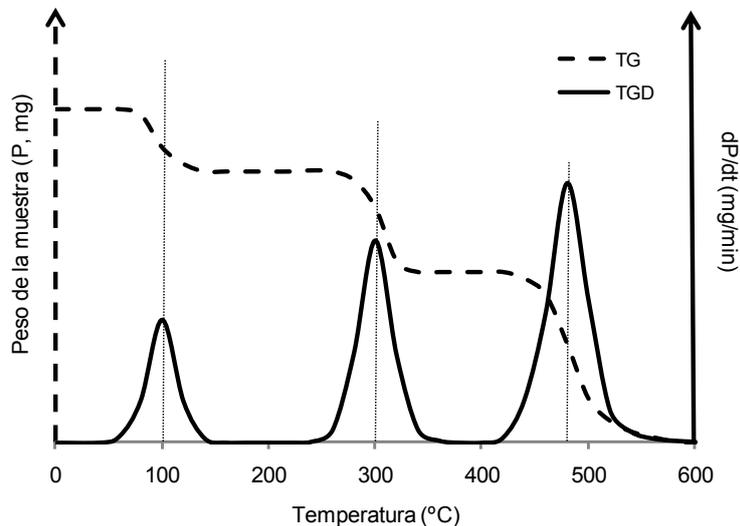
- Es sometida a un incremento continuo y lineal de temperatura (experimento dinámico)
- Es sometida a una temperatura dada, durante un cierto intervalo de tiempo (experimento isotérmico)

La representación de la masa o del porcentaje de masa en función del tiempo o de la temperatura genera el termograma o curva de descomposición térmica. En dicha curva se distinguen tramos horizontales o mesetas, en las que el peso permanece constante, y tramos donde una pendiente descendente indica la

velocidad de pérdida de peso.

Con frecuencia se usa una variante de esta técnica denominada *termogravimetría derivada* (TGD), que consiste en derivar los termogramas en función del tiempo o temperatura. Las curvas de TGD relacionan la velocidad de pérdida de peso con la temperatura. En estas curvas, los valores de ordenada cero ( $dP/dt = 0$ ) corresponden a las mesetas del termograma original, mientras que los máximos coinciden con los puntos de máxima pendiente de los tramos descendentes. La TGD no es una técnica en sí misma ni aporta información adicional a la TG, pero sí permite lograr una mayor resolución que las curvas de TG normal: las temperaturas/tiempos a los que se produce un cambio de masa se observan como un escalón en TG mientras que en TGD se ven como un máximo, lo que permite una determinación más exacta de su valor, como así también un pequeño hombro en la curva de TGD es una indicación de reacciones consecutivas que pueden pasar desapercibidas en la curva original.

En la Figura 2 se representan estos dos tipos de termogramas, TG convencional y diferencial.

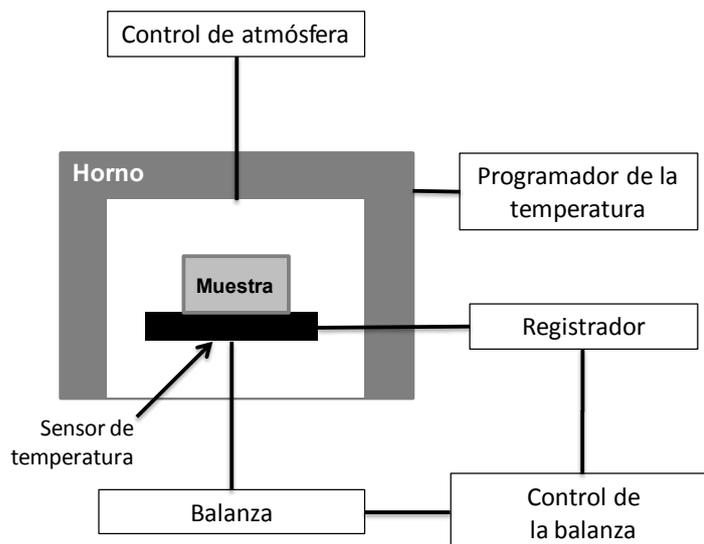


**Figura 2.** Termograma diferencial (curva inferior, eje derecho) y convencional (curva superior punteada, eje izquierdo)

## Descripción de equipo

Los instrumentos que permiten el registro continuo de las curvas termogravimétricas, es decir, la variación del peso de la muestra en función de la temperatura, se denominan *termobalanzas*. Suelen tener la posibilidad de variar la velocidad de calefacción y de registro, como así también de controlar la atmósfera en la que se encuentra la muestra (inerte, oxidante, reductora, vacío o alta presión).

La Figura 3 presenta un esquema de una termobalanza, donde se pueden observar sus tres partes principales: el horno, la balanza, y el sistema de registro para la adquisición y visualización de datos.



**Figura 3.** Esquema de una termobalanza. El registrador, conectado a la termocupla que censa la temperatura del horno y a la balanza, registra la temperatura y el peso de la muestra, simultáneamente.

La balanza debe poseer exactitud, precisión y sensibilidad adecuadas, además de buena estabilidad térmica y mecánica. Si bien el soporte de la muestra debe estar situado en el horno, el resto de la balanza debe estar aislado térmicamente del horno.

El horno es de material refractario, y contiene en su interior un crisol en el que

se coloca la muestra. El sistema calefactor eléctrico está controlado por un microprocesador que permite un incremento o disminución lineal de la temperatura de la muestra a velocidad regulable, desde aproximadamente cero hasta valores tan elevados como 200 °C/min. En el interior del horno la temperatura debe ser lo más uniforme posible.

La temperatura registrada en un termograma es idealmente la temperatura real de la muestra. Esta temperatura puede, en principio, obtenerse introduciendo una termocupla pequeña en la muestra. Sin embargo, este procedimiento puede generar la descomposición catalítica de la muestra, su contaminación y/o errores de pesada. Es por ello que la temperatura se mide generalmente en un punto ubicado lo más cerca posible del contenedor de la muestra.

Existen equipos capaces de proporcionar información cuantitativa sobre muestras cuyas masas pueden llegar a los 100 g, si bien lo más común es trabajar en un intervalo entre 5 y 20 mg. El intervalo de temperaturas de trabajo también varía entre modelos, pero para análisis farmacéutico no se suele trabajar por encima de los 350 - 400 °C.

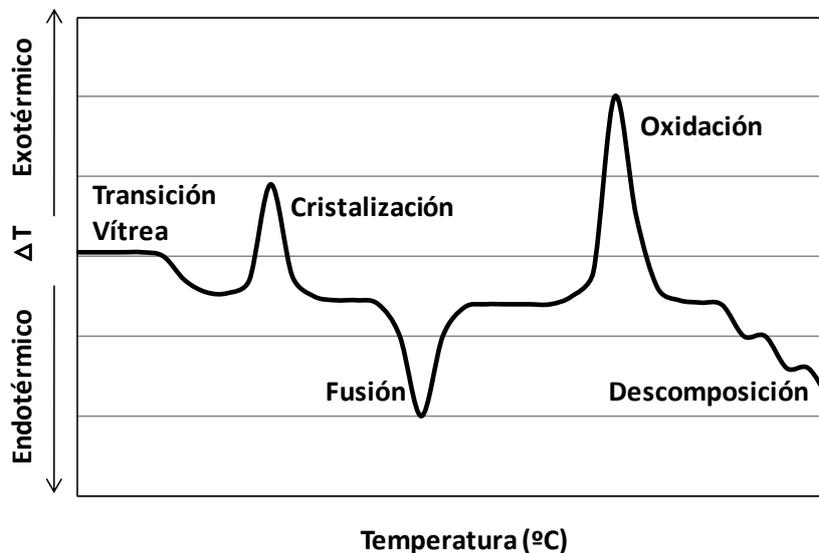
La preparación de una muestra implica colocar la cantidad inicial de muestra sobre una cápsula de platino y luego colocar dicha cápsula dentro del horno. La propia termobalanza se utiliza para pesar la masa inicial de muestra.

## Análisis térmico diferencial (ATD)

El análisis térmico diferencial o ATD se basa en la medida de la diferencia de temperatura ( $\Delta T$ ) entre la muestra y un material de referencia térmicamente inerte, mientras ambos son sometidos al mismo programa de temperatura. Mediante ATD se pueden detectar todos los procesos que involucren absorción o liberación de calor por parte de la muestra, lo que permite seguir sus cambios de fase o la existencia de determinadas reacciones químicas que tengan lugar durante el proceso. El ATD suele ser considerado inferior respecto a la técnica de DSC, debido a que sólo permite obtener información cualitativa de la muestra. Sin embargo, es una herramienta muy utilizada en análisis

farmacéutico por su capacidad para proveer información muy útil, como por ejemplo transiciones de fase.

El termograma de ATD consiste en la representación de  $\Delta T$  en función de la temperatura de calentamiento. En la Figura 4 se observa una curva de este tipo: en las regiones planas de dicha curva, de pendiente cero, la energía provista por el calentador del equipo es utilizada, tanto por la muestra como por la referencia, para aumentar la temperatura, por lo que la temperatura en ambos pocillos será la misma y  $\Delta T = 0$ . Cuando sucede una transformación endotérmica en la muestra (fusión por ejemplo), la energía aportada por el horno se empleará en dicha fusión y no en aumentar la temperatura, mientras que la referencia inerte sigue aumentando su temperatura junto con el horno, resultando entonces en un aumento del  $\Delta T$  (hacia valores negativos, en este caso) entre ambos pocillos, hasta alcanzar un valor mínimo donde  $\Delta T$  es máximo. Luego, cuando la masa de material absorbente de calor supera a la del material que se transforma, la muestra comienza a aumentar su temperatura y el sistema retorna a la línea de base cuando se iguala a la referencia. Si, por el contrario, sucede una transformación exotérmica, el pico observado será en el sentido contrario.



**Figura 4.** Termograma de ATD

El hecho de representar los procesos endotérmicos con picos hacia abajo y

exotérmicos hacia arriba es una convención, que si bien se respeta en la mayoría de los casos no evita que puedan encontrarse termogramas a la inversa.

En algunas ocasiones se observa que la línea base de gradiente de temperaturas sufre un desplazamiento transitorio o permanente después del pico, lo que indica un cambio en el calor específico de la muestra después de la reacción.

En principio, se trata de una técnica cualitativa que indica la temperatura a la cual tiene lugar el cambio energético en estudio y si el proceso es endotérmico o exotérmico. Las curvas DTA son características de cada sustancia, aunque están muy influidas por las condiciones experimentales a las que se obtienen. El área del pico en una curva DTA depende de la masa de muestra utilizada, de la entalpía de la reacción, y de una serie de factores adicionales como la geometría y la conductividad térmica de la muestra. Además, existe una constante de calibrado que depende de la temperatura, lo que significa que no es posible convertir directamente áreas de picos en unidades de masa o de energía a menos que se conozca el valor de esta constante para una determinada temperatura, de lo que se deduce la importancia de un buen calibrado en DTA.

Por lo tanto, con un adecuado calibrado es posible convertirla en semicuantitativa y obtener información del calor involucrado en el proceso.

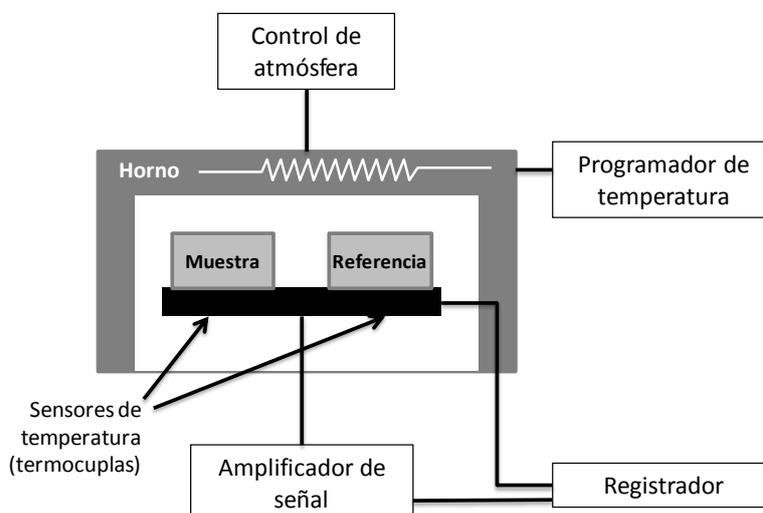
### **Descripción del equipo**

Un aparato típico de ATD se puede ver esquemáticamente en la Figura 5, e incluye un horno o sistema de calentamiento, con pocillos para la muestra y la referencia, un controlador diferencial de temperatura con su sistema de amplificación y registro asociado y los controladores de temperatura y atmósfera del horno. Al funcionar, el equipo mide la diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia ( $\Delta T$ ) en función de la temperatura del horno o temperatura programa ( $T_P$ ).

El soporte de la muestra consiste habitualmente en un bloque de material inerte de alta conductividad térmica (acero inoxidable, aluminio, cobre, níquel, etcétera) en el que se ubican los pocillos de muestra y referencia. Esta última debe ser una sustancia tal que no sufra ningún cambio en el intervalo de temperatura de trabajo: alúmina, carburo de silicio, cuentas de vidrio, etc.

El conjunto se ubica dentro del horno, que se calienta de forma programada a medida que se registra su temperatura ( $T_P$ ). Dicho horno también permite regular el tipo y presión del gas en contacto con la muestra. En contacto con los pocillos se ubican termocuplas que censan en todo momento la temperatura de muestra y referencia, y su diferencia ( $\Delta T = T_R - T_M$ ).

Diferentes modelos comerciales pueden variar en cuanto al rango de temperatura de operación: son adecuados para el análisis farmacéutico equipos de alta sensibilidad y con un rango aproximado de  $-150$  a  $500$  °C. Otros equipos, por ejemplo aquellos que pueden alcanzar hasta  $1600$  °C, resultan más adecuados para el análisis de materiales inorgánicos.



**Figura 5.** Esquema de un equipo de ATD.

### Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido (DSC, *differential scanning calorimetry*) es un método directo y cuantitativo para la determinación del calor de

transformación y los cambios de entalpía. En esta técnica se realiza la medida de la diferencia de *cantidad de calor* entre una sustancia y una referencia en función de la temperatura de la muestra cuando ambas están sometidas a un programa de temperatura controlado. Permite el estudio de todos aquellos procesos en los que se produce una variación entálpica, por lo que es útil para determinar calores específicos, puntos de ebullición y cristalización, pureza de compuestos cristalinos, entalpías de reacción y determinación de otras transiciones de primer y segundo orden.

Al igual que en ATD, la muestra y la referencia se alojan en dos pocillos idénticos que se calientan según un programa predeterminado, pero la diferencia fundamental con ATD es que en este caso el calentamiento de los pocillos se realiza mediante *resistencias independientes*. Esto hace posible emplear el principio de “balance nulo” de temperatura. Cuando en la muestra se produce una transición térmica (un cambio físico o químico que da lugar a una liberación o absorción de calor), se adiciona energía térmica bien sea a la muestra o a la referencia, con objeto de mantener ambas a la misma temperatura. Debido a que la energía térmica es exactamente equivalente en magnitud a la energía absorbida o liberada en la transición, el balance de energía proporciona una medición calorimétrica directa de la energía de la transición.

La técnica por DSC es similar al ATD y suministra una información semejante. La principal diferencia entre ambas radica en que en DSC en lugar de medir una diferencia de *temperaturas* entre la muestra y una referencia térmicamente inerte, se mide la *energía* que es necesaria suministrar a la muestra para mantenerla a idéntica temperatura que la referencia.

### **Descripción del equipo**

Existen dos modelos comerciales de equipos de DSC:

- 1) DSC por flujo de calor. Esta técnica es una modificación del método de

ATD, en la cual se mide la diferencia de cantidad de calor entre la muestra y la referencia, cuando la temperatura de la muestra aumenta o disminuye linealmente.

2) DSC por compensación de potencia. La muestra y el material de referencia son calentados por calefactores separados, si bien sus temperaturas se mantienen iguales mientras las temperaturas se aumentan o disminuyen linealmente.

Con los dos métodos se obtienen resultados reproducibles y consistentes, y ambos proporcionan la misma información, aunque actualmente es más utilizado el de potencia compensada.

En la Figura 6 se muestra un esquema de un aparato de DSC de potencia compensada. Los pocillos que contienen la muestra y la referencia están equipados con un sensor (termocupla) para la medida de su temperatura, y una resistencia de calentamiento independiente para cada una de ellos. Estas resistencias mantienen ambos recipientes a una temperatura programada  $T_P$ . Las temperaturas instantáneas de cada pocillo ( $T_M$  y  $T_R$ ) se miden y comparan continuamente con el valor programado  $T_P$ . El sistema trabaja de modo que la energía suministrada en cada momento por cada resistencia de calentamiento, es función de la diferencia entre las temperaturas de cada pocillo y la temperatura programada, es decir:

$$E_M = W_M \cdot (T_M - T_P) \quad (1)$$

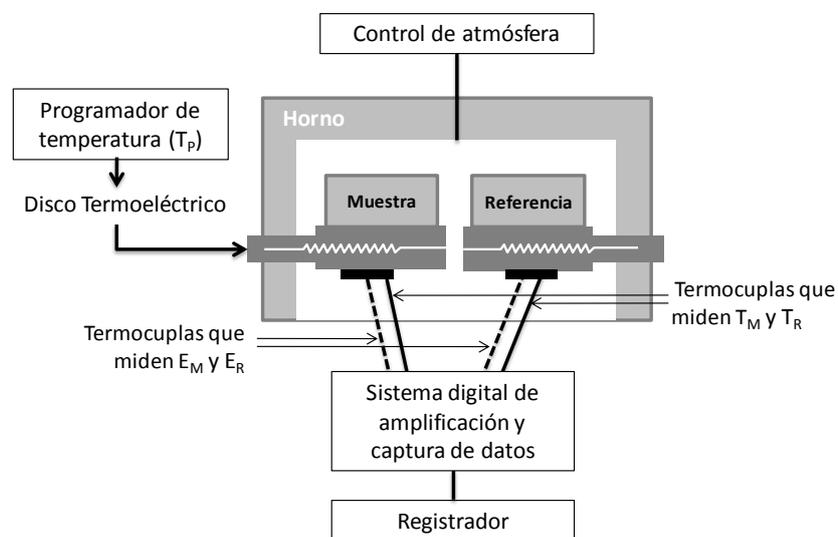
$$E_R = W_R \cdot (T_R - T_P) \quad (2)$$

Donde  $E_M$  y  $E_R$  son las energías eléctricas suministradas por las resistencias, y  $W_M$  y  $W_R$  son constantes del sistema, que dependen de las características de cada material, como su masa y capacidad calorífica. La diferencia de energía ( $\Delta E = E_M - E_R$ ) requerida para mantener los dos pocillos a la temperatura programada, es la cantidad que se representa en función de la temperatura ( $T_P$ ,  $T_M$  o  $T_R$ ), en el caso de experiencias dinámicas, o en función del tiempo a temperatura constante, en el caso de experiencias isotérmicas.

La mayoría de los equipos permiten operar en atmósfera inerte o reactiva (tanto oxidante como reductora), y algunos permiten incluso trabajar a altas

presiones. Los pocillos para muestra y referencia son generalmente de aluminio, descartables, con una capacidad que varía desde 0,1 – 100 mg, dependiendo de la densidad de la muestra. Normalmente estas cápsulas se sellan con una tapa de aluminio para impedir que por problemas de dilatación o descomposición de la muestra, ésta se proyecte fuera de la cápsula contaminando el equipo.

En el pocillo de referencia se puede colocar una sustancia inerte, igual que en ATD, o simplemente se puede dejar la cápsula vacía.



**Figura 6.** Esquema de un aparato de DSC de potencia compensada.

Los termogramas obtenidos son similares a los de ATD, pero en este caso el área bajo la curva de cada pico es proporcional a la energía requerida por la muestra para compensar el proceso endotérmico, o por la sustancia de referencia para igualar la energía emitida por la muestra cuando se trata de un proceso exotérmico. Aunque también es necesario realizar una calibración, en este caso es para determinar un factor de conversión eléctrico, que no depende de las características de la muestra.

En un equipo DSC bien diseñado, el valor de esta constante es independiente de la temperatura, lo cual explica el atractivo de esta técnica para determinaciones calorimétricas cuantitativas. Es posible determinar

directamente los cambios de entalpía de una reacción a partir de la masa de la muestra, la constante anterior y el área del pico correspondiente.

## Calibración

El calor total correspondiente a la transformación producida en una muestra ( $\Delta H_M$ ) se determina a partir del termograma obtenido en el DSC. El coeficiente de calibración,  $K_H$ , es la constante de proporcionalidad que relaciona directamente el área  $A$ , que hay entre el pico de una curva y la línea base con el cambio de entalpía, es decir:

$$\Delta H_M = K_H \cdot A \quad (3)$$

Para determinar  $K_H$  es necesario utilizar un material con calores de fusión perfectamente conocidos como muestra patrón. Con frecuencia se suelen utilizar metales de alta pureza como patrones de calibración. Los metales más utilizados para este fin son el Indio ( $T_{\text{fusión}} = 429,8 \text{ }^\circ\text{K}$ ,  $\Delta H_{\text{fusión}} = 28,4 \text{ J/g}$ ) y el Zinc ( $T_{\text{fusión}} = 692,7 \text{ }^\circ\text{K}$ ,  $\Delta H_{\text{fusión}} = 6,2 \text{ J/g}$ ). Determinando el área del pico de la muestra patrón se puede calcular  $K_H$ . El valor de  $K_H$  puede utilizarse entonces para determinar valores de entalpía de cualquier otra sustancia ya que no depende de la velocidad de calentamiento ni de la temperatura. Una vez calculado su valor, debe ser comprobado de forma regular.

Cuando se hace un barrido a una velocidad determinada  $dT/dt$ , la temperatura de la muestra aumenta (o desciende) linealmente, y el flujo de calor es:

$$\left( \frac{dH}{dt} \right) = \left( \frac{dH}{dT} \right) \cdot \left( \frac{dT}{dt} \right) \quad (4)$$

Es decir, el flujo de calor es proporcional a la velocidad de calentamiento ( $dT/dt$ ) y a la capacidad calorífica ( $C_p = dH/dt$ ). Por tanto las curvas de DSC pueden representarse en función de la capacidad calorífica.

## Principales aplicaciones de los métodos de AT

La Tabla 1 resume algunos de los usos generales de las técnicas de AT.

Aplicación	TG	ATD	DSC
Punto de fusión	-	+	+
Análisis de solvatos			
Solvente ligado	+	+	+
Solvente adsorbido	+	+	+
Transición Vítrea	-	+	+
Calores de transición	-	+?	+
Determinación de pureza	-	+?	+
Análisis de incompatibilidades	+	+	+
Cinética de descomposición	+	+	+
Transiciones polimórficas	-	+	+

**Tabla 1.** Resumen de las principales aplicaciones con relevancia en el análisis farmacéutico de los métodos de AT. (+): Aplicable, (-): No Aplicable, (+?): Potencialmente Aplicable.

- A.** Análisis cualitativo e identificación, ya que los termogramas son muy característicos de un material.
- B.** Análisis cuantitativo. Mediante TG, los escalones correspondientes a las pérdidas de peso pueden ser utilizados para determinar la cantidad de cada componente en el material. Por otro lado, DSC puede emplearse como técnica cuantitativa, por ejemplo en la determinación de la pureza de un material.

**Determinación de pureza:** La determinación de la pureza de sustancias orgánicas por DSC se basa en el hecho de que la presencia de impurezas, aún en cantidades muy pequeñas, disminuye el punto de fusión a la vez que provoca el ensanchamiento del rango de fusión. Un ejemplo de esto se muestra

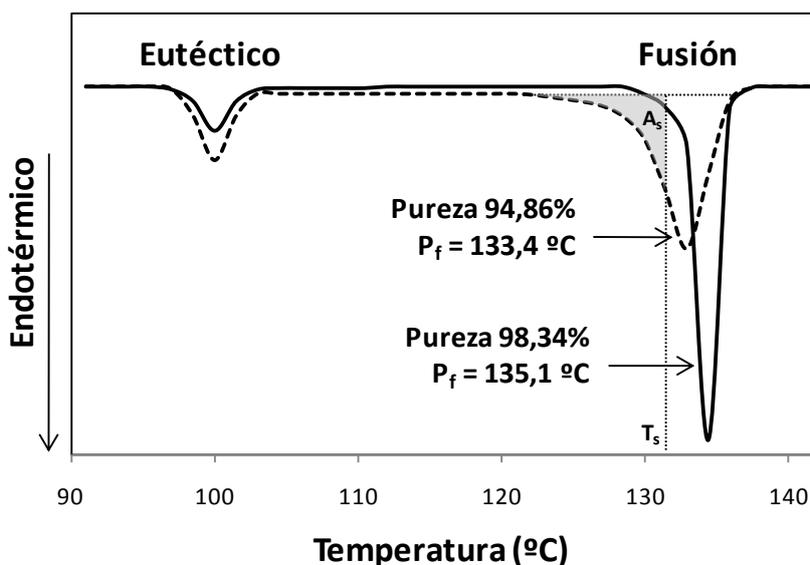
en la Figura 7, donde se el efecto del nivel de pureza sobre el termograma de DSC del principio activo Fenacetina.

Una vez conocida la constante  $K_H$  del equipo a utilizar, se puede calcular la pureza de un compuesto por aplicación de la ecuación de Van't Hoff:

$$\frac{1}{F_s} = \frac{\Delta H_m}{R} \cdot \frac{(T_0 - T_s)}{T_0^2} \cdot \frac{1}{X_2} \quad (5)$$

Donde  $T_s$  es la temperatura instantánea de la muestra en el rango de fusión y  $T_0$  es la temperatura de fusión de la sustancia pura,  $\Delta H_m$  es la entalpía molar de fusión del material puro (J/g),  $X_2$  es la fracción molar de impureza en la muestra,  $R$  es la constante de los gases (8,314 J/mol.°C), y  $F_s$  es la fracción de fusión de la muestra a temperatura  $T_s$ . La fracción  $F_s$  se mide como  $A_s/A$ , donde  $A_s$  es el área bajo la endoterma de fusión hasta la temperatura  $T_s$  y  $A$  es el área total de la endoterma de fusión (ver Figura 7).

Tomando varios pares de valores ( $T_s$ ,  $F_s$ ) y graficando luego  $T_s$  vs.  $1/F_s$  (gráfico de Van't Hoff) se obtiene una recta cuya pendiente corresponde a  $[X_2 \cdot R \cdot (T_0)^2] / \Delta H_m$ . Por lo tanto, conociendo el valor de entalpía molar y la temperatura de fusión para la sustancia pura, es posible conocer la fracción de impureza en la sustancia que estamos analizando.



**Figura 7.** Termograma de DSC de la Fenacetina en dos grados de pureza.  $T_s$  es una temperatura instantánea de la muestra en el rango de fusión y  $A_s$  es el área bajo la endoterma de fusión hasta dicha temperatura  $T_s$

### C. Determinación de constantes térmicas:

**Punto de fusión:** una transición de fusión sólo es instantánea o verdaderamente isotérmica en el caso de la situación ideal de materiales 100% puros. De lo contrario, se obtiene un rango de temperaturas donde ocurre la fusión, o “rango de fusión”, del que se suele informar la temperatura inicial, es decir, aquella donde se comienza a detectar una fase líquida.

**Punto de ebullición:** muy pocos equipos comerciales son capaces de determinar esta temperatura. Además, como los calores de vaporización son mucho mayores a los de fusión, se requiere trabajar con tamaños de muestra menores, lo que a su vez genera pérdida de sensibilidad. En cuanto al valor informado, se toma la temperatura de inicio extrapolada como punto de ebullición de la muestra.

**Temperatura de descomposición:** toda descomposición, endo o exotérmica, se reflejará en un pico o señal tanto en DSC como en ATD. Por otro lado, si además la descomposición implica pérdida de masa ( $\text{CO}_2$ , por ejemplo), también podrá ser detectada mediante TG, y en dicho caso también podrá conocerse la estequiometría de la reacción.

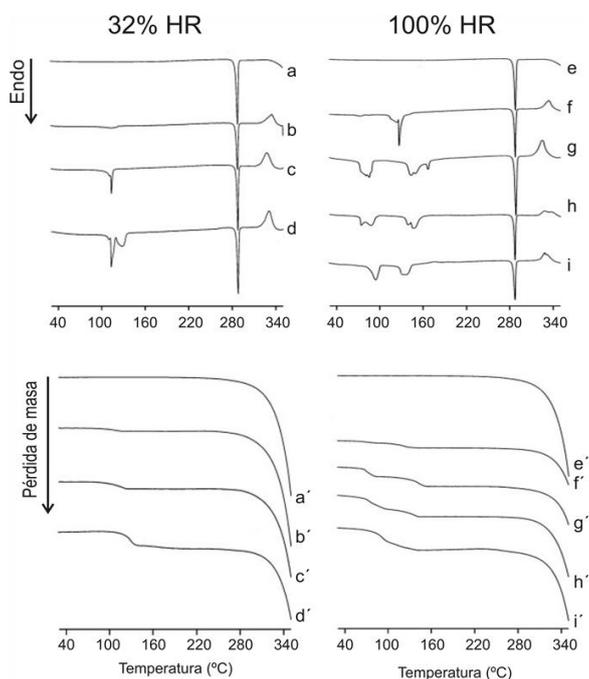
**Calores específicos y calores de transición:** la determinación de este tipo de parámetros constituye uno de los usos principales de la técnica DSC.

### D. Caracterización de materiales:

**Temperatura de transición vítrea:** muchos sólidos, cuando se calientan por encima de su punto de fusión y luego se enfrían rápidamente por debajo del mismo no cristalizan inmediatamente sino que forman un líquido sobre-enfriado. Dependiendo de la velocidad de enfriamiento, la recristalización puede ser retardada no sólo unos pocos grados centígrados sino incluso puede modificarse la capacidad calorífica del líquido sobre-enfriado inhibiendo así la posterior recristalización. Este fenómeno se conoce como “transición vítrea”, y es el motivo por el cual siempre se deben emplear curvas de calentamiento (y no de enfriamiento) para determinar el punto de fusión. Los cristales vítreos son especialmente interesantes en el desarrollo farmacéutico debido a que por tratarse de un estado sólido energéticamente desfavorable presentan mayores velocidades de disolución.

**Análisis de solvatos:** los métodos de AT son muy útiles para el estudio de materiales que poseen solvente incorporado en el estado sólido, siendo los hidratos los más comunes. Al calentar, el solvente es liberado en una o varias etapas, las que se registran como endotermas en ATD y DSC, o como porciones descendentes en TG. A partir de ATD y DSC, se pueden calcular los calores de desolvatación, mientras que por TG se puede conocer la estequiometría del solvato.

En un trabajo realizado en 2012, Sorrenti *et al.* realizan la caracterización fisicoquímica de las formas sólidas de Clorhidrato de Tacrina monohidrato (TCR.H<sub>2</sub>O), un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, activo a nivel del sistema nervioso central, que se utiliza para el tratamiento de los síntomas leves o moderados del Alzheimer. En una parte de dicho trabajo, los autores estudian el efecto de la conservación de cristales de TCR.H<sub>2</sub>O bajo distintas condiciones de humedad relativa (HR). La Figura 8 a continuación muestra los termogramas obtenidos por TG y DSC.



**Figura 8.** Termogramas por DSC (gráficos superiores) y TG (inferiores) correspondientes a TCR anhidra expuesta a 32% de Humedad Relativa (HR, izquierda) y a 100% de HR (derecha). En el caso de 32% HR, los tiempos fueron  $t = 0$  (a, a'),  $t = 10$  días (b, b'),  $t = 20$  días (c, c'), y  $t = 60$  días (d, d'). En el caso de 100% de HR, los tiempos fueron  $t = 0$  (e, e'),  $t = 1$  h (f, f'),  $t = 24$  hs (g, g'),  $t = 20$  días (h, h') y  $t = 40$  días (i, i'). Adaptada de Sorrenti *et al.*, *Solid-state characterization of tacrine hydrochloride*. *J Pharm Biomed Anal* 63, 53. Copyright 2011. Con permiso de Elsevier.

La exposición de la forma anhidra de TCR (Figura 8, izquierda) a una HR 32% a temperatura ambiente, resultó en la hidratación gradual de la fase sólida anhidra hasta la completa transformación en la forma de monohidrato. Dicho monohidrato se caracteriza por un primer pico endotérmico de pérdida de solvente en el intervalo 150-160 °C, seguido de la fusión de la forma anhidra hasta descomposición a 290 °C.

Por otro lado, cuando la misma forma anhidra fue sometida a una HR 100%, se produjo la absorción de una mayor cantidad de agua, como se puede ver por los dos picos endotérmicos en las curvas de DSC (Figura 8 superior, derecha) correspondientes a dos pasos secuenciales de desolvatación en TG, típicos de la forma TCR.2H<sub>2</sub>O (una primera eliminación cerca de 90 °C y otra alrededor de 150 °C, antes de la fusión con descomposición a 300 °C). Más aún, la pérdida total de masa por TG luego de 40 días a 100% HR se corresponde con la estequiometría de la forma dihidrata, TCR.2H<sub>2</sub>O

**Estudio de polímeros:** el análisis de la química de polímeros constituye una de las principales aplicaciones de los métodos de AT. Mediante ATD y DSC se obtiene información de la fusión, recristalización y transiciones vítreas. Por análisis de evolución de gases se puede conocer, por ejemplo, la estabilidad térmica de los polímeros, mientras que por análisis termomecánico se pueden estudiar fenómenos indetectables por otros métodos, como las transiciones líquido-líquido. La TG, por su parte, proporciona información sobre los mecanismos de descomposición de las preparaciones poliméricas. Además, los modelos de descomposición son característicos de cada tipo de polímero y, en algunos casos, pueden ser utilizados con finalidades de identificación. Todas estas y otras aplicaciones del AT al estudio de polímeros no serán tratadas en este capítulo, pero se puede encontrar extensa literatura sobre el tema.

**E.** Cambios estructurales, que tienen lugar en las transiciones sólido-sólido, y que pueden ser endotérmicos o exotérmicos. Los picos correspondientes en las curvas de ATD o DSC son generalmente reproducibles, considerándose como la huella dactilar del elemento en estudio.

**Transiciones polimórficas:** El AT y los métodos calorimétricos ofrecen grandes ventajas para el estudio del polimorfismo y pseudo-polimorfismo, que es una parte importante de los estudios de preformulación. La distinción entre el polimorfismo y pseudo-polimorfismo es fácil y el número de formas en las mezclas puede deducirse por análisis combinado de DSC y TG.

En algunos casos se puede observar un pico endo o exotérmico en DSC correspondiente a la transición sólido-sólido entre dos formas polimórficas, sin pérdida de masa en TG. En otros casos, se pueden observar dos puntos de fusión, el primero correspondiente al polimorfo de menor punto de fusión y el segundo al de mayor punto de fusión, que se forma por recristalización del líquido en la forma más estable (entre ambos picos aparece otro exotérmico indicando el evento de recristalización). Por otro lado, en el caso de pseudo-polimorfismo (hidratos o solvatos), éstos también pueden detectarse fácilmente por AT, principalmente por TG combinada con DSC, ya que la desolvatación o deshidratación constituyen evento endotérmicos.

#### F. Análisis de incompatibilidades

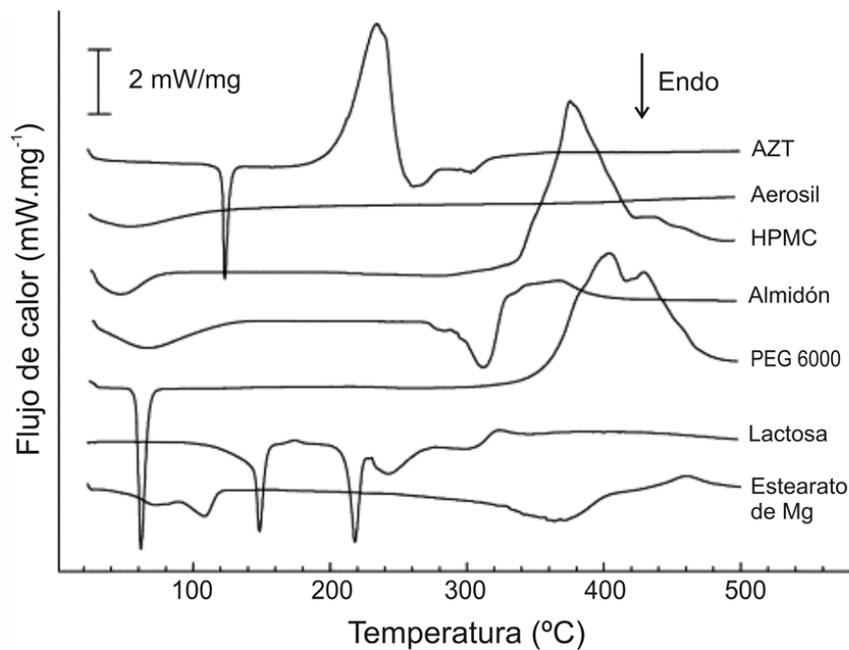
**Incompatibilidades entre principios activos y excipientes:** constituye uno de los principales usos del AT en análisis farmacéutico, mediante el estudio de interacciones en estado sólido realizando los termogramas de los componentes solos y de mezclas binarias activo-excipiente.

Las proporciones de cada componente (principio activo:excipiente) en las mezclas pueden variar, pero existen valores recomendados según la categoría funcional de cada excipiente: 1:5 para diluyentes, 3:1 para aglutinantes o disgregantes, 5:1 para lubricantes, 10:1 para colorantes, etc.

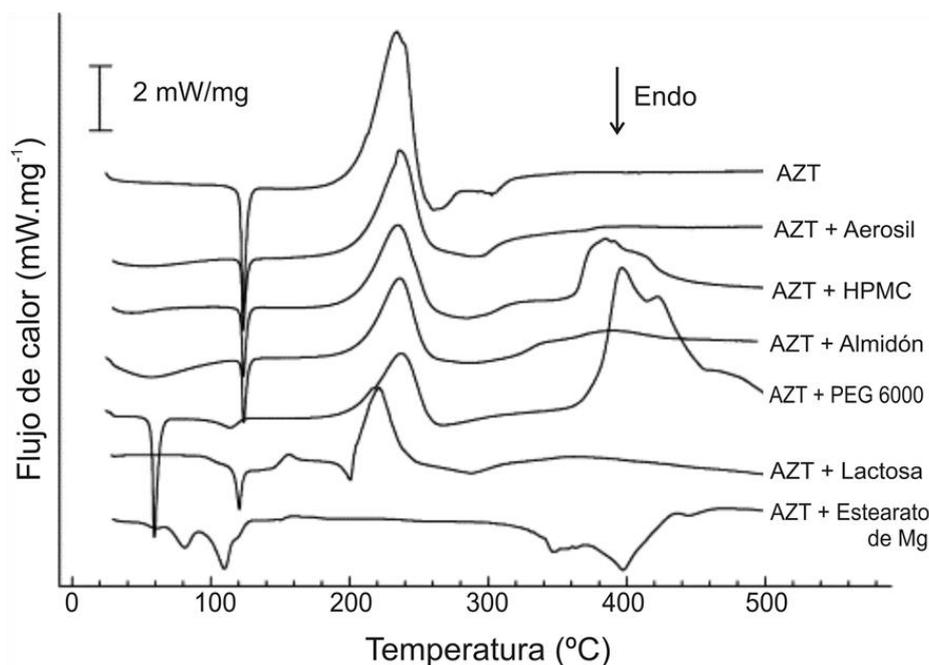
Una vez realizados los termogramas de los componentes solos y de las mezclas binarias (se pueden hacer tanto en condiciones normales de trabajo como en condiciones de estrés térmico), se analizan comparativamente los resultados para detectar posibles interacciones. Cabe aclarar que, en caso de observar una interacción, ésta no necesariamente implicará incompatibilidad, sino que debe estudiarse luego por otros métodos (cromatográficos, por

ejemplo) el fundamento de dicha interacción (qué está pasando) para finalmente decidir si se trata de una incompatibilidad o no.

En un trabajo muy interesante realizado en el año 2003 por Araújo *et al.*, se presenta el estudio de posibles interacciones entre el principio activo antirretroviral Zidovudina (AZT) y varios excipientes mediante el uso de TG y DSC. Las Figuras 9 y 10 muestran los termogramas por DSC.



**Figura 9.** Termogramas de DSC del principio activo AZT y los excipientes en estudio, obtenidos bajo atmósfera dinámica de nitrógeno (50 ml/min) a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Adaptada de Araújo *et al.*, *Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms.* *Int J Pharm* 260, 303. Copyright 2003. Con permiso de Elsevier.



**Figura 10.** Termogramas de DSC de mezclas binarias 1:1 de AZT más excipientes, obtenidos bajo atmósfera dinámica de nitrógeno (50 ml/min) a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Adaptada de Araújo et al., *Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. Int J Pharm* 260, 303. Copyright 2003. Con permiso de Elsevier.

En el caso de AZT, se observan dos picos principales: un primer pico endotérmico, correspondiente a la fusión (120–124 °C,  $T_i = 122,6$  °C;  $\Delta H = 123,6$  J/g) y dos picos posteriores, correspondientes a la descomposición térmica. El primero de ellos representa un evento exotérmico entre 180–250 °C con un elevado valor de entalpía (905 J/g), mientras que el segundo es un evento endotérmico en el rango 250–355 °C ( $\Delta H = 165$  J/g).

Observando los gráficos anteriores, como así también los termogramas por TG presentes en el trabajo original, los autores concluyen que sólo existe una interacción significativa entre AZT y PEG600, ya que en la mezcla binaria de ambos desaparece el pico correspondiente a la fusión del AZT y sólo se observa el pico de fusión del PEG600 a 62 °C.

Esto es un claro ejemplo de una interacción que no necesariamente implica incompatibilidad, ya que si bien la desaparición del pico de fusión del fármaco es indicativa de una interacción fuerte, la misma puede atribuirse a la disolución

del fármaco en el polímero fundido 62 °C, lo que difícilmente se observaría en las condiciones normales de uso del medicamento.

## Otros métodos térmicos

La **microscopía de platina caliente**, también conocida como microscopía termoelectrónica, se utiliza para estudiar mediante observación la naturaleza de eventos exo o endotérmicos, ya que consiste en colocar el portaobjetos con la muestra sobre una platina capaz de variar su temperatura en forma lineal y programada. Una vez iniciado el programa de temperatura, se puede observar directamente la muestra o grabar las imágenes con un software adecuado. Así, es posible correlacionar los cambios que se detectan por TG, ATD y/o DSC con las modificaciones de la muestra.

Por ejemplo, se puede observar la descomposición de una muestra con producción de gas o la pérdida de agua de cristalización a partir de un hidrato simplemente colocando cristales de la muestra en un aceite inerte (silicona, por ejemplo) y observando su evolución a lo largo de un programa de temperatura.

El **análisis termomecánico** permite medir los cambios de dimensión que sufre una muestra (tales como expansión o contracción) cuando es sometida a un programa de temperatura, o en función del tiempo cuando se mantiene la temperatura constante (experimento isotérmico).

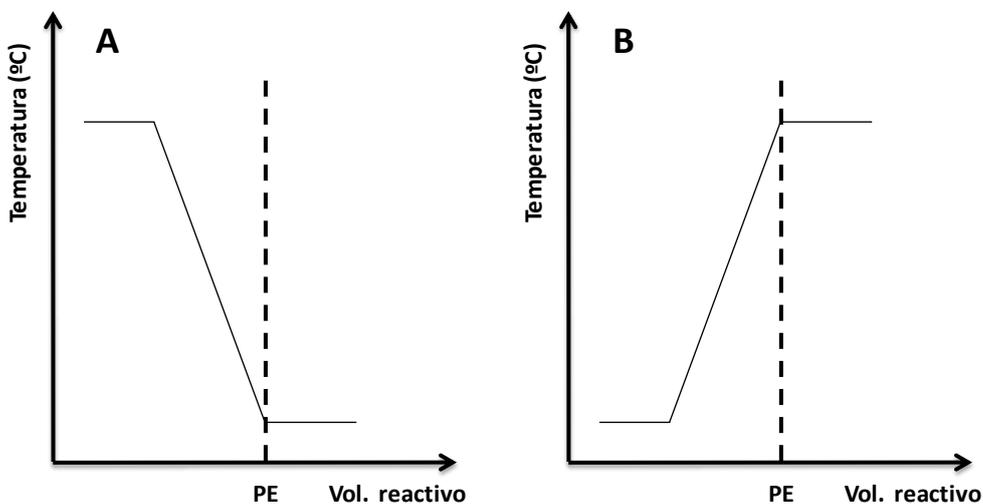
El **análisis de evolución de gases** es una técnica que se utiliza para identificar la naturaleza de los gases o vapores producidos durante una descomposición térmica. Es una técnica altamente específica y muy costosa, ya que requiere acoplar los equipos de DSC, ATD o TG a un espectrómetro de masas o infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR).

La **termosonometría** consiste en medir el sonido producido durante el cambio en materiales cristalinos sometidos a un programa de enfriamiento o

calentamiento. Dicho sonido puede ser producido por la propagación de rajaduras en el cristal que se pueden originar por estrés térmico o por la producción de gases o vapores (por ejemplo, pérdida de solvente de cristalización). La cristalización a partir de un material fundido también puede producir señales sonoras.

No se trata de una técnica cuantitativa, pero permite el estudio de fenómenos que a veces son indetectables por DSC o ATD, y así caracterizar con mayor detalle la naturaleza del material en estudio.

Las **termometrías entálpicas** se basan en registrar las variaciones de temperatura de una solución de la muestra problema cuando la misma se valora, en condiciones adiabáticas y en presencia de una termocupla, con un reactivo adecuado. La Figura 11 (a y b) muestra las curvas típicas que se obtienen según la reacción entre la muestra y el valorante sea endotérmica o exotérmica, respectivamente.



**Figura 11.** Curvas termométricas entálpicas. a) Endotérmica. b) Exotérmica. PE: Punto de equivalencia.

Antes de la adición de reactivo el gráfico es horizontal, y al comenzar la reacción por adición del reactivo se produce un salto (endo o exotérmico) hasta

que se completa dicha reacción. El gasto de reactivo hasta el punto de equivalencia permite conocer la concentración de la muestra problema.

Las termometrías entálpicas se han utilizado en la valoración de calcio en presencia de magnesio, de resinas de intercambio iónico, de EDTA y de otras sustancias formadores de complejos.

Otras técnicas tales como **termooptimetría** (estudio de la variación de alguna propiedad óptica de la muestra durante el tratamiento térmico), **termoelectrometría** (estudio de la conductividad eléctrica en función de la temperatura), **termofotometría**, **termomagnetometría** y **análisis térmico de emanaciones** son procedimientos sumamente específicos y raramente usados para el análisis farmacéutico, por lo que no serán descriptos aquí.

## Preguntas Orientadoras

1. ¿En qué se basan todos los métodos de análisis térmico (AT)?
2. Describa el fundamento y principales características de una termobalanza.
3. ¿Cuáles son las principales aplicaciones de la TG en el análisis farmacéutico?
4. Fundamento y equipamiento de la técnica ATD.
5. Fundamento y equipamiento de la técnica por DSC.
6. ¿Cuál es la principal diferencia entre ATD y DSC?
7. Explica el fundamento del empleo de DSC como técnica cuantitativa, y la manera de hacerlo (calibrado del equipo).
8. Enumera las principales constantes térmicas que pueden obtenerse mediante AT, y cuál es la técnica de elección para cada una de ellas.
9. Si Ud. posee una sustancia que puede encontrarse tanto en forma anhidra como mono o dihidrato, ¿qué técnica escogería para establecer de qué forma se trata? Indique brevemente cómo se vería el termograma en cada caso.

10. Uno de los principales usos del AT en la etapa de preformulación consiste en el análisis de incompatibilidades. Describe una manera de llevar a cabo dicho análisis, y cómo se interpretan los resultados.

## Test de Autoevaluación

1. ¿Cuál de los siguientes fenómenos no podría ser estudiado por TG?
  - (a) Pérdida de solvente
  - (b) Descomposición con liberación de CO<sub>2</sub>
  - (c) Transición polimórfica sólido-sólido
  - (d) Hidratación del sólido
2. ¿Cuál es la principal diferencia instrumental entre ATD y DSC?
  - (a) El material que forma el horno
  - (b) El sistema programador de temperatura
  - (c) La manera de calentar los pocillos de muestra y referencia
  - (d) El material utilizado como referencia
3. Si un principio activo se deshidrata a T<sub>1</sub>, funde a T<sub>2</sub> y se descompone completamente a T<sub>3</sub> (con producción de CO<sub>2</sub>), cómo cree Ud. que se verá su termograma por ATD:
  - (a) Un pico endotérmico a T<sub>1</sub>, uno exotérmico a T<sub>2</sub> y ninguna señal a T<sub>3</sub>
  - (b) Un pico endotérmico a T<sub>1</sub>, otro endotérmico a T<sub>2</sub> y exotérmico a T<sub>3</sub>
  - (c) Un pico endotérmico a T<sub>1</sub>, otro endotérmico a T<sub>2</sub>, otro exotérmico a T<sub>3</sub> seguido por una caída de la línea de base
  - (d) Un pico endotérmico a T<sub>1</sub>, otro endotérmico a T<sub>2</sub> y una caída de la línea de base a partir T<sub>3</sub>

4. Para el mismo principio activo de la pregunta anterior, cómo cree Ud. que se verá su termograma por TG:
- (a) Tres escalones sucesivos descendentes a  $T_1$ ,  $T_2$  y  $T_3$
  - (b) Solamente un escalón descendente a  $T_1$
  - (c) Un escalón descendente a  $T_1$ , nada a  $T_2$  y otro escalón descendente a  $T_3$
  - (d) Ninguna de las anteriores
5. Al realizar un análisis de incompatibilidad entre un principio activo y varios excipientes, Ud. encuentra que para la mayoría de las mezclas binarias no se producen cambios en los termogramas, excepto con un excipiente, con el que observa que no aparecen los picos característicos del principio activo. ¿Qué medidas tomaría a continuación?
- (a) Descartaría ese excipiente
  - (b) Repetiría el análisis de incompatibilidad, tal vez en otra condición de humedad relativa o de temperatura
  - (c) Repetiría el análisis de incompatibilidad, pero cambiando la proporción principio activo:excipiente.
  - (d) Trataría de dilucidar el mecanismo de la interacción mediante otras técnicas analíticas

## Bibliografía

1. Wendlandt WW. (1986) *Thermal analysis*. John Wiley & Sons, 3rd ed: London, 814 pp.
2. Ford JL, Timmins P. (1989) *Pharmaceutical thermal analysis: techniques and applications*. Ellis Horwood, Chichester, 313 pp.
3. Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Volume 15 (1997) *Thermal analysis of drugs and drug products to unit processes in pharmacy: fundamentals*. Marcel Dekker, New York, 446 pp.

4. Araújo AAS, Storpirtis S, Mercuri LP, Carvalho FMS, Filho MdS, Matos JR. (2003) *Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms.* International Journal of Pharmaceutics 260: 303-314.
5. Sorrenti M, Catenacci L, Bruni G, Luppi B, Bigucci F, Bettinetti G. (2012) *Solid-state characterization of tacrine hydrochloride.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 63: 53-61.
6. Suitchmezian V, Jeß I, Näther C. (2006) *Crystal structures and properties of two new pseudopolymorphic modifications of the glucocorticoid triamcinolone diacetate.* Solid State Sciences 8: 1373-1379.
7. Giron D. (1986) *Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 4: 755-770.
8. Giron D. (1995) *Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates.* Thermochemica Acta 248: 1-59.