

ANALYSE THERMIQUE DE LA CELLULOSE ET DE QUELQUES DERIVES ETHERIFIES ET ESTERIFIES

J. Kaloustian, A. M. Pauli et J. Pastor

Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, 27, Bd. J. Moulin, 13385 Marseille Cédex 5, France

(Reçu le 27 Mars 1996)

Abstract

The cellulose and its derivatives are used more and more, especially like excipients in pharmaceutical industry.

The identification of cellulose and some of its derivatives: cellulose acetophthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetosuccinate, sodium carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, is possible by thermal analysis (simultaneous DTA-TG). For that reason, one consider the temperature of the DTA maximum peaks and the DTG minimum peaks. This identification is easy when these products are a majority in pharmaceutical specialities.

Keywords: cellulose and derivatives, identification, thermal analysis

Introduction

La cellulose appartient à la classe des produits naturels. Elle est obtenue industriellement à partir du coton et du bois. La cellulose est composée de cycles anhydroglucose reliés entre eux par des liaisons 1-4 pour former des β -glucosides. Chaque atome de carbone en position 2, 3 et 6 dans l'anhydroglucose possède un substituant hydroxyle qui peut subir les réactions d'estérification et d'éthérification.

La cellulose et ses dérivés sont très utilisés comme excipients dans l'industrie pharmaceutique et dans l'agro-alimentaire comme épaississants et stabilisants, et depuis peu comme additifs pour réduire le pouvoir calorifique des aliments [1]. Les pharmacopées européennes présentent des monographies sur les dérivés les plus importants. Ils se différencient les uns des autres grâce, entre autre, à une dizaine de tests chimiques [2, 3]. Nous avons déjà utilisé l'analyse thermique différentielle et thermogravimétrique (ATD-ATG simultanées) pour l'identification de la cellulose et de quatre dérivés étherifiés: méthylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose [4]. Ce travail est complété par la présentation dans cet article des résultats obtenus sur les composés suivants utilisés principalement comme excipients en Pharmacie: acétophtalate de cellulose, acétosuccinate d'hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose.

Appareillage, méthodologie, échantillon

Nous avons utilisé un appareil ATD-ATG simultanées (Setaram 92) avec des thermocouples platine. Le chauffage est réalisé avec une vitesse de $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$ depuis la température ambiante jusqu'à 800°C , sous circulation d'air ($0,5 \text{ l/h}$) ou d'azote (5 l/h). La prise d'essai est comprise entre 20 et 30 mg.

Par le traitement des données nous établissons, en fonction du temps, les courbes

- du ΔT (Heat Flow en microvolt),
- de la perte de poids ou *pdp* (TG en %),
- de la dérivée de la perte de poids (DTG en %/min).

Les échantillons proviennent des sociétés: Coopérative Pharmaceutique Française (Melun), Propharmaix (Aix-en-Provence), Seppic (Marseille), Shin-Etsu Chemical (Japon), Takeda (Japon).

Partie expérimentale

Nous présentons d'abord les essais réalisés sur ces produits, sous air, (courbes et résultats), puis sous azote, et enfin l'application à l'identification de spécialités utilisées en ophtalmologie pour la suppléance lacrymale et le traitement symptomatique des formes sévères du syndrome de l'oeil sec.

Cellulose et dérivés (essais réalisés sous air)

Un essai réalisé, sous air, sur chacun des produits est présenté, à titre d'exemple, dans les figures 1 à 9.

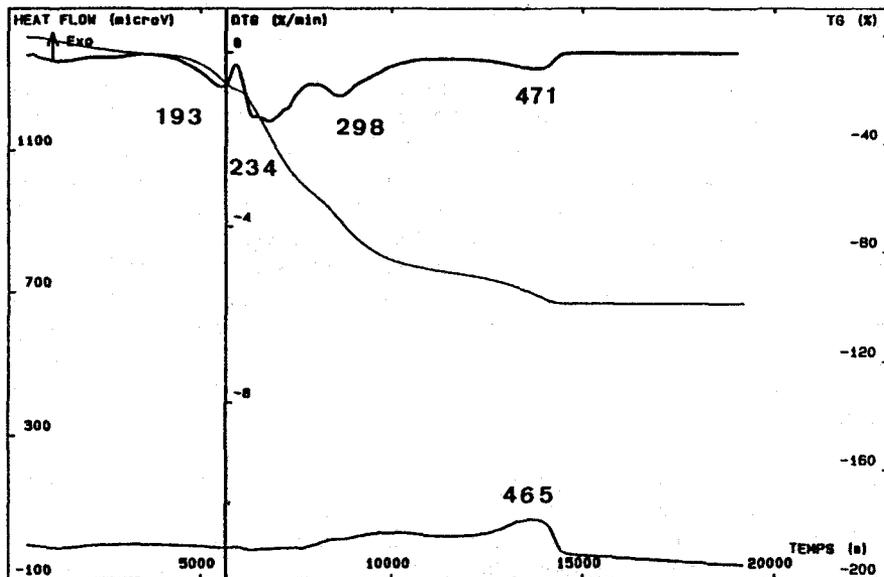


Fig. 1 Courbes ATD-ATG de l'acétophtalate de cellulose; PE=17,0 mg; Air

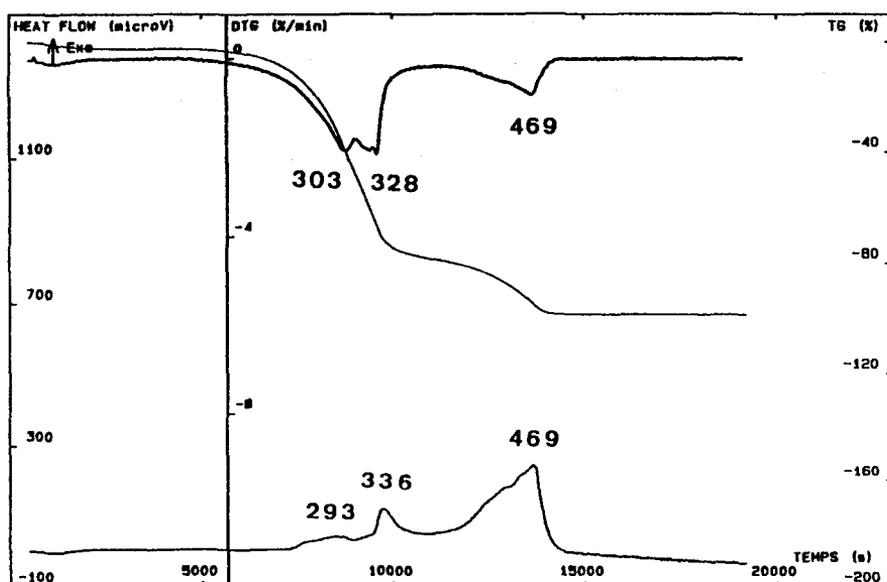


Fig. 2 Courbes ATD-ATG de l'acétosuccinate d'hydroxypropylméthylcellulose; PE=21,8 mg; Air

Nous observons toujours un petit pic endothermique vers 50–60°C due à la présence d'humidité. Ce pic disparaît lorsque le produit est desséché. Nous ne tiendrons pas compte de ce pic lors de la présentation des courbes et des résultats. Afin de comparer ces courbes, les enregistrements ont été réalisés avec les mêmes échelles.

L'acétophtalate de cellulose (figure 1) présente en ATD un pic exothermique à 465°C.

On observe pour l'acétosuccinate d'hydroxypropylméthylcellulose (figure 2) trois pics exothermiques respectivement à 293 (petit), 336 (moyen) et 469°C (grand), ainsi que deux pics très proches en DTG (303 et 328°C) et un troisième à 469°C.

La carboxyméthylcellulose sodique (figure 3) se distingue grâce à la température et la forte exothermicité du deuxième pic ATD (premier pic à 276°C, deuxième pic à 634°C).

La cellulose (figure 4) présente un décalage entre la température du premier pic exothermique ATD (318°C) et celle du pic DTG correspondant (301°C), par contre 453°C pour le deuxième pic ATD et DTG.

Les deux pics de l'hydroxyéthylcellulose (figure 5) se situent respectivement à 257 et 722°C.

Pour l'hydroxypropylcellulose (figure 6) on constate un premier petit pic exothermique à 166°C et un dernier à 448°C ainsi que plusieurs formations exothermiques entre ces deux. Nous ne considérerons que le premier et le dernier pic exothermique car ils sont reproductibles. Nous avons déjà choisi ces deux paramètres dans le cas de l'identification des matières plastiques (5); en DTG apparaissent trois pics nets respectivement à 166, 297 et 448°C.

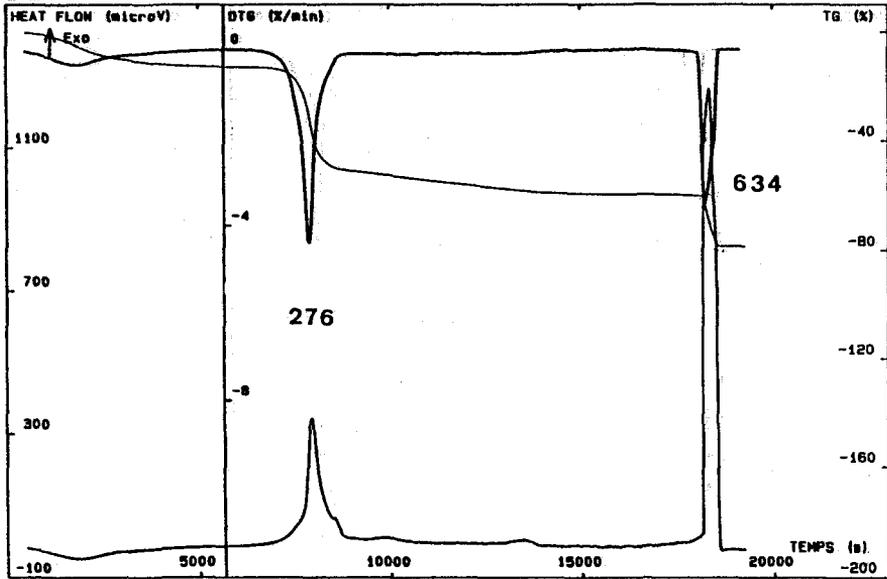


Fig. 3 Courbes ATD-ATG de la carboxyméthylcellulose sodique; PE=26,4 mg; Air

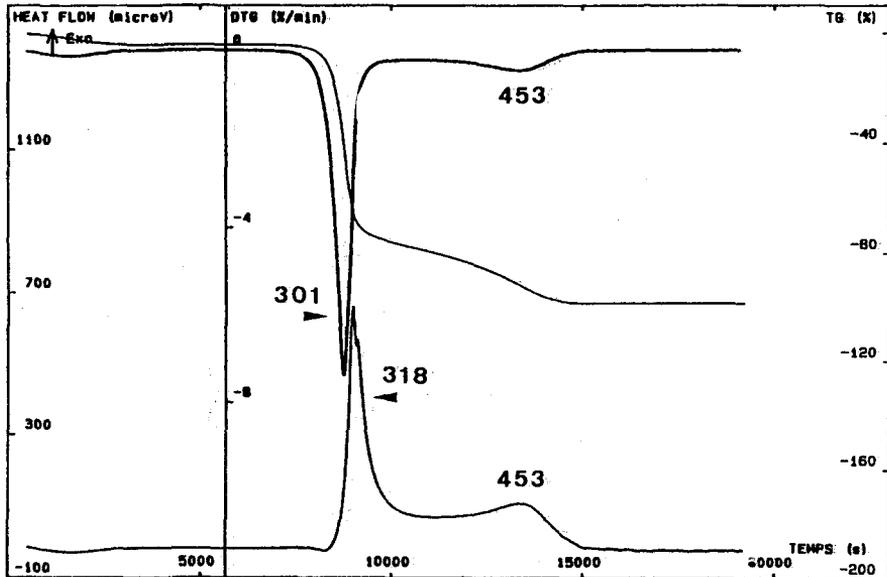


Fig. 4 Courbes ATD-ATG de la cellulose; PE=28,9 mg; Air

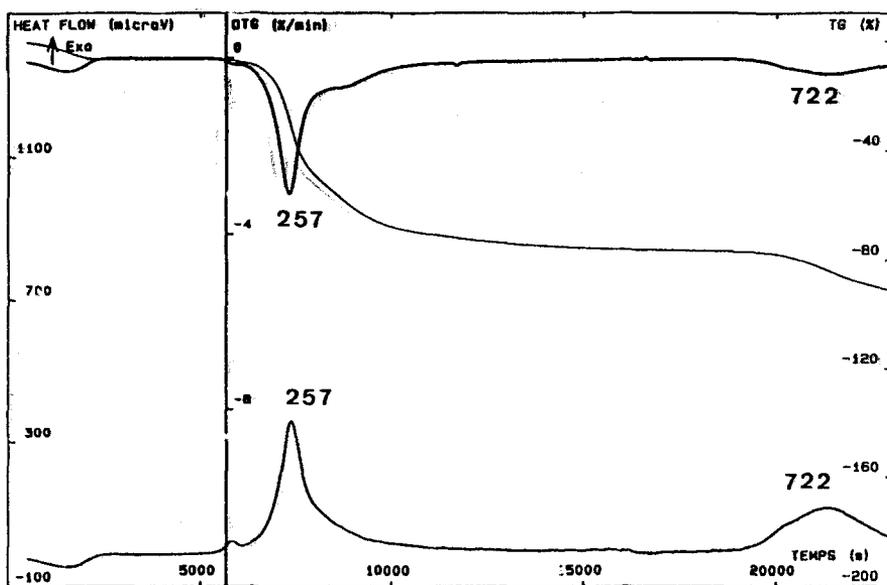


Fig. 5 Courbes ATD-ATG de l'hydroxyéthylcellulose; PE = 31,7 mg; Air

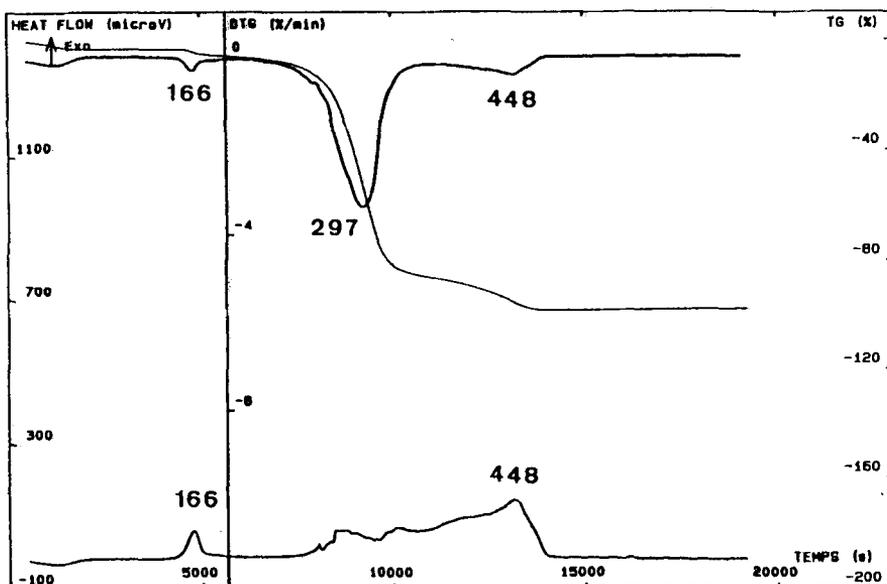


Fig. 6 Courbes ATD-ATG de l'hydroxypropylcellulose; PE = 28,0 mg; Air

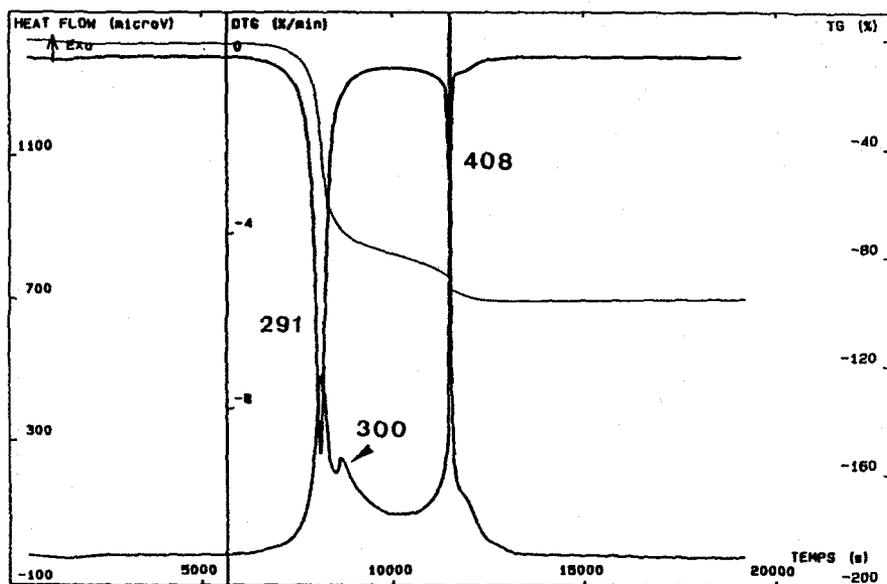


Fig. 7 Courbes ATD-ATG de l'hydroxypropylméthylcellulose; PE = 27,6 mg; Air

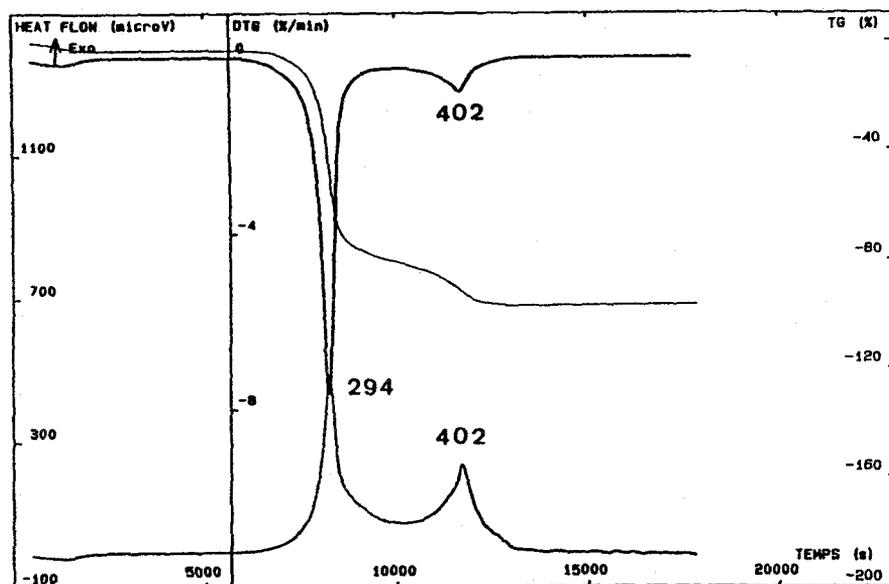


Fig. 8 Courbes ATD-ATG de la méthylcellulose; PE = 20,5 mg; Air

Pour l'hydroxypropylméthylcellulose (figure 7) les deux pics exothermiques correspondent aux deux pics DTG, respectivement à 291 et 408°C (très fin). On distingue un petit pic supplémentaire en ATD à 300°C et qui n'est pas confirmé par DTG.

La méthylcellulose (figure 8) présente, comme dans le cas de l'hydroxypropylméthylcellulose, deux pics exothermiques ATD correspondant aux deux pics DTG. Ainsi la différenciation entre ces deux produits ne pourrait se faire que sur la présence ou l'absence du petit pic exothermique à 300°C. Ce qui semblerait délicat.

Enfin le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose est le seul dérivé cellulosique à présenter un pic endothermique à 264°C. On observe deux autres pics exothermiques à 291 et 436°C en ATD (figure 9).

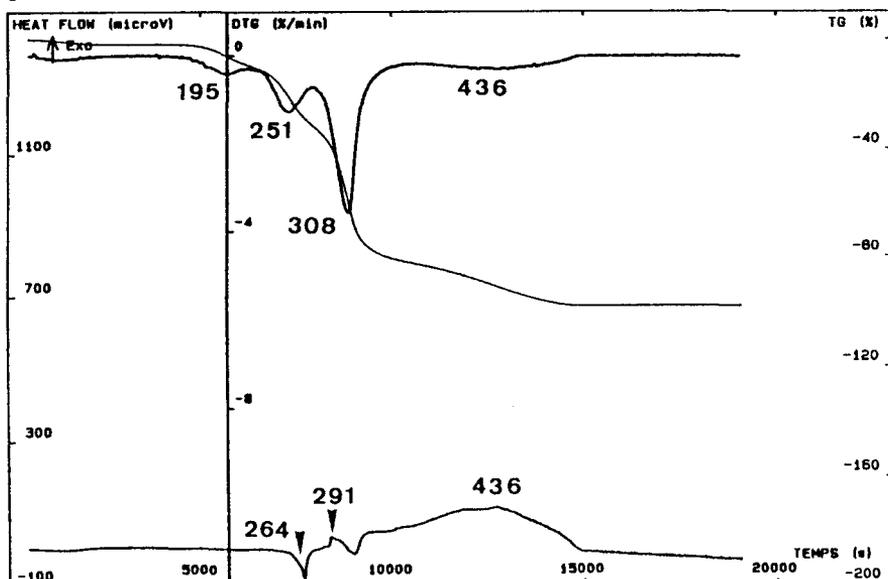


Fig. 9 Courbes ATD-ATG du phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose; PE=23,5 mg; Air

L'ensemble des résultats obtenus, sous circulation d'air, sur ces produits est présenté dans le tableau I. Nous y indiquons le nombre d'échantillons différents analysés et le nombre total d'essais pour chaque famille. Nous mentionnons les valeurs moyennes correspondant aux températures (°C) des pics endothermiques et exothermiques en ATD, ainsi que celles des pertes de poids (%), de la température ambiante jusqu'à la température du maximum du pic. Nous avons classé les produits selon l'ordre croissant de la température du premier pic en DTG.

Ainsi on pourra évaluer la décomposition thermique de ces produits au cours du chauffage.

Dans le cas de l'hydroxypropylméthylcellulose il faut tenir compte de la présence du troisième pic exothermique (moyenne des 13 essais = 304°C) pour le différencier de la méthylcellulose (absence de ce pic). Cette différenciation ne sera pas certaine.

Tableau 1 Résultats ATD-ATG (circulation d'air) des dérivés de la cellulose

| Echantillon | NED (*) | NTE (**) | Pic endo | | 1er Pic °C | Dernier Pic °C | 1er Pic | | 2e Pic | | 3e Pic | | 4e Pic | | | | |
|---|------------|-------------|----------|------|---------------|-------------------|---------|------|--------|------|--------|------|--------|------|------|------|----|
| | | | ATD | | | | exo ATD | | DTG | | DTG | | DTG | | DTG | | |
| | | | Tl | pdp/ | | | Tl | pdp/ | Tl | pdp/ | Tl | pdp/ | Tl | pdp/ | Tl | pdp/ | Tl |
| Hydroxypropylcellulose | 3 | 6 | - | - | 167 | 452 | 3,9 | 452 | 94,5 | 167 | 3,9 | 326 | 58,2 | 452 | 94,5 | - | - |
| Phalate d'hydroxy- propylméthylcellulose | 1 | 4 | 262 | 27,8 | 293 | 42,3 | 423 | 90,4 | 195 | 6,3 | 249 | 21,0 | 307 | 58,1 | 430 | 91,5 | - |
| Acétophtalate de cellulose | 3 | 15 | - | - | - | 460 | 94,8 | 197 | 16,7 | 234 | 33,5 | 301 | 67,3 | 461 | 94,9 | - | - |
| Hydroxyéthylcellulose | 1 | 2 | - | - | 257 | 29,9 | 723 | 84,2 | 257 | 29,9 | 723 | 84,2 | - | - | - | - | - |
| Carboxyméthylcellulose sodique | 2 | 4 | - | - | 276 | 38,4 | 645 | 72,0 | 274 | 36,0 | 645 | 71,0 | - | - | - | - | - |
| Méthylcellulose | 1 | 2 | - | - | 289 | 48,0 | 401 | 93,3 | 289 | 48,0 | 401 | 93,3 | - | - | - | - | - |
| Hydroxypropylméthyl- cellulose | 4 | 13 | - | - | 288 | 38,6 | 409 | 92,7 | 291 | 43,4 | 408 | 92,5 | - | - | - | - | - |
| Acéto succinate d'hydroxy- propylméthylcellulose | 1 | 4 | - | - | 290 | 29,9 | 470 | 94,9 | 302 | 39,3 | 326 | 62,5 | 469 | 94,5 | - | - | - |
| Cellulose | 12 | 35 | - | - | 316 | 62,8 | 449 | 91,1 | 302 | 39,6 | 449 | 91,1 | - | - | - | - | - |

(*) Nombre d'échantillons différents

(**) Nombre total d'essais.

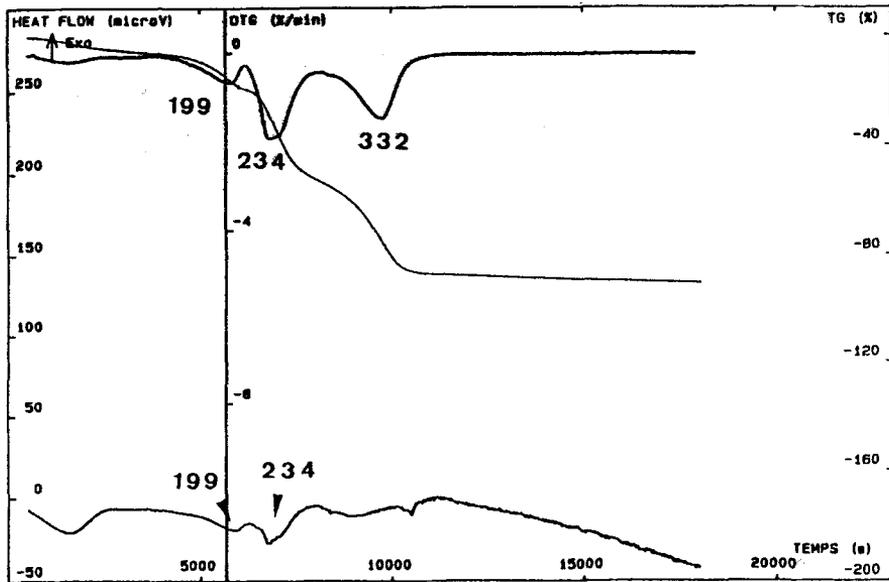


Fig. 10 Courbes ATD-ATG de l'acétophtalate de cellulose; PE=25,0 mg; Azote

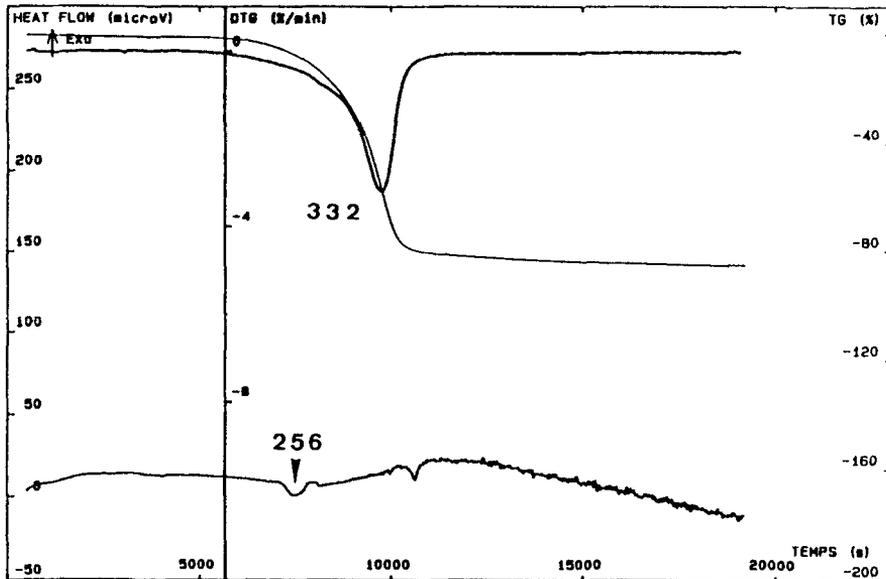


Fig. 11 Courbes ATD-ATG de l'acétosuccinate d'hydroxypropylméthylcellulose; PE=24,6 mg; Azote

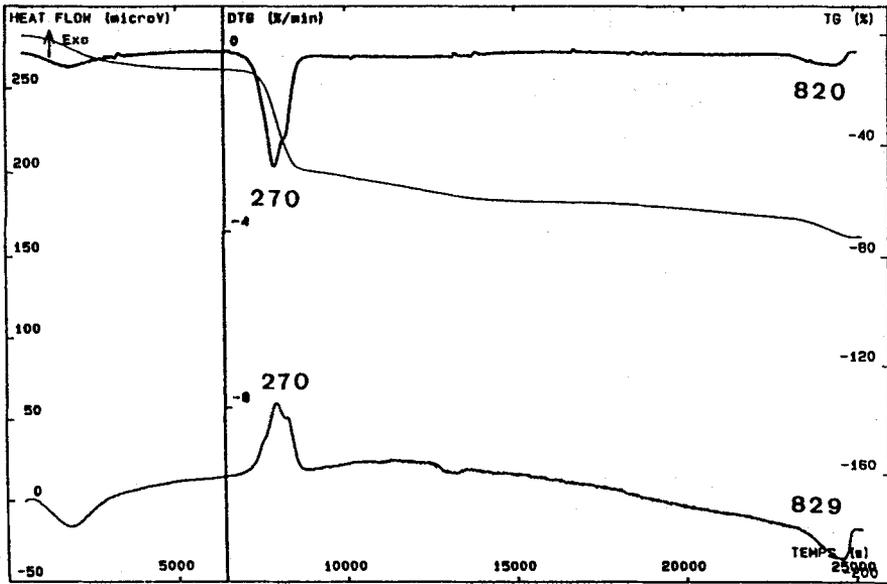


Fig. 12 Courbes ATD-ATG de la carboxyméthylcellulose sodique; PE=24,4 mg; Azote

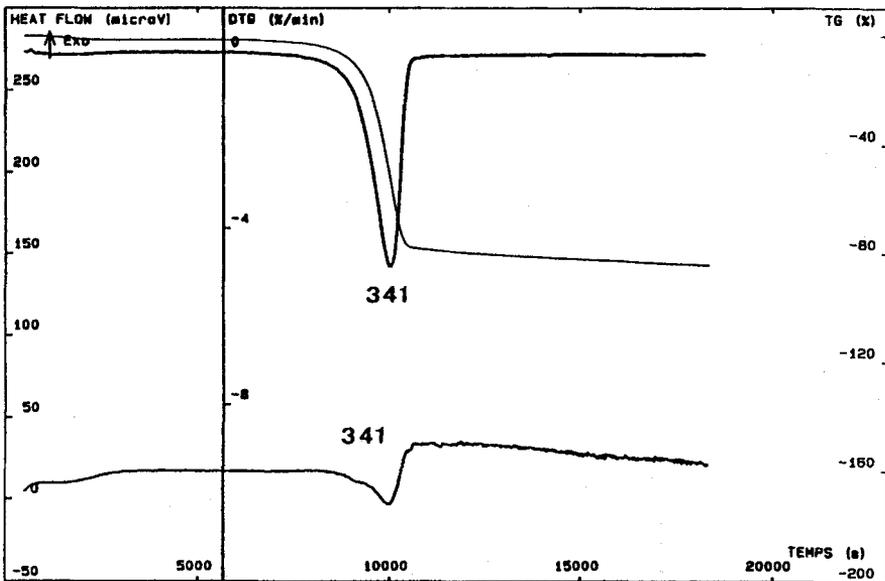


Fig. 13 Courbes ATD-ATG de la cellulose; PE=23,6 mg; Azote

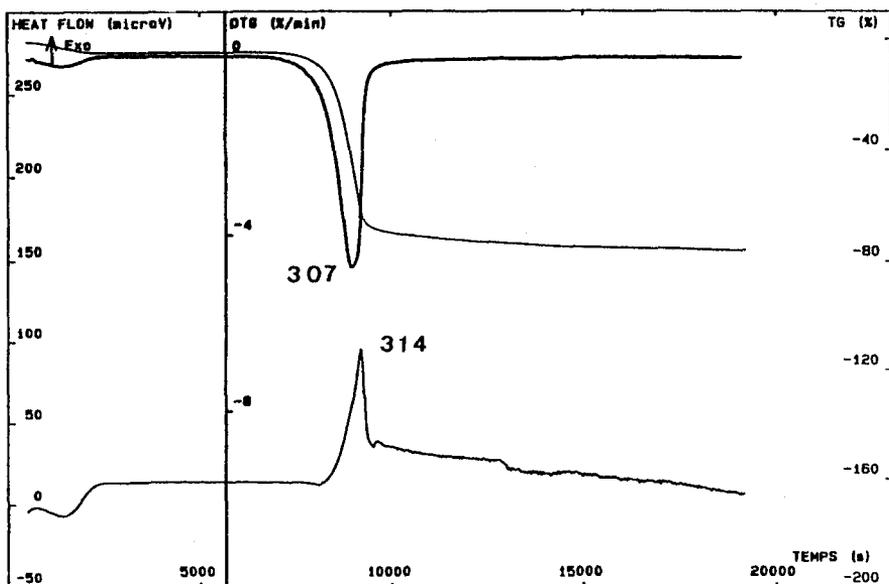


Fig. 14 Courbes ATD-ATG de l'hydroxyéthylcellulose; PE=25,2 mg; Azote

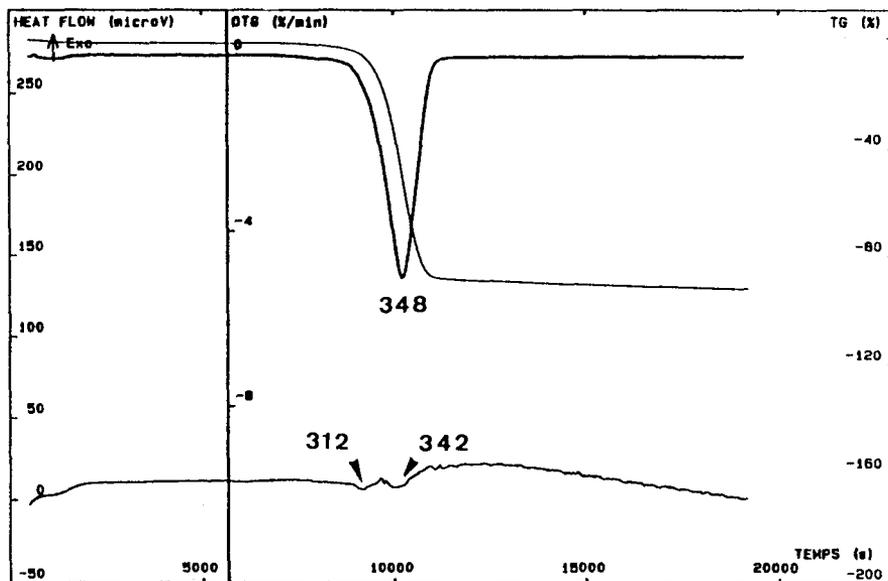


Fig. 15 Courbes ATD-ATG de l'hydroxypropylcellulose; PE=21,9 mg; Azote

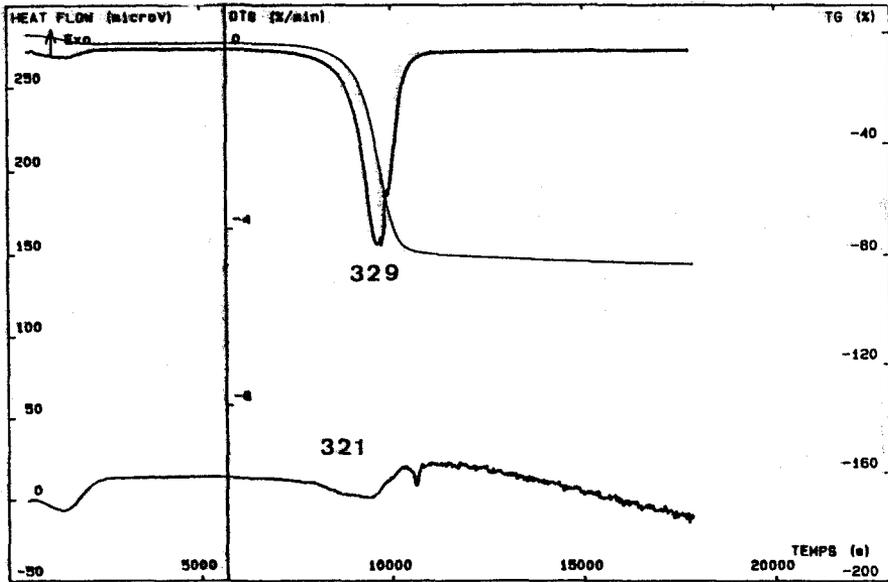


Fig. 16 Courbes ATD-ATG de l'hydroxypropylméthylcellulose; PE=26,5 mg; Azote

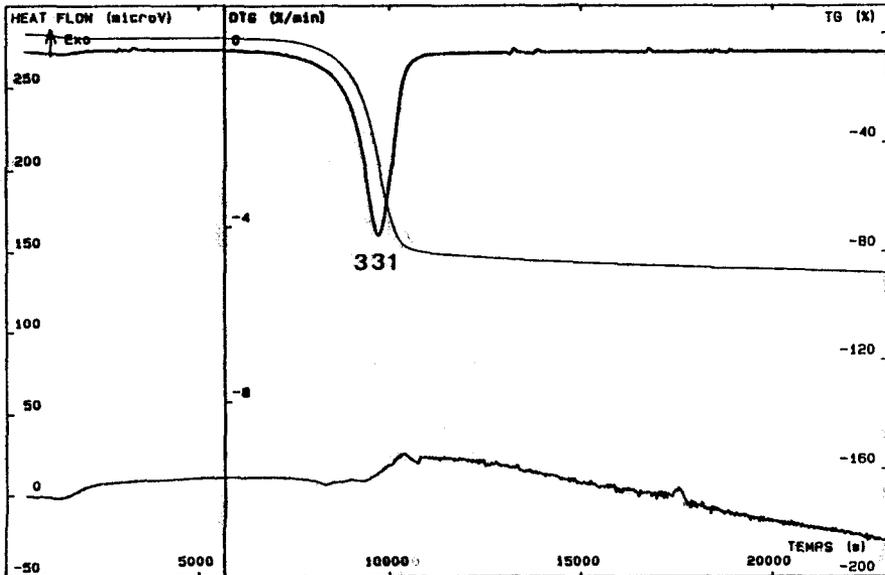


Fig. 17 Courbes ATD-ATG de la méthylcellulose; PE=22,8 mg; Azote

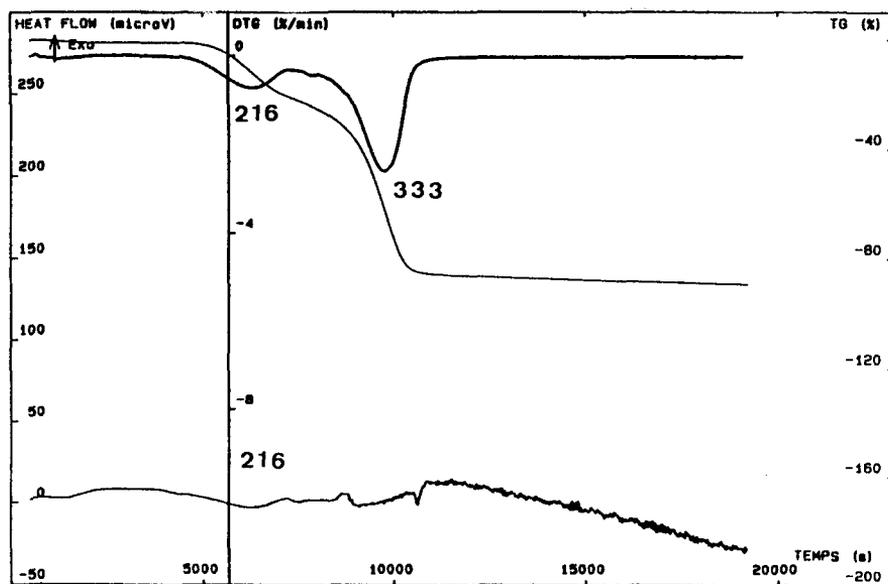


Fig. 18 Courbes ATD-ATG du phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose; PE = 23,4 mg; Azote

Nous rappelons que la répétabilité réalisée sur 12 essais pour le même échantillon de cellulose avait conduit à un coefficient de variation inférieur à 1% dans le cas des températures et à 4,5% dans le cas des pertes de poids. De plus pour 35 essais réalisés sur 12 échantillons différents, le coefficient de variation était respectivement inférieur à 3% pour les températures des pics et à 8,5% pour les pertes de poids [4].

Nous constatons qu'il est possible, de différencier les neuf produits présentés dans le tableau 1.

Si l'on considère la température du premier pic DTG (c'est à dire la vitesse de décomposition), on remarque que:

- la décomposition pour les dérivés de la cellulose a lieu à une température inférieure à celle de la cellulose pure (302°C), ou égale dans le cas de l'acétosuccinate d'hydroxypropylméthylcellulose;
- les dérivés phtaloylés se décomposent aux environs de 195°C;
- les dérivés méthylés sont plus stables (289 et 302°C) que les dérivés non méthylés (167 à 274°C)

Cellulose et dérivés (essais réalisés sous azote)

Nous avons réalisé, ensuite un essai sous gaz inerte (azote 5 l/h) sur chacun de ces produits, afin de vérifier si le premier pic exothermique ATD apparu sous air était dû à un phénomène d'oxydation. Si le pic exothermique ATD observé sous air est dû à une oxydation, on devrait sous azote constater son absence ou alors la

présence de pic endothermique de décomposition. Nous reproduisons ces essais (figures 10 à 18) dans les mêmes conditions d'analyse et d'enregistrement.

Nous observons en DTG, un seul pic, dans la majorité des cas, compris entre 307 et 348°C, deux pics (carboxyméthylcellulose sodique 270 et 820°C; phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose 216 et 333°C), et trois pics (acétophalate de cellulose 199, 234 et 332°C).

Nous constatons aussi en ATD, dans la majorité des cas, des déformations endothermiques pas toujours faciles à caractériser. Par contre la cellulose présente un pic endothermique très net à 341°C et l'hydroxyéthylcellulose un pic exothermique à 314°C. Pour la carboxyméthylcellulose sodique, nous remarquons un pic exothermique à 270°C et un pic endothermique à 829°C. Ces deux derniers produits qui présentent un pic exothermique même sous gaz inerte azote, ne se décomposent pas selon un phénomène d'oxydation, à l'inverse des autres.

L'azote est souvent recommandé comme gaz de balayage [6]. Nous constatons qu'il nous est difficile de différencier les dérivés de la cellulose dans ces conditions, à cause de la présence, dans la majorité des cas d'un seul pic de décomposition en DTG, et de déformations non caractéristiques en ATD. L'air, responsable de réactions probablement plus complexes, entraîne la formation de plusieurs pics caractéristiques. Ceci facilitera l'identification des dérivés de la cellulose.

Application

La cellulose et ses dérivés (éthérifiés et estérifiés) utilisés comme excipients pharmaceutiques peuvent être caractérisés grâce à l'analyse thermique.

Nous avons confirmé la présence d'hydroxypropylcellulose (seul constituant) dans les inserts ophtalmiques de Lacrisert*. Par contre l'analyse thermique de résidus secs de deux collyres n'a pas permis l'identification des dérivés cellulose. En effet, ces derniers étaient minoritaires dans les résidus secs (respectivement 38,0% de méthylcellulose et 23,1% d'hydroxypropylméthylcellulose).

Conclusion

Grâce aux techniques d'analyse thermique (ATD-ATG simultanées) on pourrait caractériser la cellulose et huit de ses dérivés d'estérification et d'éthérification. Cette identification est facilitée lorsqu'on travaille sous air, si l'on tient compte des températures des pics ATD et DTG, et enfin dans le cas où ces produits sont majoritaires dans l'échantillon analysé.

Bibliographie

- 1 Cellulose dans The Merck Index, 11^{ème} édition, 1989, 302.
- 2 G. Bartelmus et R. Ketterer, "Fresenius 2"; Anal. Chem., 286 (1977) 161.
- 3 L. Grosse, S. T. P. Pharma, (hors-série), (1990) 83.
- 4 J. Kaloustian, A. M. Pauli et J. Pastor, J. Thermal Anal., 46 (1996) 91.
- 5 J. Kaloustian, A. M. Pauli et J. Pastor, Analusis, 15 (1987) 101.
- 6 L. Ford, Application of thermal analysis to pharmaceutical processes and products; Actes du 14^e Congrès de Calorimétrie et d'Analyse Thermique, 1992, Udine-Italie, pp. 2-8.