

Zastosowanie analizy termicznej w farmacji

Aleksandra Stebnicka, Igor Mucha

Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Igor Mucha, Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, e-mail: igor.mucha@umed.wroc.pl

Application of thermal analysis in pharmacy · The methods of thermal analysis (TA) are simple way in examining properties of an analyzed sample. They are used not only in the chemical or metallurgical industry, but also in the pharmaceutical one. They make possible the basic physicochemical properties of medicinal substances to be determined. Mainly the differential thermal analysis (DTA) is used to determine the composition and properties of new substances, the compatibility of the tested substances with the reference ones and the thermostability as well. The thermal analysis enables also both the possible interaction of a drug with an excipient to be predicted and the polymorphic forms of the drug substance to be studied. This review presents the main trends in the thermal analysis applications in the pharmaceutical industry.

Keywords: thermal analysis, pharmaceutical industry, medicinal substances, thermostability.

© Farm Pol, 2014, 70(3): 460–465

Wstęp

Analiza termiczna (*Thermal Analysis*, TA) to dział badań fizykochemicznych obejmujący metody pomiaru zależności właściwości fizycznych badanej substancji od temperatury.

Zmiany temperatury próbki spowodowane są reakcjami chemicznymi lub przemianami fizycznymi, którym towarzyszy zmiana entalpii ($\pm\Delta H$). Należą do nich przemiany fazowe, takie jak: topnienie czy parowanie, reakcje dehydratacji, dysocjacji, rozkładu lub redoks. Jeśli mamy do czynienia z reakcją endotermiczną, dochodzi do pochłonięcia ciepła, co ma miejsce np. przy dehydratacji czy redukcji. Może także dojść do reakcji egzotermicznej, związanej z wydzielaniem ciepła, np. przy krystalizacji czy utlenieniu.

Metody analizy termicznej znajdują zastosowanie nie tylko w przemyśle metalurgicznym i chemicznym. Również przemysł farmaceutyczny wykorzystuje te metody analityczne w syntezie oraz ocenie

jakości wyprodukowanych substancji i postaci leków. Główne metody stosowane we wspomnianej dziedzinie przedstawione zostały w tabeli 1.

Główne nurty zastosowań analizy termicznej w farmacji

W przemyśle farmaceutycznym istotne jest, aby wszelkie procesy egzotermiczne lub endotermiczne, które zachodzą podczas wytwarzania leku, zostały zbadane przy użyciu metod analizy termicznej, w analogicznych (przemysłowych) warunkach. Stąd też różnorodność metod i zastosowań, które zapewniają odpowiednie ciśnienie, temperaturę, wilgotność oraz skład atmosfery. W trakcie analizy substancji można określić, czy badany związek jest hydratami, solwatem, ulega przemianom podczas suszenia, mielenia, formowania tabletek, itp. Przemiany te mają zasadniczy wpływ na późniejsze zastosowanie metody produkcji i postać leku.

Termogravimetria (TG) jest efektywną metodą wykorzystywaną do pomiaru straty masy, zachodzącej podczas produkcji leku. Może być pomocna w określeniu stabilności badanych substancji. Dzięki miareczkowaniu kalorymetrycznemu można, wykorzystując małe ilości związku, zbadać, jaka jego postać będzie najodpowiedniejsza do produkcji. Oznacza to wybór konkretnej soli, hydratu lub solwatu, który w warunkach przemysłowych ulegnie nieznacznym zmianom masy. Z kolei modulowana różnicowa kalorymetria skaningowa (MDSC) wykorzystywana jest do badania amorficznych form leku. Ma to duże znaczenie, gdyż formy niekryształiczne zwykle wykazują większą rozpuszczalność, a co za tym idzie i biodostępność, są także bardziej higroskopijne. Z drugiej jednak strony brak struktury krystalicznej skutkuje mniejszą stabilnością i tendencją do krystalizacji, z czego może wynikać późniejsze obniżenie biodostępności.

Tabela 1. Główne metody analizy termicznej oraz technik łączonych i mieszanych stosowane w farmacji [1]

Substancje lecznicze i pomocnicze: – identyfikacja – temperatura topnienia – właściwości termodynamiczne	Pojedyncze techniki: DSC, TG, kalorymetria, TMA
Polimorfizm: – badanie – wybór formy soli – produkcja – badanie krystalizacji – suszenie – mielenie – kontrola partii	DSC, mikrokalorymetria, IR-termomikroskopia, IR, NMR, TG-IR, TG-MS, DSC-X-ray, DTA-TG,
Warunki przechowywania nieprzetworzonych surowców	DSC-TG, izotermia adsorpcji-desorpcji wody w połączeniu z dyfrakcją promieniowania X i mikrokalorymetrią
Postaci amorficzne: – optymalizacja formulacji – mikrosfery, liofilizacja, powlekanie – pomiar ilości	– DSC, MDSC – DSC, mikrokalorymetria
Czystość: – oczyszczanie, stabilność nieprzetworzonych surowców	– DSC
Stabilność: – rozkład termiczny, kinetyka, zgodność	– DSC, TG, TG-MS, TG-IR – mikrokalorymetria
Polimery: – charakterystyka, zdolność do mieszania, kontrola, stabilność	DSC, TG, TMA, DMA, TG-MS, TG-IR, MDSC
Produkcja leków: – interakcje fizyczne, diagramy fazowe – procesy optymalizacji: dyspersje stałe, roztwory ciał stałych, mikrosfery, formy o modyfikowanym uwalnianiu, liofilizaty – kontrola produkcji, granulacji, mieszania, mielenia, tabletkowania, suszenia rozpyłowego, zagniatania, topienia, liofilizacji – pomiary temperatury krzepnięcia form płynnych leków – identyfikacja, pomiar ilości – interakcje z wodą w żelach, kremach, polimerach – charakterystyka uwodnionej błony fosfolipidowej	– DSC – DSC, DSC – spektroskopia, DSC-X-ray, termomikroskopia, IR Raman, mikroskopia elektronowa – DSCS, kalorymetria rozpuszczania, mikrokalorymetria, TG, IR, NMR, TG-IR, TG-MS, DSC-X-ray, IR-termomikroskopia, termomikroskopia – DSC, TG DSC, DSC-mikroskopia, DSC-X-ray DSC-TG, mikroskopia elektronowa – DSC, mikrokalorymetria
Poszukiwanie leków: – interakcje lek-fosfolipidy	– DSC, mikrokalorymetria

DSC (*Differential Scanning Calorimetry*, różnicowa kalorymetria skaningowa) może być stosowana do badania podwójnej błony fosfolipidowej. W środowisku wodnym fosfolipidy przekształcają się w postać żelową. Dzięki DSC możliwa jest charakterystyka tego procesu, co ułatwia tworzenie leków w postaci liposomów [1]. Poniżej przedstawiono przykłady badań, które w dokładny sposób prezentują zastosowanie analizy termicznej w farmacji.

Badania składu i właściwości fizykochemicznych nowych związków biologicznie czynnych

Badania Prakash'a i współpracowników dotyczyły właściwości i składu bioaktywnych kompleksów cynku i kadmu z zasadami Schiffa [2]. W pracy określono właściwości fizykochemiczne i mikrobiologiczne nowo zsyntetyzowanych związków kompleksowych. Przy użyciu m.in. DTA/TG wyznaczono skład cząsteczki (w tym zawartość wody), kinetykę rozkładu i termostabilność. W założeniu otrzymana zasada Schiffa miała wykazywać aktywność przeciwko szczepom *Escherichia coli*

i *Staphylococcus aureus*, co zostało potwierdzone przez autorów omawianej pracy.

Analogiczne badania, dotyczące tym razem sumarycznego składu chemicznego uzyskanej substancji aktywnej, prowadziła Findrakova z zespołem [3]. W pracy określono skład i aktywność biologiczną 2-chlorobenzoesanu cynku z ligandami kofeiny, mocznika, fenazonu, teofiliny i metylo-3-pirydylokarbaminianu. Jony cynku są niezbędne do wzrostu i rozwoju organizmu ludzkiego, a także roślin i zwierząt. Biorą czynny udział w reakcjach enzymatycznych, białek, kwasów nukleinowych, cukrów i tłuszczów. Ponadto wykazano aktywność przeciwzapalną i antybakteryjną kompleksów cynku z kwasami organicznymi i ligandami aromatycznymi. Na drodze analizy termicznej dowiedziano, że w końcowym etapie rozkładu badanego związku tworzy się tlenek cynku, który wykazuje bezpośrednie działanie odkażające. W pracy tej metodami DTA, TG, DTG badano 2-chlorobenzoesan cynku, określając strukturę kompleksu oraz jego zachowanie w podwyższonej temperaturze. Badano produkty pośrednie rozkładu, dzięki czemu udowodniono wieloetapowość tego procesu.

Ustalono również stabilność kompleksów w zależności od rodzaju ligandu i ich aktywność przeciwbakteryjną.

W podobnym aspekcie były prowadzone badania nad mikonazolem i jego kompleksami z jonami manganu(II), chromu(III), żelaza(III), kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) i cynku(II) [4]. Ze względu na częstą potrzebę leczenia zakażeń grzybiczych powszechnie stosuje się leki z grupy azoli, m.in. mikonazol. W wyniku prowadzonych eksperymentów wykazano, że azole są dobrymi związkami kompleksującymi jony metali. Metaliczne srebro, jego sole i kompleksy posiadają również działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, stąd też ich częste zastosowanie w okładach, plastrach, maściach i płynach do przemywania ran. Otrzymane związki kompleksowe zostały scharakteryzowane za pomocą metod fizykochemicznych, m.in. przy użyciu TG i DTA. Dzięki temu określono ich stabilność w podwyższonych temperaturach, dynamikę rozkładu, dehydratację, skład i strukturę.

Podobne badania opisano w pracy dotyczącej kompleksów tetraedrycznych niklu. W wyniku syntezy otrzymano związek kompleksowy, którego atomem centralnym jest jon niklu [5]. Został on zauważony ze względu na łatwe do zbadania właściwości spektroskopowe, elektrochemiczne i fotochemiczne. Drugi kation wchodzący w skład związku – selen(II) – ma działanie ochronne na serce i naczynia krwionośne oraz działa przeciwnowotworowo. Antyoksydacyjny charakter selenu może wpływać ochronnie na jony niklu. W przeprowadzonym badaniu sprawdzano aktywność przeciwbakteryjną kompleksu, jego aktywność fotochemiczną oraz stabilność termodynamiczną.

Badania nad zróżnicowanym zachowaniem się substancji w zależności od struktury chemicznej związku przeprowadzono na pirazonach [6]. W pracy zastosowano pomiary metodami DTA/TG/DTG w atmosferze azotu i powietrza celem sprawdzenia odmienności w zachowaniu się trzech pirazonów: fenazonu, aminofenazonu i fenylobutazonu pod wpływem wysokiej temperatury. Zastosowanie azotu miało na celu udowodnienie, że ewentualne straty masy nie będą efektem utleniania związku pod wpływem tlenu zawartego w powietrzu. Otrzymane informacje porównano z wynikami spektroskopii IR. Pomimo analogicznej budowy chemicznej tych trzech związków, ich zachowanie w warunkach podwyższonej temperatury nie było identyczne. Dowiedziono, że w wyniku rozkładu aminofenazonu powstaje jedynie tlenek węgla, który następnie utlenia się do dwutlenku węgla. Dodatkowo wykonano badania pod kątem możliwych interakcji pomiędzy pirazonami a substancjami pomocniczymi, takimi jak: talk, skrobia, stearynian magnezu, celuloza mikrokrystaliczna.

Identyfikacja, określenie czystości i zgodności badanej substancji leczniczej z substancją referencyjną

Wyznaczenie temperatury topnienia i określenie zgodności z substancją referencyjną, a także czystości otrzymanego związku prowadzono nad solą wapniową atorwastatyny [7]. Autorzy pracy postanowili zbadać stałe układy samoemulgujące zawierające sól wapniową atorwastatyny, przygotowane w formie tabletki. Na układy te składała się mieszanina olejów, surfaktantu i ko-surfaktantu, które w kontakcie z wodą tworzyły emulsję typu o/w. Forma soli została zastosowana ze względu na słabą rozpuszczalność atorwastatyny, a co za tym idzie – mniejszą biodostępność. Zastosowanie tabletki jako postaci stałej leku miało zminimalizować ryzyko zmiany właściwości substancji występujące w płynnych emulsjach. W przeprowadzonych pomiarach metoda DTA użyta była w celu potwierdzenia tożsamości badanego związku poprzez porównanie temperatur topnienia. Wykazano również brak istotnych interakcji pomiędzy substancjami czynnymi i pomocniczymi. Odkryto również przejście leku z formy krystalicznej do amorficznej.

Kontrola jakości i czystości surowców służących do produkcji leków jest niezbędna do zapewnienia właściwej jakości produktu końcowego. Stosując metody analizy termicznej, można określić stopień czystości badanej substancji leczniczej. W tym celu zespół Araújo zbadał 6 próbek zydowudyny, które pochodziły z różnych laboratoriów [8]. Do porównania zastosowano substancję wzorcową zgodną z Farmakopeą Amerykańską. Wybrano metodę DSC jako technikę szybką i wiarygodną. Przeprowadzone badania wykazały, że substancja wzorcową jest w 99,83% czysta, przy czym czystość badanych próbek waha się od 97,59% do 99,54%, co stanowi aż 2% różnicy pomiędzy nimi i świadczy o różnym stopniu zanieczyszczenia badanych próbek.

Brandão i współpracownicy prowadzili badania nad spironolaktonem [9]. Naukowcy skupili się przede wszystkim na badaniu rozpuszczalności substancji, porównując rozpuszczalność badanych próbek w różnych rozpuszczalnikach. Ponadto przy użyciu m.in. techniki DSC i TG starali się scharakteryzować i ocenić jakość próbek spironolaktonu pochodzących z różnych laboratoriów, a także kapsulek z tą substancją. Porównując krzywe otrzymane podczas analizy DSC, potwierdzono tożsamość wszystkich badanych próbek.

Badanie termostabilności substancji leczniczych

W farmacji DTA stosowane jest także w celu określenia termostabilności badanej substancji czynnej, a także okresu jej półtrwania – czasu rozkładu. Pozwala to na dokładne opracowanie warunków

przechowywania i produkcji badanego farmaceutyku. Dzięki tej metodzie można określić optymalny sposób przechowywania danego leku, porównać trwałość dwóch lub więcej wybranych substancji o podobnym profilu farmakologicznym. Takim badaniom poddano zydowudynę i acyklowir – leki przeciwwirusowe, a następnie przedstawiono kinetykę rozkładu obu związków pod wpływem temperatury [10]. Korzystając z metod DSC i DTA-TG, autorzy tej pracy porównywali dwa wyżej wspomniane leki. Wyzaczyli ich temperatury topnienia, rozkładu i wykazali większą stabilność acyklowiru.

W analogiczny sposób przebadano kilka wybranych leków o działaniu przeciwcukrzycowym, takich jak: chlorowodorek pioglitazonu, maleinian rozigitazonu, glibenklamid i glimepiryd [11]. Badania miały na celu określenie stabilności związków w podwyższonych temperaturach. Dzięki TGA, DTA i DTG zmierzono temperatury topnienia każdej z badanych substancji. Dodatkowo uszeregowano je ze względu na wartość energii aktywacji, tj. energii potrzebnej do zapoczątkowania rozkładu związku. Uzyskane wyniki nie tylko potwierdziły tożsamość badanych leków (temperatura topnienia), ale także dały obraz możliwego rozkładu związku. Jednocześnie potwierdzono przydatność DTA jako rutynowej techniki używanej do identyfikacji poszczególnych związków i badania rozkładu substancji pod wpływem temperatury.

W innej pracy wyznaczono termostabilność chlorowodoru terazosyny, korzystając m.in. z metod DTA, TGA, DTG i DSC [12]. Terazosyna to $\alpha 1$ – bloker o długotrwałym działaniu, stosowany w celu ułatwienia mikcji w przypadku przerostu prostaty, a także jako lek w terapii nadciśnienia. Analiza termogravimetryczna, termiczna analiza różnicowa i termiczna analiza skaningowa były użyte w celu określenia czystości leku i jego zachowania w warunkach podwyższonej temperatury. Zbadano temperaturę topnienia, zawartość wody i popiołu. Uzyskane wyniki były porównywalne do otrzymanych innymi metodami. Można zatem uznać, że analiza termiczna może być stosowana w kontroli związków chemicznych jako metoda prosta, szybka i stosunkowo tania.

Przewidywanie możliwych interakcji lek-substancja pomocnicza

W przemyśle farmaceutycznym różnicowa analiza termiczna znajduje zastosowanie w badaniach nad możliwością interakcji między lekiem a substancją pomocniczą. Zakłada się, że substancja pomocnicza powinna być obojętna w stosunku do związku farmakologicznie czynnego, jednakże często spotykane niezgodności recepturowe pokazują nieścisłości w takim założeniu. Wprowadzane do postaci substancje pomocnicze zawierają w swojej

budowie ugrupowania o istotnej aktywności chemicznej, mogą być przyczyną obniżenia lub całkowitego zaniku działania farmakologicznego leku. DTA pozwala na wykrycie niezgodności mogących zaistnieć podczas produkcji danej postaci leku, jak również ułatwia ich eliminację. W pracy Rojek metodą analizy termicznej przebadano 10 powszechnie stosowanych w farmacji substancji pomocniczych: mannitolu, laktozy, skrobi rozpuszczalnej, metylocelulozy, β -cyklodekstryny, megluminy, chitozanu, poliwinylpirolidonu K-30, stearynianu magnezu, talku [13]. W pracy wykazano, że rozkład substancji zachodzi w 3 etapach: dehydratacja i (lub) topnienie, destrukcja termiczna z powstaniem ewentualnych produktów pośrednich i ostateczne spalenie. Stwierdzono, że istotny wpływ na przebieg rozkładu ma budowa chemiczna badanych związków. Zastosowane metody analizy termicznej pozwolą na szybkie wykrycie zaistniałych niezgodności pomiędzy substancją pomocniczą a leczniczą i ich eliminację.

Metodę DTA wykorzystano do zbadania struktur koacerwatów inuliny, powstałych w wyniku interakcji z amfifilem – bromkiem (akrylo)trimetyloaminowym [14]. Inulina to polisacharyd powszechnie wykorzystywany w przemyśle farmaceutycznym oraz produkcji żywności (m.in. w terapii przeciwcukrzycowej). Jej użycie często wiąże się z interakcjami z lipidami i związkami o budowie amfifilowej. Dzięki przeprowadzonym badaniom możliwe było przetestowanie charakteru interakcji inuliny z bromkiem (akrylo)trimetyloamoniowym – kationowym amfifilem, stosując różne stężenia obu substancji. Interakcje pomiędzy polimerami a surfaktantem są istotne ze względu na możliwość wytworzenia form żelowych, stosowanych w przemyśle farmaceutycznym przy solubilizacji, kapsułkowaniu itp.

Analiza form polimorficznych leków

Analiza termiczna wykorzystywana jest często do badania polimorfizmu leków. Pojęcie polimorfizmu odnosi się do występowania substancji o tym samym składzie chemicznym w różnych postaciach krystalicznych. Odmiany te różnią się między sobą właściwościami fizykochemicznymi, np. rozpuszczalnością, temperaturą topnienia i krzepnięcia, gęstością, stabilnością, higroskopijnością, reaktywnością itp. Cechy te, a w szczególności szybkość rozpuszczania i rozpuszczalność mogą w bezpośredni sposób wpływać na biodostępność danej substancji i związany z tym efekt terapeutyczny. Odmiennym zjawiskiem jest pseudopolimorfizm, używany do określenia hydratów i solwatów. Jedne odmiany polimorficzne mogą przechodzić w drugie, stąd też zastosowanie technik analizy termicznej do określenia liczby i temperatury zachodzących przemian fazowych. Substancje lecznicze bada

się między innymi przy użyciu DTA, DSC, TG celem określenia liczby postaci krystalicznych, solwatów i hydratów, a następnie bada każdy z nich. Pozwala to na wyodrębnienie formy najtrwalszej w danym zakresie temperatur (najczęściej dotyczy to temperatury pokojowej) i najlepiej rozpuszczalnej. Wspomniane techniki pozwalają w sposób szybki i przy użyciu niewielkiej ilości substancji wstępnie określić liczbę przemian fazowych, liczbę odmian, odróżnić odmiany pseudopolimorficzne, a także określić czystość i trwałość badanego związku. Takie pomiary wykonywane są obecnie dla każdej substancji, gdyż różnice w właściwościach fizykochemicznych mogą w zasadniczy sposób wpływać na produkcję leku i jego właściwości farmakokinetyczne.

Jednym z przykładów zastosowania analizy termicznej w badaniu polimorfizmu leków może być karbowir [15]. Jest to substancja o potencjalnej aktywności *in vitro* w stosunku do wirusa powodującego brak odporności u ludzi (HIV). Może on tworzyć dwie uwodnione formy polimorficzne, I i V, będące w przybliżeniu monohydratami różniącymi się nieznacznie zawartością wody krystalizacyjnej, oraz trzy bezwodne odmiany polimorficzne II, III i IV, z których odmiana IV jest najtrwalsza termodynamicznie.

Wyniki badań autorów tej samej pracy wykazały, że chlorowoderek meksyletyny (lek przeciwarytmiczny) może tworzyć sześć odmian polimorficznych różniących się trwałością. Transformacja jednej odmiany w drugą może zachodzić w temperaturze pokojowej lub podczas procesów technologicznych związanych z formowaniem nowych postaci leku. Opracowano schemat przemian, jakim ulegają odmiany krystaliczne chlorowodoru meksyletyny w trakcie działania na nie różnych czynników, z którego wynika, że odmiany I, II i III ulegają transformacji do formy IV podczas przechowywania w temperaturze pokojowej, natomiast forma IV podczas rozdrabniania lub suszenia w temp. 105°C ulega przemianom do formy II lub III.

Innym przykładem mogą być badania nad formami polimorficznymi teofiliny, która jest lekiem stosowanym w leczeniu astmy oskrzelowej, skurczu oskrzeli oraz uszkodzeniu pęcherzyków płucnych [16]. Przy użyciu między innymi metod DSC, TG oraz XRD dokonano charakterystyki fizykochemicznej polimorficznych form teofiliny I i II oraz teofiliny w postaci monohydratu. Struktura formy polimorficznej I różni się na tyle znacząco od odmiany polimorficznej II, że dyfraktogramy tych form w sposób jednoznaczny umożliwiają odróżnienie ich od siebie. Porównanie temperatur i entalpii topnienia obu form wykazują, iż forma II jest stabilna w temperaturze pokojowej, podczas gdy forma I jest stabilna w wyższej temperaturze. Dodatkowo

wykazano, że dla teofiliny (produktu komercyjnego) trzymanej przez kilka dni w atmosferze powietrza obserwowana jest przemiana enancjotropowa. Następuje przejście z formy bezwodnej do monohydratu.

Zespół Böer zastosował analizę termiczną do badania pseudopolimorficznych odmian leku immunosupresyjnego, jakim jest takrolimus [17]. Makrolid ten, o właściwościach immunosupresyjnych, poddany został analizie termicznej i pirolizie połączonej z chromatografią gazową oraz spektrometrią masową. Po uzyskaniu wyników z DSC/DTA zauważono, że każda próbka uległa desolwatacji połączonej z utratą masy. Badanie wykazało możliwość powstania form pseudopolimorficznych podczas syntezy, w związku z czym należy kontrolować proces wytwarzania tego leku.

Badania preformulacyjne

Różnicowa kalorymetria skaningowa stanowi obecnie nieocenione narzędzie badawcze na wczesnym etapie opracowań preformulacyjnych nowych postaci leków. Jednym z najistotniejszych parametrów wpływających na biodostępność jest rozpuszczalność substancji aktywnej w środowisku wodnym. Do najczęściej stosowanych i efektywnych sposobów zwiększania szybkości rozpuszczania należy otrzymywanie stałych rozprożeń [18]. Do stałych rozprożeń I generacji zaliczane są dwuskładnikowe mieszaniny eutektyczne charakteryzujące się nieregularną mikrostrukturą, krystalizujące w niższej temperaturze i lepiej rozpuszczalne w roztworach wodnych niż ich składniki [19]. Do ustalenia faktu powstawania mieszaniny eutektycznej i określenia jej składu wagowego konieczna jest znajomość diagramu równowag fazowych badanego układu [20]. Precyzyjną konstrukcją diagramu umożliwiają badania termiczne stałych rozprożeń (określenie temperatur i entalpii zachodzących przemian fazowych) przeprowadzane metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej DSC [21].

Podsumowanie

Ze względu na złożoność tematyki w artykule omówiono wybrane zagadnienia dotyczące zastosowań analizy termicznej w farmacji. Metody analizy termicznej należą do technik szybko rozwijających się i wkraczających w wiele dziedzin nauki, również nauki farmaceutycznej nie stanowią w tej kwestii wyjątku. Są to szybkie i proste metody (przy założeniu właściwej interpretacji uzyskanych wyników), które umożliwiają badanie właściwości fizykochemicznych związków chemicznych, surowców i preparatów farmaceutycznych w szerokim zakresie temperatur. Ponadto metody analizy termicznej umożliwiają identyfikację, określenie czystości oraz

zgodności badanej substancji leczniczej z substancją referencyjną. Dzięki różnicowaniu tych metod możliwe są badania składu i właściwości fizykochemicznych nowych związków biologicznie czynnych, a także badanie termostabilności substancji leczniczych. Istotne są również: przewidywanie możliwych interakcji pomiędzy substancją leczniczą a pomocniczą, badanie form polimorficznych leków oraz preformulacji nowych postaci leków.

Otrzymano: 2014.07.01 · Zaakceptowano: 2014.07.12

Piśmiennictwo

- Giron D.: Application of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. *J. Therm. Anal. Cal.* 2002, 68: 335–357.
- Prakasha A., Bibhesh K. Singha, B., Bhojak N., Adhikari D.: Synthesis and characterization of bioactive zinc(II) and cadmium(II) complexes with new Schiff bases derived from 4-nitrobenzaldehyde and acetophenone with ethylenediamine. *Spectrochim. Acta A.* 2010, 76: 356–362.
- Findorkova L., Gyoryova K., Hudecova D., Mudronov D., Kovarova J., Homzova K., Nour El-Dien F.A.: Thermal decomposition study and biological characterization of zinc(II) 2-chlorobenzoate complexes with bioactive ligands. *J. Therm. Anal. Cal.* 2013, 111: 1771–1781.
- Abd El-Halim H.F., Nour El-Dien F.A., Mohamed G.G., Mohamed N.A.: Synthesis, spectroscopic, thermal characterization, and antimicrobial activity of miconazole drug and its metal complexes. *J. Therm. Anal. Cal.* 2012, 109: 883–892.
- Sari N., Şahin S.Ç., Ögütçü H., Dede Y., Yalcin S., Altundaş A., Doganay K.: Ni(II)-tetrahedral complexes: Characterization, antimicrobial properties, theoretical studies and a new family of charge-transfer transitions. *Spectrochim. Acta A.* 2013, 106: 60–67.
- Fuliaş A., Ledçi I., Vlase G., Vlase T.: Physico-chemical solid-state characterization of pharmaceutical pyrazolones: An unexpected thermal behavior. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013, 81–82: 44–49.
- Ali K.A., Mukherjee B., Bandyopadhyay A.K.: Formulation development and in vitro evaluation of solidified self-microemulsion in the form of tablet containing atorvastatin calcium. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2013, 39: 1742–1749.
- Araújo A.A.S., dos Santos Bezerra M., Storpirtis S; Rosário Matos J.: Determination of the melting temperature, heat of fusion, and purity analysis of different samples of zidovudine (AZT) using DSC. *BJPS.* 2010, 46: 37–43.
- Brandão F. C., Tagiari M. P., Silva M. A. S., Berti L. F., Stulzer H. K.: Structure of chemical compounds, methods of analysis and process control: physical-chemical characterization and quality control of spironolactone raw material samples. *Pharm. Chem. J.* 2008, 42: 368–376.
- Shamsipur, M., Pourmortazavi S.M., Beigi A.A.M., Heydari R., Khatibi M.: Thermal Stability and Decomposition Kinetic Studies of Acyclovir and Zidovudine Drug Compounds. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14: 287–293.
- Attia A., Ibrahim M.M., Nabi El-Ries M.A.: Thermal Analysis of Some Antidiabetic Pharmaceutical Compounds. *Adv. Pharm. Bull.* 2013, 3: 419–424.
- Attia A.K., Abdel-Moety M.M.: Thermoanalytical Investigation of Terazosin Hydrochloride. *Adv. Pharm. Bull.* 2013, 3: 147–152.
- Rojek B., Wesolowski M.: Analiza termiczna wybranych substancji pomocniczych, stosowanych w procesie formułacji produktów leczniczych. *Farm. Przegl. Nauk* 2010, 9: 45–50.
- Dan A., Ghosh S., Moulik S.P.: Physicochemistry of the Interaction between Inulin and Alkyltrimethylammonium Bromides in Aqueous Medium and the Formed Coacervates. *J. Phys. Chem. B.* 2009, 113: 8505–8513.
- Wesolowski M.: Analiza termiczna w badaniu polimorfizmu leków. *Laboratorium* 2007, 10: 24–28.
- Szterner P., Legendre B., Sghaier M.: Thermodynamic properties of polymorphic forms of theophylline. Part I: DSC, TG, X-ray study. *J. Therm. Anal. Cal.* 2010, 99: 325–335.
- Böer T.M., Procópio J.V.V., Gomes do Nascimento T., Macêdo R.O.: Correlation of thermal analysis and pyrolysis coupled to GC-MS in the characterization of tacrolimus. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013, 73: 18–23.
- Karolewicz B., Gajda M., Owczarek A., Pluta J., Górniak A.: Physicochemical and dissolution studies of simvastatin solid dispersions with Pluronic F127. *Die Pharmazie* 2014, 69 (praca przyjęta do druku).
- Górniak A., Karolewicz B., Żurawska-Plaksej E., Pluta J.: Thermal, spectroscopic, and dissolution studies of the simvastatin-acetylsalicylic acid mixtures. *J. Therm. Anal. Cal.* 2013, 3: 2125–2132.
- Górniak A., Wojakowska A., Karolewicz B., Pluta J.: Phase diagram and dissolution studies of the fenofibrate-acetylsalicylic acid system. *J. Therm. Anal. Cal.* 2011, 3: 1195–1200.
- Karolewicz B., Górniak A., Owczarek A., Żurawska-Plaksej E., Piwowar A., Pluta J.: Thermal, spectroscopic, and dissolution studies of ketoconazole-Pluronic F127 system. *J. Therm. Anal. Cal.* 2014, 3: 2487–2493.