

VYUŽITÍ METOD TERMICKÉ ANALÝZY VE VÝZKUMU A VÝVOJI LÉČIV

LENKA SEILEROVÁ^a, HANA BRUSOVÁ^b,
BOHUMIL KRATOCHVÍL^a a LUKÁŠ KREJČÍK^b

^a Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6,

^b Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
lenka.seilerova@vscht.cz

Klíčová slova: termické metody, farmaceutický vývoj, DSC, skelný přechod, polymorfismus, kompatibilita

Obsah

1. Úvod
2. Vybrané metody termické analýzy
 - 2.1. Termogravimetrie
 - 2.2. Diferenční termická analýza
 - 2.3. Diferenční skenovací kalorimetrie
3. Využití termických metod ve farmaceutickém vývoji
 - 3.1. Charakterizace substancí
 - 3.2. Polymorfismus
 - 3.3. Skelné přechody
 - 3.4. Hodnocení čistoty
 - 3.5. Kompatibilita
4. Závěr

1. Úvod

Český lékopis definuje termickou analýzu jako skupinu technik, při kterých je měřena změna fyzikálních vlastností látky v závislosti na teplotě¹. Znalost těchto vlastností je ve farmaceutickém průmyslu podstatným krokem k formulaci stabilního a vyhovujícího léčivého přípravku.

Obecný přehled termických metod a sledovaných fyzikálních vlastností v závislosti na teplotě shrnuje tabulka I. Obecné informace o termických metodách a rozsáhlejší referáty na téma využití ve farmaceutickém průmyslu lze nalézt v citacích^{1–11}. V porovnání s ostatními metodami analýzy pevných farmaceutických substancí (prášková RTG difrakce, analýza velikosti částic, spektrální metody) jsou termické analýzy středně rychlé, spotřebují jen malé množství vzorku, ale jedná se o destruktivní metody. Ve výzkumu a vývoji léčiv se používá především diferenční skenovací kalorimetrie (DSC), diferenční termická analýza (DTA) a termogravimetrie (TG).

2. Vybrané metody termické analýzy

2.1. Termogravimetrie

Jednou ze základních metod termické analýzy je termogravimetrie (TG), která sleduje úbytky hmotnosti vzorku způsobené vlivem teploty. Rozvinula se po objevu termovah v letech 1905 až 1915 (cit.¹). Derivační termogravimetrie (DTG) sleduje rychlost změny hmotnosti vzorku v závislosti na teplotě. Vzorky na TG lze měřit buď dynamickým způsobem, kdy teplota kontinuálně roste nebo

Tabulka I

Přehled metod termické analýzy, jejich zkratk a sledovaných fyzikálních vlastností

Metoda termické analýzy	Zkratka	Sledovaná fyzikální vlastnost
Termogravimetrie	TG	hmotnost
Diferenční termická analýza	DTA	rozdíl teplot
Diferenční skenovací kalorimetrie	DSC	
Heat-flux DSC		rozdíl teplot
Power-compensation DSC		energie
Termodilatometrie	TD	lineární nebo objemové změny
Termomechanická analýza	TMA	deformace vzorku
Emanační termická analýza	ETA	analýza uvolněných sytících plynů
Diferenční tlaková analýza	DPA	tlak
Detekce/Analýza uvolněných plynů	EGD/EGA	detekce a analýza plyných produktů
Termomikroskopie	HSM	změny vzhledu
Termoelektrometrie		elektrické vlastnosti vzorku

statickým způsobem, kdy jsou podmínky izotermní. Existují různá konstrukční řešení termovah, které citlivě snímají změny hmotnosti. Jako nosiče vzorku se používají kovové a keramické misky nebo kelímky³. Výsledkem měření je termogravimetrická křivka, která je závislá na zvolené rychlosti ohřevu a na typu nosiče vzorku. Podle zlomů a plat TG křivky lze identifikovat oblasti dehydratace vzorku (uvolňování vlhkosti, vázané vody) nebo jeho teploty rozkladu. DTG křivka vznikne grafickou nebo numerickou derivací TG křivky, případně automaticky použitím derivačních termovah³. Využitím derivované TG křivky lze snáze určit teplotní intervaly sledovaných procesů.

2.2. Diferenční termická analýza

Diferenční termická analýza (DTA) je jednou z nejstarších termických metod. Tato metoda se vyvinula po objevu termoelektrického článku, který byl objeven roku 1821 (T. J. Seebeck). Roku 1886 H. L. Le Chatelier použil termoelektrický článek pro studium chování minerálních látek. O několik let později W. C. Roberts-Austen zavedl tzv. diferenční termoelektrický článek⁵. Po té se už začala rozvíjet metoda DTA, obzvláště experimentální uspořádání, záznam experimentu a vyhodnocení. Až okolo roku 1905 byl zaveden pojem „termická analýza“^{4,6}.

DTA měří rozdíl teplot mezi vzorkem a referenčním vzorkem. Referenční látka neboli standard musí být při zvolených teplotách experimentu inertní. Nejčastěji se používá Al_2O_3 , MgO , pro organické látky *n*-oktanol nebo polyethylen⁷. Jako nosiče vzorku se využívají misky (z Pt, Cu, Ag) nebo keramické kelímky, do kterých ústí termočlánek. Různé přístroje DTA mohou měřit v oboru teplot od -190°C do 2800°C . Klasická DTA měří od laboratorní teploty do přibližně 1500°C . Podle vlastností měřených vzorků se volí rozsah teplot přístroje, vhodná kalibrace a odpovídající referenční vzorek. Na experimentální měření má vliv, stejně jako u DSC, především rychlost ohřevu, hmotnost vzorku, ale i atmosféra v pracovní komůrce.

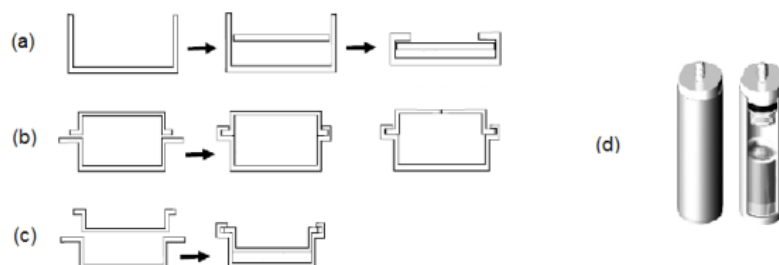
2.3. Diferenční skenovací kalorimetrie

Diferenční skenovací kalorimetrie (differential scanning calorimetry – DSC) je nejvýznamnější a nejčastěji

používanou termickou metodou ve farmaceutickém vývoji⁴. DSC se vyvinula z diferenční termické analýzy (DTA) a datuje se přibližně od roku 1962 (cit.²). DSC lineárně ohřívá nebo ochlazuje vzorek a měří rozdíl teplot nebo energii, kterou je nutno dodat, aby vzorek a referenční látka měly stejnou teplotu. Výrobci nabízejí dvě různá uspořádání přístroje, buď DSC s tepelným tokem (heat flux DSC, hf-DSC) nebo DSC s kompenzací příkonu (power compensation DSC). Výhodou DSC je potřeba malého množství vzorku. Pro měření se připravují vzorky v navážkách okolo 3–10 mg. Podle druhu experimentu a předpokládaných vlastností měřené látky se volí různé druhy pánviček. Pánvičky se liší tvarem a způsobem uzavírání (obr. 1). Jako reference se při měření na DSC používá téměř vždy prázdná pánvička. Kalibrace teploty se provádí na standardu se známou teplotou tání. Pro obor teplot 0 – 300°C to nejčastěji bývá indium, používá se i cín nebo olovo. Aby bylo zabráněno reakcím vzorku se vzduchem, měření probíhá nejčastěji v dusíkové atmosféře. Podle typu experimentu se také volí ohřívací rychlost, nejčastěji používána rychlost ohřevu je $10^\circ\text{C min}^{-1}$. Přístroje pro DSC pokrývají rozsah teplot experimentálních měření od -150°C do 1500°C , konkrétní rozsah přístroje se ale volí podle vlastností vzorků. Organické látky ve farmaceutickém průmyslu se standardně měří od laboratorní teploty do 300°C a celkový rozsah teplot přístroje je od -40°C do 450°C .

DSC s tepelným tokem měří rozdíl teplot mezi vzorkem a referencí, pomocí měření rozdílu termoelektrických napětí jednotlivých termočláneků⁶. Reference i vzorek jsou umístěny na samostatných teplotních čidlech v jedné kalorimetrické cele a jsou spojeny tepelným mostem. Výsledkem měření je závislost tepelného toku na teplotě. Termoelektrická napětí se převádí na tepelný tok na základě kalibrace přístroje. Jako standardy pro kalibraci se nejčastěji používají čisté kovy se známou entalpií tání.

DSC s kompenzací příkonu měří energii, která je nutná pro kompenzaci teplot mezi vzorkem a referencí (měří elektrický příkon potřebný k udržení stejné teploty obou cel). Vzorek a reference jsou tedy kontinuálně ohřívány/ochlazovány podle nastaveného teplotního programu, pokud dojde k tání vzorku (endotermický děj), začne teplota cely vzorku zaostávat oproti teplotě referenční cely, a pro-



Obr. 1. Pánvičky a cely pro termické metody: (a) typická DSC pánvička a její uzavírání s víčkem, (b) hermeticky uzavřená DSC pánvička bez resp. s propíchnutým víčkem, (c) hermeticky uzavřená pánvička s obráceným víčkem, (d) vsádková (batch) cely pro měření micro-DSC

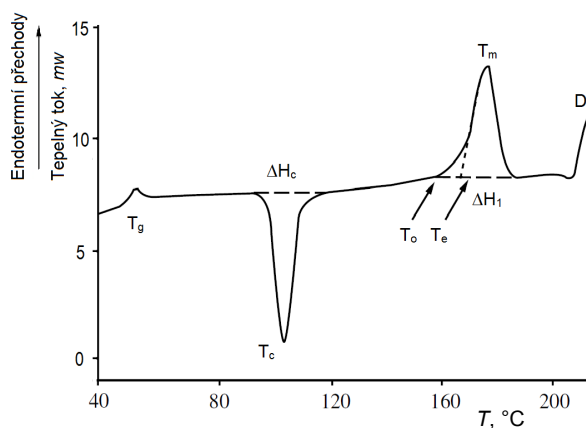
to musí být rozdílná energie dodána. V případě, že dojde ve vzorku k exotermickému ději (krystalizace), je do jeho cely dodáváno méně energie, aby došlo k vyrovnání teplot s referencí⁸. Základem konstrukce DSC s kompenzací příkonu jsou dvě samostatné kalorimetrické cely, jedna pro pánevku se vzorkem a druhá pro referenci (prázdná pánevka). Pro kvantitativní výstup je opět nutná kalibrace, stejně jako u hf-DSC.

Každý typ konstrukce DSC má své výhody a nevýhody, ale výsledný rozdíl pro koncového uživatele je nepatrný¹².

3. Využití termických metod ve farmaceutickém vývoji

3.1. Charakterizace substancí

Jednotlivé substance mohou při termických dějích podléhat různým procesům: tání, krystalizaci, sublimaci, dehydrataci nebo desolvaci, skelným přechodům a polymorfním přechodům. Tyto procesy jsou buď endotermní, nebo exotermní. Při tání krystalické látky se teplo spotřebovává. Na záznamu z DSC nebo DTA se tedy tání krystalické substance projevuje jako endoterma, která má definované vlastnosti. Šíře píku vypovídá o čistotě a velikosti částic vzorku. Méně čistý a menší krystal začíná tát dříve, než velký čistý krystal. Na každém píku záznamu se určuje teplota počátku tání (onset temperature T_o), teplota extrapolovaného píku (extrapolated temperature T_e), teplota tání píku (peak melting temperature T_m) a entalpie tání, která je úměrná ploše píku (ΔH). Pro termické chování amorfních látek je charakteristický endotermní skelný přechod, který může být následovaný krystalizací (exoterma), táním a nakonec degradací, jak je zobrazeno na obr. 2.



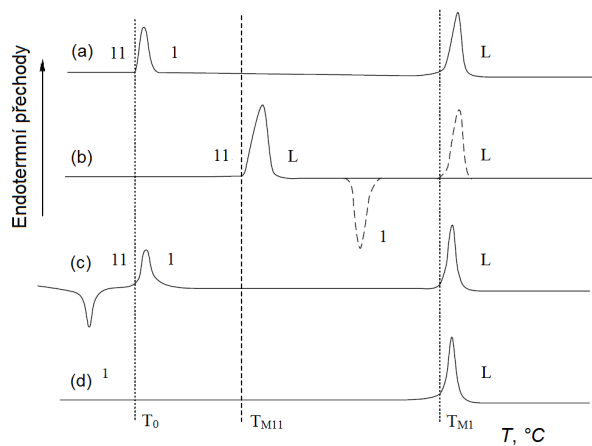
Obr. 2. DSC záznam sacharózy znázorňující skelný přechod T_g , teplotu rekrystalizace T_c , entalpii rekrystalizace ΔH_c , teplotu onsetu T_o (počáteční teplotu tání), teplotu extrapolovanou T_e , entalpie tání ΔH_1 , teplota tání píku T_m a degradaci D (cit.⁸)

3.2. Polymorfismus

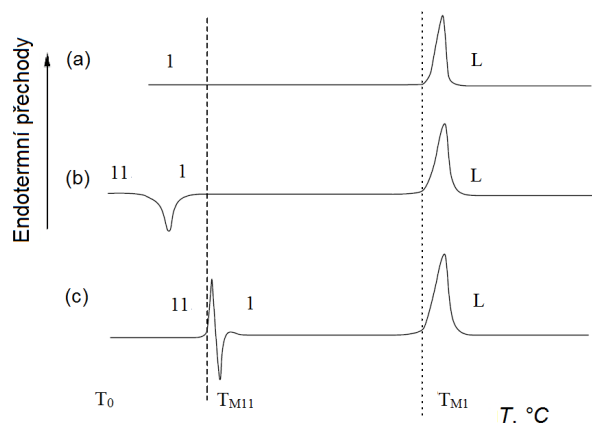
Polymorfy jsou stejné molekulární entity, avšak liší se uspořádáním molekul v krystalové struktuře¹³, tedy i teplotou tání, hustotou, rozpustností, biodostupností chemickou a fyzikální stabilitou. Pomocí DSC je možné určit, zda substance má sklon k polymorfním přeměnám a také identifikovat polymorfy^{13,14}. Zjištění, zda látka může přecházet do jiných krystalových modifikací, je velice podstatné při formulaci stabilní lékové formy a následně i při registraci a patentové ochraně nově vyvinutých léčiv. Použití DSC napomáhá charakterizovat polymorfní modifikace substancí. Pro studium polymorfů jsou termické metody běžně doplňovány i jinými analytickými metodami pro hodnocení pevné fáze. Především to bývá RTG prášková difrakce, mikroskopie a spektroskopie tuhého stavu⁶.

Rozlišujeme enantiotropní a monotropní polymorfy. Enantiotropní polymorfy jsou charakteristické tím, že v závislosti na podmínkách (teplota, tlak) mohou vratně přecházet z jedné krystalové struktury do druhé¹³. Díky proměnění nové účinné látky na DSC lze určit, která forma je stabilnější a při kterých teplotách. Termogram enantiotropního polymorfu se většinou vyznačuje tolika endotermními píky, kolik má přechodných polymorfních forem. Na obr. 3 jsou znázorněny DSC záznamy enantiotropních systémů. Na rozdíl od enantiotropního systému, kde je polymorfní forma závislá na teplotě, v monotropním systému je termodynamicky stabilní jen jedna fáze. Zobrazení monotropních systémů je na obr. 4.

Vzorek pro charakterizaci polymorfů na DSC se připravuje v navážkách okolo 3–5 mg, do klasických DSC



Obr. 3. Schéma DSC záznamů enantiotropních systémů za různých podmínek: (a) pevnofázový přechod z formy II na formu I a její tání, (b) tání nestabilní formy II následované rekrystalizací do formy I, (c) pevnofázový přechod formy I na formu II následovaný vratnou transformací za teploty T_0 a táním za T_{M1} , (d) netečnost nestabilní formy I za teploty T_0 následovaná táním za T_{M1} (cit.¹⁰)



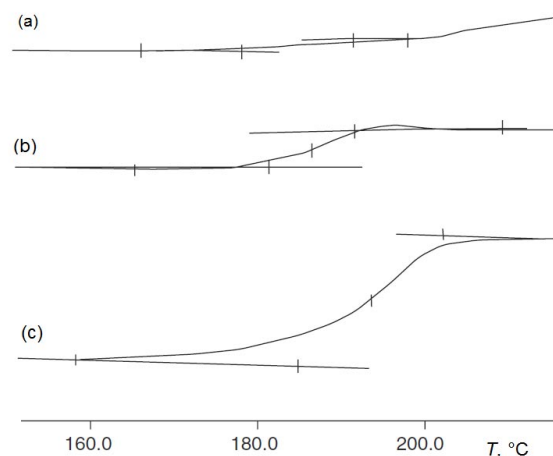
Obr. 4. Schéma DSC záznamů monotropických systémů za různých podmínek: (a) tání formy I, (b) pevnofázový přechod formy II na formu I a následné tání formy I, (c) tání formy II následované rekrytalizací a táním formy I (cit.¹⁰)

pánviček. Pro polymorfni přechody je rozhodující rychlost ohřevu. Pokud je zvolena příliš nízká ohřívací rychlost, může dojít k zániku rekrytalizační exotermie a není tedy možné pozorovat polymorfni přechod, proto se pro každou látku musí zvolit vhodná ohřívací rychlost¹⁵.

3.3. Skelné přechody

U amorfních látek, jejichž struktura je uspořádaná jen na krátkou vzdálenost, se vliv teploty projevuje jako skelný přechod (T_g , glass transition)^{15–17}. Rozsáhlá informace o podstatě a chování amorfních látek usnadní optimalizaci farmaceutických procesů a lze pak vyrobit lékovou formu s lepšími vlastnostmi. Amorfni účinné látky mají zpravidla lepší rozpustnost, tedy i biodostupnost než krystalické, ale bohužel menší stabilitu, což může působit komplikace s expirační dobou lékových přípravků¹⁶. Z některých krystalických látek lze vyrobit amorfni látku mletím¹⁸, sprejovým sušením^{19–21} nebo lyofilizací^{22,23}.

Skelný přechod je fázový přechod druhého řádu spojený se změnou tepelné kapacity¹⁴. Po skelném přechodu může docházet k rekrytalizaci (exotermní děj) a následnému tání krystalické formy (obr. 2). Pro měření skelného přechodu je vhodné využívat větší rychlosti ohřevu, protože při příliš pomalé rychlosti ohřevu nemusí být skelný přechod detegován. Znázornění rozdílů při využití větší rychlosti ohřevu je zobrazeno na obr. 5. Jelikož amorfni látky jsou hygroscopické, je doporučováno měření skelného přechodu na jednom vzorku opakovat ve více cyklech, aby se zamezilo vlivu vody na teplotu skelného přechodu¹⁵. Nasorbovaná voda na povrchu vzorku může posunout hodnoty T_g k nižším teplotám, což může zkomplikovat proces výroby lékové formy. Už při 3% obsahu sorbované vody ve vzorku se teplota skelného přechodu může snížit



Obr. 5. Vliv odlišné rychlosti ohřevu na detekci skelného přechodu: (a) 5 °C/min, (b) 20 °C/min, (c) 40 °C/min; pomocná látka Carbopol, cit.⁸

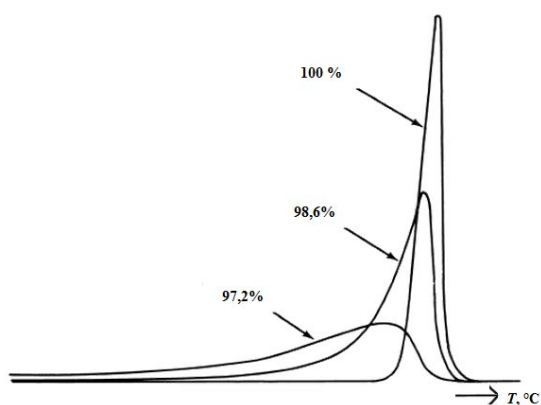
o 20 °C (cit.²³). Vzorky pro měření skelného přechodu je vhodné skladovat 40–50 °C pod T_g , aby nedošlo k narušení jejich stability²⁵.

3.4. Hodnocení čistoty

Ve farmaceutickém procesu musejí být splněna přísná kritéria čistoty látek a produktů. Z toho důvodu bývají jednotlivé šarže různých složek i meziproductů hodnoceny pomocí termické analýzy, která dokáže odhalit možné nežádoucí fyzikálně-chemické změny. Účinné látky mohou být v tomto smyslu negativně ovlivněny vlhkostí, jejich vlastní nestabilitou nebo nevhodným zacházením se vzorkem, např. skladováním za nevhodných teplot.

Z termických metod se nejčastěji k této analýze využívá DSC. Čistotu lze hodnotit podle nežádoucí změny charakteristické teploty tání nebo podle změny tvaru endotermie tání krystalické látky. Pokud je substance jen mírně znečištěna, její teplota tání klesá a charakteristická endoterma se rozšiřuje a snižuje (obr. 6)⁴. Například u účinné látky cimetidinu se teplota tání už při 1% obsahu nečistot změnila o necelé 3 °C a endoterma se snížila přibližně o 20 % (cit.²⁶).

Měření se provádí v navážkách 2–5 mg, standardní rychlostí 10 °C min⁻¹ a minimálně 3× se opakuje. Používají se buď typické DSC pánvičky, nebo hermeticky uzavřené s propíchnutým víčkem, pokud vzorek obsahuje velké množství vody (obr. 1). Hodnocení čistoty účinných a pomocných látek pomocí DSC má několik nesporných výhod oproti jiným metodám (malé množství vzorku, citlivost), ačkoli nedokáže nahradit nejčastěji využívanou HPLC.



Obr. 6. Termogramy ilustrující vliv nečistot na tvar křivky tání kyseliny benzoové⁴

3.5. Kompatibilita

Kompatibilitou je ve farmaceutickém průmyslu myšlena stabilita účinné látky ve směsi s jinou účinnou látkou nebo s pomocnou látkou. Využitím vysoce citlivé DSC lze odhalit případné nežádoucí chemické a fyzikální změny v lékové formě způsobené vlivem teploty nebo vlhkosti. Vlivem teploty na směs pomocné a účinné látky může docházet k fyzikálním změnám, kdy se v binárním systému vytvoří níže tající eutektikum nebo k chemickým interakcím²⁷. K tomu může docházet během výroby lékové formy nebo i během expirační doby.

Vysoce citlivá DSC (z anglického high-sensitivity differential scanning calorimetry – HSDSC) je souhrnné označení pro kalorimetrická zařízení, pro která je charakteristická citlivost $\pm 0,5 \mu\text{W}$, rychlost ohřevu do 5°C min^{-1} a hmotnost vzorku 0,1–1 g. Do této skupiny se řadí přístroje micro-DSC III a VII (Setaram), CSC Nano-DSC Series III (Calorimetry Sciences Corp.), CSC 4100 (Calorimetry Sciences Corp.), B-900 (Sceres) a VP-DSC (Microcal. Inc.). Jejich kalibrace probíhá elektricky. Díky těmto technikám je možné studovat jevy, které jsou pod mezí detekce klasické DSC, např. denaturace proteinů, fázové změny a přechody, chování roztoků polymerů nejen ve farmaceutických, ale i biologických a potravinářských oborech²⁸.

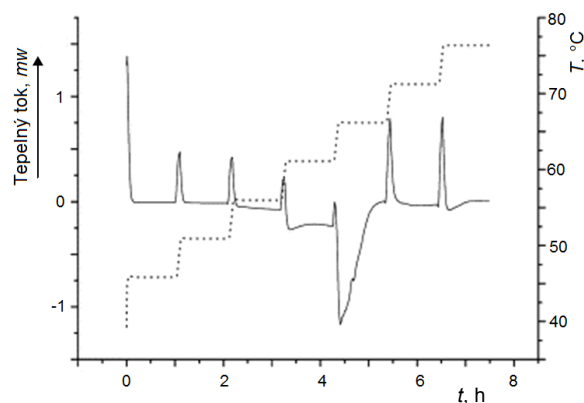
Ve farmaceutickém průmyslu se vysoce citlivé DSC využívá ke studiu kompatibility účinných látek mezi sebou nebo účinné látky s pomocnými látkami. Nejdříve probíhá měření čistých látek a po té jejich binárních směsí v hmotnostním poměru 1:1, na závěr se porovnají a vyhodnotí získané křivky. Binární směsi se připravují nejčastěji, ale je možné měřit i tříložkové směsi. Porovnává se suma tepelných toků excipientu a účinné látky s tepelným tokem směsi těchto látek. Pokud jsou tepelné toky vyhodnoceny jako výrazně odlišné, jsou měřené látky nekompatibilní. Po proměření hmotnostního poměru 1:1 je vhodné připravit i směs v takovém hmotnostním poměru, v jakém jsou

testované složky v lékovém přípravku. Pro měření se používají vsádkové (batch) cely.

Na obr. 7 je zobrazeno testování kompatibility kyseliny acetylsalicylové a stearanu hořečnatého, které jsou v hmotnostním poměru 1:1 nestabilní³³. Podle vlastností měřených látek je měření nastaveno na izotermní fáze a fáze kontinuálního zvyšování teploty. Izotermní fáze se nastavují v řádu hodin a většinou v teplotním rozsahu 40 až 80°C se tyto kroky liší o $2\text{--}10^\circ\text{C}$ (cit.^{34,35}).

Testování kompatibility binární směsi na přístroji micro-DSC III trvá přibližně 24 h (cit.²⁹). To řadí micro-DSC mezi rychlejší přístroje. Měření kompatibility jiným přístrojem, např. TAM (Thermal activity monitor, Švédsko), zabere čas v řádu týdnů^{30,31}. Typickou metodou na stanovení kompatibility, respektovanou autoritami, je především HPLC, většinou spojená s MS. Vyhodnocovány jsou vzorky jak ze stabilních testů, tak vzorky pro předformulační studie. Pro HPLC je ale nutné látky rozpustit ve vhodném rozpouštědle, což může ovlivnit celkové chování směsi³². Dále pak předpokládá existenci pouze jedné možné reakce za jakékoli teploty. Měření kompatibility je jednoznačně výhodnější užitím mikrokolorimetrie, která disponuje více výhodami. Měření je rychlejší, poskytuje více informací o kinetice a termodynamice, dokáže předpovědět dlouhodobou stabilitu léku³².

Před měřením kompatibility se běžně testují interakce zvolených látek na klasické DSC. DSC nedosahuje takové citlivosti jako micro-DSC, ale napoví, jak se budou binární směsi vlivem teploty chovat. Někteří autoři studují kompatibility pouze pomocí DSC nebo tuto metodu porovnávají se stresovými testy, které ale trvají 3–12 týdnů^{36–40}. Další novější články se již zabývají micro-DSC a potvrzují, že je to metoda vhodná k predikci nežádoucích interakcí mezi pomocnými a účinnými látkami.



Obr. 7. Měření kompatibility binární směsi acetylsalicylové kyseliny se stearemem hořečnatým⁶. Tečkované teplotní program s hodinovými izotermami, mezi nimiž jsou fáze kontinuálního ohřevu o 5°C z původní hodnoty izotermie. Výchylka na křivce (plná čára) při 55°C naznačuje nestabilitu měřené směsi za této teploty

4. Závěr

Termická analýza se stala ve farmaceutickém průmyslu velice podstatnou metodou, která přispívá k poznání a charakteristice chování účinných i pomocných látek. Tyto informace jsou nezbytné k formulaci stabilního léčivého přípravku. Díky termické analýze můžeme charakterizovat jednotlivé substance, hodnotit jejich čistotu a stabilitu z hlediska polymorfních a skelných přechodů nebo případné interakce mezi jednotlivými složkami léčivé formy. Ve výzkumu a vývoji léčiv se dnes využívá celá řada termických přístrojů od termogravimetrie (TG), přes diferenční skenovací kalorimetrii (DSC) až k vysoce citlivým a pro daný experiment specifickým přístrojům (hyper-DSC, micro-DSC, VP-DSC, TAM).

Financováno z účelové podpory na specifický vysok školský výzkum (MŠMT č. 21/ 2012 a z VZ č. 6046137302).

LITERATURA

- Ministerstvo zdravotnictví ČR: *Český lékopis 2005 – Doplněk 2007*, Grada 2007.
- Štarha P., Trávníček Z.: *Termická analýza*. Univerzita Olomouc 2011.
- Šulcová P., Beneš L., v knize: *Experimentální metody v anorganické technologii*, kap. 3, Univerzita Pardubice 2008.
- United States Pharmacopeia Convention: *United States Pharmacopeia-National Formulary*, (USP29-NF24), str. 2776.
- Šesták J., Mareš J., Hubík P. (ed.): *Glassy, Amorphous and Nano-Crystalline Materials*. Springer, Dordrecht 2011.
- Craig D. M., v knize: *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*, (Craig D. M., Reading M., ed.), kap.1., CRC Press/Taylor & Francis, New York 2006.
- Vaniček J.: *Metody termické analýzy*. TU Liberec 2006.
- Swarbrick J., Giron D.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Informa Healthcare USA 2007.
- Giron D.: *Pharm. Sci. Technol. Today* 1, 191 (1998).
- Giron D.: *Thermochim. Acta* 248, 1 (1995).
- Gaisford S., O'Neil M. A. A.: *Int. J. Pharm.* 417, 83 (2011).
- Stodghill S. P.: *Am. Pharm. Rev.* 13, 1 (2010).
- Kratochvíl B., Hušák M., Jegorov A.: *Chem. Listy* 96, 30 (2002).
- Clas S. D., Dalton C., Hancock B.: *Pharm. Sci. Technol. Today* 2, 311 (1999).
- Hancock B. C., Zografi G.: *J. Pharm. Sci.* 86, 1, (1997).
- Kratochvíl B., Koupilová I.: *Chem. Listy* 105, 3 (2011).
- Kerc J., Srcic S.: *Thermochim. Acta* 248, 81 (1995).
- Mosharraf M.: *Dissertation*. University of Uppsala, 1994.
- Corrigan O. I., Holohan E. M., Sabra K.: *Int. J. Pharm.* 18, 195 (1984).
- Sebhatu T. et.al.: *Pharm. Res.* 11, 1233 (1994).
- Corrigan O. I.: *Thermochim. Acta* 248, 245 (1995).
- Tang X. L., Pikal M. J.: *Pharm. Res.* 21, 191 (2004).
- Shalaev E., Zografi G.: *J. Pharm. Sci.* 85, 1137 (1996).
- Ablett S., Izzard M. J., Lillford P. J.: *Chem. Soc., Faraday Trans.* 88, 789 (1992).
- Hancock B. C., Shambin S. L., Zografi G.: *Pharm. Res.* 12, 799 (1995).
- Imre P., v knize: *Progress in Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. (Gorog S., ed.), kap. 2.11. Elsevier, Město 2000.
- Zalac S., Khan M. Z., Gabelica V., Tudja M., Mestrovic E., Romih M.: *Chem. Pharm. Bull.* 47, 302 (1999).
- Gaisford S., Bucton G.: *Thermochim. Acta* 380, 185 (2001).
- Setaram: *Micro DSC III. Maintenance, Practical Work*. str.11. Vydavatel, Město 2001.
- Schmit E., Peck K., Sun Y.: *Thermochim. Acta* 380, 175 (2001).
- Cavatur R., Vemuri M., Chrzan Z.: *J. Therm. Anal.* 78, 63 (2004).
- Zakrzewski A., Zakrzewski M.: *Isothermal Microcalorimetry. Solid State Characterization of Pharmaceuticals*, str. 155. Assa Inc.: Danbury, 2006.
- Wissing S., Craig D., Barker S., Moore W.: *Int. J. Pharm.* 199, 141 (2000).
- Silva S., Lobo S.: *J. Therm. Anal.* 102, 317 (2010).
- McDaid F., Barker S., Fitzpatrick S., Petts C., Craig D.: *Int. J. Pharm.* 252, 235 (2003).
- Balestrieri F., Magri A., Marini D., Sacchini A.: *Thermochim. Acta* 285, 337 (1996).
- Mura P., Manderioli A., Bramanti G., Furlanetto S., Pinzauti S.: *Int. J. Pharm.* 119, 71 (1995).
- Lloyd G., Craig D., Smith A.: *J. Pharm. Sci.* 86, 991 (1997).
- Ceschel G., Badiello R., Ronchi C., Maffei P.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 32, 1067 (2003).
- Vetchý D., Frýbortová K., Rabišková M., Haring A.: *Chem. Listy* 100, 24 (2006).

L. Seilerová^a, H. Brusová^b, B. Kratochvíl^a, and L. Krejčík^b (^a Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, ^b Zentiva Co., Praha): **Thermal Analysis in the Pharmaceutical Research and Drug Development**

Thermal analysis is a valuable method in pharmaceutical research. A wide range of thermal methods are used in drug development like thermogravimetry (TG), differential thermal analysis (DTA), differential scanning calorimetry (DSC) and other sensitive and specific methods. The present review deals with application of these methods in characterization of drugs and excipients, such as their polymorph stability, glass transition temperature, purity analysis and compatibility of drugs.