

FABAD Farm. Bil. Der.
17, 45-58, 1992

FABAD J. Pharm. Sci.
17, 45-58, 1992

TERMAL ANALİZ YÖNTEMLERİNİN FARMASÖTİK ALANDA KULLANIMI

Sevda ŞENEL (*)
Yılmaz ÇAPAN (*)
A.Atilla HINCAL (*)

Özet: Diferansiyel termal analiz (DTA), diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) ve termogravimetri (TG) gibi dinamik termonalitik yöntemlerin farmasötik alanda kullanımları derlenmiştir. Derlemenin başında bu yöntemlerin kısa olarak tanımları yapıldıktan sonra bu yöntemlerin saflık tayini, stabilite ve reaksiyon kinetiğinin incelenmesi, yardımcı maddelerin özelliklerinin saptanması, etken madde-yardımcı madde ve yardımcı madde-yardımcı madde arasındaki etkileşimlerin ve polimorfizmin incelenmesi, merhem ve suppozitivar sıvağlarının çeşitli özelliklerinin saptanmasında kullanımları tartışılmıştır. Ayrıca bu derlemede tabletin dağılması ve katı dozaj şekillerinin kalitatif ve kantitatif analizlerine ait çalışmalar da verilmiştir.

APPLICATIONS OF THERMAL ANALYSIS IN PHARMACEUTICS

Summary: A survey is given on some aspects of the application of thermoanalytical methods such as differential thermal analysis (DTA), differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetry (TG) in pharmaceutical area. The review has been preceded by a short characterization of these methods. Further, the usefulness of these thermal methods in purity determination, analysis of stability and reaction kinetics, characterization of excipients, evaluation of compatibility and interactions between drug-excipient, excipient-excipients, analysis of polymorphism and characterization of suppository and ointment bases have been discussed. The presented studies include also the qualitative and quantitative analysis of solid dosage forms and studies on tablet disintegration.

Key words : Thermal analysis in pharmaceutics, Differential thermal analysis, Applications of thermal analysis

Başvuru Tarihi : 1.8.1991
Kabul Tarihi : 7.1.1992

(*) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara

GİRİŞ

Dinamik termal yöntemlerin farmasötik alanda kullanılması gittikçe önem kazanmaktadır. Çok sayıda farmasötik sorunları bu yöntemlerin yardımıyla çözümlenmek mümkün olmaktadır. Bunlar arasında ilaçların faz geçiş sıcaklığı aralıkları ve termodinamik değerleri, saflık tayini, ilaç formülasyonuna giren maddeler arasındaki etkileşimlerin incelenmesi, stabilite ve reaksiyon kinetiği sayılabilir. Termal analiz sonucu elde edilen bilgilerden yararlanılarak formülasyon geliştirilmektedir. Pahalı ve zaman alıcı klasik yöntemlerin yerini hızlı ve otomatikleşmiş termal analiz yöntemleri almaya başlamıştır.

Farmasötik alanda en çok kullanılan dinamik termoanalitik yöntemler diferansiyel termal analiz (DTA), diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) ve termogravimetri (TG)dir.

Önceden termal olmayan ancak artık dinamik sıcaklık modunda çalışacak şekilde dönüştürülen termal analiz teknikleri de mevcuttur. Bunlar arasında sıcak-tabla (hot-stage) mikroskopisi (1,2), termosonometri (3), termomekanik analiz (4), termometrik titrimetri (5) verilebilir. Ancak bu yöntemlerin farmasötik alanda kullanımlarını gösteren çalışmalar yetersizdir.

Bu derlemede sadece DSC, DTA ve TG yöntemlerinden kısaca bahsedildikten sonra bu yöntemlerin farmasötik alanda kullanımları ve uygulamaları verilecektir.

1. TERMAL YÖNTEMLER

Termal yöntemler, sıcaklık ile sistemin kütle, reaksiyon ısısı veya hacim değişmesi gibi özellikleri arasındaki dinamik ilişkinin ölçümüne dayanmaktadır (5,6).

1.1. Diferansiyel Termal Analiz (DTA)

Diferansiyel Termal Analiz (DTA) termal analiz yöntemlerinin içinde en eski olanıdır. Bu yöntemde bir kimyasal sistem tarafından absorplanan veya dışarı verilen ısı, bu sistem ile inert bir referans bileşik (genellikle alüminyum, alüminyum oksit, silikon karbid ya da cam boncuklar) arasındaki sıcaklık farkı ölçülerek tayin edilir. Gerek sistemin gerek inert referansın sıcaklıkları sabit bir hızda arttırılmaktadır (5,6).

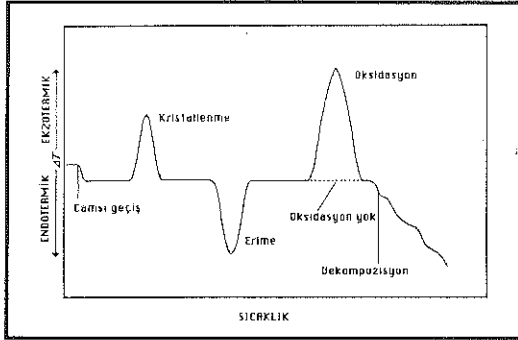
DTA önceleri, diferansiyel tarama kalorimetresine (DSC) göre sadece kalitatif veri sağlayabilmesi nedeniyle ikinci sırada öneme sahipken, günümüzde DSC ve DTA arasında eskisi gibi net bir ayırım yapılmamaktadır. Eski model DTA aletlerinde kalorimetrik değerlere çevrilebilen sonuçlar alınamazken, modern aletlerde örnek büyüklüğünün 100 mg dan 2 mg'a indirilmesiyle DTA verileri kolaylıkla kalorimetrik değerlere çevrilebilmektedir (7).

1.2. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC)

Diferansiyel Tarama Kalorimetresinde (DSC) de, örneğe ve referans maddeye sürekli ve sabit hızda artan sıcaklık uygulanmaktadır. Burada birbiri ile eşdeğer ısı veren iki ayrı ısıtıcı ile ısıtılan örnek ve referansı aynı sıcaklıkta tutmak için örnek veya referans maddeye ısı eklenmektedir. Kaydedilen bu ısı, örnekte oluşan endotermik ya da ekzotermik reaksiyonlar sonucu kazanılan veya kaybedilen ısıyı kompanse etmektedir (5). Termogramlarda temel çizginin altında görülen minima endotermik ve üstünde görülen maksimalar da ekzotermik pik adını almakta ve fiziksel ya da kimyasal olayların sonucu olabilmektedir.

Tablo 1 Termoanalitik tekniklerle incelenen fiziksel ve kimyasal etkiler

	Termal Etkiler		Ağırlıkta Değişim	
	Endotermik	Ekzotermik	Kazanılan	Kayıbedilen
FİZİKSEL OLAYLAR				
Kristalen geçiş	+			
Erime	+			
Kristalizasyon		+		
Buharlaşma	+			+
Süblimasyon	+			+
Adsorpsiyon - Absorpsiyon		+	+	
Desorpsiyon	+			+
KİMYASAL OLAYLAR				
Dehidratasyon veya Desolvasyon	+			+
Kimyasal bozunma	+	+		+
Oksidatif parçalanma		+		+
Katı-hal reaksiyonu	+	+		+
Katı-sıvı reaksiyonu	+	+		+
Katı-gaz reaksiyonu	+	+	+	



Şekil 1. Şematik Bir Diferansiyel Termogram

Endotermik olan fiziksel olaylar füzyon, buharlaşma, süblimasyon, adsorpsiyon ve desorpsiyondur. Adsorpsiyon genellikle ekzotermik fiziksel değişimdir. Kristalen geçişler ise ekzotermik fiziksel değişimdir. Kristalen geçişler ise ekzotermik veya endotermik olmaktadır. Kimyasal reaksiyonlar enerji alışverişlerine göre ekzotermik veya endotermik farklı pikler oluştururlar.

Diferansiyel termogramların pik alanları örneğin kütlelerine, kimyasal veya fiziksel olayın entalpisine, maddenin ısı iletkenlik ve ısı dağılım faktörlerine bağlıdır (6).

DSC eğrilerini etkileyen en önemli faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz (8) :

— Aletin ayarlanması : ısı duyarlılığı ve ısıtma hızı

— Örnek : yapısı ve kütlesi, partikül büyüklüğü, sıkışabilirlik, porozite, ısı iletkenliği, ön işlem ve seyreltme

— Referans maddesi : yapısı, kütlesi ve ön işlem

— Atmosfer : oksitleyici veya inert olması, ısı iletkenliği, akış ve statik koşullar.

1.3. Termogravimetri

Termogravimetrik analizde, örneğin kütlesi, sıcaklık artırılırken sürekli kaydedilmektedir. Kütle, sıcaklığın fonksiyonu olarak, grafiğe geçirildiğinde (termogram), kalitatif ve kantitatif bilgi elde etmek mümkündür. Genellikle örnek için inert atmosfer gerekmektedir (5,6). Termogravimetri cihazı aşağıdaki kısımlardan oluşmaktadır :

1- Hassas bir terazi,

2- Fırın,

3- Fırın sıcaklığını kontrol edici ve programlayıcı,

4- Sıcaklığın fonksiyonu olarak kütleyi grafiğe geçiren bir kaydedici.

DSC ve DTA için kullanılan aletlerde de fırın ısıtma programları ve kayıt cihazları, termogravimetride uygulananların benzeridir. Piyasada yukarıda verilen 3 tip termal analizde yapılmasını mümkün kılan cihazlar mevcuttur (7).

Tablo 1'de termal analiz yöntemleriyle incelenebilen fiziksel ve kimyasal olaylar verilmiştir (9). Genellikle aynı örnek için DSC, DTA ve TG eğrileri birlikte değerlendirilmeye alınmaktadır (10).

2. TERMAL ANALİZ YÖNTEMLERİNİN FARMASÖTİK ALANDA UYGULANMALARI

Farmasötiklerle ilgili hemen hemen tüm konularda termal analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında ilaçların saflık tayini, faz geçiş sıcaklığı aralığı ve termodinamik değerleri, formülasyona giren maddeler arasındaki etkileşim ve geçimsizliklerin incelenmesi, stabilite ve reaksiyon kinetiğinin araştırılması sayılabilir. Termal analiz sonucu elde edilen bilgilerden faydalanılarak formülasyon geliştirilmektedir.

2.1. Saflık Tayini

İlaç kalitesi açısından farmasötik bileşiklerin saflık tayini çok önemlidir. Faz çözünürlük analizi gibi yöntemler hem zaman alıcıdır, hem de büyük miktarda örnek gerektirmektedir (11). Bu nedenle son yıllarda saflık tayinlerinde DTA ve DSC yöntemlerine ilgi artmıştır.

Organik bileşiklerin erimesine bağlı olarak elde edilen endotermik DTA piklerinin alanı, sıcaklık aralığı ve şeklinin analizi sonucunda pik özelliklerinin safsızlıklardan etkilendiği gözlenmiştir. Son zamanlarda DSC yöntemi kullanılarak erime pikinin şeklinden organik bileşiklerin saflık tayinleri yapılmaktadır. Trietanolamin alkil sülfatların (12) ve bazı vitaminlerin (13) saflık tayinleri DSC ile yapılmıştır.

Grady ve ark. (14), DSC ile elde edilen termogramlardan yararlanarak ve van't Hoff denklemini kullanarak 115 maddenin saflık tayinini yapmış ve ince tabaka kromatografisi gibi tekniklerle desteklendiği takdirde DSC'nin saflık tayini için uygun bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Bu yöntemle kesin ve tekrarlanabilir sonuçlar alınabilmektedir (11, 14). Ancak bu

yöntemin yeterli olmadığı durumlar vardır (9, 11, 14, 15):

— Kullanılan denklem sadece saf bileşiklere uygulanabilmektedir.

— Erime noktasına yakın sıcaklıkta dekompoze olan bileşikler bu yöntemle tayin edilemezler (14).

— Örneklerin çok saf ve küçük miktarda olmaları ve erime noktalarında çok kısa bir süre tutulmaları nedeniyle termal olarak dayanıksız bilinen birçok bileşik DSC tayininde dayanıklı kalabilmektedir (9).

— Katı çözeltilerde safsızlığın termal analizlerle belirlenmesi çok güç olmaktadır. Termogramlar katı çözeltileri tam olarak açıklayamazlar (15).

— Birden fazla kristal şekli bulunan bileşikler eğer tamamen tek bir kristal şekline dönüştürülemezse analizleri mümkün olmamaktadır (11).

— Oldukça yüksek buhar basıncına sahip maddelerin saflıkları da bu yöntemle tayin edilemez, çünkü oluşan buharlar hermetik olarak kapalı kaplarda basınç oluşturup kabı şişirirler (9).

2.2. Stabilite ve Reaksiyon Kinetiğinin Değerlendirilmesi

Stabilite, reaksiyon ve dekompozisyon kinetiğinin tayininde kullanılan en uygun termal yöntemler DTA, DSC ve TG'dir (9). Tek bir çalışma ile stabilite verilerinin hesaplanabilmesi termal yöntemlerin getirdiği bir üstünlüktür. İzotermal koşullarda, sıcaklığın programlı olarak artırıldığı koşullarda kinetik veriler de hesaplanabilmektedir. Daha güç olmasına rağmen Lozano ve ark (16) DSC kullanarak izotermal olmayan koşullarda bozunma reaksiyon kinetiğini incelemişlerdir.

DTA ve DSC stabilite verilerini elde etmek için değişik çalışmalarda kullanılmıştır (17). Jacobson (18), DTA kullanılarak sodyum dikloksasilin ve değişik tablet yardımcı maddeleri içeren formülasyonlarda stearik asitin inaktive edici etkisi olduğunu göstermiştir. DTA ile elde edilen sonuçlarla, 8 haftalık stabilite deneylerinden elde edilen sonuçlar arasında iyi bir korelasyon elde edilmiştir.

Li Wan Po (19), termal yöntemlerle elde edilen stabilite verilerinin çok az olduğunu bildirmiştir. Bunun nedenini, ilaç dayanıksızlığının nadiren bir spontan sorun olması ve bozunma reaksiyonunun anlamlı olması için, nem ya da oksijen gerektiği şeklinde açıklanmıştır. DSC ile çalışmada çok büyük örnek kapları kullanılmadıkça bu koşulları taklit etmek oldukça zordur. Kantitatif analizlerde termal yöntemler diğer tekniklerle kombine halde kullanılmalıdır. Ancak ilaç ve yardımcı maddeler arasındaki etkileşimlerin incelenmesinde, özellikle DSC büyük rol almaktadır.

Uçucu preparatlarda kinetik parametrelerin hesaplanmasında ise termo-gravimetrik analiz kullanılmaktadır (7).

2.3. Taşıyıcı ve Yardımcı Maddelerin Termal Özellikleri ve Etken Madde ile Etkileşimlerinin İncelenmesi

Termal analiz yöntemleri ile taşıyıcı sistemlerin ve yardımcı maddelerin termal özelliklerini, etken madde-yardımcı madde ve yardımcı maddelerin birbirleri ile etkileşimlerini incelemek mümkün olmaktadır.

2.3.1. Polimerlerin Karakterizasyonu ve İlaç Taşıyıcı Sistemlerde İlaç-Polimer Etkileşimleri

Özellikle kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler termal analiz

yöntemleriyle karakterize edilebilmektedir (20, 21). Şekil 1 de camsı bir polimer için değişik tipteki geçişleri gösteren şematik bir termogram görülmektedir (5). DSC ve DTA ile bir polimerin camsı geçiş sıcaklığı, erime noktası, dekompozisyonu, saflığı ve kristalizasyonunu tayin etmek mümkündür (5).

Poli-dl-laktik asidin camsı geçiş sıcaklığını değişik araştırmacılar termal analizlerle incelemişler ve amorf, sert elastik olmayan bir polimer olarak belirlemişlerdir (21, 22).

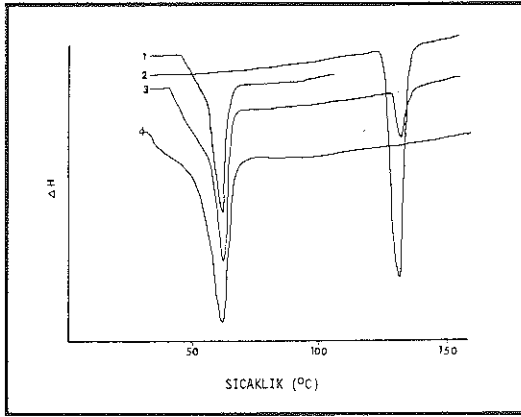
Polivinilpirolidonun camsı geçiş sıcaklığı için 54 - 175°C arasında değişen değerler verilmektedir (23). Turner ve ark. (24) buna etki eden faktörleri DSC ile incelemişler ve molekül ağırlığının büyümesi ile camsı geçiş sıcaklığının arttığını göstermişlerdir. Ayrıca polimerin hazırlanış şekline göre de camsı geçiş sıcaklığının değiştiğini gözlemişlerdir.

Kaplama için kullanılan polimerlerin de termal davranışları araştırılmıştır. Plastizan konsantrasyonunun fonksiyonu olarak selüloz asetat fitalat ve polivinil asetatın camsı geçiş sıcaklıkları DSC ile incelenmiştir (25). Ayrıca film kaplamada kullanılan çok sayıda selüloz türevinin termomekanik özellikleri ve camsı geçiş sıcaklıkları DSC yardımıyla saptanmıştır (26). Termal analizler sayesinde, çalışma koşullarında, kaplama işlemi esnasında yükseltelen sıcaklıklarda ve saklama koşullarında bu tip film kaplama maddelerinin davranışları hakkında bilgi edinmek mümkün olmaktadır.

Suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçların çözünme hızını ve absorpsiyonunu artıran polimerler de termal analizlerle incelenmiştir. Chang ve ark. (27), klorpromazin ve progesteronun çözünme hızını artırmak için suda çözünmeyen bir polimer olan polikaprolaktonu kullanmışlar ve hazırladıkları mikroküreleri DSC ile incele-

mişlerdir. Şekil 2'de verilen progesteron-polikaprolakton mikrokürelere ait termogramda polimerlerin karakteristik erime piki görülürken progesteronun piki görülmemiştir. Bu termal bulgunun ilaç ile polimer arasında bir koloidal dispersiyon oluşumunu gösterdiğini ve ilacın hızlı salımının bu nedenle olabileceğini bildirmişlerdir.

Benoit ve ark. (28), yaptığı bir çalışmada, çözücünün buharlaştırılması yöntemiyle hazırlanan progesteron yüklü poli dl-laktid mikrokürelere, polimer matrisi içinde progesteronun kristal halde bulunmadığı, polimer içinde çözünmediği halde metastabl moleküler dispersiyon oluşturduğu DTA yöntemi ile gösterilmiştir.



Şekil 2. Polikaprolakton, Progesteron, Fiziksel Karışım ve Mikrokürelere ait Termogramlar

- 1- polikaprolakton,
- 2- progesteron,
- 3- fiziksel karışım,
- 4- mikroküre

Bir başka çalışmada ise progesteron yüklü polistiren mikrokürelere termal özellikleri incelenmiş ve bu özelliklere etki eden faktörler arasında mikrokürelere saklama süresi, polimer-etken madde etkileşimi ve mikroküre içindeki etken madde miktarının olduğu bildirilmiştir (29).

Saettone ve ark. (30), pilokarpin ve nitrat tuzu için uygun taşıyıcının belirlenmesinde DSC'yi kullanmışlardır. Bunun için farklı polivinil alkol, hidroksi propil

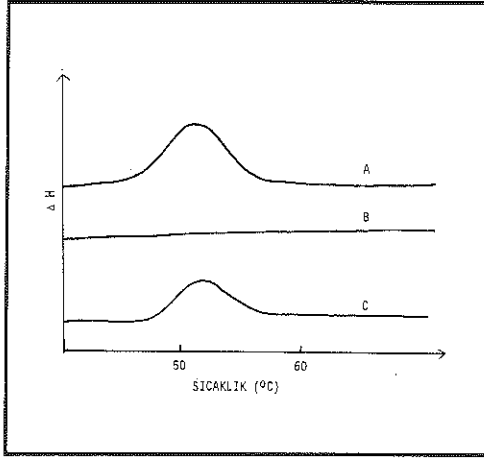
selülozlar, poliakrilik asit gibi polimerleri incelemişlerdir. DSC ile elde edilen sonuçların doğruluğunu in vivo deneylerle de ispat etmişlerdir.

2.3.2. Moleküler Kompleksler ve Katı Dispersiyonlar

Moleküler kompleks oluşumunun incelenmesinde termal analizlerin kullanılması iyice yaygınlaşmıştır. Mümkünse fiziksel karışımlardan ziyade sonuçta elde edilen dispersiyon üzerinde

termal analiz yapılması gerekmektedir. Aksi takdirde dispersiyonun gerçek yapısı açığa çıkarılamayabilir. Kim ve ark. (31)'nin, non-steroid antiinflamatuvar bir bileşiğin değişik hidrofilik taşıyıcılarla hazırlanan katı dispersiyonları için elde ettiği DSC eğrileri, bu farkı gösteren bir örnek olarak verilebilir (Şekil 3). Şekil 3'de görülen eğrilerden A, etken madde-silika 74 (1:1) fiziksel karışımına ait olup erime piki 49.2°C olarak bulun-

muştur. Etken madde-silika 74 (1 : 1) katı dispersiyonuna ait olan B eğrisinde ise hiçbir geçiş piki gözlenmezken, etken madde - silika 74 (2:1) katı dispersiyonuna ait eğride (C), geniş bir erime piki gözlenmiştir. Bu da, silika katı dispersiyon sistemlerinde ilacın kristal modifikasyonunun, iki bileşiğin bağlı derişimlerine bağlı olduğunu göstermektedir .



Şekil 3. Diferansiyel Tarama Termogramları

- A- ilaç : silika 74 (1:1) fiziksel karışım
- B- ilaç-silika 74 (1:1) katı dispersiyon
- C- ilaç : silika 74 (2:1) katı dispersiyon

Etken maddenin moleküler dağılımını ve kristal durumunu gösteren termal analiz yöntemleri ile elde edilen bulguların doğruluğu x-ışını kırınımı, polarize IR spektroskopisi gibi diğer tekniklerle desteklenmesi gerekmektedir (32).

DSC kullanarak polimer içinde disperse olmuş katı ilaçların kantitatif tayini de mümkündür. Buna örnek olarak silikon kauçuk matriks içinde disperse edilmiş

progesteron ve kolesterol konsantrasyonunun kantitatif olarak DSC ile tayin edildiği çalışma verilebilir (33).

Ford (34) ise 7 farklı etken maddenin polietilen glikol ile farklı oranlarda katı dispersiyonlarını hazırladıktan sonra, DTA ile PEG ve etken maddenin rekristalizasyonu, PEG ve ilaç füzyonunu saptayarak sonuçta uygun etken madde : PEG oranlarını saptamıştır. Ayrıca katı disper-

siyonların yaşlanma sonucu değişebilen özellikleri ve stabilite sorunları hakkında termal analizler sayesinde bilgi edinmek mümkündür (35).

Siklodekstrinlerle ilaçların yaptıkları kompleksler de termal analiz yöntemleriyle incelenmektedir (36, 37).

2.3.3. Tabletlerde İlaç-Yardımcı madde ve Yardımcı madde Yardımcı madde Etkileşimi

Termal analizlerin en yaygın olarak kullanıldığı alanlar içinde katı halde etken madde - etken madde, etken madde-yardımcı madde etkileşimlerinin araştırılması bulunmaktadır. Bir gün içinde birkaç analiz yapılması mümkün olabilmektedir.

Oksprenolol (38, 39), temazepam (40), soğuk algınlığında kullanılan etken maddelerin (41), ve naproksenin (42) tablet yardımcı maddeleri ile etkileşimleri termal yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Şekil 4'te naproksen-magnezyum stearat arasındaki etkileşimi gösteren DSC termogramı görülmektedir (45).

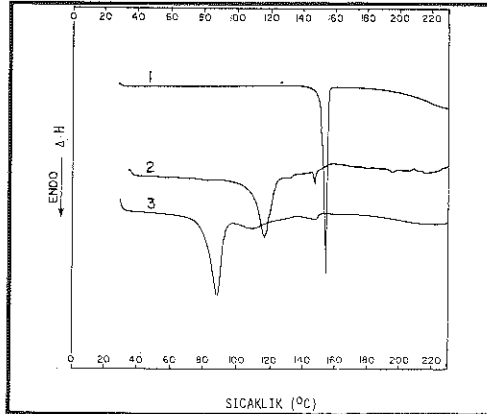
Aspirin-magnezyum stearat arasındaki etkileşim de DSC kullanılarak gösterilmiştir (43).

El-Shattawy ve çalışma grubu, etki-leşim sonucu oluşan füzyon entalpisindeki değişimleri ölçerek çok sayıda etken madde-yardımcı madde geçimsizliğini incelemişlerdir (44-53). Bunlar arasında aspartam (44), nalidiksik asit (45), sefalekssin (46) ve eritromisin (47) ile direkt basımda kullanılan yardımcı maddeler ve diğer yardımcı maddeler bulunmaktadır. (48-53).

York ve ark. (54), etken madde ve yardımcı maddeler arasındaki katı hal etkileşimlerinde termal yöntemlerle elde edilen verilerin değerlendirilmesinin esasını açıklamıştır.

2.4. Dağılma, Çözünme Hızı ve İlaç Salım Mekanizmalarının İncelenmesi

Değişik formülasyonlarda, formülasyon değişkenlerinin çözünme hızı üzerine etkisinin incelenmesinde de DSC'nin yararlı bir yöntem olabileceği bildirilmiştir (31).



Şekil 4. Diferansiyel Termal Analiz Termogramları

1- Naproksen,

2- Magnezyum stearat

3- Naproksen : magnezyum stearat 1:1 karışımı

Nakai ve ark. (56) ise şeker kaplı tabletlerde dağılma ve çözünme olaylarını termal yöntemle incelemişlerdir.

Fassihi ve ark. (55), matriks tabletten etken maddenin salındığını DSC ile de göstermişlerdir. Başlangıçta tablet formülasyonunun termogramı alınmış, daha sonra salım deneyine tabi tutulmuş tabletin termogramı alınmıştır. Etken maddeye ait pikin kaybolmasının, polimerik matriksten etken maddenin tamamen difüze olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir.

Carelli ve ark. (57) nin yaptığı çalışmalarda şişmeyen silikon kauçuk matrislerden prednizolonun salım mekanizması DSC ile incelenmiş, matriksin iç ve dış bölgelerindeki prednizolon termal analizlerle kalitatif olarak tayin edilmiştir.

2.5. Polimorfizmin İncelenmesi

Uygun polimorfun seçimi biyoyararlanım açısından çok önemlidir. Ayrıca akış özellikleri, işlem özellikleri ve kimyasal ve fiziksel stabilite açısından da kristal morfolojisi önemlidir (58). Polimorfizmin sistematik olarak araştırılması için genellikle kristaller izole edildikten sonra termal yöntemlerle incelenir. Diğer tekniklerle de bulgular desteklenir (59).

Polimorfik faz geçiş kinetiği ile ilgili çalışmalarda da DSC uygulanmıştır. DSC ile elde edilen bağıl entalpi değişimi zamana karşı incelenerek polimorfik faz geçiş kinetiği çalışılmıştır (31).

Polimorfizmin termal olarak incelenmesinde bazı problemlerle karşılaşmaktadır (58). Örneğin, bir matastabl şeklin geçişi DSC ile karakterize edilememektedir. Ayrıca, termal analiz sırasında sahte polimorfik geçişler olabilmektedir (2, 59).

2.6. Termal Yöntemlerin Diğer Uygulamaları

Termal analizler suppozituar sıvağlarının erime davranışının incelenmesinde kullanılmıştır. Coben ve Lordi (60) yarısentetik suppozituar sıvağlarının erime davranışlarının inceleyerek uygun sıvağ seçiminin termal yöntemlerle kolaylaştırılabileceğini bildirmiştir. Bu çalışmada, termogramlarda görülen endotermik piklerdeki kaymalara dayanarak sıvağların fiziksel stabilitesi incelenmiştir.

Kontrollü deri renklendirilmesinde kullanılan sıvı kristal kremlerde, suyun kremden stratum korneuma, ya da tersine transferi hakkında bilgi edinmek için kullanılan döteryum oksit içeriği termogravimetrik analizle tayin edilmiştir (61, 62).

SONUÇ

Bu derlemede farmasötik alanda kullanılan bazı pahalı ve zaman alıcı klasik yöntemlerin yerini alabilecek hızlı ve tamamen otomatikleşmiş termal analizleri içeren çalışmalara yer verilmiştir. Görüldüğü gibi, maddelerin sağlığı ve karakterizasyonu ve bunlar arasında olabilecek etkileşimlerin incelenmesi ve polimorf seçimi bu yöntemlerle mümkün olmaktadır. Buna göre, ince tabaka kromatografisi, HPLC, x ışını kırınımı gibi diğer tekniklerle desteklenen termal analiz verilerinden yararlanarak fiziko-kimyasal ve biyolojik açıdan uygun bir formülasyon geliştirilmesinin mümkün olabileceği sonucuna varılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nyqvist, H., Graffner, C., "Selection of precipitation medium for drug substances as a part of a preformulation program for tablet formulations", *Acta Pharm. Suec.*, 23, 257-270, 1986.

2. Behme, R.J., Brooke, D., Farney, R.F., Kensler, T.T., "Characterization of polymorphism of gepirone hydrochloride", *J. Pharm. Sci.*, 74, 1041-1046, 1985
3. Clark, G.M., "Some applications of thermosenimetry to organic crystals", *Anal. Proc.*, 23, 393-394, 1986.
4. Fairbrother, J.E., "Thermal methods of analysis", *Pharm.J.*, 230, 730-732-734, 1983.
5. Skoog, D.A., *Principles of Instrumental Analysis*, 3rd edition, Saunders College Publishing, U.S.A., 1985
6. Willard, H.H., Merrit, L.L., Dean, J.A., Settle, F.A., *Instrumental Methods of Analysis*, 6th edition, D.Van Nostrand Company, New York, 1981.
7. Ford, J.L., Timmins, P., *Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications*, Ellis Horwood Ltd., U.K., 1987.
8. Van Dooren, A.A., Müller, B.W., "Influence of experimental variables on curves in DSC. Part II. Effects on baseline related characteristics", *Thermochim Acta*, 49, 151-161, 1981.
9. Wesolowski, M., "Thermal methods of analysis in solid dosage technology", *Drug Dev. Ind. Pharm*, 11, 493-521, 1985.
10. Paulik, F., Paulik, J., "Simultaneous techniques in thermal analysis", *Analyst*, 103, 417-437, 1978.
11. Reubke, R., Mollica, J.A., "Applications of differential scanning calorimetry in pharmaceutical analysis", *J. Pharm. Sci.*, 56, 822-825, 1967.
12. Badwan, A.A., James, K.C., Pugh, W.J., "Purity determination of triethanolamine alkyl sulphates", *Anal. Proc.*, 23, 390-391, 1986.
13. Lvova, M.S., Garber, N.I., Kozlov, E.I., "Use of differential scanning calorimetry to analyse the quality of certain vitamin drugs", *J. Thermal Anal.*, 33, 1231-1234, 1988.
14. Grady, L.T., "Drug purity profiles", *J. Pharm. Sci.*, 62, 456-464, 1973.
15. DeAngelish, N.J., Papariello, G.J., "Differential scanning calorimetry. Advantages and limitations for absolute purity determinations", *J. Pharm. Sci.*, 57, 1868-1872, 1968.
16. Lozano, R. et al., "Kinetic studies by DSC on the thermal decomposition of calcium oxalate", *Thermochim Acta*, 143, 93-100, 1989.
17. Radecki, A., Wesolowski, M., "Thermal decomposition of alkali metal salicylates and pharmaceutical dosage forms containing them", *Pharm Acta Helv.*, 55, 54-60, 1980.
18. Jacobson, H., Reier, G., "Application of differential thermal analysis to compatibility and stability problems in penicilin stearic acid mixtures", *J. Pharm. Sci.*, 58, 631-633, 1969.
19. Li Wan Po, A., "Application of differential scanning calorimetry in pharmacy : prediction of solid state stability of drugs", *Anal. Proc.*, 23, 391-393, 1986.
20. Wakiyama, N., Juni, K., Nakano, M., "Influence of physicochemical properties of polylactic acid on the

- characteristics and in vitro release patterns of polylactic acid microspheres containing local anesthetics", *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 2621-2628, 1982.
21. Rak, J., Ford, J.L., Rostran, C., Walters, V., "The preparation and characterization of poly (D, L-lactic acid) for use as a biodegradable drug carrier", *Pharm. Acta Helv.*, 162-169, 1985.
 22. Siemann, U., "The influence of water on the glass transition of poly (dl-lactic)", *Thermochim. Acta*, 513-516, 1985.
 23. Tan, Y.Y., Challa, G., "The glass transition temperature of poly (N-vinyl pyrrolidone) and the effect of water", *Polymer*, 17, 739-741, 1976.
 24. Turner, D.T., Schwarz, A., "The glass transition temperature of poly N-vinylpyrrolidone) by differential scanning calorimetry" *Polymer*, 26, 757-762, 1985.
 25. Porter, S.C., Ridgway, K., "An evaluation of the properties of enteric coating polymers : measurement of glass transition temperature", *J. Pharm. Pharmacol.*, 35, 341-344, 1983.
 26. Sakellariou, P., Rowe, R.C., White, E.F.T., "The termomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating", *Int. J. Pharm.*, 27, 267-277, 1985.
 27. Chang, R.K., Price, J.C., Whitworth, C.W., "Enhancement of dissolution rate by incorporation into a water soluble polymer, polycaprolactone", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13, 249-256, 1987.
 28. Benoit, J.P., Courteille, F., Thies, C., "A physicochemical study of the loaded poly (D, L-lactide) microspheres", *Int. J. Pharm.*, 29, 95-102, 1986.
 29. Benoit, J.P., Madelmont, G., Puisieux, F., Thies, C., "The storage behavior of CCNU loaded poly (dl-lactic acid) microspheres", *Polymer Prep.*, 27, 27-28, 1986.
 30. Saettoni, M.F., Giannacini, B., Chetoni, P., Galli, G., Chiellini, E., "Vehicle effects in ophthalmic bioavailability : an evaluation of polymeric inserts in pilocarpine", *J. Pharm. Pharmacol.*, 36, 229-234, 1984.
 31. Kim, K.H., Frank, M.J., Henderson, N.L., "Application of differential scanning calorimetry to the study of solid dispersions", *J. Pharm. Sci.*, 74, 283-289, 1985.
 32. Kono, K., Takeda, Y., Nogami, H., Nagai, T., "Complexes of PEO with guanidine hydrochloride and with phenobarbital. Preliminary structural studies by DSC, polarized IR spectroscopy, and X-ray fiber photography", *Chem. Pharm. Bull.*, 22 (1), 165-170, 1974.
 33. Theeuwes, F., Hussain, A., Higuchi, T., "Quantitative analytical method for determination of drugs dispersed in polymer using differential scanning calorimetry", *J. Pharm. Sci.*, 63, 427-429, 1974.
 34. Ford, J.L., "the use of thermal analysis in the study of solid dispersions",

- Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13, 1741-1777, 1987.
35. Ford, J.L., Rubinstein, M.H., "Phase equilibria and stability characteristics of chlorpropamide-urea solid dispersions", *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 209-211, 1977.
 36. Muro, P., Liguori, A., Bramanti, G., Poggi, L., "Improvement of dissolution characteristics of picotamide by cyclodextrin complexation", *Acta Pharm. Technol.*, 34 (2), 77-79, 1988.
 37. Sauders, J., "The use of cyclodextrins to enhance the aqueous solubility of tipredane (INN), a novel corticosteroid", *10th Pharmaceutical Technology Conference*, 16-18 Nisan, Bologna, ITALYA, Vol. 2, 66-71, 1991.
 38. Botha, S.A., Lötter, A.P., "Compatibility study between oxprenolol hydrochloride, and tablet excipients using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, 1843-1853, 1989.
 39. Lee, K.C., Hersey, J.A., "Oxytetracycline tablet formulations : preformulation stability screening using differential thermal analysis", *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 515-516, 1977.
 40. Botha, S.A., Lötter, A.P., "Compatibility study between oxprenolol hydrochloride, temazepam and tablet excipients using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, 331-345, 1990.
 41. Botha S.A., Lötter, A.P., du Preez, J.L., "DSC screening for drug excipient and excipient-excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu III.", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13 (7), 1197-1215, 1987.
 42. Botha, S.A., Lötter, a.p., "Compatibility study between naproxen and tablet excipients using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, 673-683, 1990.
 43. Mroso, P.Ö., Li Wan Po, A., Irwin, W.J., "Solid state stability of aspirin in the presence of excipients : kinetic interpretation, modeling and prediction", *J. Pharm. Sci.*, 71, 1096-1101, 1982.
 44. El-Shattawy, H.H., Peck, G.E., Kildsig, D.O., "Aspartame-direct compression excipients : preformulation stability screening using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 7, 605-619, 1981.
 45. El-Shattawy, H.H., "Nalidixic acid-direct compression excipients : preformulation stability screening using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 10, 491-504, 1984.
 46. El-Shattawy, H.H., Kildsig, D.O., Peck, G.E., "Cefalexin-direct compression excipients : preformulation stability screening using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 8, 897-909, 1982.
 47. El-Shattawy, H.H., Kildsig, D.O., Peck, G.E., "Erythromycin-direct compression excipients : preformulation stability screening using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 8, 937-947, 1982.

48. El-Shattawy, H.H., Kildsig, D.O., Peck, G.E., "Differential scanning calorimetry of aspartame-mannitol mixture", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 8, 429-443, 1982.
49. El-Shattawy, H.H., "Digestive multienzyme preformulation stability screening using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 9, 1435-1443, 1983.
50. El-Shattawy, H.H., Kildsig, D.O., Peck, G.E., "Aspartame-mannitol resolidified fused mixture : Characterization studies by differential scanning calorimetry, thermomicroscopy, photomicrography and x-ray diffractometry", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 10, 1-17, 1984.
51. El-Shattawy, H.H., Kildsig, D.O., Peck, G.E., "Differential scanning calorimetry of aspartame-caffeine mixture", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 8, 651-662, 1982.
52. El-Shattawy, H.H., Kildsig, D.O., Peck, G.E., "Differential scanning calorimetry of ampicilline-dextrose mixture", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 8, 739-749, 1982.
53. El-Shattawy, H.H., Kildsig, D.O., Peck, G.E., "Differential scanning calorimetry cephalaxine-dextrose and cephalaxine-aspartame mixtures", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 8, 923-935, 1982.
54. York, P., Grant, J.W., "Solid state disorder in drugs and excipients", *Anal. Proc.*, 23, 396-397, 1986.
55. Fassih, A.R., Parker, M.S., "Controlled drug release from a compressed heterogeneous polymeric matrix : kinetics of release", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12, 1649-1661, 1986.
56. Nakai, Y., Nakajima, S., Kakizawa, H., "Disintegration measurement of sugar coated tablets by thermal analysis", *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 2910-2915, 1974.
57. Carelli, V., DiColo, G., Nannipieri, E., "Effect of water-soluble additives on drug release from silicone rubber matrices. III. A study of release mechanism by differential scanning calorimetry", *Int. J. Pharm.*, 30, 9-16, 1986.
58. Smith, A., "Pharmaceutical and biological applications of thermal analysis. Studies on polymorphism and hydration", *Anal. Proc.*, 23, 388-389, 1986.
59. VanAerde, Ph., Remon, J.D., DeRudder, D., VanSeveren, R., Braeckman, P., "Polymorphic behaviour of chloroquine diphosphate", *J. Pharm. Pharmacol.*, 36, 190-191, 1984.
60. Coben, L.J., Lordi, N.G., "Physical stability of semisynthetic suppository bases", *J. Pharm. Sci.*, 69, 955-960, 1980.
61. Philips, A.J., Yarwood, R.J., Collet, J.H., "Thermal analysis of freeze-dried products", *Anal. Proc.*, 23, 394-395, 1986.
62. De Haan, F.H.N., Hekimoğlu, S., Pechtold, L.A.R.M., Boddé, H.E., "Liquid crystalline creams for controlled skin moisturization : use of ATR-FTIR for studying underlying mechanisms", *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 18, 1991.