Analiza termomechaniczna i termiczna analiza dielektryczna w farmacji

Piotr Szynkaruk, Marek Wesołowski

ORCID: Marek Wesołowski (ORCID iD: 0000-0003-3577-1377)

Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Marek Wesołowski, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: marek.wesolowski@gumed.edu.pl

Metody analizy termicznej, w szczególności różnicowa analiza termiczna (ang. *Differential thermal analysis*, DTA), różnicowa kalorymetria skaningowa (ang. *differential scanning calorimetry*, DSC) i analiza termogravimetryczna (ang. *thermogravimetric analysis*, TGA), są nowoczesnymi, skomputeryzowanymi i zautomatyzowanymi technikami analizy instrumentalnej, które umożliwiają badanie w różnych warunkach temperatury, w atmosferze powietrza lub gazu obojętnego, przemian fizycznych i reakcji chemicznych,

jakim podlegają substancje stosowane do celów farmaceutycznych, tj. aktywne składniki farmaceutyczne (ang. *active pharmaceutical ingredients*, APIs), substancje pomocnicze, półprodukty i gotowe produkty farmaceutyczne [1–7]. Najważniejsze procesy, jakie z punktu widzenia farmacji mogą być badane tymi technikami, to przemiany fazowe – przemiana szklista, topnienie, krystalizacja, parowanie, sublimacja, dehydratacja i hydratacja, solwatacja i desolwatacja, polimorfizm i pseudopolimorfizm, a ponadto, reakcje

Tabela 1. Wybrane obszary zastosowań metod analizy termicznej w farmacji.

Table 1. Selected areas of applications of thermal methods of analysis in pharmacy.

Obszary zastosowań	Metody analizy termicznej
Polimorfizm	
Charakterystyka form polimorficznych APIs, badanie wpływu procesów krystalizacji na polimorfizm, badanie wpływu warunków przechowywania oraz suszenia lub mielenia na formy polimorficzne	DTA, DSC, TGA, HSM, DSC–FTIR, DSC–XRPD
Wpływ na formę polimorficzną API w produkcie farmaceutycznym procesów mieszania substancji, rozdrabniania, ugniatania, topienia, suszenia rozpyłowego, liofilizacji, granulowania i tabletkowania	DTA, DSC, TGA, DSC–FTIR
Substancje amorficzne	
Pomiar temperatur przemian szklistych APIs, wpływ na temperaturę przemiany wilgoci i substancji pomocniczych, analiza ilościowa, optymalizacja technologii wytwarzania produktów farmaceutycznych, badania polimerów i kopolimerów	DSC, TMDSC
Czystość	
Ocena czystości, procesu oczyszczania i trwałości APIs	DSC
Trwałość	
Charakterystyka rozkładu termicznego APIs, trwałość APIs i produktów farmaceutycznych	DTA, DSC, TGA, TG–FTIR, TG–MS
Produkty farmaceutyczne	
Badania preformulacyjne obejmujące określenie właściwości fizykochemicznych APIs, określenie zdolności do jednorodnego mieszania się APIs z substancjami pomocniczymi, optymalizacja procesu tworzenia stałych rozproszeń, roztworów stałych, mikrosfer, postaci leku o zmodyfikowanym uwalnianiu substancji	DTA, DSC, TGA, HSM, DSC–FTIR, DSC–XRPD
Identyfikacja składników, analiza ilościowa	DSC, TGA

Skróty: DTA – różnicowa analiza termiczna; DSC – różnicowa kalorymetria skaningowa; TMDSC – DSC z modulowaną temperaturą; TGA – analiza termogravimetryczna; HSM – termomikroskopia; DSC–FTIR – DSC sprzężona z spektroskopią w podczerwieni z transformacją Fouriera; DSC–XRPD – DSC sprzężona z proszkową dyfrakcją rentgenowską; TG–FTIR – TGA sprzężona z spektroskopią w podczerwieni z transformacją Fouriera; TG–MS – TGA sprzężona z spektroskopią mas.

Thermomechanical analysis and thermal dielectric analysis in pharmacy

Methods of thermal analysis, first of all differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetric analysis (TGA), play an important role in investigation of phase transitions and degradation, that undergo active pharmaceutical ingredients (APIs), excipients and pharmaceutical products under heating or cooling. The most important areas of the DSC and TGA application in the pharmaceutical science and industry include the purity evaluation, the polymorphism and pseudo-polymorphism investigation for proper selection of APIs solid forms, the phase diagrams examination in multicomponent systems, the bioavailability of APIs improvement by formation of cyclodextrins complexes or co-crystals, and the usefulness in preformulation stage of the solid dosage forms, e.g., for study API-exci-pient compatibility or API-polymer miscibility. However, in the last twenty years more and more articles are published pointing out on potential usefulness of thermomechanical analysis (TMA), dynamic mechanical analysis (DMA) and dielectric analysis (DEA) in the solid dosage technology. The TMA and DMA involve the application of an external force in order to measure the sample deformation. In this way, a rapid and nondestructive method for quantitative investigation of thermo-mechanical and rheological properties of the solid materials has been developed. Consequently, methods of thermomechanical analysis gained increased attention in the pharmaceutical research and dosage form technology to characterize the glass transition temperature and other secondary transitions of the materials (polymers), the miscibility of ingredients in multicomponent systems, the examination of drug delivery systems and their behavior during storage. The DEA, in turn, is commonly used to characterize the glassy (amorphous) and crystalline solid materials using A.C. electrical properties (conductivity) over a wide range of frequencies. For this reason, methods of thermomechanical and dielectric analysis can be successfully used to study the morphological and thermodynamic transitions in APIs and to examine their crystalline and amorphous content in the solid state. For this reason, the aim of this paper was to show a short characteristics of these methods along with the examples which illustrate their potential application in the pharmaceutical science and industry.

Keywords: active pharmaceutical ingredients, thermomechanical analysis, dynamic mechanical analysis, dielectric analysis.

© Farm Pol, 2019, 75 (11): 633–637

chemiczne z udziałem fazy gazowej, ciekłej lub stałej oraz degradacja i rozkład termiczny. Poza analizą jakościową krzywych DTA, DSC i TGA, użycie profesjonalnego oprogramowania komputerowego zapewnia uzyskanie danych ilościowych, tj. wartości charakterystycznych temperatur opisujących przemiany fazowe, entalpię przemian, pojemność cieplną i ciepło właściwe oraz wyznaczenie parametrów kinetycznych, tj. energii aktywacji, współczynnika przedeksponencjalnego i rzędu reakcji.

Rozpatrując użyteczność metod analizy termicznej w laboratoriach związanych z przemysłem farmaceutycznym można stwierdzić, że są one szeroko wykorzystywane w rutynowej analizie surowców

farmaceutycznych, w tym w ocenie ich czystości i w badaniu form polimorficznych [5–7]. Dane zestawione w tabeli 1 wskazują, że metody analizy termicznej są coraz częściej stosowane jako techniki wspomagające preformulację stałych postaci leku, przyczyniając się wydatnie do opracowania postaci leku o odpowiedniej jakości, skutecznej w działaniu i trwale podczas długotrwałego przechowywania. Są one użytecznymi technikami wykorzystywanymi m.in. do: badania eutektyków i konstrukcji diagramów fazowych; przemian fazowych, jakim podlegają krystaliczne substancje czynne podczas rozpraszania w bezpostaciowym, obojętnym nośniku; szybkiego wykrywania niezgodności do wzajemnego mieszania się substancji czynnych z substancjami pomocniczymi, tj. interakcji fizykochemicznych i chemicznych; badania trwałości i kinetyki rozkładu termicznego substancji stosowanych do celów farmaceutycznych. Wiele innych przykładów zastosowania metod analizy termicznej w farmacji można znaleźć w piśmiennictwie, szczególnie w monografiach [3, 8, 9].

Analiza termomechaniczna i dielektryczna

Dane zestawione w tabeli 2 wskazują, że poza DTA, DSC i TGA, tj. najczęściej stosowanymi metodami analizy termicznej o niekwestionowanej użyteczności w badaniach nad lekiem, znanych jest wiele innych technik termooanalitycznych, których użyteczność w eliminowaniu różnych problemów z zakresu analizy i technologii farmaceutycznej jest dopiero oceniana. Spośród tych metod na największą uwagę zasługują – analiza termomechaniczna (ang. *thermomechanical analysis*, TMA), dynamiczna analiza mechaniczna (ang. *Dynamic mechanical analysis*, DMA) i analiza dielektryczna (ang. *dielectric analysis*, DEA) [10–15].

Analiza termomechaniczna (TMA) jest wspólnym terminem obejmującym zespół technik umożliwiających badanie zmian wymiarów liniowych lub objętości próbki oraz jej właściwości mechanicznych w funkcji czasu lub temperatury [14, 15]. Pomiar polega na ogrzewaniu lub chłodzeniu z określoną szybkością testowanego materiału lub na utrzymywaniu go w stałej temperaturze (pomiar izotermiczny). Badanie za pomocą TMA polega na pomiarze rozszerzalności liniowej testowanego materiału, na ocenie wpływu na próbkę sił zginających (deformacja pod wpływem określonego nacisku), ściskających (kompresja), rozciągających (elongacja) lub ścinających. W farmacji zespół techniki TMA wykorzystuje się w szczególności do badania procesów zeszklenia, topnienia, krystalizacji, mięknięcia, pęcznienia, a także do badania transformacji polimorficznych.

Tabela 2. Wybrane przykłady zastosowań analizy termomechanicznej, dynamicznej analizy mechanicznej i analizy dielektrycznej w badaniu aktywnych składników farmaceutycznych i produktów farmaceutycznych.

Table 2. Selected examples of applications of thermomechanical analysis, dynamic mechanical analysis and dielectric analysis in the study of active pharmaceutical ingredients and pharmaceutical products.

Badany materiał	Metody analizy	Obszary zastosowań wybranych metod analizy termicznej	Lit.
APIs o małej masie cząsteczkowej	TMA, DMA, DTA, DSC, NMR	Omówiono dane literaturowe nt. wpływu szybkości chłodzenia i ogrzewania na temperatury przemian szklistych APIs, uprzednio ogrzanych powyżej temperatury topnienia, a następnie szybko schłodzonych. Omówiono też wpływ szybkości ogrzewania i chłodzenia na krystalizację APIs.	18
Kofeina, acetofenetydyna, wanilina	TMA, DEA, DSC	Analiza właściwości APIs w zakresie temperatur 30–100°C wykazała, że poniżej temperatury topnienia badane substancje miękną, a ich przewodnictwo elektryczne wzrasta ze wzrostem temperatury. Odzwierciedla to silna korelacja między temperaturą mięknięcia uzyskaną z TMA, a przewodnictwem elektrycznym wyznaczonym z DEA.	19
Celekoksyb	DMA, DSC, FTIR	Udowodniono, że temperatura i wilgotność powietrza, a także ciśnienie, są głównymi czynnikami inicjującymi rekrytalizację amorficznego celekoksybu. Stwierdzono ponadto, że w trakcie testu przyspieszonego starzenia (40°C/75% RH/15 d) zachodzi całkowita rekrytalizacja amorficznego celekoksybu.	20
Felodypina, gryzeofulwina, indometacyna	DMA, DSC	Badając zmiany właściwości sproszkowanych APIs i polimerów pod wpływem oscylacyjnego ściskania w kontrolowanych warunkach temperatury, opracowano nowy sposób oceny ich właściwości termomechanicznych (topnienie, rekrytalizacja, przemiana szklista). Uzyskane temperatury topnienia i zeszklenia wykazały dużą zgodność z wartościami wyznaczonymi z DSC.	21
Indometacyna	DE, TMDSC	Stosując spektroskopię dielektryczną o małej częstotliwości w zakresie temperatur 10–160°C do badania przemian w fazie stałej (przemiana szklista, topnienie, krystalizacja) udowodniono, że spektroskopie dielektryczna sprzężona z TMDSC może być wartościowym narzędziem do charakteryzacji krystalicznych i amorficznych APIs.	22
Indometacyna	DMA	Badając wpływ wilgotności powietrza (50, 60 i 75% RH) w różnych temperaturach (50 i 60°C) na krystalizację amorficznej indometacyny, wyznaczono stałe szybkości krystalizacji dla tych warunków pomiaru oraz udowodniono, że szybkość krystalizacji wzrasta ze wzrostem temperatury i wilgotności powietrza.	23
Ketoprofen, kofeina, lidokaina	DEA, DSC, CV	Mikrostruktury mikroemulsji oraz ich wpływ na przekrońne przenikanie modelowych APIs badano za pomocą analizy dielektrycznej oraz metod – elektrochemicznej i termooanalitycznej.	24
Kofeina	TMA, TMDSC, DSC, HSM	Badano polimorfizm kofeiny z wykorzystaniem dwóch metod analizy termicznej, TMDSC i TMA, dotychczas nie stosowanych w tym celu.	25
Ibuprofen, aspiryna, progesteron, quinidyna	DE, DSC	Zastosowano spektroskopie dielektryczną w badaniu relaksacji molekularnej wybranych APIs w fazie szklistej i stopie ultra-lepkim.	26
CMC, HPMC, monohydrat laktozy	TMA, DSC, XRPD	Badając temperatury zeszklenia błon o matrycy hydrofilowej, otrzymanych podczas granulacji w małej skali stwierdzono, że zwiększona w stosunku do HPMC ilość laktozy obniża temperaturę zeszklenia błony wskutek interakcji między składnikami. Gdy stosunek laktozy do HPMC wynosi 3:5, wykryto drugą przemianę szklistą związaną z odrębną fazą bezpostaciowej laktozy.	27
Biopolimery	DMA	Omówiono podstawy teoretyczne zastosowania DMA do badania stałych układów farmaceutycznych i biomedycznych. Określono możliwości wykorzystania DMA w badaniu stanów relaksacji i mieszalności składników w układach dwu- i wieloskładnikowych.	28
Dopochwowe krążki silikonowe	DMA, HPLC	Opracowano nowy sposób oznaczania API w dopochwowych krążkach silikonowych, wykorzystując związany z topnieniem oznaczanej substancji, pomiar obniżenia zależnej od stężenia składowej rzeczywistej modułu zespolonego, i ekstrapolacji uzyskanych danych do wartości zerowej tej składowej.	29
Preparaty z witaminą E	DEA; DSC	Wykazano, że w przypadku witaminy E ulegającej zeszkleniu w trakcie chłodzenia w temperaturze ~100°C, DEA o niskiej częstotliwości jest techniką komplementarną w stosunku do DSC podczas badania charakterystyki substancji krystalicznych w niskich temperaturach.	30
Peletki	DMA	Badania DMA właściwości mechanicznych peletek wykazały, że możliwe jest określenie dokładnej wartości modułu sprężystości wzdłużnej peletek (moduł Younga), wykrycie odwracalnych deformacji sprężystych oraz wyznaczenie zmiany kąta fazowego, który ilustruje zmiany właściwości lepko-sprężystych peletek, zależnych od charakteru użytych substancji pomocniczych.	31
Peletki w otoczce	DMA	Badając za pomocą DMA właściwości mechaniczne peletek otrzymanych na drodze ekstruzji i sferonizacji stwierdzono, że wpływ otoczki peletek na ich właściwości mechaniczne uzależniony jest od właściwości rdzenia peletek. Badania wskazały na korzyści wynikające z zastosowania DMA, w porównaniu z metodami klasycznymi opartymi na destrukcji struktury peletek.	32
Peletki	DMA	Ocena sprężystości i lepko-sprężystości peletek otrzymanych różnymi metodami, powlekanych i niepowlekanych otoczką z etylocelulozy, wskazały na potencjalną użyteczność DMA w opracowaniu składu otoczki peletek. Otoczki umożliwiają formułację peletek o kontrolowanym uwalnianiu API.	33
Ekstrakt roślinne	TMA	TMA wykorzystano do badania reakcji auto-kondensacji i kopolimeryzacji tanin zawartych w suszonym rozpyłowo ekstrakcie z <i>Acacia nilotica</i> spp. <i>nilotica</i> . Badania prowadzono z uwagi na przydatność tanin jako substancji o właściwościach adhezyjnych.	34

Skróty: TMA – analiza termomechaniczna; DMA – dynamiczna analiza mechaniczna; DEA – analiza dielektryczna; DE – spektroskopie dielektryczna; DTA – różnicowa analiza termiczna; DSC – różnicowa kalorymetria skaningowa; TMDSC – DSC z modulowaną temperaturą; HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa; FTIR – spektroskopie w podczerwini z transformacją Fouriera; XRPD – proszkowa dyfrakcja rentgenowska; NMR – spektroskopie magnetycznego rezonansu jądrowego; CV – woltamperometria cykliczna; CMC – celuloza mikrokryształiczna; HPMC – hydroksypropylo metyloceluloza.

Dynamiczna analiza mechaniczna (DMA) sprowadza się do pomiaru zmian właściwości mechanicznych badanego materiału w funkcji czasu lub temperatury, zachodzących pod wpływem przyłożonej do próbki siły zewnętrznej o charakterze oscylacyjnym [14, 15]. Częstość oscylacji może być zmieniana w zakresie od 0 do 100 Hz, w zależności od rodzaju przyrządu do pomiaru DMA. Ulegając drganiom deformacyjnym lub gnącym, testowany materiał generuje drgania sinusoidalne, które są porównywane z drganiami pobudzającymi próbkę. Pomiarów dokonuje się z wykorzystaniem specjalnego analizatora fourierowskiego. W badaniach DMA przyjmuje się, że pod względem właściwości mechanicznych, badany materiał mieści się w zakresie od ciała sprężystego Hooke’a do ośrodka lepkiego (materiał lepko-sprężysty). Metoda DMA jest szczególnie użyteczna w badaniu polimerów. Umożliwia wyznaczenie temperatur zeszczenia i mięknienia, a także jest użyteczna podczas oceny procesów topnienia i krystalizacji substancji farmaceutycznych, produktów spożywczych i polimerów [16].

Przemiany fazowe ciał stałych, w tym również topnienie, są związane ze zmianą przewodnictwa elektrycznego wywołanego zmianą ruchliwości jonów w strukturze krystalicznej próbki lub zmianą ich poziomów elektronowych [17]. Z tego względu pomiar zmian przewodnictwa elektrycznego testowanego materiału w funkcji temperatury jest użyteczny w badaniu przemian fazowych. Szczególnie pomocne okazały się pomiary związane z wyznaczaniem temperatur topnienia, badaniem czystości lub określaniem temperatur przemian krystalicznych (polimorficznych). Do pomiaru wielkości elektrycznych, tzn. przewodnictwa i pojemności elektrycznej, w funkcji częstości pola elektrycznego, czasu lub temperatury, wykorzystuje się analizę dielektryczną (ang. *dielectric analysis*, DEA). Wybrane przykłady ilustrujące możliwość użycia analizy dielektrycznej i termomechanicznej w badaniu substancji i produktów farmaceutycznych zestawiono w tabeli 2 [18–34].

Z pozostałych metod analizy termicznej szczególnie użyteczne w badaniu procesów degradacji i rozkładu termicznego substancji stosowanych do celów farmaceutycznych są także techniki umożliwiające wykrycie gazowych produktów rozkładu (ang. *evolved gas detection*, EGD) i ich analizę ilościową (ang. *evolved gas analysis*, EGA). Do wykrywania wydzielającego się gazu podczas badania termoanalitycznego wykorzystuje się najczęściej pomiar zmian jego objętości lub ciśnienia [17]. Inny sposób sprowadza się do pomiaru różnicy we właściwościach fizycznych gazu nośnego, takich jak gęstość lub przewodnictwo cieplne. W tym celu porównuje się właściwości azotu, argonu lub helu

wypływającego z komory pomiarowej, w której znajdują się składniki gazowe wydzielane podczas ogrzewania badanej próbki, z właściwościami gazu nośnego wpływającego do komory pomiarowej. Do pomiaru wykorzystuje się różnego typu detektory, np. spektrometr IR lub spektrometr mas, a ponadto detektor płomieniowo-jonizacyjny, termo-konduktymetryczny lub ciśnieniowy. Podczas wykrywania wydzielającego się gazu użyteczne są też charakterystyczne reakcje chemiczne. W oznaczeniu wykorzystuje się specjalne komórki do miareczkowania produktów gazowych, które zaabsorbował roztwór odpowiednio dobranej substancji.

W przypadku analizy ilościowej wydzielonego gazu (EGA), skład chemiczny gazowych produktów rozkładu określa się zwykle na podstawie miareczkowania potencjometrycznego gazów zaabsorbowanych w odpowiednich roztworach [17]. Wykorzystuje się również analizy z użyciem technik instrumentalnych, stosując najczęściej chromatografię cienkowarstwową (ang. *thin layer chromatography*, TLC), chromatografię gazową (ang. *gas chromatography*, GC) lub spektrometrię mas (ang. *mass spectrometry*, MS). Urządzenie do analizy gazów sprzęga się z aparaturą do TGA, prowadząc jednocześnie pomiary technikami sprzężonymi, polegające na badaniu tej samej próbki za pomocą dwóch (lub więcej) technik instrumentalnych pracujących niezależnie, przy czym oba przyrządy połączone są łącznikami. Przykłady takich oznaczeń to analiza gazowych produktów rozkładu jednocześnie sprzężonymi technikami pomiarowymi, TG-MS [35] lub TG-GC-MS [36].

Bardzo użyteczna w badaniu kształtu i rozkładu wielkości cząstek substancji do celów farmaceutycznych jest termomikroskopia (ang. *hot-stage microscopy*, HSM). Termomikroskop stanowi połączenie prostego urządzenia do analizy termicznej, zwykle stolika grzewczego, z mikroskopem, który umożliwia obserwację powiększonych próbek w świetle przechodzącym lub odbitym, w warunkach kontrolowanego programu temperatury [37–39]. Tak skonstruowana aparatura pozwala osiągnąć temperaturę próbki nawet do 1800°C. Termomikroskop posiada również kamerę, której oprogramowanie umożliwia cyfrowe opracowania zarejestrowanego obrazu.

Podsumowanie

Przedstawione przykłady z obszaru farmacji potwierdzają potencjalną użyteczność analizy termomechanicznej (TMA), dynamicznej analizy mechanicznej (DMA) i analizy dielektrycznej (DEA) jako technik komplementarnych w stosunku do DTA, DSC i TGA, tj. najczęściej stosowanych metod analizy termicznej w badaniach nad lekiem. TMA

i DMA mogą dostarczyć wartościowych informacji o właściwościach mechanicznych substancji i produktów farmaceutycznych, w tym związanych z przemianami strukturalnymi w obrębie ciał stałych. Nie do przecenienia jest ich rola jako metod badania przemian fazowych, takich jak przemiana szklista, topnienie czy krystalizacja. Szczególnego znaczenia nabiera możliwość wyznaczenia temperatury zeszklenia, której jako przemianie fazowej drugiego stopnia towarzyszy bardzo słaby, często nie dający się zmierzyć efekt cieplny. Charakterystyczna dla tej przemiany jest natomiast gwałtowna zmiana pojemności cieplnej i lepkości próbki, wykorzystywane właśnie w pomiarach DMA. Przemiana szklista zachodząca w amorficznych substancjach czynnych związana jest również ze spadkiem wartości stałej dielektrycznej badanej substancji, co z kolei jest podstawą pomiarów z użyciem DEA. Umożliwia ona także badanie procesów relaksacji występujących w fazie szklistej badanego materiału.

Otrzymano: 2019.11.14 · Zaakceptowano: 2019.11.28

Piśmiennictwo

- Stodghill SP. Thermal analysis. A review of techniques and applications in the pharmaceutical sciences. *Am Pharm Rev.* 2010; 13.
- Lukas K, LeMaire PK. Differential scanning calorimetry: Fundamental overview. *Resonance* 2009; 14: 807–817.
- Saunders M. Thermal analysis of pharmaceuticals. in: Gabbott P. (Ed.), *Principles and Applications of Thermal Analysis*. Blackwell Publishing, Oxford, 2008, pp. 286–329.
- Giron D, Mutz M, Garnier S. Solid-state of pharmaceutical compounds. Impact of the ICH Q6 guideline on industrial development. *J Therm Anal Calorim.* 2004; 77: 709–747.
- Giron D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. *J Therm Anal Calorim.* 2002; 68: 335–357.
- Giron D. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. *J Therm Anal Calorim.* 2001; 64: 37–60.
- Giron D, Goldbronn C. Place of DSC purity analysis in pharmaceutical development. *J Therm Anal.* 1995; 44: 217–251.
- Ford JL, Timmins P. *Pharmaceutical Thermal Analysis*. Ellis Horwood, Chichester, 1989.
- Storey RA, Ymen I. *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*. Wiley, New York, 2011.
- Lever T, Haines P, Rouquerol J, Charsley EL, Van Eckern P, Burlett DJ. IUPAC nomenclature of thermal analysis (IUPAC Recommendations 2014). *Pure Appl Chem.* 2014; 86: 545–553.
- Price DM, Reading M, Hammiche A, Pollock HM. New adventures in thermal analysis. *J Therm Anal Calorim.* 2000; 60: 723–733.
- Jones DS. Dynamic mechanical analysis of polymeric systems of pharmaceutical and biomedical significance. *Int J Pharm.* 1999; 179: 167–178.
- Maheswaram MP, Mantheni D, Perera I, Venumuddala H., Riga A, Alexander K. Characterization of crystalline and amorphous content in pharmaceutical solids by dielectric thermal analysis. *J Therm Anal Calorim.* 2013; 111: 1987–1997.
- Haines PJ. (Ed.). *Principles of Thermal Analysis and Calorimetry*. RSC Paperbacks, Cambridge, 2002.
- Hatakeyama T, Zhenhai L. (Eds.). *Handbook of Thermal Analysis*. Wiley, West Sussex, 1998.
- Pielichowski K. Dynamiczna analiza mechaniczna (DMA). *Laboratorium, Przegląd Ogólnopolski* 2009; 11–12: 50–52.
- Stoch L. Przegląd metod analizy termicznej. Materiały Konferencyjne II Szkoły Analizy Termicznej SAT'98, Zakopane, 1998.
- Kerč J, Srčič S. Thermal analysis of glassy pharmaceuticals. *Thermochim Acta* 1995; 248: 81–95.
- Thakur SS, Maheswaram MPK, Mantheni DR, Kaza L, Perera I, Ball DW, Moran J, Riga AT. Solid-state mechanical properties of crystalline drugs and excipients. *J Therm Anal Calorim.* 2012; 108: 283–287.
- Gupta P, Bansal AK. Devitrification of amorphous celecoxib. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2005; 30: E223–E230.
- Abiad MG, Gonzalez DC, Mert B, Campanella OH, Carvajal MT. A novel method to measure the glass and melting transitions of pharmaceutical powders. *Int J Pharm.* 2010; 396: 23–29.
- He R, Craig DQM. An investigation into the thermal behaviour of an amorphous drug using low frequency dielectric spectroscopy and modulated temperature differential scanning calorimetry. *J Pharm Pharmacol.* 2001; 53: 41–48.
- Soutari N, Buanz ABM, Gul MO, Tuleu C, Gaisford S. Quantifying crystallisation rates of amorphous pharmaceuticals with dynamic mechanical analysis (DMA). *Int J Pharm.* 2012; 423: 335–340.
- Zhang J, Michniak-Kohn B. Investigation of microemulsion microstructures and their relationship to transdermal permeation of model drugs: ketoprofen, lidocaine, and caffeine. *Int J Pharm.* 2011; 421: 34–44.
- Manduva R, Kett VL, Banks SR, Wood J, Reading M, Craig DQM. Calorimetric and spatial characterization of polymorphic transitions in caffeine using quasi-isothermal MTDSC and localized thermomechanical analysis. *J Pharm Sci.* 2008; 97: 1285–1300.
- Johari GP, Kim S, Shanker RM. Dielectric relaxation and crystallization of ultraviscous melt and glassy state of aspirin, ibuprofen, progesterone, and quinidine. *J Pharm Sci.* 2007; 96: 1159–1175.
- Bajdik J, Baki G, Szent-Királyi Z, Knop K, Kleinebudde P, Pintye-Hódi K. Evaluation of the composition of the binder bridges in matrix granules prepared with a small-scale high-shear granulator. *J Pharm Biomed Anal.* 2008; 48: 694–701.
- Jones DS, Tian Y, Abu-Diak O, Andrews GP. Pharmaceutical applications of dynamic mechanical thermal analysis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012; 64: 440–448.
- Malcolm RK, McCullagh S, Woolfson AD, Catney M, Tallon P. A dynamic mechanical method for determining the silicone elastomer solubility of drugs and pharmaceutical excipients in silicone intravaginal drug delivery rings. *Biomaterials* 2002; 23: 3589–3594.
- Barker SA, Yuen KH, Craig DQM. An investigation into the low temperature thermal behaviour of vitamin E preparation USP using differential scanning calorimetry and low frequency dielectric analysis. *J Pharm Pharmacol.* 2000; 52: 941–947.
- Bashaiwoldu AB, Podczek F, Newton JM. Application of dynamic mechanical analysis (DMA) to determine the mechanical properties of pellets. *Int J Pharm.* 2004; 269: 329–342.
- Bashaiwoldu AB, Podczek F, Newton JM. Application of dynamic mechanical analysis (DMA) to the determination of the mechanical properties of coated pellets. *Int J Pharm.* 2004; 274: 53–63.
- Podczek F, Almeida SM. Determination of the mechanical properties of pellets and film coated pellets using dynamic mechanical analysis (DMA). *Eur J Pharm Sci.* 2002; 16: 209–214.
- Osman Z. Thermomechanical analysis of the tannins of *Acacia Nilotica* spp. *Nilotica* as a rapid tool for the evaluation of wood-based adhesives. *J Therm Anal Calorim.* 2012; 107: 709–716.
- Éhen Z, Giordano F, Sztatisz J, Jicsinszky L, Novák Cs. Thermal characterization of natural and modified cyclodextrins using TG-MS combined technique. *J Therm Anal Calorim.* 2005; 80: 419–424.
- Procópio JVV, de Souza VG, da Costa RA, Correia LP, de Souza FS, Macêdo RU. Application of thermal analysis and pyrolysis coupled to GC/MS in the qualification of simvastatin pharmaceutical raw material. *J Therm Anal Calorim.* 2011; 106: 665–670.
- Chadha R, Arora P, Bhandari S, Bala M. Thermomicroscopy and its pharmaceutical applications. in: Méndez-Vilas A. (Ed.). *Current Microscopy Contributions to Advances in Science and Technology*. Formatex Research Center, Badajoz, 2012; 2: 1013–1024.
- Steger N, Aucamp M, Zhang SW, de Villiers MM. Hot-stage optical microscopy as an analytical tool to understand solid-state changes in pharmaceutical materials. *Am Pharm Rev.* 2012; posted March 1.
- Vitez IM, Newman AW, Davidovich M, Kiesnowski Ch. The evolution of hot stage microscopy to aid solid-state characterizations of pharmaceutical solids. *Thermochim Acta* 1998 324: 187–196.