

Termoanalitičke metode u farmaciji

Cetina-Čižmek, Biserka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2002, 58, 45 - 56**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:167509>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Termoanalitičke metode u farmaciji

BISERKA CETINA-ČIŽMEK

*Zavod za analitiku i kontrolu lijekova Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb*

UVOD

Termoanalitičke metode definirane su kao skup analitičkih metoda i postupaka u kojima se neko fizikalno svojstvo supstancije mjeri u zavisnosti o temperaturi, pri čemu je supstancija izložena promjeni temperature koja je prethodno programirana (1–3). Tako usvojena definicija obuhvaća niz ustanovljenih tehnika i omogućava usvajanje novih.

Najčešće tehnike prikazane su u tablici 1, uz odgovarajuće kratice i značajke mjerenja (1).

Tablica 1. Najčešće tehnike termičke analize

Ime tehnike	kratica	značajka mjerenja
Diferencijalna termička analiza	DTA	razlika temperature
Diferencijalna pretražna (scanning) kalorimetrija	DSC	energija
Termogravimetrija	TG	promjena mase
Termomehanička analiza	TMA	deformacija

Mogućnost dobivanja različitih podataka iz krivulje mjerenja učinila je ove metode konkurentnim i komplementarnim drugim analitičkim metodama kao što su: razne vrste kromatografija i spektrometrija, određivanje tališta, gravimetrija (gubitak sušenjem) i dr. Termoanalitičke metode pokazale su se kao jedinstvene u analitici plinova i visokovrijedne u analitici krutog oblika. Primjenjene su u mnogim istraživanjima i rutinskim kontrolama kao što su kvalitativna i kvantitativna analiza u farmaciji, u kemiji: polimera, prehrambenoj i kozmetičkoj industriji, u istraživanju eksploziva, gume, ulja i maziva, i drugdje.

U farmaceutskoj kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi te se metode primjenjuju za mjerenja: sirovina, prokursora, međuprodukata sinteze lijekova, novootkrivenih ljekovitih supstancija i pomoćnih sredstava za proizvodnju lijekova (4).

Brojna fizikalna svojstva, koja se mogu mjeriti promjenom temperature, te vrlo velika osjetljivost, kojom se te promjene mogu mjeriti, omogućile su razvoj brojnim tehnikama termičke analize (5–10).

POVJESNI RAZVOJ

Opće je mišljenje da su termoanalitičke metode uvedena u praksu u novije doba kao skup modernih analitičkih metoda. Međutim, istina je da su one jedne od najstarijih analitičkih metoda, u uporabi mnogo prije nego je itko čuo za izraz »kemija«.

Prva termoanalitička iskustva sežu još u doba prije Krista. Stari Egipćani su ispitivali čistoću kositra na listovima papirusa. Zagrijavali bi uzorak kositra dok se ne bi rastalio i talinu stavili na listove papirusa. Ako bi listovi papirusa potpuno pougljenili kositar je bio čist. No, ako listovi ne bi pougljenili ili bi pougljenili djelomično, značilo je da je kositar onečišćen olovom, a tek se kasnije uvidjelo da kositar i olovo tvore eutektik koji se tali pri temperaturi od 183 °C koji se i danas rabi kao električni lem (11).

U 19. st. razvija se termodinamika kao posljedica industrijske revolucije. Trebalo je jasno definirati pojam »toplina«. Prvu postavku dao je još Demokritus (460.–370. pr. Kr.) o vezi topline i gibanja atoma, a koja kaže da je unutarinja energija gibanje čestica tvari, te što je intenzivnije gibanje čestica koje čine tvar, tvar je toplija. Na tu postavku naslanjaju se istraživači i utemeljitelji termodinamike kao što su Carnot, Joul, Clausius, Kelvin, Gibbs i Helmholtz.

Već 1899. Britanski znanstvenik W. C. Roberts-Austin prvi publicira termoanalitičku krivulju. Mjerio je razliku temperature između uzorka željeza i inertne poredbene tvari koja nastaje njihovim ravnomjernim zagrijavanjem.

Nakon toga naglo se razvija i primjenjuje DTA tehnika, posebno u anorganskoj kemiji. Ovom tehnikom izvođena su kvalitativna određivanja. Šezdesetih godina 20. st. uvodi se termočlanak s točno definiranim otporom koji nam omogućuje kvantitativna mjerenja (12).

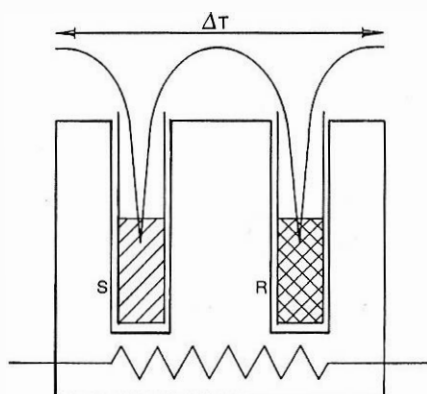
Naglim razvojem ovih metoda i njihovom širokom primjenom nastala je potreba za osnivanjem Internacionalne konfederacije za termičku analizu (ICTA), koja daje temeljne upute za nazivlje i standarde u tom području te pokreće odgovarajuće časopise iz tog područja, »Journal of Thermal Analysis« i »Thermochimica Acta« (13).

Osamdesetih godina poboljšavaju se tehničke mogućnosti instrumenata, a u posljednjih desetak godina poboljšavaju se osjetljivost, preciznost i točnost ovih metoda uz programsku podršku.

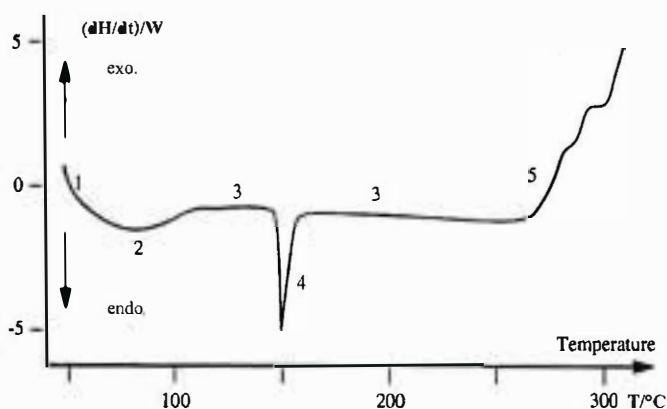
Danas se njihova primjena proširila na mnoga prije nezamisliva područja.

TERMOANALITIČKE TEHNIKE

Diferencijalna termička analiza (DTA) i diferencijalna pretražna (engl. scanning) kalorimetrija (DPK, DSC) diferencijalne su tehnike kod kojih se ponašanje uzorka tijekom zagrijavanja mjeri usporedno s poredbenom tvari, inertnom supstancijom, koja ne pokazuje termičku aktivnost u području mjerenja. U tom slučaju promjenu svojstva ovisno o temperaturi u uzorku može se znatno preciznije odrediti nego pri mjerenju samog uzorka.



Slika 1. Princip mjerenja DTA metodom;
S – držač uzorka, *R* – držač poredbene tvari.



Slika 2. DSC krivulja kristalne supstancije; 1 – početna infleksija proporcionalna toplinskom kapacitetu uzorka, 2 – isparavanje vlage, 3 – osnovna linija, 4 – vrh taljenja, 5 – početak oksidacije u zraku.

1. Diferencijalna termička analiza (DTA)

Diferencijalna termička analiza tehnika je u kojoj se mjeri razlika temperature između ispitivanog uzorka i poredbene tvari, pri čemu su oni izloženi planiranoj promjeni temperature, odnosno ravnomjernom zagrijavanju.

Glavni je dio mjernog uređaja blok koji možemo zagrijavati ili hladiti kod konstantne brzine (sl. 1). U blok se stavljaju uzorak i poredbena tvar. Za vrijeme zagrijavanja ili hlađenja uzorak mijenja svojstva, pri čemu se troši ili oslobađa energija, a posljedica toga je razlika temperature između uzorka i poredbene tvari. Kao posljedica navedenih promjena, tj. razlika temperature

između uzorka i poredbene tvari, nastaje DTA krivulja, npr. u slučaju taljenja nastaje endoterman vrh.

2. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC)

Diferencijalna pretražna kalorimetrija tehnika je u kojoj se mjeri razlika apsorbirane ili oslobođene energije između ispitivanog uzorka i poredbene tvari u ovisnosti o temperaturi koja je prethodno programirana. Smatra se da je ova tehnika jedna od najčešće primjenjivanih termoanalitičkih tehnika.

Načelo je ove tehnike linearno zagrijavanje dvaju nosača ili »pećnica« u kojima se nalazi ispitivani uzorak u posudici i prazna poredbena posudica. Ako u uzorku ne dolazi do promjena tijekom zagrijavanja, posudica s uzorkom i poredbena posudica su cijelo vrijeme na istoj temperaturi. Ako pak dolazi do promjena u uzorku (taljenje, kristalizacija, staklasti prijelaz, razgradnja) energija se troši na promjene u uzorku, što dovodi do smanjenja temperature u uzorku i pojave razlike temperature između posudice s uzorkom i poredbene posudice, što se očituje pojavom DSC krivulje, slika 2.

Postoje dvije metode DSC mjerenja:

a) »Heat-flux DSC«

Kod ove metode slične DTA (kvantitativna DTA), mjeri se razlika temperature tako da su uzorak i poredbena tvar smješteni u malim posudicama u »pećnici« u struji topline. Promjena entalpije u uzorku precizno se mjeri razlikom u temperaturi između uzorka i poredbene tvari.

b) »Power compensation DSC«

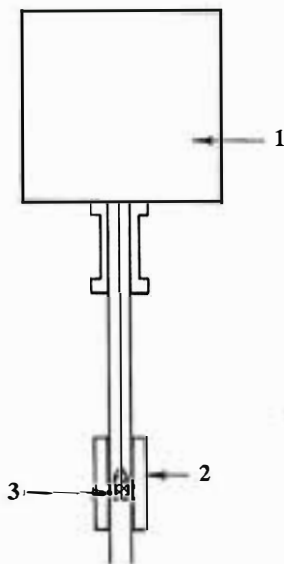
U ovoj metodi ispitivani uzorak i poredbena tvar potpuno su odvojeni u zasebnim pećnicama i odvojenim grijačima i temperaturnim sensorima. Kontroliranim zagrijavanjem podešavamo da su uzorak i poredbena tvar uvijek na istoj temperaturi. Kad dolazi do promjene u uzorku uslijed zagrijavanja treba za održavanje stalne temperature povećati dovođenje snage uzorku, dH/dt .

Mjerni uređaji utemeljeni na ove dvije metode imaju osjetljivost mjerenja topline u mikrovatima (μW), što im daje neograničene mogućnosti: svaka fizikalna promjena ili kemijska reakcija ide uz promjenu entalpije, a posljedica toga je oslobađanje ili apsorpcija topline.

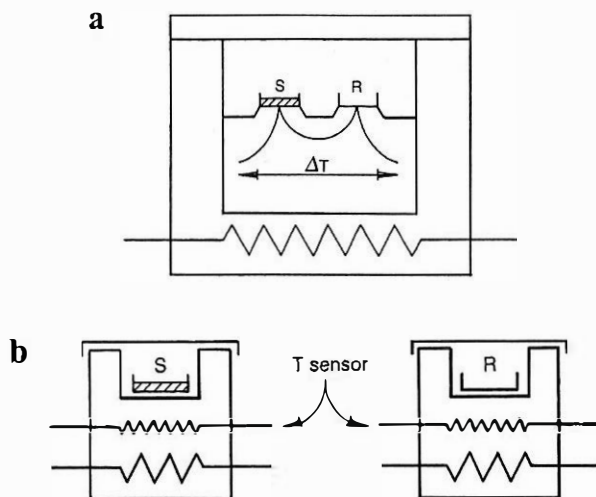
Karakteristična DSC krivulja prikazana je na slici 2. Vrijednosti temperature uvijek nanosimo na os apscisu, a na ordinatu vrijednosti promjene entalpije po jedinici vremena (dH/dt).

Slika prikazuje tipične prijelaze za DSC krivulju: prvi prijelaz na približno 70 °C dolazi do promjene u specifičnoj toplini i pokazuje staklasti prijelaz, zatim prvi vrh pokazuje egzotermnu kristalizaciju, a drugi vrh endotermno taljenje uzorka (npr. amornog polimera). U skladu s preporukama i standardima ICTA, endotermni vrhovi se u koordinatnom sustavu crtaju okrenuti prema dolje, a egzotermni prema gore.

Parametri koji utječu na izgled DSC krivulje su: uzorak (masa, oblik i veličina čestica), posudica u kojoj zagrijavamo uzorak, brzina zagrijavanja, atmosfera zagrijavanja (dušik, zrak, helij).



Slika 3. Shematski prikaz TGA instrumenta;
1 – elektrovaga, 2 – pećnica 3 – uzorak,.



Slika 4. Shematski prikaz rada DSC instrumenta; a – »heat-flux« i
b – »power-compensation«; S – držač uzorka, R – držač poredbene tvari.

Svakom nizu mjerenja prethodi kalibracija ili umjeravanje instrumenta. Pri tom treba imati na umu sljedeće: koji temperaturni interval ćemo ra-

biti, koju granicu pogreške ćemo tolerirati, te mogućnost dodatnih kombinacija u mjerenju (14–20).

USP XXIII (21) za umjeravanje DSC instrumenta za talište i toplinu taljenja preporuča poredbenu tvar indij, čije vrijednosti moraju biti u točno propisanim granicama, $T = 156,3\text{--}156,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ i $\Delta H = 27,85\text{--}29,05\text{ Jg}^{-1}$.

Značajke su DSC-a kao analitičke tehnike: mala količina uzorka potrebna za analizu (5–10 mg, ovisno o značajki koju mjerimo), relativno kratko vrijeme analize s mnogo informacija, otkriva interakcije u uzorku, ali ne govori ništa o njihovoj prirodi, dobiveni rezultati ovise o uvjetima snimanja. Može se reći da u DSC analitička mjerenja treba uvijek uključivati nekoliko uvjeta snimanja i ponavljanja, te sve zaključke potvrditi komplementarnim analitičkim tehnikama.

3. TERMOGRAVIMETRIJA

Termogravimetrija je tehnika u kojoj se mjeri promjena mase supstancije u zavisnosti o temperaturi koja je prethodno programirana. Mjerni uređaj je termovaga, slika 4. Princip mjerenja je taj da izvagani uzorak stavljamo u posudicu (košaricu) koja se objesi na platinsku žicu spojenu na elektrovagu. Košarica se objesi tako da je smještena u pećnici koju zagrijavamo. Ispod se nalazi termočlanak preko kojeg mjerimo temperaturu uzorka. Svi dijelovi su spojeni na senzor, a mogu biti povezani i s programatorom i računalom s pisačem.

Umjeravanje instrumenta prema Ph. Eur. III (22) za temperaturni skok propisuje poredbenu tvar nikal ili pak indij-aluminij. Za elektrovagu, tj. promjenu mase, preporuča se poredbena tvar kalcij-oksalat monohidrat.

Na slici 5 vidimo tipičnu TGA krivulju kristalnog ljekovitog uzorka s adsorbiranim i kristalno vezanim otapalom: 1 označava isparavanje lako hlapljivog sastojka (vlage, organskog otapala), 2 označava gubitak kristalnog otapala, 3 pokazuje razgradnju uzorka i 4 ostatak nakon razgradnje.

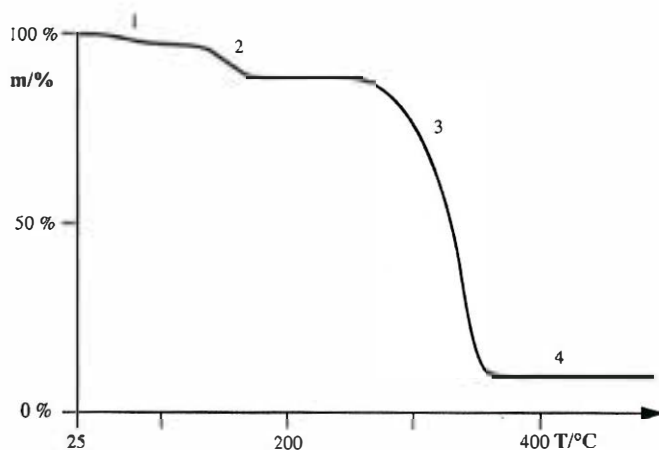
Faktori koji utječu na rezultate termogravimetrijskih mjerenja mogu se podijeliti u sljedeće grupe:

1. Efekti koji proizlaze iz svojstava korištenog konstrukcijskog materijala i samog uređaja uopće

- a) reakcije uzorka s posudicom za taljenje i reakcije produkta s dijelovima uređaja,
- b) sublimacija i kondenzacija produkta reakcije,
- c) oblik, veličina i materijal posudice za taljenje;

2. Efekti koji proizlaze iz konstrukcije i korištene metode

- a) brzina zagrijavanja i prijenos topline,
- b) brzina bilježenja krivulje,
- c) sastav atmosfere u reakcijskoj komori (peći),
- d) priroda zagrijavanja i efekti »gipkosti« (buoyancy),
- e) osjetljivost vage i sustava bilježenja
- f) metoda mjerenja temperature;



Slika 5. TGA krivulja supstancije s adsorbiranim i kristalno vezanim otapalom; 1 – gubitak hlapljivog otapala, 2 – gubitak kristalnog otapala, 3 – razgradnja, 4 – ostatak (pepeo).

3. Efekti fizikalnih i kemijskih svojstava uzorka

- količina uzorka,
- veličina čestica,
- toplina reakcije i toplinska vodljivost uzorka,
- priroda uzorka i tip promjena koje se događaju.

Informacije koje dobivamo iz TGA krivulje su: vezanost otapala na uzorak (adsorbiran ili u kristalu), mogućnost praćenja kinetike razgradnje i procjena stabilnosti uzorka, mogućnost analize smjese (uz pomoć drugih analitičkih tehnika kao IR i MS).

4. TERMOMEHANIČKA ANALIZA

Kod ove tehnike mjeri se promjena dimenzija uzorka kod ujednačenog opterećenja u zavisnosti o temperaturi koja je prethodno programirana. Može se reći da se zapravo mjeri koeficijent termičke ekspanzije uzorka, najčešće polimera. Uzorak se smjesti u pećnicu kod konstantnog opterećenja i vezan je na sondu koja je izrađena od kvarca (koeficijent termičke ekspanzije kvarca je približno 0). Svaka promjena u dimenziji uzorka mijenja položaj sonde, čiji se položaj precizno mjeri tzv. »linearno varijabilnim diferencijalnim transformerom«.

TMA mjerenja mogu se izvesti u velikom temperaturnom području sve do 1000 °C, te se mogu izmjeriti male promjene u dimenziji uzorka, do μm kod keramike, pa sve do nekoliko milimetara (tekstilna vlakna). Ova tehnika našla je primjenu kod različitih vrsta polimera kod kojih je lako odrediti promjenu u uzorku kod različitih uvjeta, slika 6.

5. OSTALE TERMOANALITIČKE TEHNIKE

Termooptička analiza (TOA)

Ovo je tehnika u kojoj se mjere optičke značajke uzorka u zavisnosti o programiranoj temperaturi. Promjene optičkih značajki zagrijavana uzorka možemo mjeriti na više načina: fotomonitorom spojenim na okular mikroskopa gdje promatramo svaku promjenu i tada je nazivamo termomikroskopija ili »hot stage microscopy« (HSM); mjerenjem indeksa loma (termorefraktometrija), specifične valne dužine (termospektrometrija) ili luminiscenciju (termoluminiscencija).

Dinamička termomehanička analiza (DMA)

Kod ove tehnike mjere se dinamički moduli i/ili prigušenje uzorka pri oscilacijskom opterećenju u zavisnosti o programiranoj temperaturi. Uzorci koji se ovom tehnikom mogu analizirati su polimeri, metalne opruge i voskovi.

Termoelektrometrijska analiza (TEA)

Ova tehnika je relativno novija u ovom području. Kod nje se mjere dielektrične značajke uzorka u zavisnosti o programiranoj temperaturi. Najčešća su mjerenja vodljivost, otpor i kapacitet, a kao uzorak dolaze različite vrste polimera.

Termomagnetometrija (TMG)

U ovoj tehnici mjeri se magnetska osjetljivost uzorka u zavisnosti o programiranoj temperaturi.

Termosonimetrija (TS)

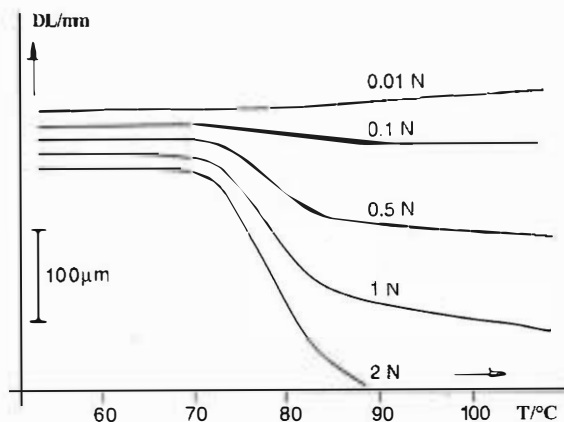
Tehnika u kojoj se mjeri zvuk koji emitira uzorak u zavisnosti o programiranoj temperaturi.

Termička analiza zračenja (ETA)

Tehnika u kojoj se mjeri oslobađanje radioaktivnog zračenja u zavisnosti o programiranoj temperaturi.

Analiza oslobođenog plina (EGA)

Ovom tehnikom ustanovljujemo i mjerimo količinu i/ili prirodu oslobođenog plina iz uzorka tijekom zagrijavanja. Ova tehnika najčešće je u sprezi sa spektrometrom mase ili FTIR spektrometrom, a u slučaju oslobađanja smjese plinova spojimo je s plinskim kromatografom.



Slika 6. TMA krivulja polivinil klorida kod različitog opterećenja.

Ostale udružene tehnike

Pokazalo se da radi razrješenja određenih analitičkih zadataka u ovom području nije dovoljna primjena jedne tehnike, već da se točniji i precizniji rezultati dobivaju udruživanjem više tehnika. Termogravimetrijska analiza našla je veliku potporu u sprezi s FTIR-om i spektrometrijom mase u potvrdi identiteta molekula koje se oslobađaju tijekom zagrijavanja, a registriraju se kao promjena mase.

Analizom istog uzorka DSC, TG i rendgenskom difrakcijom kristala ili praha dobivaju se sveobuhvatni podaci o čvrstom stanju uzorka.

PRIMJENA TERMOANALITIČKIH METODA

Tablica 2. Značajke koje mjerimo termoanalitičkim metodama

Značajke	DSC	TGA	TOA
Talište	■		■
Energija faznog prijelaza	■		
Čistoća	■	●	●
Polimorfija, pseudopolimorfija	■	■	■
Fazni dijagrami	■		●
Isparavanje, desorpcija	●	■	
Staklasti prijelaz	■		
Interakcije, kompatibilnost	■	●	
Termička stabilnost, kinetika	■	■	
Analiza sastava smjese		■	

■ veće značenje u primjeni,

● manje značenje u primjeni

Talište, područje taljenja i toplina taljenja, specifična i molarna toplina taljenja, značajke su kojima možemo identificirati uzorak te nam ujedno mogu dati podatke o čistoći uzorka ili pak o stanju uzorka (amorfno ili kristalno).

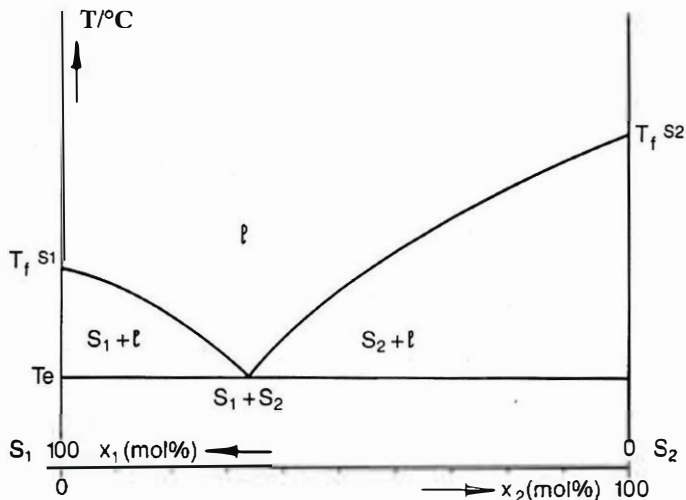
Polimorfizam je naziv koji opisuje sposobnost supstancije da kristalizira u različitim kristalnim oblicima (23, 24). Polimorfi pokazuju iste značajke u tekućem i plinskom stanju, ali u čvrstom stanju te značajke mogu biti potpuno različite. Amorfno stanje se opisuje kao kristalizacija u neredu, sustav s različitom veličinom i oblikom čestica sličan tekućem stanju. Pseudopolimorfizam je naziv koji opisuje supstanciju koja kristalizira kao hidrat ili solvat. Polimorfizam i pseudopolimorfizam pojedinih supstancija mogu također utjecati na bioraspodjeljivost. Kombinacija DSC i TGA s rengenском analizom zračenja pogodne su metode za istraživanje polimorfizma i pseudopolimorfizma (25–27).

Određivanje čistoće ljekovite supstancije i pomoćnih tvari dio je rutinske kontrole, a temelji se na činjenici da prisutno onečišćenje u organskoj supstanciji smanjuje talište, i što je onečišćenje veće to je talište niže. Međutim, vrijedi samo kod određenih uvjeta: kada je prisutno onečišćenje koje tvori eutektičku smjesu, kada se komponente miješaju u tekućoj fazi, kada je prisutna termodinamička ravnoteža u sustavu i za vrijeme taljenja ne dolazi do razgradnje uzorka. Uzimajući to u obzir, slijedi da se metoda može primjeniti za određivanje čistoće samo u analizi dobro poznatih uzoraka (7, 28). Naime, najnovija istraživanja pokazuju da se DSC metoda određivanja čistoće ne može smatrati apsolutnom metodom mjerenja množinskog udjela eutektičkih primjesa. DSC, međutim, pruža pouzdane informacije o čistoći pripravka usporedbom DSC-krivulje taljenja s DSC-krivuljom taljenja međunarodno priznatih standarda pohranjenih u memoriji DSC instrumenta kontrolnih laboratorija (29).

Faznim dijagramom utvrđujemo miješaju li se prisutne komponente u čvrstoj fazi ili pak tvore eutektičku smjesu. Eutektička smjesa je smjesa dviju ili više komponenata koje se međusobno miješaju u krutom obliku u određenom omjeru tvoreći tvar s nižim talištem, slika 7. Na slici je prikazan idealan binarni fazni dijagram dviju supstancija različitog tališta i talište eutektičke smjese (T_e) na nižoj temperaturi od tališta čistih supstancija. DSC i »hot stage« mikroskopija su tehnike kojima dobivamo podatke za konstrukciju faznog dijagrama.

Stabilnost uzorka jedna je od važnijih značajki koju se mora utvrditi. Stabilnost možemo odrediti testovima starenja ili uz pomoć kinetičkih mjerenja kod različitih dinamičkih uvjeta (brzine zagrijavanja). Dobiveni rezultati mogu nam poslužiti da predvidimo mehanizam razgradnje i procjenu stabilnosti.

Interakcije između dvije ili više komponenata u pripravku mogu biti poželjne ili nepoželjne. Poželjne su one koje utječu na povećanje topljivosti aktivne supstancije u pripravku. Nepoželjne interakcije, poznate kao inkompatibilnost, interakcije su koje dovode do smanjene djelotvornosti ili pak potpune inaktivacije aktivne supstancije u pripravku, a može čak doći do razgradnje i



Slika 7. Fazni dijagram molarne smjese dviju supstancija (S₁ i S₂); T_f(S₁) – talište čiste supstancije S₁, T_f(S₂) – talište čiste supstancije S₂, T_e – talište eutektičke smjese.

nastajanja toksičnih komponenata. Interakcije možemo istraživati DSC ili TGA tehnikama, ali za tumačenje prirode tih interakcija moramo primjeniti i druge analitičke tehnike.

Ambalaža u farmaceutskoj industriji također podliježe strogim zahtjevima kvalitete. Moramo razlikovati ambalažu koja je u izravnom kontaktu s lijekovitim pripravkom (primarnu) i onu koja služi za vanjsko pakiranje (sekundarnu). Ona koja je u izravnom kontaktu može doći u reakciju s pripravkom i utjecati na stabilnost proizvoda. Zato su važni odabir pogodnog materijala za pakiranje i njegova identifikacija. Najčešći materijali su različiti polimeri, te su termoanalitičke metode (DSC, DMA) od velike važnosti u svrhu identifikacije i određivanja kvalitete tih materijala.

Može se zaključiti da su termoanalitičke metode zbog svoje osjetljivosti i preciznosti da registriraju svaku promjenu u uzorku fizičke ili kemijske naravi, našle svoju primjenu u istraživanju, razvoju i kontroli lijekova kao i u drugim područjima rada o kojima se prije nije ni pomišljalo.

Thermoanalytical methods in pharmacy

by B. Cetina-Čižmek

S u m m a r y

Thermal Analysis (TA) is the term used to describe the analytical techniques that measure the physical and chemical properties of a sample as a function of temperature or time. Thermoanalytical methods: DSC, TGA, TOA, TMA and their application in the field of pharmaceutical analysis are reviewed. Due to the different information

delivered, they are concurrent or complementary to the other analytical techniques for identification, purity and quantitative determination of the substances. They are unique methods in the field of polymer analysis and of high value for solid state analysis. They are applicable in all fields of pharmaceutical qualitative and quantitative analysis: raw materials, precursors, intermediates, drug substances and excipients, in process control and also in dosage forms. Connection to the robotic system considerably increases the advantages of these methods for routine quality control.

(Department of Analytics and Medicine Control, Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia)

Literatura – References

1. V. Grdinić, B. Cetina-Čižmek i A. Janeković, Farm. Glas. **48** (1992) 167.
2. A. Janeković, Habilitacijski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 1977.
3. R. C. Mackenzie, Anal. Proc. (London), **19** (1982) 202.
4. A. H. Beckett, J. B. Stenlake: Practical Pharmaceutical Chemistry, Third Edition, Part Two, The Athlone Press, London, 1976, 63–67.
5. J. L. Ford, P. Timmins: Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications, Ellis Horwood Limited, Chichester, 1989, 25–68.
6. H. Feltkamp, P. Fuchs, H. Sucker: Pharmazeutische Qualitätskontrolle, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983, 298–328.
7. V. Grdinić, A. Bezjak, A. Janeković, B. Cetina-Čižmek, D. Briški, Farm. Glas., **47** (1991) 195.
8. W. F. Hamming, H. K. Cammenga, Methoden der Thermischen Analyse, Springer Verlag, Berlin, 1989, 178–289.
9. R. C. Mackenzie, C. J. Keatch, D. Dollimore, J. A. Forrester, A. A. Hodgson, J. P. Redfern, Talanta, **19** (1972) 1079.
10. H. G. McAdie, Anal. Chem., **44** (1972) 640.
11. P. W. Atkins, M. J. Clugston: Načela fizikalne kemije, III izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 1992.
12. E. S. Watson, M. J. O'Neill, J. Justin, N. Brenner, Anal. Chem., **36** (1964) 1233.
13. R. C. MacKenzie, Thermochim. Acta, **73** (1984) 249–367.
14. P. A. Barnes, Thermochim. Acta, **114** (1987) 1–13.
15. W. P. Brennan, Thermochim. Acta, **18** (1977) 101–111.
16. D. Giron, Pharm. Ind. **46** (1984) 851–859.
17. D. Giron, J. Pharm. Biochem. Anal. **4** (1986) 755–770.
18. D. Giron, Acta Pharm. Jugosl. **40** (1990) 95–157.
19. T. Meisel, J. Thermal Anal. **19** (1984) 1379.
20. D. Giron, Thermochim. Acta **248** (1995) 1–59.
21. Američka farmakopeja, USP XXIII, 23. izd., Rockville, 1995.
22. Europska farmakopeja, 3. izd., Strasbourg, 1997.
23. G. M. Wall, Pharm. Manuf. **3** (1986) 33–42.
24. D. Giron, STP Pharma **4** (1988) 330–340.
25. R. K. Khankari, D. J. W. Grant, Thermochim. Acta **248** (1995) 61–79.
26. M. Kuhnert-Branstätter, P. Gasser, Microchem J. **16** (1971) 419.
27. O. Planinšek, N. Zajc, S. Srčić, Farm. Vestn. **52** (2001) 173–185.
28. V. Grdinić, A. Bezjak, B. Cetina-Čižmek, Acta Pharm. **42** (1992) 239–250.
29. D. Vuina, Magistarski rad, PMF, FBF, Zagreb, 2001.

Primljeno 28. X. 2001.