



Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας
Χημική και Βιομοριακή Ανάλυση

Διπλωματική Εργασία

**Ποσοτική ανάλυση δραστικών ουσιών σε φαρμακευτικά
σκευάσματα με χρήση θερμικών τεχνικών ανάλυσης**

Παναγιώτα Σταμέλου

Επιβλέπων καθηγητής: Χρήστος Κοντογιάννης

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	3
Abstract	4
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	5
Κεφάλαιο 2: Θεωρητικό Υπόβαθρο Θερμικών Τεχνικών.....	7
2.1 Φαρμακευτικά Σκευάσματα:	7
2.2 Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC)	8
2.2.1 Κλασσική Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC)	8
2.2.2 Modulated DSC (MDSC)	13
2.3 Θερμοσταθμική ανάλυση TGA.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	20
3.1 Θεωρητική Βάση της Ποσοτικής Ανάλυσης με Θερμικές Τεχνικές	20
3.2 Πειραματική Διαδικασία	21
3.3 Επεξεργασία και Αξιολόγηση Δεδομένων	24
3.4 Κατασκευή Καμπύλης Βαθμονόμησης	25
3.5 Στατιστική Αξιολόγηση Αποτελεσμάτων	29
3.6 Παράγοντες που Επηρεάζουν την Ποσοτική Ανάλυση.....	30
Κεφάλαιο 4: Εφαρμογές σε Εμπορικά Φάρμακα	31
4.1 Μελέτες Περίπτωσης (Case Studies)	31
4.1.1 Ποσοτικός Προσδιορισμός Δραστικών Ουσιών	31
4.1.2 Έλεγχος Συμβατότητας API-Εκδόχων	36
4.1.3 Πολυμεθοδική Προσέγγιση θερμικών τεχνικών με άλλες μεθόδους αναλυτικής χημείας.....	39
4.2 Έλεγχος Πολυμορφισμού	44
4.2.1 Έννοια του Πολυμορφισμού	44
4.2.2 Μελέτες πολυμορφισμού με θερμικές τεχνικές.....	45
Κεφάλαιο 5: Σύγκριση με τεχνικές ανάλυσης φαρμακευτικών προϊόντων.....	49
5.1 Επικύρωση Αναλυτικής Μεθόδου (Method Validation).....	50
5.1.1 Έννοια της Επικύρωσης	50
5.1.2 Ακρίβεια (Accuracy)	50
5.1.3 Επαναληψιμότητα και Πιστότητα (Precision).....	51
5.1.4 Όριο Ανίχνευσης (Limit of Detection – LOD).....	51
5.2 Σύγκριση Θερμικών Τεχνικών και HPLC.....	52
5.3 Σύγκριση Θερμικών Τεχνικών με Σύγχρονες Μεθόδους Χαρακτηρισμού Στερεάς Κατάστασης.....	53
Επίλογος	57

Περίληψη

Η ποσοτική ανάλυση των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών αποτελεί βασική διαδικασία στον ποιοτικό έλεγχο των φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς διασφαλίζει τη συμμόρφωσή τους με τις φαρμακοποιικές προδιαγραφές και συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της φαρμακοθεραπείας. Αν και οι χρωματογραφικές τεχνικές, όπως η Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC), αποτελούν τις πλέον διαδεδομένες μεθόδους ποσοτικού προσδιορισμού, οι θερμικές τεχνικές ανάλυσης έχουν αναδειχθεί ως ιδιαίτερα χρήσιμα εργαλεία για τη μελέτη της φυσικοχημικής συμπεριφοράς και τον ποσοτικό έλεγχο φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η διερεύνηση της δυνατότητας εφαρμογής των θερμικών τεχνικών ανάλυσης στον ποσοτικό προσδιορισμό δραστικών ουσιών σε φαρμακευτικά σκευάσματα. Ειδικότερα, εξετάζονται οι αρχές λειτουργίας και οι εφαρμογές της Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης (Differential Scanning Calorimetry – DSC) και της Θερμοσταθμικής Ανάλυσης (Thermogravimetric Analysis – TGA), καθώς και η αξιοποίησή τους για την εκτίμηση της περιεκτικότητας δραστικών ουσιών, τη μελέτη του πολυμορφισμού, τη διερεύνηση της συμβατότητας δραστικών ουσιών και εκδόχων και την αξιολόγηση της θερμικής σταθερότητας φαρμακευτικών προϊόντων.

Παρουσιάζονται οι βασικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία των θερμικών δεδομένων, όπως η κατασκευή καμπυλών βαθμονόμησης μέσω DSC, η ανάλυση μεταβολών μάζας μέσω TGA και η στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Παράλληλα, αναλύονται εφαρμογές των τεχνικών αυτών σε εμπορικά φαρμακευτικά προϊόντα, με χαρακτηριστικά παραδείγματα την παρακεταμόλη, την ασπιρίνη και την ιβουπροφαίνη. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη σημασία του ελέγχου του πολυμορφισμού και στη συμβολή των θερμικών τεχνικών στην πρόβλεψη της σταθερότητας και της διάρκειας ζωής των φαρμάκων μέσω κινητικών μοντέλων θερμικής αποικοδόμησης.

Τέλος, πραγματοποιείται σύγκριση των θερμικών τεχνικών με τις καθιερωμένες φαρμακοποιικές και χρωματογραφικές μεθόδους, με έμφαση στις παραμέτρους επικύρωσης, όπως η ακρίβεια, η επαναληψιμότητα και τα όρια ανίχνευσης. Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης δείχνουν ότι οι θερμικές τεχνικές μπορούν να αποτελέσουν αξιόπιστα και οικονομικά εργαλεία για τον ποιοτικό και ποσοτικό έλεγχο φαρμακευτικών σκευασμάτων, παρέχοντας παράλληλα πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη φυσική κατάσταση και τη σταθερότητα των δραστικών ουσιών. Ωστόσο, η χρήση τους ως αποκλειστικών μεθόδων ποσοτικού προσδιορισμού παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων ή πολύπλοκων φαρμακευτικών μειγμάτων, όπου οι χρωματογραφικές τεχνικές εξακολουθούν να υπερτερούν.

Abstract

The quantitative analysis of active pharmaceutical ingredients is a fundamental process in the quality control of pharmaceutical products, as it ensures their compliance with pharmacopoeial specifications and contributes to the efficacy and safety of drug therapy. Although chromatographic techniques, such as High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), are the most widely used methods for quantitative determination, thermal analytical techniques have emerged as particularly useful tools for studying the physicochemical behavior and quantitative control of pharmaceutical formulations.

The purpose of this thesis is to investigate the potential application of thermal analytical techniques in the quantitative determination of active ingredients in pharmaceutical formulations. Specifically, the principles of operation and applications of Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetric Analysis (Thermogravimetric Analysis – TGA), as well as their use in estimating the content of active ingredients, studying polymorphism, investigating the compatibility of active ingredients and excipients, and evaluating the thermal stability of pharmaceutical products.

This section presents the basic methodological approaches used for processing thermal data, such as the construction of calibration curves via DSC, the analysis of mass changes via TGA, and the statistical evaluation of the results. At the same time, applications of these techniques to commercial pharmaceutical products are analyzed, with representative examples including paracetamol, aspirin, and ibuprofen. Particular emphasis is placed on the importance of controlling polymorphism and on the contribution of thermal techniques to predicting the stability and shelf life of drugs through kinetic models of thermal degradation.

Finally, a comparison is made between thermal techniques and established pharmaceutical and chromatographic methods, with an emphasis on validation parameters such as accuracy, repeatability, and limits of detection. The results of the literature review indicate that thermal techniques can serve as reliable and cost-effective tools for the qualitative and quantitative analysis of pharmaceutical preparations, while also providing valuable information regarding the physical state and stability of active ingredients. However, their use as exclusive methods for quantitative determination has certain limitations, particularly in cases of very low concentrations or complex pharmaceutical mixtures, where chromatographic techniques continue to be superior.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Η διασφάλιση της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φαρμακοθεραπείας. Στο πλαίσιο αυτό, ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (Active Pharmaceutical Ingredients – APIs) σε εμπορικά σκευάσματα αποτελεί κρίσιμο στάδιο του ποιοτικού ελέγχου, καθώς επιβεβαιώνει ότι η περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας βρίσκεται εντός των αποδεκτών φαρμακοποιικών ορίων. Παραδοσιακά, ο προσδιορισμός αυτός πραγματοποιείται κυρίως με χρωματογραφικές τεχνικές, όπως η Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC), οι οποίες προσφέρουν υψηλή ευαισθησία και εκλεκτικότητα. Ωστόσο, οι μέθοδοι αυτές απαιτούν συχνά εκτεταμένη προετοιμασία δείγματος, χρήση οργανικών διαλυτών, εξειδικευμένο εξοπλισμό και αυξημένο χρόνο ανάλυσης. Αντίθετα, οι θερμικές τεχνικές ανάλυσης έχουν αναδειχθεί ως ιδιαίτερα χρήσιμες συμπληρωματικές ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, εναλλακτικές προσεγγίσεις για τον ποιοτικό και ποσοτικό έλεγχο στερεών φαρμακευτικών μορφών. (Wesolowski, 2025; Craig & Reading, 2007)

Η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (Differential Scanning Calorimetry – DSC) και η Θερμοσταθμική Ανάλυση (Thermogravimetric Analysis – TGA) επιτρέπουν τη μελέτη της θερμικής συμπεριφοράς φαρμακευτικών ουσιών και σκευασμάτων με μικρή ποσότητα δείγματος και ελάχιστη προετοιμασία. Μέσω της DSC μπορούν να προσδιοριστούν η θερμοκρασία και η ενθαλπία τήξης, παράμετροι που συνδέονται άμεσα με την ποσότητα και τη φυσική κατάσταση της δραστικής ουσίας. Η TGA παρέχει πληροφορίες σχετικά με την απώλεια μάζας, την υγρασία, τα πτητικά συστατικά και τα στάδια θερμικής αποικοδόμησης, επιτρέποντας παράλληλα τη μελέτη της θερμικής σταθερότητας των φαρμακευτικών προϊόντων. Επιπλέον, οι θερμικές τεχνικές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για τη διερεύνηση πολυμορφισμού, συμβατότητας δραστικών ουσιών–εκδόχων και μηχανισμών αποικοδόμησης, στοιχεία που δεν μπορούν να αποτυπωθούν πλήρως μόνο με χρωματογραφικές μεθόδους. (Giron, 1995, Brown, 2001, Tipduangta & Sirithunyalug, 2018)

Η σημασία του ελέγχου της στερεάς κατάστασης των φαρμάκων είναι ιδιαίτερα εμφανής σε περιπτώσεις πολυμορφισμού, όπου διαφορετικές κρυσταλλικές μορφές της ίδιας δραστικής ουσίας μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετική διαλυτότητα, βιοδιαθεσιμότητα και σταθερότητα. Η λανθασμένη ή ανεπαρκής ταυτοποίηση της πολυμορφικής μορφής έχει συνδεθεί ιστορικά με σοβαρά προβλήματα ποιότητας και θεραπευτικής απόδοσης, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία των θερμικών τεχνικών στον φαρμακευτικό έλεγχο και την ανάπτυξη φαρμάκων. (Brittain, 1999, Bauer et al., 2001)

Η παρούσα πτυχιακή εργασία έχει ως αντικείμενο την ποσοτική ανάλυση δραστικών ουσιών σε φαρμακευτικά σκευάσματα με χρήση θερμικών τεχνικών ανάλυσης. Στόχος είναι η αξιολόγηση της δυνατότητας των DSC και TGA να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της περιεκτικότητας δραστικών ουσιών σε εμπορικά φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς και η διερεύνηση των πλεονεκτημάτων και των περιορισμών των τεχνικών αυτών σε σύγκριση με τις καθιερωμένες φαρμακοποιικές και χρωματογραφικές μεθόδους. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην επεξεργασία θερμικών δεδομένων, στην κατασκευή καμπυλών βαθμονόμησης, στην αξιολόγηση

της ακρίβειας και της επαναληψιμότητας της μεθόδου και στη μελέτη παραδειγμάτων όπως η παρακεταμόλη, η ασπιρίνη και η ιβουπροφαίνη. (Wesolowski, 2025; ICH Q2(R2), 2023)

Η δομή της εργασίας ακολουθεί σταδιακή ανάπτυξη του θέματος. Στο Κεφάλαιο 1 παρουσιάζεται η γενική εισαγωγή και η σημασία του ποσοτικού ελέγχου των φαρμάκων. Στο Κεφάλαιο 2 αναλύονται οι θεωρητικές αρχές των θερμικών τεχνικών ανάλυσης. Το Κεφάλαιο 3 περιγράφει αναλυτικά τη μεθοδολογία ποσοτικού προσδιορισμού, την επεξεργασία των δεδομένων DSC και TGA και τις διαδικασίες αξιολόγησης της μεθόδου. Στο Κεφάλαιο 4 παρουσιάζονται εφαρμογές σε εμπορικά φάρμακα, μελέτες περίπτωσης, έλεγχος πολυμορφισμού και εκτίμηση σταθερότητας και διάρκειας ζωής μέσω κινητικής αποικοδόμησης. Τέλος, στο Κεφάλαιο 5 γίνεται σύγκριση των θερμικών τεχνικών με τις φαρμακοποιικές απαιτήσεις και άλλες αναλυτικές τεχνικές φαρμάκων, με έμφαση στην επικύρωση της μεθόδου, στην ακρίβεια, στην επαναληψιμότητα, στο όριο ανίχνευσης και στους πρακτικούς περιορισμούς των θερμικών αναλύσεων. (ICH Q2(R2), 2023; USP, 2023)

Με την ολοκλήρωση της εργασίας επιχειρείται να αναδειχθεί ότι οι θερμικές τεχνικές ανάλυσης, όταν εφαρμόζονται με κατάλληλη μεθοδολογία και αξιολόγηση, μπορούν να αποτελέσουν ισχυρά εργαλεία στον φαρμακευτικό ποιοτικό έλεγχο, προσφέροντας ταχεία και οικονομική πληροφόρηση για την ποσότητα, τη φυσική κατάσταση και τη σταθερότητα των δραστικών ουσιών. (Wesolowski, 2025; Craig & Reading, 2007)

Κεφάλαιο 2: Θεωρητικό Υπόβαθρο Θερμικών Τεχνικών

2.1 Φαρμακευτικά Σκευάσματα:

Η πολυπλοκότητα της μήτρας → δραστική ουσία + έκδοχα.

Προκειμένου να μελετηθούν διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα με τεχνικές αναλυτικής χημείας είναι πολύ σημαντικό να κατανοηθεί η χημική σύσταση των φαρμακευτικών προϊόντων. Στη φαρμακευτική τεχνολογία, ένα φάρμακο δεν είναι ποτέ "σκέτη" δραστική ουσία, είναι ένα προσεκτικά σχεδιασμένο σύστημα. Η μήτρα των φαρμακευτικών ουσιών είναι πολύπλοκη και εμπεριέχει την εκάστοτε δραστική ουσία και τα έκδοχα. Η δραστική ουσία ενός φαρμάκου είναι το βασικό χημικό συστατικό του και είναι αυτό που φέρει τη θεραπευτική δράση του. Τα έκδοχα είναι ανενεργές ουσίες που συνοδεύουν τη δραστική ουσία και δεν έχουν θεραπευτική δράση. Ωστόσο είναι απαραίτητα για τη σταθερότητα της ένωσης καθώς προστατεύουν τη δραστική ουσία από υγρασίας ή φως. Είναι παράλληλα αναγκαία για την κατασκευή του φαρμάκου επιτρέποντας τη συμπίεση του σε δισκία. Τέλος συμβάλλουν στη γεύση και το χρώμα του φαρμάκου. Τα έκδοχα έχουν σημασία διότι έχουν τις παρακάτω λειτουργίες στα σκευάσματα:

1. Επεξεργασία και δυνατότητα παρασκευής

Τα έκδοχα καθιστούν εφικτή την πρακτική παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων, διευκολύνοντας την ανάμιξη, τη συμπίεση σε δισκία, την κοκκοποίηση, τη ροή των κόκκων και τη συμπεριφορά κατά τη συμπίεση. Αυτοί οι ρόλοι περιγράφονται σε συζητήσεις σχετικά με τη χρήση και τη λειτουργία των εκδοχών στη σύγχρονη φαρμακευτική επιστήμη, επιβεβαιώνοντας ότι τα έκδοχα είναι απαραίτητα για τη μετατροπή μιας δραστικής ουσίας (API) σε χρησιμοποιήσιμη δοσολογική μορφή (Dave et al., 2015).

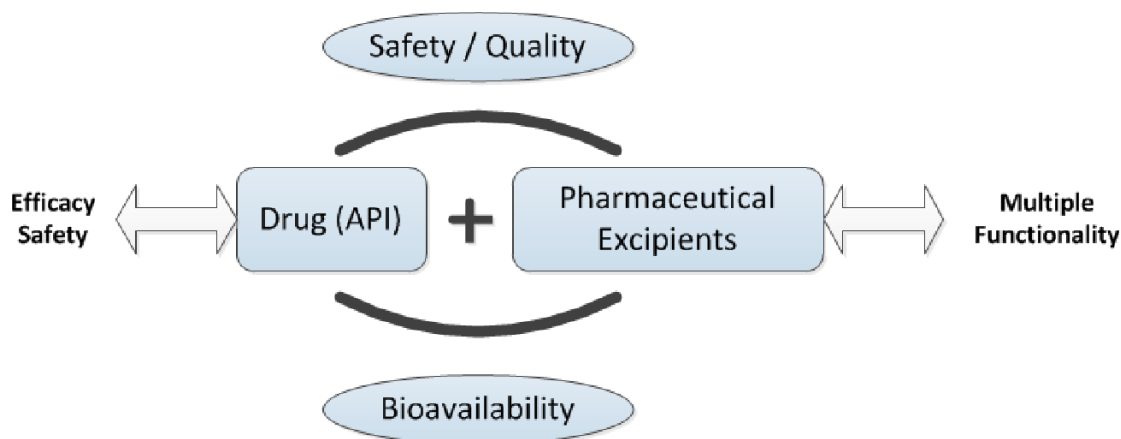
2. Σταθερότητα και συμβατότητα

Η χημική και φυσική σταθερότητα ενός φαρμακευτικού προϊόντος επηρεάζεται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας (API) και των εκδόχων, συμπεριλαμβανομένων των οδών αποικοδόμησης και της πιθανής αντιδραστικότητας με κοινά έκδοχα. Οι δοκιμές καταπόνησης και οι μελέτες συμβατότητας αποτελούν τυπικά εργαλεία για την πρόβλεψη και τον μετριασμό τέτοιων ζητημάτων, καθοδηγώντας τις αποφάσεις σχετικά με τη σύνθεση και την κανονιστική αξιολόγηση (Alsante et al., 2013). Οι ανασκοπήσεις τονίζουν τη σημασία της πρόβλεψης αντιδραστικών ακαθαρσιών στα έκδοχα και την ανάγκη για αξιόπιστες αναλύσεις ένδειξης σταθερότητας ως μέρος της ανάπτυξης της σύνθεσης (Alsante et al., 2013).

3. Βιοδιαθεσιμότητα και χορήγηση φαρμάκων

Τα έκδοχα διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στον έλεγχο των προφίλ απελευθέρωσης, της διαλυτότητας και της βιοδιαθεσιμότητας. Στις σύγχρονες στρατηγικές, χρησιμοποιούνται πολυμερή έκδοχα και μέθοδοι στερεάς διασποράς για την ενίσχυση της διαλυτότητας των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (API) που είναι ελάχιστα υδατοδιαλυτές, γεγονός που καταδεικνύει τον τρόπο με τον οποίο ο σχεδιασμός των

εκδοχών μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη θεραπευτική απόδοση και τα αποτελέσματα για τους ασθενείς (Ting et al., 2018). Οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη κατά το σχεδιασμό του προϊόντος περιλαμβάνουν την επιλογή εκδοχών που αλληλεπιδρούν ευνοϊκά με τη δραστική φαρμακευτική ουσία (API) για τη διατήρηση της υπερκορεσμού και τη βελτιστοποίηση της απορρόφησης (Ting et al., 2018).



Εικόνα 1. Σχέση μεταξύ δραστικών ουσιών (APIs) και εκδοχών (Pharmaceutical Excipients) των φαρμάκων (Chan, M. (2016).

2.2 Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC)

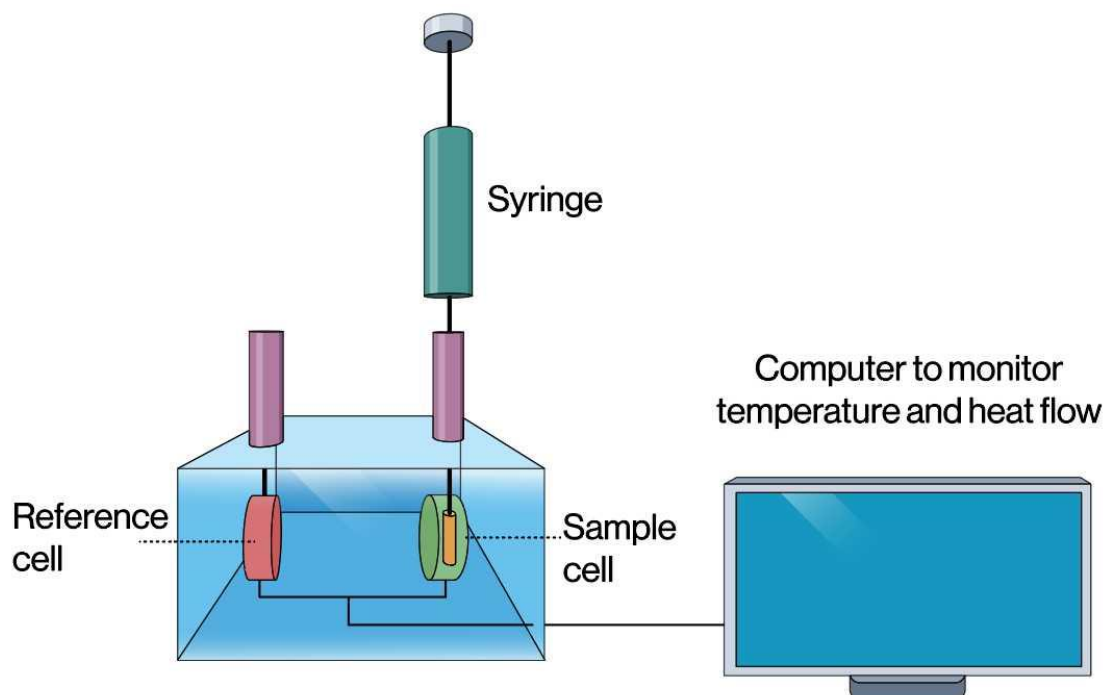
2.2.1 Κλασσική Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC)

Η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC) αποτελεί βασικό θερμοανλυτικό εργαλείο στη φαρμακευτική επιστήμη για τον χαρακτηρισμό των ιδιοτήτων των φαρμάκων και των σκευασμάτων σε στερεή κατάσταση. Χρησιμοποιείται συστηματικά για την αξιολόγηση του πολυμορφισμού, της συμπεριφοράς τήξης, της κρυσταλλικότητας, των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-έκδοχου, της συμβατότητας κατά τη φάση της προ-σύνθεσης, των άμορφων στερεών διασπορών, του σχηματισμού συν-κρυστάλλων και της σταθερότητας υπό θερμική καταπόνηση. Όταν συνδυάζεται με συμπληρωματικές τεχνικές (TGA, PXRD, FTIR, XRD, HSM), η DSC παρέχει κρίσιμες πληροφορίες σχετικά με τις μεταβάσεις φάσης, τις ενθαλπικές μεταβολές και τη θερμική σταθερότητα, οι οποίες συμβάλλουν στον σχεδιασμό των σκευασμάτων και στον ποιοτικό έλεγχο. Οι αναφορές που συγκεντρώνονται εδώ απεικονίζουν συλλογικά τη χρησιμότητα της DSC για τον ποσοτικό προσδιορισμό, των σημείων τήξης, των ενθαλπιών τήξης, των πολυμορφικών μορφών και των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-εκδόχου σε ένα ευρύ φάσμα δραστικών φαρμακευτικών ουσιών και δοσολογικών μορφών.

Η θερμιδομετρία σάρωσης DSC (Differential Scanning Calorimetry) μετράει τη διαφορά της ροής θερμότητας μεταξύ του δείγματος προς ανάλυση και ενός δείγματος αναφοράς. Η μέθοδος αυτή αξιοποιεί την ανάλυση της θερμότητας που απορροφάται ή απελευθερώνεται από ένα δείγμα ενδιαφέροντος καθώς βρίσκεται σε ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας στο πείραμα. Με βάση τη παρακολούθηση της θερμοκρασίας αξιολογούνται οι μεταβάσεις φάσεων των υλικών από τα οποία αποτελείται το εκάστοτε φάρμακο. Αυτή η εξαιρετικά ακριβής μέθοδος αξιολογεί θερμοδυναμικές ιδιότητες, όπως η ενθαλπία, τα σημεία τήξης, οι θερμοκρασίες

υαλώδους μετάβασης και η θερμοχωρητικότητα, παρακολουθώντας τη θερμότητα που απορροφάται ή απελευθερώνεται από ένα δείγμα καθώς αυτό υποβάλλεται σε ελεγχόμενο πρόγραμμα θερμοκρασίας. Χρησιμοποιούμενη ευρέως στη βιοχημεία, τη φαρμακευτική και την επιστήμη των υλικών, η DSC έχει καταστεί ένα απαραίτητο εργαλείο για τον χαρακτηρισμό της σταθερότητας, των αλληλεπιδράσεων και των αλλαγών των βιομορίων, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη συμπεριφορά των πρωτεϊνών, των λιπιδίων, των νουκλεϊκών οξέων και των πολυμερών.

Η DSC είναι μια δυναμική μέθοδος κατά την οποία δεν επιτυγχάνεται θερμοδυναμική ισορροπία και στην ουσία δείχνει τις μεταβολές στη διάταξη των φάσεων του υπό μελέτης δείγματος. Κατά τη διεξαγωγή μιας τυπικής ανάλυσης DSC, το εξεταζόμενο δείγμα και ένα αδρανές υλικό αναφοράς (όπως το αλουμίνιο) τοποθετούνται σε ξεχωριστές κυψελίδες και υποβάλλονται σε ομοιόμορφη θέρμανση ή ψύξη (εικόνα 2). Μέσω ενός αισθητήρα υψηλής ευαισθησίας, καταγράφεται διαρκώς η διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ τους, ενώ το σύστημα προσαρμόζει την παροχή θερμότητας ώστε το δείγμα και το δείγμα αναφοράς να διατηρούνται στην ίδια ακριβώς θερμοκρασία κατά τη διάρκεια των φαινομένων. Τα αποτελέσματα αποτυπώνονται σε ένα θερμογράφημα (διάγραμμα ροής θερμότητας ως προς τη θερμοκρασία ή τον χρόνο), όπου οι εμφανιζόμενες κορυφές (peaks) και οι μετατοπίσεις της γραμμής βάσης δείχνουν θερμικά γεγονότα, όπως μεταβολές φάσης (τήξη, κρυστάλλωση, υαλώδης μετάβαση) ή χημικές αντιδράσεις.



Εικόνα 2. Μεθοδολογία της DSC (Creative Biolabs 2026).

Με την Διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC) μπορούμε να εντοπίσουμε:

Ενδόθερμα φαινόμενα (απορρόφηση θερμότητας)

- Τήξη (melting)
- Εξάτμιση
- Απομάκρυνση νερού

Εξώθερμα φαινόμενα (απελευθέρωση θερμότητας)

- Κρυστάλλωση
- Οξείδωση
- Χημικές αντιδράσεις

Η DSC ανιχνεύει και χαρακτηρίζει μεταβάσεις φάσης πρώτης και δεύτερης τάξης.

- Τήξη (μετάβαση πρώτης τάξης): Η DSC καταγράφει ενδόθερμες κορυφές που αντιστοιχούν στην τήξη, από τις οποίες προσδιορίζονται η θερμοκρασία τήξης (T_m) και η ενθαλπία τήξης. Αυτό αποτελεί θεμέλιο λίθο του χαρακτηρισμού φάσεων για κρυσταλλικά υλικά και πολυμορφισμούς (Leyva-Porras et al., 2019 , Nowak et al., 2019 , Górnjak et al., 2010, Corvis et al., 2015). Η ίδια προσέγγιση χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της κρυσταλλικής περιεκτικότητας και για τη σύγκριση πολυμορφών μέσω των διακριτών σημάτων τήξης τους (Nowak et al., 2019; , Górnjak et al., 2010). Όταν η θερμοκρασία φτάσει στο σημείο τήξης (T_m), η θερμική ενέργεια είναι πλέον τόσο υψηλή που καταστρέφει την οργανωμένη κρυσταλλική δομή,

μετατρέποντας το υλικό σε άμορφο υγρό. Στο θερμογράφημα DSC είναι μια έντονη κορυφή (peak) προς την ενδόθερμη κατεύθυνση. Το υλικό απορροφά πολλή θερμότητα (λανθάνουσα θερμότητα τήξης) για να σπάσει τους κρυστάλλους του, χωρίς να αυξηθεί η θερμοκρασία του.

- Κρυστάλλωση (μετάβαση πρώτης τάξης από υγρή σε στερεή κατάσταση): Οι εξωθερμικές κορυφές κρυστάλλωσης κατά τη θέρμανση ή την ψύξη υποδηλώνουν τη διαμόρφωση φάσης από την υγρή ή την άμορφη κατάσταση. Η DSC παρέχει την T_c (θερμοκρασία κρυστάλλωσης) καθώς και τις σχετικές μεταβολές ενθαλπίας, παρέχοντας πληροφορίες για την κινητική της κρυστάλλωσης και τη σταθερότητα των κρυσταλλικών μορφών (Leyva-Porras et al., 2019; , Nowak et al., 2019; , Górnaiak et al., 2010). Αυτό το φαινόμενο εμφανίζεται μόνο σε υλικά που έχουν την τάση να κρυσταλλώνουν (ημικρυσταλλικά) και ανήκει στις εξώθερμες μεταβάσεις. Καθώς η θερμοκρασία ανεβαίνει πάνω από την T_g , οι αλυσίδες έχουν πλέον αρκετή ενέργεια και ευκινησία ώστε να διευθετηθούν στο χώρο και να σχηματίσουν εξαιρετικά οργανωμένες δομές τους κρυστάλλους. Εμφανίζεται ως μια καθαρή κορυφή (peak) προς την εξώθερμη κατεύθυνση. Κατά τον σχηματισμό των κρυστάλλων εκλύεται θερμότητα στο περιβάλλον.
- Υαλώδης μετάβαση (μετάβαση δεύτερης τάξης): Η DSC ανιχνεύει την υαλώδης μετάβαση ως απότομη μεταβολή της θερμοχωρητικότητας (ΔC_p) χωρίς λανθάνουσα θερμότητα, υποδηλώνοντας μια μετάβαση μεταξύ της υαλώδους και της κινητής άμορφης κατάστασης. Η T_g είναι κεντρικής σημασίας για την αξιολόγηση της περιεκτικότητας σε άμορφο υλικό, της σταθερότητας και της κινητικότητας, και η DSC (συμπεριλαμβανομένης της διαμορφωμένης DSC) χρησιμοποιείται ευρέως για τον προσδιορισμό της T_g σε φαρμακευτικά προϊόντα και πολυμερή (Leyva-Porras et al., 2019; , (Ramos & Diogo, 2017; , Balko et al., 2017, Lorenzo & Righetti, 2018). Σε πολλά συστήματα, η T_g αποτελεί το χαρακτηριστικό που επιβεβαιώνει την ύπαρξη μιας άμορφης φάσης ή ενός κινητού άμορφου κλάσματος σε ημικρυσταλλικά πολυμερή (βλ. συζήτηση για το RAF παρακάτω) (Lorenzo & Righetti, 2018). Τι συμβαίνει στο υλικό: Σε χαμηλές θερμοκρασίες, οι μοριακές αλυσίδες είναι «παγωμένες» και το υλικό είναι σκληρό και εύθραυστο σαν γυαλί. Καθώς θερμαίνεται και ξεπερνά τη θερμοκρασία T_g , οι αλυσίδες αποκτούν κινητικότητα και το υλικό γίνεται εύκαμπτο, μαλακό και ελαστικό. Στο DSC δεν εμφανίζεται ως κορυφή (peak), αλλά ως μια ξαφνική μετατόπιση της γραμμής βάσης (step-transition) προς την ενδόθερμη κατεύθυνση. Αυτό συμβαίνει επειδή το υλικό δεν απορροφά λανθάνουσα θερμότητα, αλλά αλλάζει απότομα η θερμοχωρητικότητά του (C_p).

Βασικοί ρόλοι της DSC στη φαρμακευτική ανάλυση

1. Ποσοτικοποίηση της περιεκτικότητας σε φαρμακευτική ουσία σε δοσολογικές μορφές όταν η ουσία παρουσιάζει μια σαφώς καθορισμένη κορυφή τήξης: Η DSC μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση των δραστικών συστατικών σε στερεές δοσολογικές μορφές, συσχετίζοντας την επιφάνεια της κορυφής ή την ενθαλπία τήξης με την περιεκτικότητα σε φαρμακευτική

ουσία, υπό την προϋπόθεση ότι η κορυφή είναι απότομη, καλά διακριτή και τα έκδοχα δεν παρεμβαίνουν στην επιφάνεια της κορυφής. Αυτή η προσέγγιση έχει αποδειχθεί για την παρακεταμόλη σε πρωκτικά υπόθετα, όπου μια διακριτή κορυφή τήξης της παρακεταμόλης επέτρεψε τον ποσοτικό προσδιορισμό μέσω μετρήσεων θερμότητας τήξης (Leyk et al., 2019; . Πρόσθετη βιβλιογραφία επιβεβαιώνει την ποσοτικοποίηση με βάση τη DSC σε απλά δυαδικά μίγματα και σε ορισμένες δοσολογικές μορφές όπου το φάρμακο παρουσιάζει χαρακτηριστική ενδοθερμική καμπύλη, δεδομένης της ελάχιστης παρεμβολής των εκδόχων (Leyk et al., 2019; , «EU Legal and Regulatory Update», 2005; , Koradia et al., 2005; , Ibrahim et al., 2004; , Gonzalez et al., 2021; . Όταν τα έκδοχα ή η επεξεργασία αλλοιώνουν το σχήμα ή την περιοχή της κορυφής, η επιτυχία της ποσοτικής ανάλυσης DSC απαιτεί προσεκτική επικύρωση και μπορεί να βασίζεται σε βαθμονόμηση με πρότυπα που ταιριάζουν με τη μήτρα (Leyk et al., 2019; , Wesolowski, 2025; , Koradia et al., 2005; , Healy et al., 2017).

2. Διαλογή πολυμορφισμών και σταθερότητα πολυμορφισμών: Η DSC είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη θερμοανλυτική μέθοδος για τη διαλογή πολυμορφισμών και την παρακολούθηση των πολυμορφικών μεταβάσεων, της ανακρυστάλλωσης και της περιεκτικότητας σε άμορφο υλικό εντός των σκευασμάτων. Η DSC παρέχει τα σημεία τήξης, τις ενθαλπίες τήξης και ενδείξεις πολυμορφικών μεταβάσεων, στοιχεία που είναι απαραίτητα για την κατανόηση των διαφορών στη διαλυτότητα, τη διάλυση και τη σταθερότητα μεταξύ των πολυμορφισμών. Η τεχνική συνδυάζεται συνήθως με PXRD και μικροσκοπία θερμού σταδίου (HSM) για την ταξινόμηση των πολυμορφισμών και την παρατήρηση της μεταμόρφωσης σε πραγματικό χρόνο (Bornstein et al., 2023; , Healy et al., 2017; , Ibrahim et al., 2004; , Gonçalves & Ciências, 2023).
3. Συμβατότητα και αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-έκδοχου: Η DSC ανιχνεύει αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-έκδοχου μέσω αλλαγών στη συμπεριφορά τήξης (έναρξη, θερμοκρασία κορυφής, περιοχή κορυφής) και εξαφάνισης ή μετατόπισης των ενδοθερμικών καμπυλών τήξης του φαρμάκου σε δυαδικά μείγματα. Μελέτες συμβατότητας μεταξύ διαφόρων δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (API) (π.χ. παρακεταμόλη, δικλοφενάκη, ολμεσαρτάνη, υδροχλωροθειαζίδη) και εκδόχων δείχνουν ότι η DSC, συχνά σε συνδυασμό με TGA και IR, μπορεί να αποκαλύψει ασυμβατότητες, σχηματισμό ευτηκτικών μιγμάτων ή αλληλεπιδράσεις αλάτων-φαρμάκων. Σημειώνεται ότι η απουσία ή η αλλοίωση της κορυφής τήξης ενός φαρμάκου σε μίγματα μπορεί να υποδηλώνει πιθανές αλληλεπιδράσεις, ενώ οι διατηρημένες κορυφές με αμετάβλητο σχήμα μπορεί να υποδηλώνουν συμβατότητα Panda & Lankalapalli, 2023; , Murillo-Fernández et al., 2022; , Healy et al., 2017; , Ibrahim et al., 2004; , Vaghela & Tank, 2020; .
4. Χαρακτηρισμός συν-κρυστάλλων και άμορφων στερεών διασπορών (ASD): Η DSC διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανίχνευση του σχηματισμού συν-κρυστάλλων, στην αξιολόγηση στερεών διασπορών που ενισχύουν τη διαλυτότητα και στην εκτίμηση της αναμίξιμης φύσης φαρμάκου-πολυμερούς μέσω των Tg, Tc και ΔHf. Σε περιπτώσεις συν-κρυστάλλων και ASD, η DSC συμπληρώνεται από PXRD, FTIR, SEM και SSNMR για την επιβεβαίωση της ταυτότητας της φάσης και τον ποσοτικό προσδιορισμό της περιεκτικότητας σε

άμορφο υλικό ή των αλλαγών στην κρυσταλλικότητα Rusdin et al., 2024; , Thenge et al., 2023; , Lin, 2021; , Healy et al., 2017; .

5. Η DSC, σε συνδυασμό με αναλύσεις TGA και απορρόφησης υγρασίας, βοηθά στον χαρακτηρισμό υδριτών και σολβατών, αποκαλύπτοντας φαινόμενα αφυδάτωσης, επακόλουθες μεταβάσεις φάσης και πιθανή επανακρυστάλλωση. Οι υδρίτες επηρεάζουν τη συμπεριφορά τήξης και τη σταθερότητα. Η DSC συμβάλλει στην κατανόηση αυτών των στερεών μορφών παράλληλα με τα βαρυμετρικά δεδομένα και τα δεδομένα περίθλασης Healy et al., 2017;

2.2.2 Modulated DSC (MDSC)

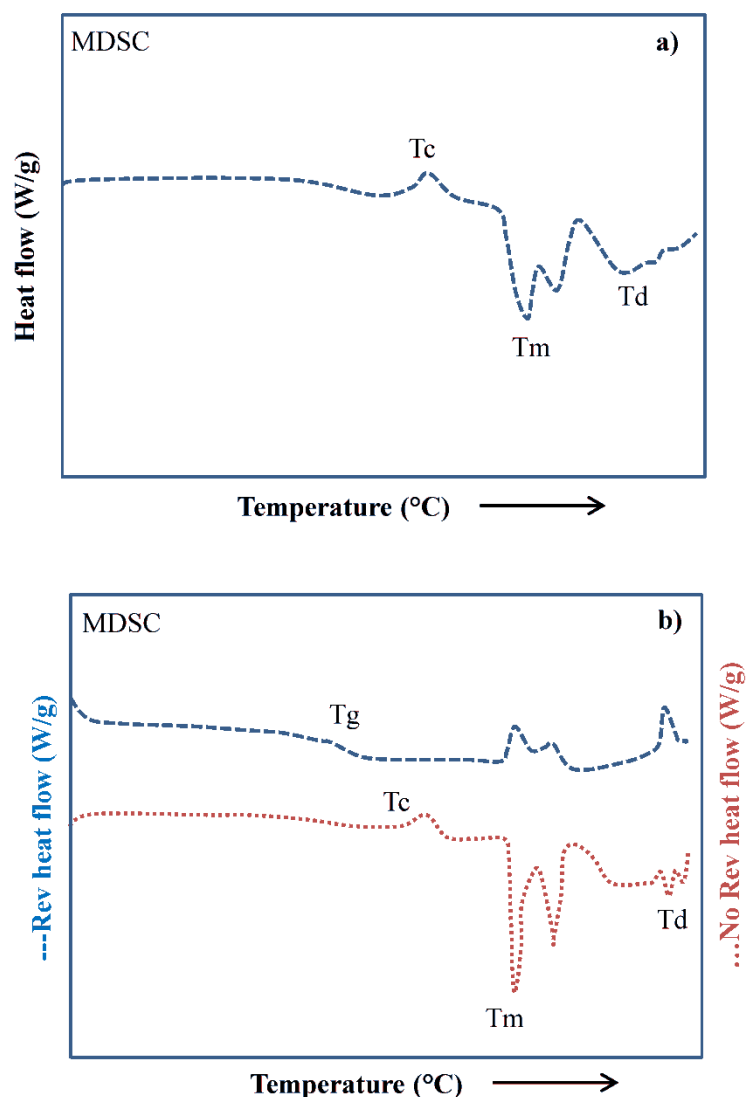
Η συμβατική Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC) αποτελεί τη βασικότερη μέθοδο θερμικής ανάλυσης για τον χαρακτηρισμό των φαρμακευτικών ουσιών και των πολυμερών. Παρά την ευρεία διάδοσή της, η κλασική DSC παρουσιάζει έναν σημαντικό περιορισμό: εφαρμόζει έναν γραμμικό ρυθμό θέρμανσης, με αποτέλεσμα να καταγράφει μόνο τη συνολική ροή θερμότητας.

Όταν στο ίδιο θερμοκρασιακό εύρος συνυπάρχουν περισσότερα από ένα θερμικά φαινόμενα, όπως για παράδειγμα η υαλώδης μετάπτωση ενός άμορφου πολυμερούς ταυτόχρονα με την εξάτμιση υπολειμματικής υγρασίας ή τη χαλάρωση της δομής του, οι αντίστοιχες κορυφές επικαλύπτονται. Αυτό καθιστά την ερμηνεία του θερμογραφήματος εξαιρετικά δύσκολη ή και αδύνατη. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος, αναπτύχθηκε η Μοντελοποιημένη Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (Modulated DSC - MDSC), η οποία επιτρέπει τον μαθηματικό διαχωρισμό των αλληλοεπικαλυπτόμενων φαινομένων σε ανεξάρτητες συνιστώσες.

Η Modulated DSC (MDSC) αποτελεί εξέλιξη της κλασικής DSC και η θεμελιώδης διαφορά της μεθόδου αυτής από την απλή DSC έγκειται στο προφίλ θέρμανσης που εφαρμόζεται στο δείγμα. Αντί για έναν σταθερό, γραμμικό ρυθμό, η MDSC επιβάλλει έναν ημιτονοειδή κυματισμό (sinusoidal modulation) πάνω στον βασικό γραμμικό ρυθμό θέρμανσης. Αντί να θερμαίνει το δείγμα με σταθερό ρυθμό, προσθέτει μια μικρή περιοδική διακύμανση (ημιτονοειδή ταλάντωση) στη θερμοκρασία.

Αυτό επιτρέπει τον διαχωρισμό:

Αναστρέψιμων φαινομένων, όπως η υαλώδης μετάπτωση (Tg), οι μεταβολές θερμοχωρητικότητας (Cp) τήξη κρυστάλλων. Μη αναστρέψιμων φαινομένων, όπως η εξάτμιση νερού, χημικές αντιδράσεις, αποικοδόμηση, χαλάρωση δομής (enthalpic relaxation). Έτσι η MDSC δίνει πολύ πιο καθαρή εικόνα όταν συμβαίνουν πολλές θερμικές διεργασίες ταυτόχρονα.



Εικόνα 3. a) Θερμογράφημα MDSC της συνολικής ροής θερμότητας της ινουλίνης. b) Θερμογράφημα ροής θερμότητας MDSC διαχωρισμένο σε αναστρέψιμα και μη αναστρέψιμα φαινόμενα, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των διαφόρων θερμοκρασιών μετάβασης της ινουλίνης, όπως T_g, T_c, T_m και T_d (Leyva-Porras, C et al. 2020).

Στην εικόνα 3 φαίνεται πως διαμορφώνεται ένα διάγραμμα MDSC. Στο Διάγραμμα a φαίνεται η ολική Ροή Θερμότητας και παρουσιάζεται το συνολικό σήμα. Δείχνει όλες τις θερμικές μεταβάσεις μαζί. Περιλαμβάνει την κρυστάλλωση (T_c), την τήξη (T_m) και την αποσύνθεση (T_d). Στο διάγραμμα b φαίνονται διαχωρισμένες ροές θερμότητας. Διακρίνεται η Αντιστρεπτή Ροή (Rev heat flow - Μπλε γραμμή), η οποία σχετίζεται άμεσα με τη θερμοχωρητικότητα του υλικού και αποκαλύπτει καθαρά την υαλώδη μετάπτωση (T_g). Η Μη Αντιστρεπτή Ροή (No Rev heat flow - Κόκκινη γραμμή) περιλαμβάνει κινητικά ελεγχόμενες (μη αντιστρεπτές) διεργασίες και δείχνει την κρυστάλλωση (T_c), την τήξη (T_m) και την αποσύνθεση (T_d).

Η χρήση της MDSC προσφέρει σημαντικά οφέλη κατά τον έλεγχο φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία συνοψίζονται στα εξής:

1. **Αποκάλυψη της Υαλώδους Μετάπτωσης (Tg):** Στα άμορφα φάρμακα ή στα πολυμερή έκδοχα, η Tg συχνά συμπίπτει με μια κορυφή που δείχνει χαλάρωση των μορίων ή την απώλεια υγρασίας. Στην απλή DSC, αυτά εμφανίζονται ως μια μπερδεμένη κορυφή. Με την MDSC, η Tg απομονώνεται καθαρά ως σκαλοπάτι στην Αντιστρεπτή ροή, ενώ η χαλάρωση ή η εξάτμιση εμφανίζονται ως ενδόθερμες κορυφές στη Μη Αντιστρεπτή ροή.
2. **Αυξημένη Ευαισθησία και Ανάλυση:** Επιτρέπει τη χρήση πολύ χαμηλών μέσων ρυθμών θέρμανσης για μέγιστη ευκρίνεια, διατηρώντας ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία λόγω του μεγάλου στιγμιαίου ρυθμού θέρμανσης που προκαλεί το πλάτος ΔT .
3. **Ακριβής Μέτρηση της Θερμοχωρητικότητας (Cp):** Η MDSC μπορεί να μετρήσει απευθείας και με μεγάλη ακρίβεια τη μεταβολή της Cp κατά τη διάρκεια των φασικών μετατροπών, προσφέροντας πολύτιμα θερμοδυναμικά δεδομένα για τη σταθερότητα του φαρμάκου.

2.3 Θερμοσταθμική ανάλυση TGA

Η θερμοσταθμική ανάλυση (TGA) και η παράγωγός της, η DTG, χρησιμοποιούνται ευρέως στη φαρμακευτική επιστήμη για τον προσδιορισμό της θερμικής σταθερότητας, της περιεκτικότητας σε υγρασία, των διεργασιών εκρόφησης και της κινητικής αποσύνθεσης των δραστικών ουσιών, των εκδόχων και των μειγμάτων τους. Η μέθοδος παρέχει ποσοτικά δεδομένα απώλειας μάζας ως συνάρτηση της θερμοκρασίας ή του χρόνου υπό ελεγχόμενες ατμοσφαιρικές συνθήκες, επιτρέποντας την αξιολόγηση της εκρόφησης υγρασίας, της θερμικής σταθερότητας και των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ δραστικής ουσίας και εκδόχου πριν από τη σύνθεση του σκευάσματος. Η Θερμοσταθμική Ανάλυση (TGA) αποτελεί μια θεμελιώδη αναλυτική τεχνική για τη μελέτη των φυσικών και χημικών διεργασιών που συνεπάγονται μεταβολή του βάρους του δείγματος. Η ποιοτική ταυτοποίηση των επιμέρους συστατικών ενός μίγματος βασίζεται στη συγκριτική αξιολόγηση παραμέτρων, όπως το εύρος των θερμοκρασιών αποικοδόμησης, η μορφολογία της θερμοσταθμικής καμπύλης και ο ρυθμός απώλειας μάζας, σε σχέση με αντίστοιχα πρότυπα αναφοράς. Η εγκυρότητα της εν λόγω συγκριτικής προσέγγισης προϋποθέτει την εφαρμογή ταυτόσημων πειραματικών συνθηκών και τη χρήση του ίδιου τύπου οργανολογίας. Επιπλέον, στο πλαίσιο της ποσοτικής ανάλυσης, ο προσδιορισμός της εκατοστιαίας σύστασης ενός συστατικού στο μίγμα πραγματοποιείται μέσω του ακριβούς υπολογισμού του μεγέθους της αντίστοιχης μαζικής απώλειας.

Η αρχή λειτουργίας της μεθόδου είναι η εξής: το δείγμα τοποθετείται σε έναν πολύ ευαίσθητο ζυγό (μικροζυγό) έπειτα θερμαίνεται σε ένα φούρνο με ελεγχόμενο ρυθμό και καταγράφεται συνεχώς η μάζα του. Το αποτέλεσμα είναι ένα διάγραμμα (εικόνα 3) που λέγεται καμπύλη TGA, όπου βλέπεις πώς αλλάζει το βάρος καθώς αυξάνεται η θερμοκρασία. (Prime et. Al 2009, Saadatkah et.al 2020)

Το αποτέλεσμα παρουσιάζεται ως θερμογράφημα (TG curve), δηλαδή γράφημα:

- Άξονας x: Θερμοκρασία ή χρόνος
- Άξονας y: Μάζα ή ποσοστό αρχικής μάζας (%)

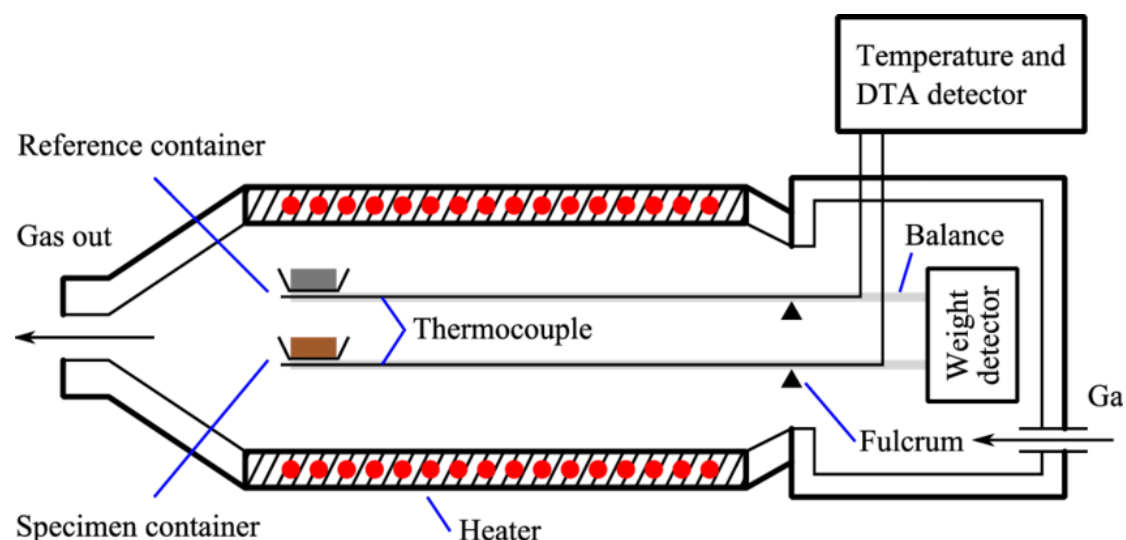
Κάθε «σκαλοπάτι» στην καμπύλη αντιστοιχεί σε ένα γεγονός απώλειας ή αύξησης μάζας. Οι επίπεδες περιοχές (plateaus) υποδηλώνουν θερμοκρασιακά διαστήματα στα οποία το υλικό παραμένει σταθερό χωρίς μεταβολή μάζας.

Εκτός από την TG καμπύλη, συχνά υπολογίζεται και η πρώτη παράγωγός της (DTG: Derivative Thermogravimetry), δηλαδή η μεταβολή μάζας ανά μονάδα θερμοκρασίας (dm/dT).

Η DTG εμφανίζει κορυφές:

- η κορυφή αντιστοιχεί στη θερμοκρασία όπου ο ρυθμός απώλειας μάζας είναι μέγιστος,
- επιτρέπει τον διαχωρισμό επικαλυπτόμενων σταδίων αποσύνθεσης.

Για παράδειγμα, δύο διαφορετικά στάδια αποσύνθεσης που φαίνονται σαν ένα μεγάλο «σκαλοπάτι» στην TG καμπύλη μπορεί να εμφανίζονται ως δύο ξεχωριστές κορυφές στην DTG



Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση του οργάνου TGA με διαφορική ζυγαριά και δυνατότητες προστατευτικής ατμόσφαιρας (με βάση την κατασκευή του οργάνου Hitachi HT-Seiko 6300 TG/DTA) (Gacia, 2016)

Η εικόνα 4 δείχνει το σχηματικό διάγραμμα μιας συσκευής Θερμοσταθμικής Ανάλυσης (TGA), η οποία είναι συνδεδεμένη με ανιχνευτή Διαφορικής Θερμικής Ανάλυσης (DTA). Η τεχνική αυτή μετρά τη μεταβολή του βάρους ενός δείγματος σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία ή τον χρόνο.

Κύρια Εξαρτήματα & Λειτουργία:

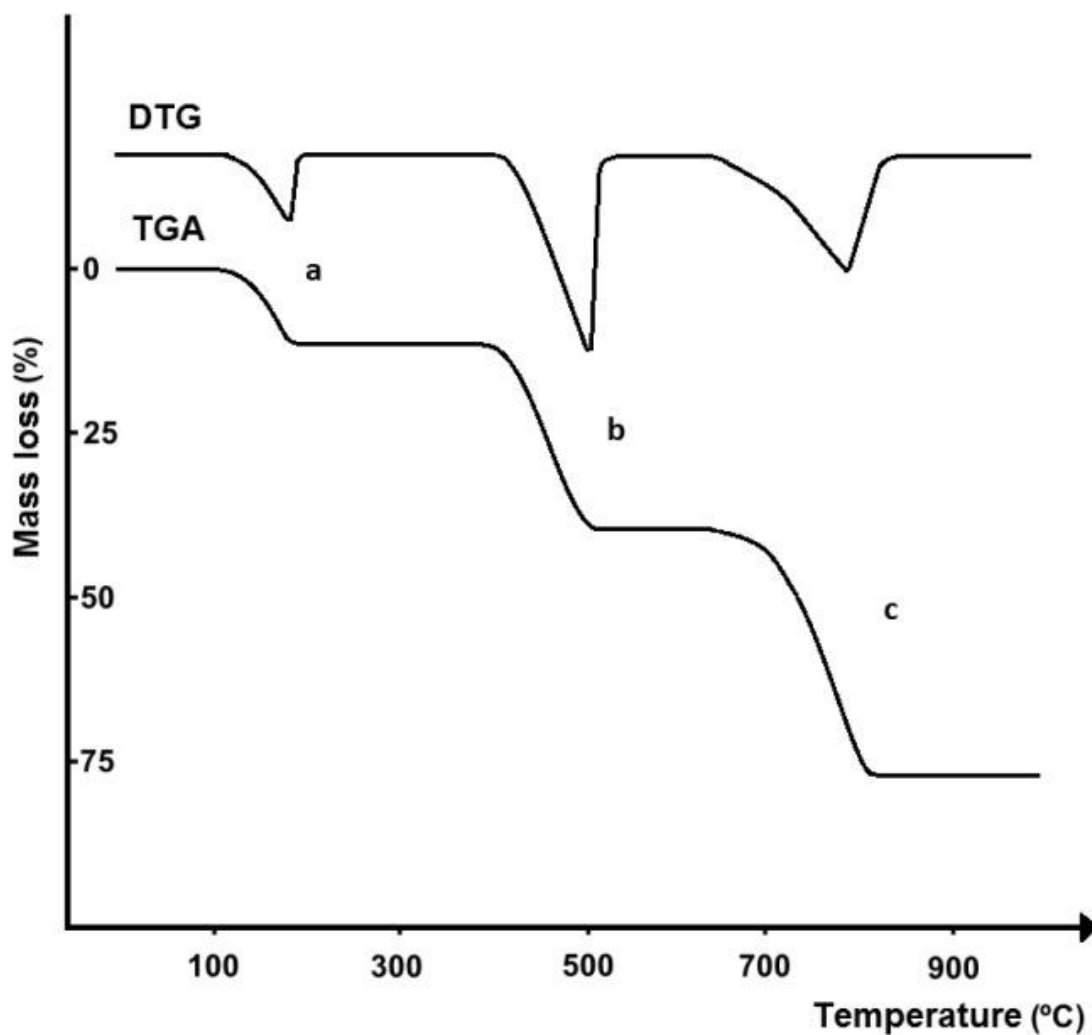
- **Specimen container (Δοχείο δείγματος):** Περιέχει το υλικό που εξετάζεται.
- **Reference container (Δοχείο αναφοράς):** Περιέχει αδρανές υλικό αναφοράς για τη μέτρηση DTA.
- **Heater (Θερμαντήρας/Φούρνος):** Ελέγχει με ακρίβεια τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος.

- **Thermocouple (Θερμοστοιχείο):** Καταγράφει τη θερμοκρασία του δείγματος και της αναφοράς.
- **Balance & Weight detector (Ζυγός & Ανιχνευτής βάρους):** Μετρά συνεχώς τις απώλειες ή κέρδη μάζας.
- **Gas in / Gas out (Είσοδος/Εξοδος αερίου):** Επιτρέπει τη ροή ελεγχόμενης ατμόσφαιρας (π.χ. άζωτο, οξυγόνο)

Τι μπορεί να αποκαλύψει η TGA στα φαρμακευτικά υλικά:

- Απορρόφηση και αρχική απώλεια υγρασίας: Πολλές φαρμακευτικές ουσίες και πολυμερή απελευθερώνουν φυσικά προσροφημένο νερό σε σχετικά χαμηλές θερμοκρασίες (συνήα κοντά στους 40–120 °C), με αποτέλεσμα μια αρχική απώλεια μάζας στην καμπύλη TGA. Αυτή η απορόφηση υγρασίας αποτελεί ένα τυπικό πρώτο φαινόμενο στην TGA και συνήα συνοδεύεται από μια κορυφή DTG σε χαμηλές θερμοκρασίες, η οποία αντανakλά την κινητική της απορόφησης και όχι την αποσύνθεση
- Θερμική αποσύνθεση των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (API) και των εκδόχων: Μετά την εκρόφηση, η κύρια αποσύνθεση των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών, των αλάτων και των παρασκευασμένων συστημάτων λαμβάνει χώρα σε ευρύτερα θερμοκρασιακά εύρη (συνήα 150–600 °C, ανάλογα με το υλικό). Οι καμπύλες TGA/DTG αποκαλύπτουν πολλαπλά στάδια αποσύνθεσης, τα οποία μπορούν να αντανakλούν διακριτά μοριακά φαινόμενα (π.χ. απώλεια νερού ενυδάτωσης, αποσύνθεση λειτουργικών ομάδων, αποικοδόμηση πολυμερών δικτύων) και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατάταξη της θερμικής σταθερότητας μεταξύ των ουσιών
- Αλληλεπιδράσεις και συμβατότητα API–εκδόχου: Οι αναλύσεις TG/DTG διμερών ή πολυσυστατικών μειγμάτων μπορούν να αποκαλύψουν αλληλεπιδράσεις, μεταβολές στην έναρξη της αποσύνθεσης ή αλλαγές στη δομή των κορυφών DTG σε σχέση με τα καθαρά συστατικά, υποδηλώνοντας συμβατότητα ή ασυμβατότητα που ενδέχεται να επηρεάσει τη σταθερότητα και την απελευθέρωση. Η προσέγγιση αυτή αναφέρεται ευρέως σε μελέτες προ-σύνθεσης και αξιολογήσεις συμβατότητας για στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές
- Εκτίμηση κινητικών παραμέτρων: Τα δεδομένα μη ισοθερμικής TGA επιτρέπουν την πραγματοποίηση κινητικών αναλύσεων χωρίς μοντέλο (ισομετατροπικές) ή με προσαρμογή μοντέλου, με σκοπό τον προσδιορισμό των ενεργειών ενεργοποίησης (E_a), των προεκθετικών συντελεστών (A) και, ενίοτε, των τάξεων αντίδρασης (n). Τα κοινά κινητικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν τα Coats–Redfern, Horowitz–Metzger, Friedman και Ozawa–Flynn–Wall (OFW). Αυτά τα μοντέλα βοηθούν στην αποσαφήνιση των μηχανισμών θερμικής αποικοδόμησης και της επίδρασης της υγρασίας, του σχηματισμού αλάτων ή της ενυδάτωσης στη σταθερότητα.
- Πολυφασικά και σύνθετα συστήματα: Για σύνθετα συστήματα όπως ενυδατωμένα άλατα, ένυδρα ή πολυμερή δίκτυα στον φαρμακευτικό τομέα, η

TGA μπορεί να αποκαλύψει σταδιακές απώλειες μάζας που αντιστοιχούν στην αφυδάτωση, την αποσύνθεση τμημάτων πολυμερών και το τελικό υπόλειμμα. Προηγμένες κινητικές αναλύσεις (π.χ. μη παραμετρική κινητική, DAEM ή προσεγγίσεις μοντέλων μειγμάτων) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον διαχωρισμό αλληλεπικαλυπτόμενων διεργασιών και την απόκτηση πιο λεπτομερούς μηχανιστικής κατανόησης



Εικόνα 5. Παράδειγμα θερμικής ανάλυσης με TG. Καμπύλες TGA και DTG του διυδρικού οξαλικού ασβεστίου: a: αφυδάτωση με απώλεια δύο μορίων νερού κρυστάλλωσης, b: αποικοδόμηση του οξαλικού ασβεστίου με απώλεια μονοξειδίου του άνθρακα και c: αποκαρβοξυλίωση του ανθρακικού ασβεστίου με απώλεια

διοξειδίου του άνθρακα και σχηματισμό οξειδίου του ασβεστίου ως υπολείμματος (Wesolowski 2025).

Πρακτικές πτυχές και βέλτιστες πρακτικές για τις μελέτες της TGA σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα

- Εξοπλισμός και ατμόσφαιρα: Οι μετρήσεις TGA πραγματοποιούνται συνήθως σε ατμόσφαιρα αζώτου ή αέρα, με ελεγχόμενο πρόγραμμα θέρμανσης (π.χ. μη ισοθερμική θέρμανση από θερμοκρασία κοντά στη θερμοκρασία δωματίου έως 600 °C ή υψηλότερη). Η επιλογή αδρανούς ή οξειδωτικής ατμόσφαιρας επηρεάζει τις παρατηρούμενες οδούς αποσύνθεσης και τον σχηματισμό υπολειμμάτων. Αυτό αξιολογείται ρητά σε μελέτες συστημάτων φαρμάκων-εκδόχων και υδριτών για τη διάκριση της θερμοχημικής συμπεριφοράς υπό σχετικές συνθήκες επεξεργασίας ή αποθήκευσης (Salama et al., 2012 , Ramos, 2021 , EL-Shorbagy et al., 2023 , Fraenkel et al., 2002 , Wang et al., 2022).
- Ρυθμοί θέρμανσης και κινητική ανάλυση: Τα μη ισοθερμικά δεδομένα συλλέγονται συνήθως σε πολλαπλούς ρυθμούς θέρμανσης (π.χ., 5–40 °C/min). Στη συνέχεια, οι κινητικές αναλύσεις εφαρμόζουν μεθόδους ισομετατροπής (FWA, KAS, Friedman, OFW) ή προσεγγίσεις προσαρμογής μοντέλων (Coats–Redfern, HM) για την εκτίμηση της E_a και, όπου είναι εφικτό, των A και n . Η επιλογή της μεθόδου μπορεί να επηρεάσει τον συμπερασματικό μηχανισμό, οπότε η αναφορά πολλαπλών μεθόδων ή τιμών συναίνεσης αυξάνει την αξιοπιστία. Αυτή η προσέγγιση αποδεικνύεται σε μελέτες της πυρόλυσης της βελπατασβίρης-κοποβιδόνης και της μετορμίνης (καθώς και σε ευρύτερα πλαίσια βιομάζας), που απεικονίζουν τον τρόπο με τον οποίο διαφορετικά μοντέλα συγκλίνουν ή αποκλίνουν ως προς τις εκτιμήσεις της ενέργειας ενεργοποίησης (EL-Shorbagy et al., 2023 , Potnuri et al., 2025 , Nath et al., 2023 , Wang et al., 2022 , Bhaskar & Pandey, 2015) .
- Αποσύνθεση επικαλυπτόμενων σταδίων: Για συστήματα πολλαπλών συστατικών ή υδρίτες, η καμπύλη απώλειας μάζας ενδέχεται να περιλαμβάνει επικαλυπτόμενα φαινόμενα εκρόφησης και αποσύνθεσης. Προηγμένες κινητικές προσεγγίσεις (π.χ. μη παραμετρική κινητική NPK, προσεγγίσεις τύπου DAEM ή αποσύνθεση πολλαπλών σταδίων) μπορούν να διαχωρίσουν αυτά τα φαινόμενα, ώστε να αποδοθεί φυσική σημασία σε κάθε στάδιο και να εκτιμηθούν οι τιμές E_a για κάθε στάδιο ξεχωριστά. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για υδρίτες και σύνθετα πολυμερή δίκτυα σε φαρμακευτικές μήτρες (Sarsenbekova et al., 2025 , Silva et al., 2024 , Bhaskar & Pandey, 2015) .
- Συμπληρωματικές τεχνικές: Η TGA συνδυάζεται συχνά με DSC, DTG, FTIR, MS ή XRD για να παρέχει μια πληρέστερη ερμηνεία των διεργασιών που ευθύνονται για την απώλεια μάζας (εκρόφηση έναντι αποσύνθεσης, χημικές αλλαγές ή μεταβάσεις φάσης). Η ολοκληρωμένη χρήση των TGA/DSC ή TGA/DTG αποτελεί πρότυπο στις φαρμακευτικές μελέτες και βοηθά στην επαλήθευση των μηχανιστικών αποδόσεων (Salama et al., 2012 , Ramos, 2021 , EL-Shorbagy et al., 2023 , Silva et al., 2024).
- Αναφορά της περιεκτικότητας σε υγρασία και των επιδράσεων που σχετίζονται με το νερό: Οι αρχικές απώλειες μάζας που αποδίδονται στην εκρόφηση υγρασίας είναι συχνές και πρέπει να αναφέρονται ως μέρος της αξιολόγησης της περιεκτικότητας σε νερό του σκευάσματος, ιδίως για

υγροσκοπικά φάρμακα ή άλατα. Αυτό εξασφαλίζει την ακριβή ερμηνεία των επακόλουθων φαινομένων αποσύνθεσης και βοηθά στην εκτίμηση των επιπτώσεων στη διάρκεια ζωής (Lin & Tsai, 2019, Ramos, 2021, Silva et al., 2024).

Σύνθεση για φαρμακευτικές έρευνες σχετικά με την ανάλυση θερμικής ανάλυσης (TGA)

Η σταδιακή ερμηνεία μιας φαρμακευτικής καμπύλης TGA/DTG ακολουθεί συνήθως τα εξής στάδια: (i) εκρόφηση υγρασίας έως ~120 °C (η πρώτη κορυφή DTG μπορεί να υποδηλώνει απελευθέρωση υγρασίας ή προσροφημένο διαλύτη), (ii) κύρια στάδια αποσύνθεσης της δραστικής ουσίας, των εκδόχων ή των πολυμερών (συχνά μεταξύ 150–600 °C, με πολλαπλές κορυφές DTG για διεργασίες πολλαπλών σταδίων), και (iii) σχηματισμός υπολειμμάτων και/ή τελικά προϊόντα οξείδωσης/αποσύνθεσης, ανάλογα με την ατμόσφαιρα και το υλικό. Αυτή η ακολουθία υποστηρίζεται από αναφορές σχετικά με βλεννολυτικά API σε έκδοχα (Ramos, 2021) , συστήματα βελπατασβίρης-κοποβιδόνης (EL-Shorbagy et al., 2023) , και γενικές συζητήσεις σχετικά με τη φαρμακευτική μεθοδολογία TGA (Salama et al., 2012 , Bhaskar & Pandey, 2015) .

Οι κινητικές παράμετροι που προέρχονται από δεδομένα TGA/DTG επιβεβαιώνουν γενικά ότι πολλά φαρμακευτικά προϊόντα αποσυντίθενται μέσω πολύπλοκων, πολυβήματων διεργασιών, απαιτώντας συχνά πολλαπλές κινητικές αξιολογήσεις για την καταγραφή των διακριτών σταδίων. Οι τιμές ενεργειακής ενεργοποίησης που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για τη φαρμακευτική αποικοδόμηση τείνουν να κυμαίνονται από δεκάδες έως μερικές εκατοντάδες kJ/mol, ανάλογα με το σύστημα και το μοντέλο που χρησιμοποιείται (EL-Shorbagy et al., 2023) .

Η υγρασία και οι μορφές υδρίτη στα φαρμακευτικά προϊόντα προσθέτουν επιπλέον πολυπλοκότητα στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της TGA, καθώς τα στάδια αφυδάτωσης προηγούνται των σταδίων αποσύνθεσης. Τα συστήματα υδρίτη (π.χ. υδρίτες φαρμακευτικών αλάτων) καταδεικνύουν τον τρόπο με τον οποίο η περιεκτικότητα σε νερό και η κατάσταση ενυδάτωσης επηρεάζουν σημαντικά τη θερμική σταθερότητα και τις προβλέψεις σταθερότητας. Η TGA παρέχει άμεση ποσοτικοποίηση της περιεκτικότητας σε νερό και της συμπεριφοράς αφυδάτωσης, στοιχεία που καθοδηγούν τις στρατηγικές σύνθεσης και τις συνθήκες αποθήκευσης (Braun et al., 2020 Silva et al., 2024 Braun et al., 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Θεωρητική Βάση της Ποσοτικής Ανάλυσης με Θερμικές Τεχνικές

Η ποσοτική ανάλυση δραστικών φαρμακευτικών ουσιών αποτελεί βασικό τμήμα του ποιοτικού ελέγχου των φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς εξασφαλίζει ότι η

περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας ανταποκρίνεται στις προδιαγραφές που έχουν καθοριστεί κατά την ανάπτυξη και αδειοδότηση του φαρμάκου. Αν και οι χρωματογραφικές τεχνικές, όπως η HPLC, αποτελούν τις πλέον καθιερωμένες μεθόδους ποσοτικού προσδιορισμού, οι θερμικές τεχνικές ανάλυσης έχουν αναδειχθεί ως αξιόπιστες εναλλακτικές ή συμπληρωματικές μέθοδοι, ιδιαίτερα για στερεά φαρμακευτικά σκευάσματα. Οι τεχνικές αυτές επιτρέπουν όχι μόνο τον προσδιορισμό της ποσότητας της δραστικής ουσίας αλλά και τη μελέτη φυσικοχημικών χαρακτηριστικών, όπως η κρυσταλλικότητα, ο πολυμορφισμός και η θερμική σταθερότητα (Wesolowski (2025) Craig, Reading (2007)).

Η ποσοτική ανάλυση μέσω θερμικών τεχνικών βασίζεται στη συσχέτιση συγκεκριμένων θερμικών φαινομένων με την ποσότητα της δραστικής ουσίας που περιέχεται στο δείγμα. Στη Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC), η σημαντικότερη παράμετρος είναι η ενθαλπία τήξης, δηλαδή η θερμική ενέργεια που απαιτείται για τη μετάβαση της ουσίας από τη στερεά στην υγρή κατάσταση. Η επιφάνεια της ενδόθερμης κορυφής που αντιστοιχεί στην τήξη της δραστικής ουσίας είναι ανάλογη της ποσότητας της ουσίας στο δείγμα, γεγονός που επιτρέπει τη δημιουργία καμπυλών βαθμονόμησης και τον ποσοτικό προσδιορισμό άγνωστων δειγμάτων. Η προσέγγιση αυτή εφαρμόζεται κυρίως σε φάρμακα που παρουσιάζουν διακριτή και σαφώς καθορισμένη θερμική μετάβαση. Giron (1995); Tipduangta & Sirithunyalug (2018).

Παράλληλα, η Θερμοσταθμική Ανάλυση (TGA) αξιοποιεί τις μεταβολές της μάζας ενός δείγματος κατά τη θέρμανση. Κατά την αύξηση της θερμοκρασίας, ουσίες όπως η υγρασία, οι πτητικοί διαλύτες ή τα προϊόντα αποικοδόμησης απομακρύνονται από το δείγμα, προκαλώντας μεταβολές στη μάζα του. Η αξιολόγηση των μεταβολών αυτών παρέχει τη δυνατότητα υπολογισμού της περιεκτικότητας της δραστικής ουσίας αλλά και της θερμικής σταθερότητας του φαρμάκου. Σε αρκετές περιπτώσεις, η συνδυασμένη χρήση DSC και TGA προσφέρει πληρέστερη εικόνα της συμπεριφοράς ενός φαρμακευτικού προϊόντος. Rojek, B., & Wesolowski, M. (2023), Brown (2001).

Οι θερμικές καμπύλες συγκρίνονται με πρότυπα αναφοράς της καθαρής δραστικής ουσίας και χρησιμοποιούνται για:

- προσδιορισμό περιεκτικότητας,
- έλεγχο καθαρότητας,
- ανίχνευση προσμίξεων,
- μελέτη αλληλεπιδράσεων δραστικής ουσίας–εκδόχων.

3.2 Πειραματική Διαδικασία

Για τις μελέτες με θερμική ανάλυση μπορούν να χρησιμοποιηθούν:

- δισκία,
- κάψουλες,
- λυοφιλοποιημένα προϊόντα,
- εμπορικά φαρμακευτικά προϊόντα γνωστής περιεκτικότητας.

Τα δείγματα κονιοποιούνται ώστε να επιτευχθεί ομοιογένεια πριν την ανάλυση.

Χρησιμοποιούνται πρότυπα υψηλής καθαρότητας (>99%) των δραστικών ουσιών για:

- βαθμονόμηση,
- σύγκριση θερμικών καμπυλών,
- κατασκευή καμπυλών αναφοράς.

Όργανα Ανάλυσης

DSC (Differential Scanning Calorimeter)

Η τεχνική DSC μετρά τη διαφορά θερμικής ροής μεταξύ δείγματος και προτύπου κατά τη θέρμανση. Χρησιμοποιείται για:

- προσδιορισμό σημείου τήξης,
- υπολογισμό ενθαλπίας,
- μελέτη πολυμορφισμού και κρυσταλλικότητας.

TGA (Thermogravimetric Analyzer)

Η TGA καταγράφει τη μεταβολή μάζας συναρτήσει της θερμοκρασίας και χρησιμοποιείται για:

- μελέτη αποικοδόμησης,
- προσδιορισμό υγρασίας,
- ποσοτική εκτίμηση δραστικών ουσιών (Ramos, P. 2022).

Για την εφαρμογή της μεθοδολογίας απαιτείται η χρήση πρότυπων ουσιών υψηλής καθαρότητας καθώς και εμπορικών φαρμακευτικών σκευασμάτων γνωστής περιεκτικότητας. Οι πρότυπες ουσίες χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία καμπυλών αναφοράς και για τη βαθμονόμηση των οργάνων. Τα εμπορικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να περιλαμβάνουν δισκία, κάψουλες ή σκόνες, τα οποία επιλέγονται με βάση τη διαθεσιμότητα και τη γνωστή σύστασή τους (Wesolowski 2025).

Η προετοιμασία των δειγμάτων περιλαμβάνει συνήθως κονιοποίηση και ομογενοποίηση, ώστε να εξασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα της ανάλυσης. Η σωστή προετοιμασία είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η ανομοιογένεια του δείγματος μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά σφάλματα κατά τον ποσοτικό προσδιορισμό. Η ποσότητα δείγματος που χρησιμοποιείται κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 2 και 10 mg, ανάλογα με την ευαισθησία του οργάνου και τα χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας. Craig & Reading (2007), Brown (2001).

Τα κύρια όργανα που χρησιμοποιούνται είναι ο Διαφορικός Θερμιδομετρητής Σάρωσης (DSC) και ο Θερμοσταθμικός Αναλυτής (TGA). Ο DSC καταγράφει τη διαφορά θερμικής ροής μεταξύ δείγματος και προτύπου κατά τη θέρμανση, ενώ ο TGA μετρά συνεχώς τη μεταβολή της μάζας του δείγματος συναρτήσει της θερμοκρασίας ή του χρόνου. Τα δύο όργανα αποτελούν τις βασικότερες τεχνικές θερμικής ανάλυσης στη φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη. Brown (2001), Craig & Reading (2007).

Συνθήκες DSC

Τυπικές συνθήκες:

- περιοχή θερμοκρασίας: 25–400 °C,
- ρυθμός θέρμανσης: 5–20 °C/min,
- αδρανής ατμόσφαιρα αζώτου,
- συνεχής ροή αερίου.
- Η επιλογή του ρυθμού θέρμανσης επηρεάζει:
- τη διακριτική ικανότητα,
- τη μετατόπιση των κορυφών,
- την ακρίβεια του ποσοτικού προσδιορισμού.

Συνθήκες TGA

Στην TGA:

- χρησιμοποιείται θερμοκρασιακό εύρος έως 600 °C,
- πραγματοποιείται συνεχής καταγραφή μάζας,
- καταγράφονται στάδια αποικοδόμησης.

Οι καμπύλες TG και DTG επιτρέπουν τον υπολογισμό:

- ποσοστού απώλειας μάζας,
- θερμικής σταθερότητας,
- κινητικών παραμέτρων αποικοδόμησης.

Η πειραματική διαδικασία ξεκινά με την ακριβή ζύγιση των δειγμάτων και την τοποθέτησή τους σε κατάλληλα δοχεία αλουμινίου ή πλατίνας. Η επιλογή του υλικού του δοχείου εξαρτάται από τη θερμοκρασιακή περιοχή λειτουργίας και τη χημική φύση του δείγματος. Για την αποφυγή ανεπιθύμητων αντιδράσεων χρησιμοποιείται συνήθως αδρανής ατμόσφαιρα αζώτου, η οποία προστατεύει το δείγμα από οξείδωση κατά τη διάρκεια της θέρμανσης. Brown (2001).

Στην περίπτωση της DSC, τα δείγματα θερμαίνονται με προκαθορισμένο ρυθμό, συνήθως μεταξύ 5 και 20 °C ανά λεπτό. Η επιλογή του ρυθμού θέρμανσης επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα των αποτελεσμάτων, καθώς πολύ υψηλοί ρυθμοί μπορεί να προκαλέσουν μετατόπιση των θερμικών κορυφών, ενώ πολύ χαμηλοί αυξάνουν τον χρόνο ανάλυσης. Κατά τη διάρκεια της θέρμανσης καταγράφονται οι ενδόθερμες και εξώθερμες μεταβολές, οι οποίες σχετίζονται με φυσικές ή χημικές μεταβολές του δείγματος. Αν το δείγμα:

- χρειάζεται **περισσότερη θερμότητα** → απορροφά ενέργεια (ενδόθερμη διεργασία)
- ή **λιγότερη θερμότητα** → απελευθερώνει ενέργεια (εξώθερμη διεργασία)

Η συσκευή καταγράφει αυτή τη διαφορά.

Tipduangta & Sirithunyalug (2018), Giron (1995).

Στην TGA, το δείγμα υποβάλλεται σε συνεχή θέρμανση και καταγράφεται η μεταβολή της μάζας του σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία. Η μέθοδος επιτρέπει τον προσδιορισμό της υγρασίας, των πτητικών συστατικών και των σταδίων θερμικής αποικοδόμησης. Παράλληλα, η παράγωγος καμπύλη DTG διευκολύνει τον ακριβέστερο προσδιορισμό των θερμοκρασιών στις οποίες πραγματοποιούνται οι μεταβολές μάζας.
Brown (2001)

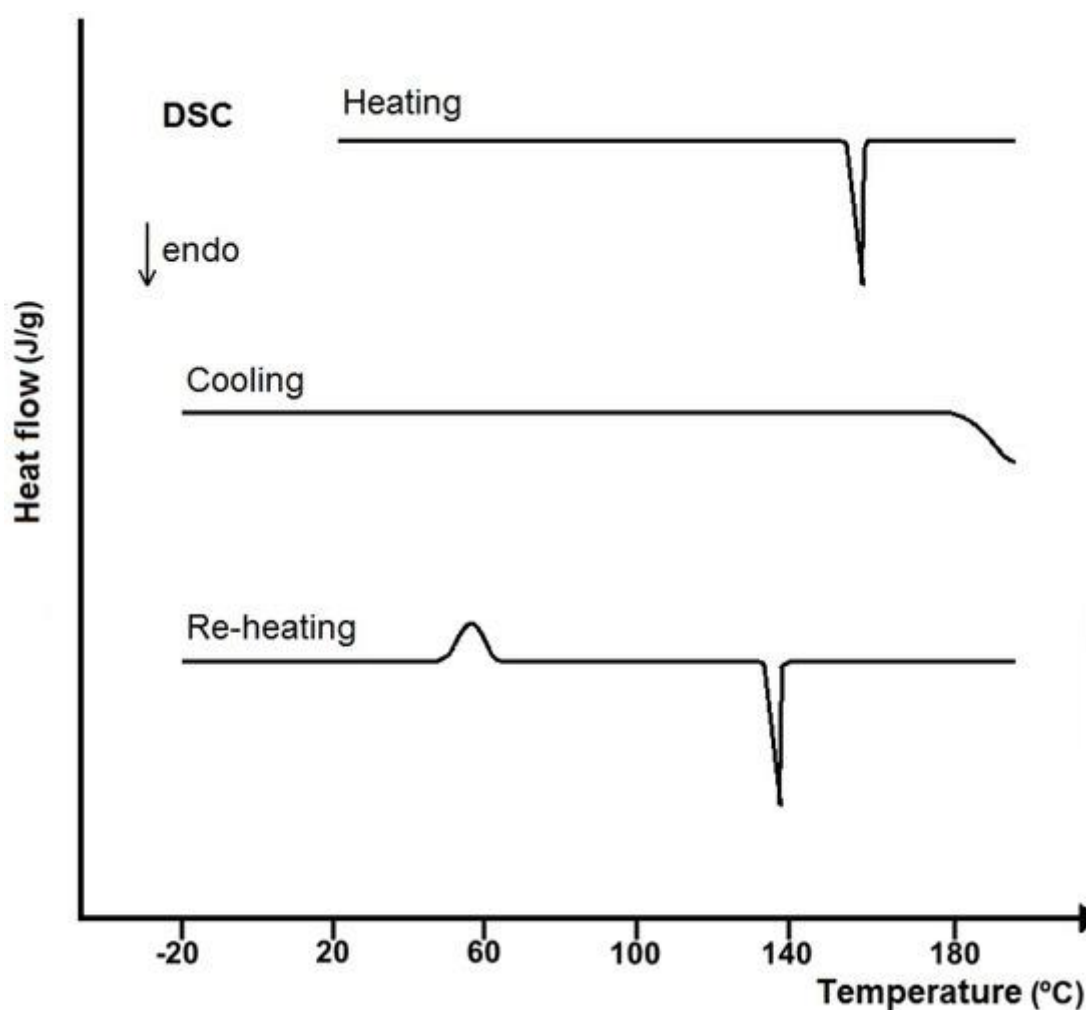
3.3 Επεξεργασία και Αξιολόγηση Δεδομένων

Μετά την ολοκλήρωση της ανάλυσης DSC, το όργανο παράγει ένα θερμογράμμα (thermogram), δηλαδή ένα διάγραμμα θερμικής ροής (Heat Flow) ως προς τη θερμοκρασία ή τον χρόνο. Στο διάγραμμα αυτό εμφανίζονται οι θερμικές μεταβάσεις του δείγματος, όπως η τήξη, η κρυστάλλωση, η υαλώδης μετάβαση (glass transition) και η αποικοδόμηση. Η σημαντικότερη πληροφορία για τον ποσοτικό προσδιορισμό μιας δραστικής ουσίας είναι η κορυφή τήξης (melting peak), η οποία εμφανίζεται ως ενδόθερμο συμβάν επειδή το δείγμα απορροφά θερμότητα κατά τη μετάβαση από τη στερεά στην υγρή φάση. Η θέση της κορυφής αντιστοιχεί στη θερμοκρασία τήξης, ενώ το εμβαδόν κάτω από την κορυφή αντιστοιχεί στην ενθαλπία τήξης (ΔH), η οποία είναι ανάλογη της ποσότητας της δραστικής ουσίας που περιέχεται στο δείγμα. Giron (1995), Craig & Reading (2007).

Μετά την ολοκλήρωση των μετρήσεων, τα δεδομένα υποβάλλονται σε επεξεργασία με εξειδικευμένο λογισμικό. Στην DSC, η ποσοτική ανάλυση βασίζεται κυρίως στον υπολογισμό της επιφάνειας της κορυφής τήξης, η οποία εκφράζει την ενθαλπία τήξης. Μέσω πρότυπων δειγμάτων γνωστής συγκέντρωσης δημιουργείται καμπύλη βαθμονόμησης, από την οποία υπολογίζεται η περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας στα άγνωστα δείγματα. Η γραμμικότητα της μεθόδου αξιολογείται μέσω του συντελεστή συσχέτισης (R^2), ο οποίος πρέπει να είναι κοντά στη μονάδα. Wesolowski (2025), Giron (1995).

Στη μελέτη των Becket και συνεργατών, η διαφορική σάρωση θερμιδομετρίας (DSC), εφαρμόστηκε για την ποσοτική ανάλυση πρότυπων δυαδικών συστημάτων. Στα υπό εξέταση μίγματα, το δευτερεύον συστατικό ήταν παρόν σε συγκεντρώσεις έως 10% κ.β. Αξιοποιώντας τις θερμικές παραμέτρους που προέκυψαν από τα θερμογραφήματα DSC (θερμοκρασία έναρξης, θερμοκρασία κορυφής και ενθαλπία τήξης), προσδιορίστηκε η γραμμομοριακή περιεκτικότητα (% mol) των κύριων ενώσεων στα συστήματα 3,5-δινιτροβενζοϊκού οξέος/βενζοϊκού οξέος, παρακεταμόλης/π-αμινοβενζοϊκού οξέος και ακετυλοσαλικυλικού οξέος/σαλικυλικού οξέος, μέσω της εξίσωσης van 't Hoff. Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της θεωρητικής και της πειραματικά υπολογισμένης τιμής καθιστά τη μεθοδολογία αυτή κατάλληλη για την επαλήθευση της σύστασης δυαδικών φαρμακευτικών μιγμάτων. Επισημαίνεται, ωστόσο, ότι απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της μεθόδου αποτελεί ο σχηματισμός απλού ευτηκτικού συστήματος μεταξύ των δραστικών συστατικών (APIs), χωρίς την εκδήλωση χημικών αλληλεπιδράσεων.

Παρακάτω παρουσιάζονται κάποια παραδείγματα γραφημάτων της μεθόδου DSC



Εικόνα 6. Καμπύλες DSC της παρακεταμόλης υπό πρόγραμμα θέρμανσης-ψύξης-επανθέρμανσης : στη καμπύλη θέρμανσης παρατηρείται ενδόθερμη κορυφή λόγω τήξης, στη καμπύλη ψύξης δεν παρατηρήθηκαν θερμικές μεταβάσεις και στη καμπύλη επανθέρμανσης παρατηρούνται εξώθερμες και ενδόθερμες κορυφές λόγω ανακρυστάλλωσης και τήξης της παρακεταμόλης (Wesolowski 2025).

3.4 Κατασκευή Καμπύλης Βαθμονόμησης

Για να χρησιμοποιηθεί η DSC ως ποσοτική μέθοδος απαιτείται η κατασκευή καμπύλης βαθμονόμησης. Αρχικά παρασκευάζονται πρότυπα δείγματα γνωστής περιεκτικότητας της δραστικής ουσίας, συνήθως σε συγκεντρώσεις 20%, 40%, 60%, 80% και 100%. Για κάθε δείγμα πραγματοποιείται μέτρηση DSC και υπολογίζεται η αντίστοιχη ενθαλπία τήξης.

Στη συνέχεια κατασκευάζεται διάγραμμα με:

- Άξονα x: Συγκέντρωση δραστικής ουσίας (%)

- Άξονα y: Ενθαλπία τήξης (ΔH , J/g)

Εφόσον υπάρχει γραμμική συσχέτιση, εφαρμόζεται γραμμική παλινδρόμηση και προκύπτει η εξίσωση:

$\Delta H = aC + b$, όπου: ΔH = ενθαλπία τήξης, C = συγκέντρωση δραστικής ουσίας, a = κλίση ευθείας, b = σταθερός όρος.

Η γραμμικότητα αξιολογείται μέσω του συντελεστή συσχέτισης R^2 . Τιμές μεγαλύτερες από 0,99 θεωρούνται ιδιαίτερα ικανοποιητικές για φαρμακευτικές εφαρμογές.

Wesolowski (2025).

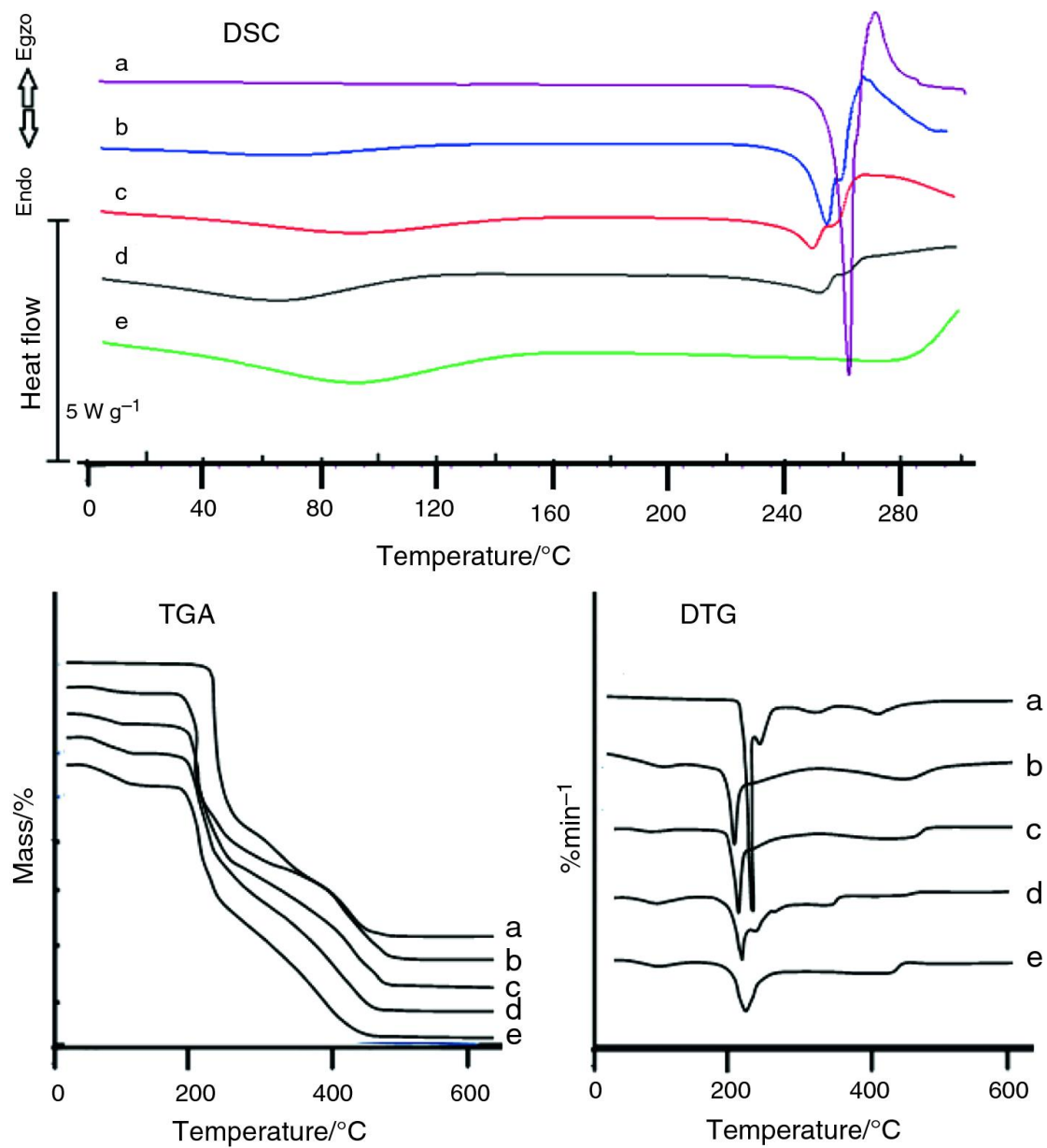
Όταν αναλυθεί ένα άγνωστο δείγμα, η τιμή της ενθαλπίας που προκύπτει εισάγεται στην εξίσωση βαθμονόμησης και υπολογίζεται η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται ποσοτικός προσδιορισμός χωρίς χρήση διαλυτών ή χρωματογραφικών στηλών.

Wesolowski (2025).

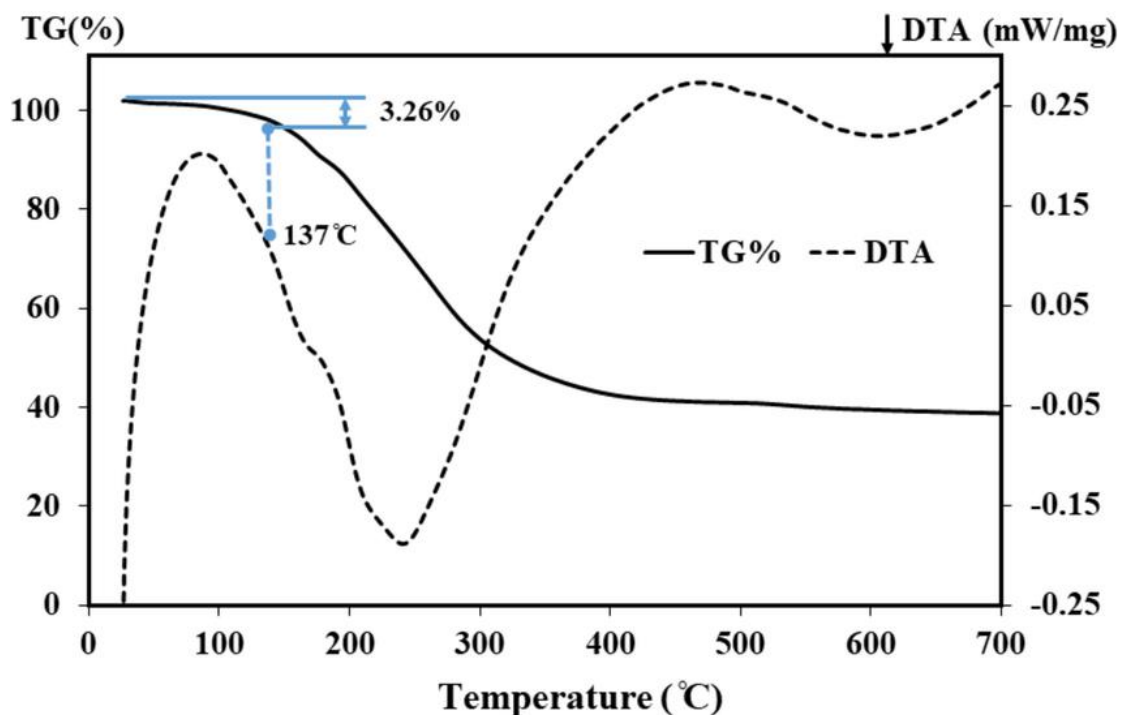
Στην TGA, η αξιολόγηση βασίζεται στα ποσοστά απώλειας μάζας και στις θερμοκρασίες αποικοδόμησης. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τον ποσοτικό προσδιορισμό όσο και για τη μελέτη της σταθερότητας του φαρμάκου. Σε ορισμένες περιπτώσεις εφαρμόζονται κινητικά μοντέλα για τον υπολογισμό της ενέργειας ενεργοποίησης και την πρόβλεψη της διάρκειας ζωής των φαρμακευτικών προϊόντων.

Vyazovkin et al. (2011); Brown (2001).

Παρακάτω παρουσιάζονται κάποια παραδείγματα γραφημάτων της μεθόδου TGA:



Εικόνα 7. (Wesolowski 2019)



Εικόνα 8. Διάγραμμα Θερμοσταθμικής Ανάλυσης (TGA - TG%) και Διαφορικής Θερμικής Ανάλυσης (DTA) του υλικού La-MOF (Lanthanum-based metal organic framework). (Safinejad, M et. Al 2022)

Στην εικόνα διακρίνεται το πρώτο στάδιο με απώλεια μάζας (Έως 137 °C). Η συνεχής γραμμή (TG%) δείχνει μια αρχική απώλεια βάρους 3,26% η οποία ολοκληρώνεται περίπου στους 137 °C. Αυτή η αρχική απώλεια μάζας αποδίδεται στην εξάτμιση των μορίων νερού (υγρασίας) ή υπολειμματικών μορίων διαλύτη που είναι παγιδευμένα μέσα στους πόρους ή στην επιφάνεια του κρυστάλλινου πλέγματος του MOF. Το δεύτερο Στάδιο: Κύρια Θερμική Αποσύνθεση (Πάνω από 137 °C έως ~400-500 °C). Μετά τους 137 °C, η γραμμή TG% πέφτει απότομα, δείχνοντας μια μεγάλη και συνεχή απώλεια μάζας που σταθεροποιείται τελικά κοντά στο 40%. Παράλληλα, η διακεκομμένη γραμμή (DTA) παρουσιάζει μια έντονη ενδόθερμη/εξώθερμη συμπεριφορά (με μια μεγάλη κοιλάδα/κορυφή στην περιοχή των 200–300 °C). Αυτή η απότομη πτώση αντιστοιχεί στην κατάρρευση της δομής του MOF και την αποσύνθεση του οργανικού συνδέσμου (linker), δηλαδή του 3,4-διυδροξυκινναμικού οξέος (3,4-dihydroxycinnamic acid). Το οργανικό τμήμα καίγεται/απομακρύνεται, αφήνοντας πίσω μόνο το ανόργανο υπόλειμμα. Σταθεροποίηση (Πάνω από 500 °C): Μετά τους 500 °C και έως τους 700 °C, η καμπύλη TG% γίνεται σχεδόν επίπεδη (οριζόντια), παραμένοντας περίπου στο 40% της αρχικής μάζας. Η σταθεροποίηση της μάζας υποδηλώνει ότι η αποσύνθεση έχει ολοκληρωθεί πλήρως. Το σταθερό υπόλειμμα που απομένει σε αυτές τις υψηλές θερμοκρασίες είναι το αντίστοιχο οξείδιο του λανθανίου (πιθανότατα La_2O_3). Το διάγραμμα αυτό αποδεικνύει ότι το La-MOF είναι θερμικά σταθερό τουλάχιστον μέχρι τους ~140 °C-150 °C (πριν ξεκινήσει η αποσύνθεση του linker). Αυτή η σταθερότητα είναι υπερεπαρκής για εφαρμογές σε συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

στο ανθρώπινο σώμα, καθώς οι θερμοκρασίες λειτουργίας εκεί είναι πολύ χαμηλότερες (περίπου 37 °C).

Στις καμπύλες TGA παρατηρούνται περιοχές όπου η μάζα παραμένει σταθερή και περιοχές όπου εμφανίζεται απώλεια μάζας. Κάθε στάδιο απώλειας αντιστοιχεί συνήθως σε διαφορετικό φυσικό ή χημικό φαινόμενο, όπως απομάκρυνση υγρασίας, εξάτμιση διαλυτών ή θερμική αποικοδόμηση της δραστικής ουσίας.

Η επεξεργασία των δεδομένων περιλαμβάνει:

1. Προσδιορισμό της αρχικής μάζας.
2. Υπολογισμό της θερμοκρασίας έναρξης αποικοδόμησης (Tonset).
3. Υπολογισμό της τελικής μάζας μετά την αποικοδόμηση.
4. Υπολογισμό του ποσοστού απώλειας μάζας.

Η απώλεια μάζας υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\%(\text{απώλεια μάζας}) = (m_{\text{αρχική}} - m_{\text{τελική}}) / m_{\text{αρχική}} * 100$$

Η καμπύλη DTG (Derivative Thermogravimetry), η οποία αποτελεί την πρώτη παράγωγο της καμπύλης TG, χρησιμοποιείται για τον ακριβέστερο εντοπισμό των θερμοκρασιών μέγιστης ταχύτητας αποικοδόμησης. Η αξιοπιστία της μεθόδου αξιολογείται μέσω στατιστικών παραμέτρων όπως η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και η σχετική τυπική απόκλιση (RSD%). Οι παράμετροι αυτές επιτρέπουν την εκτίμηση της επαναληψιμότητας και της ακρίβειας της αναλυτικής διαδικασίας. Επιπλέον, υπολογίζονται το όριο ανίχνευσης (LOD) και το όριο ποσοτικοποίησης (LOQ), ιδιαίτερα όταν η μέθοδος προορίζεται για χρήση σε ποιοτικό έλεγχο φαρμακευτικών προϊόντων (ICH Q2(R2) 2023, Wesolowski 2025).

3.5 Στατιστική Αξιολόγηση Αποτελεσμάτων

Για να θεωρηθούν αξιόπιστα τα αποτελέσματα, κάθε δείγμα αναλύεται τουλάχιστον τρεις φορές. Από τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις υπολογίζονται:

- μέση τιμή,
- τυπική απόκλιση (SD),
- σχετική τυπική απόκλιση (RSD%).

Η RSD υπολογίζεται από: $RSD(\%) = SD/x * 100$, όπου SD: τυπική απόκλιση και x μέση τιμή

3.6 Παράγοντες που Επηρεάζουν την Ποσοτική Ανάλυση

Η αξιοπιστία των θερμικών τεχνικών επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων. Ένας από τους σημαντικότερους είναι η παρουσία εκδόχων, οι οποίοι ενδέχεται να παρουσιάζουν θερμικές μεταβάσεις στην ίδια περιοχή θερμοκρασιών με τη δραστική ουσία. Η επικάλυψη των κορυφών δυσχεραίνει τον ακριβή υπολογισμό της περιεκτικότητας και μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα. Craig & Reading (2007).

Η αξιοπιστία των θερμικών τεχνικών επηρεάζεται από:

- παρουσία εκδόχων,
- επικάλυψη θερμικών κορυφών,
- υγρασία δείγματος,
- πολυμορφισμό,
- ρυθμό θέρμανσης,
- μέγεθος σωματιδίων. (Wesolowski 2019)

Οι αλληλεπιδράσεις δραστικών ουσιών–εκδόχων μπορούν να μεταβάλουν:

- τη θερμοκρασία τήξης,
- το σχήμα της κορυφής,
- τη θερμική σταθερότητα.

Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιούνται συχνά:

- χημειομετρικές τεχνικές,
- συνδυαστικές μέθοδοι DSC–FTIR,
- DSC–XRD, TG–MS. (Wesolowski 2023)

Επιπλέον, ο πολυμορφισμός των δραστικών ουσιών μπορεί να μεταβάλει το σημείο τήξης και την ενθαλπία τήξης, επηρεάζοντας άμεσα τις καμπύλες DSC. Αντίστοιχα, η παρουσία υγρασίας ή υπολειμματικών διαλυτών μπορεί να προκαλέσει πρόσθετες θερμικές μεταβάσεις και να επηρεάσει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Για τον λόγο αυτό απαιτείται προσεκτικός έλεγχος των συνθηκών αποθήκευσης και προετοιμασίας των δειγμάτων. Brittain (1999), Giron (1995).

Τέλος, παράμετροι όπως ο ρυθμός θέρμανσης, η μάζα του δείγματος και η ατμόσφαιρα ανάλυσης επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα των θερμικών καμπυλών. Η βελτιστοποίηση των παραμέτρων αυτών αποτελεί προϋπόθεση για την ανάπτυξη αξιόπιστων και επαναλήψιμων αναλυτικών μεθόδων. Brown (2001), Tipduangta & Sirithunyalug (2018).

Κεφάλαιο 4: Εφαρμογές σε Εμπορικά Φάρμακα

4.1 Μελέτες Περίπτωσης (Case Studies)

Οι θερμικές τεχνικές ανάλυσης χρησιμοποιούνται ευρέως στη φαρμακευτική βιομηχανία για τον ποιοτικό και ποσοτικό έλεγχο φαρμακευτικών προϊόντων. Η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (Differential Scanning Calorimetry – DSC) και η Θερμοσταθμική Ανάλυση (Thermogravimetric Analysis – TGA) επιτρέπουν τη μελέτη της θερμικής συμπεριφοράς δραστικών ουσιών και εκδόχων, καθώς και την αξιολόγηση της σταθερότητας και της καθαρότητας των σκευασμάτων (Wesolowski, 2025).

Οι τεχνικές αυτές εφαρμόζονται σε:

- ποσοτικό προσδιορισμό δραστικών ουσιών,
- μελέτη πολυμορφισμού,
- έλεγχο συμβατότητας δραστικών ουσιών–εκδόχων,
- αξιολόγηση θερμικής σταθερότητας,
- πρόβλεψη διάρκειας ζωής φαρμακευτικών προϊόντων (Craig & Reading, 2007).

Προκειμένου να αναδειχθούν τεκμηριωμένα τα πλεονεκτήματα και οι ποικίλες εφαρμογές των θερμικών τεχνικών, κρίνεται σκόπιμη η διεξοδική εξέταση και ανάλυση σχετικών ερευνητικών δεδομένων από τη βιβλιογραφία. Για το σκοπό αυτό στο παρακάτω κεφάλαιο θα παρουσιαστούν συγκεκριμένες μελέτες ερευνητών ή case studies οι οποίες θα συμβάλλουν καθοριστικά στην επαλήθευση της αποτελεσματικότητας των θερμικών τεχνικών.

4.1.1 Ποσοτικός Προσδιορισμός Δραστικών Ουσιών

Η έρευνα των P. Talik et.al(2017) είχε ως σκοπό να αποδείξουν ότι η μέθοδος DSC μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια γρήγορη, απλή και έγκυρη εναλλακτική μέθοδος αντί της κλασικής Χρωματογραφίας (HPLC) για τον ποσοτικό έλεγχο μονοσυστατικών δισκίων, τα οποία είναι χάπια που περιέχουν μόνο μία δραστική ουσία. Για να ελέγξουν την αξιοπιστία της μεθόδου, επέλεξαν εμπορικά δισκία με τρεις πολύ γνωστές δραστικές ουσίες (APIs) που έχουν διαφορετικές θεραπευτικές δράσεις και χημικές δομές:

- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Aspirin - αναλγητικό/αντιφλεγμονώδες)
- Κετοπροφαίνη (Ketoprofen - μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες)
- Φουροσεμίδη (Furosemide - διουρητικό)

Η διαδικασία που ακολούθησαν οι ερευνητές χωρίζεται σε τρία βασικά βήματα:

1. Δημιουργία Καμπυλών Αναφοράς (Calibration Curves)

Πριν μετρήσουν τα πραγματικά χάπια έφτιαξαν τεχνητά μίγματα στο εργαστήριο αναμιγνύοντας την καθαρή δραστική ουσία με τα αντίστοιχα έκδοχα σε διάφορες γνωστές αναλογίες (π.χ. 10%, 30%, 50%, 70%, 90%). Ανέλυσαν αυτά τα μίγματα στην DSC και μέτρησαν το εμβαδόν της κορυφής τήξης (Ενθαλπία Τήξης - ΔH) για κάθε ουσία. Διαπίστωσαν ότι υπήρχε μια τέλεια γραμμική σχέση: όσο αυξανόταν η ποσότητα της ουσίας, τόσο μεγάλωνε το εμβαδόν της κορυφής.

2. Ανάλυση των Εμπορικών Δισκίων

Στη συνέχεια, πήραν τα χάπια από το εμπόριο, τα κονιοποίησαν και τοποθέτησαν μια ελάχιστη ποσότητα αυτής της σκόνης στην DSC. Το μηχάνημα κατέγραψε την καμπύλη και έδωσε το εμβαδόν της κορυφής τήξης για το API του κάθε χαπιού.

3. Υπολογισμός και Επικύρωση (Validation)

Εισάγοντας το εμβαδόν που βρήκαν από τα χάπια στις καμπύλες αναφοράς που είχαν φτιάξει, υπολόγισαν τα mg της δραστικής ουσίας ανά δισκίο.

Για να αποδείξουν ότι η μέθοδός τους είναι έγκυρη, έκαναν επικύρωση της μεθόδου σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα (ICH guidelines), ελέγχοντας παραμέτρους όπως:

- **Γραμμικότητα (Linearity):** Αν η ανταπόκριση του μηχανήματος είναι ανάλογη της ποσότητας.
- **Ακρίβεια (Accuracy & Precision):** Αν τα αποτελέσματα είναι κοντά στην πραγματική τιμή και αν επαναλαμβάνονται σωστά σε πολλαπλές μετρήσεις.
- **Όρια Ανίχνευσης και Ποσοτικοποίησης (LOD & LOQ):** Ποια είναι η ελάχιστη ποσότητα που μπορεί να μετρήσει το μηχάνημα.

Τα αποτελέσματα της έρευνας ήταν εξαιρετικά ενθαρρυντικά καθώς επιβεβαιώνουν την υψηλή ακρίβεια της μεθόδου. Η ποσότητα δραστικής ουσίας που προσδιορίστηκε με την DSC στα εμπορικά δισκία (Ασπιρίνη, Κετοπροφαίνη, Φουροσεμίδη) ήταν σε πλήρη συμφωνία με την ονομαστική τιμή που αναγραφόταν στο κουτί του φαρμάκου από την παρασκευάστρια εταιρεία, αλλά και με τα αποτελέσματα των κλασικών χρωματογραφικών μεθόδων. Επίσης απέδειξαν ότι δεν υπήρχε καμία παρεμβολή από έκδοχα καθώς στις συγκεκριμένες περιπτώσεις φαρμάκων, τα έκδοχα που περιείχαν τα χάπια δεν επηρέασαν ή δεν επικάλυψαν τις κορυφές τήξης των δραστικών ουσιών, επιτρέποντας την καθαρή μέτρηση του εμβαδού τους. Η έρευνα των Talik et al. απέδειξε στην πράξη ότι για μονοσυστατικά χάπια, η DSC δεν είναι απλώς ένα εργαλείο για να βλέπουμε αν ένα υλικό έλιωσε, αλλά ένα πανίσχυρο ποσοτικό εργαλείο.

Τα βασικά πλεονεκτήματα που ανέδειξε η μελέτη τους για τη φαρμακευτική ανάλυση είναι:

- **Ταχύτητα:** Η ανάλυση της σκόνης του χαπιού γίνεται μέσα σε λίγα λεπτά.
- **Απλότητα:** Δεν χρειάζεται να διαλυθεί το χάπι σε διαλύτες, να φιλτραριστεί ή να γίνει επεξεργασία του δείγματος.
- **Οικονομία και Οικολογία:** Δεν καταναλώνονται ακριβοί και τοξικοί οργανικοί διαλύτες (όπως μεθανόλη ή ακετονιτρίλιο που απαιτούνται στην HPLC).

Το άρθρο των L. Campanella και συνεργατών (2010), αποτελεί μια κλασική και θεμελιώδη έρευνα στον τομέα της ποσοτικοποίησης δραστικών ουσιών με θερμικές μεθόδους. Οι ερευνητές επικεντρώθηκαν στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Acetylsalicylic acid - ASA), τη γνωστή σε όλους μας Ασπιρίνη, και μελέτησαν πώς η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον ακριβή προσδιορισμό των χιλιοστογράμμων (mg) της ουσίας σε εμπορικά φάρμακα, ανταγωνιζόμενη τις επίσημες μεθόδους της Φαρμακοποιίας (όπως η HPLC και η τιτλοδότηση). Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) είναι ένα από τα πιο ευρέως καταναλώσιμα αναλγητικά, αντιπυρετικά και αντιθρομβωτικά φάρμακα παγκοσμίως. Η ανάγκη για γρήγορο, οικονομικό και αξιόπιστο έλεγχο ποιότητας των σκευασμάτων του είναι διαρκής. Στόχος της ερευνητικής ομάδας του Campanella ήταν να αναπτύξει και να επικυρώσει (validate) μια αναλυτική μέθοδο βασισμένη στην DSC για τον ποσοτικό προσδιορισμό του ASA απευθείας σε εμπορικά φάρμακα (δισκία, αναβράζοντα δισκία κ.λπ.), εξετάζοντας παράλληλα την επίδραση των διαφόρων εκδόχων στη θερμική συμπεριφορά του φαρμάκου.

Η έρευνα ακολούθησε μια αυστηρά δομημένη αναλυτική πορεία, η οποία ξεκίνησε με τη λεπτομερή μελέτη της καθαρής δραστικής ουσίας. Κατά το στάδιο αυτό, προσδιορίστηκε το καθαρό θερμικό προφίλ του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ASA) μέσω Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης (DSC). Διαπιστώθηκε ότι κατά τη θέρμανσή του, το ASA παρουσιάζει μια χαρακτηριστική, οξεία ενδόθερμη κορυφή που αντιστοιχεί στο σημείο τήξης του, ενώ σχεδόν αμέσως μετά την ολοκλήρωση της τήξης, ξεκινά η θερμική αποσύνθεση και η σταδιακή αποικοδόμηση του μορίου.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε η κατασκευή των καμπυλών βαθμονόμησης για την ανάπτυξη της ποσοτικής μεθόδου. Για τον σκοπό αυτό, παρασκευάστηκαν πρότυπα μίγματα καθαρού ASA με τυπικά φαρμακευτικά έκδοχα σε διάφορες γνωστές και ελεγχόμενες αναλογίες. Οι ερευνητές αξιολόγησαν και συνέκριναν δύο διαφορετικές μαθηματικές προσεγγίσεις για την επίτευξη της ποσοτικοποίησης: αφενός τη συσχέτιση του γραμμικού ύψους της κορυφής τήξης με τη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας, και αφετέρου τη συσχέτιση του συνολικού εμβαδού της κορυφής τήξης, το οποίο αντιστοιχεί στην ενθαλπία τήξης, με την αντίστοιχη συγκέντρωση.

Στο τελικό στάδιο της μεθοδολογίας, η αναπτυχθείσα μέθοδος εφαρμόστηκε για την ανάλυση εμπορικών φαρμάκων. Εξετάστηκαν διάφορα εμπορικά σκευάσματα ασπιρίνης που κυκλοφορούν στην αγορά, τα οποία διέθεταν διαφορετικές ονομαστικές περιεκτικότητες δραστικής ουσίας και ποικίλα προφίλ εκδόχων. Για τη θερμική ανάλυση, τα δισκία κονιορτοποιήθηκαν προσεκτικά ώστε να διασφαλιστεί η ομοιογένειά τους, και στη συνέχεια ζυγίστηκαν και αναλύθηκαν απευθείας στην DSC χωρίς να υποβληθούν σε καμία προηγούμενη χημική επεξεργασία ή εκχύλιση.

Τα αποτελέσματα της στατιστικής αξιολόγησης επιβεβαίωσαν την εγκυρότητα της μεθόδου, αναδεικνύοντας εξαιρετική γραμμικότητα με συντελεστή προσδιορισμού $R^2 > 0,99$ σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων. Η περιοχή των κορυφών DSC έδωσε μια καμπύλη βαθμονόμησης στην περιοχή των 3,28–17,1 mg, με υψηλότερο συντελεστή συσχέτισης ($R = 0,9980$) και χαμηλότερο όριο ανίχνευσης ($LOD = 0,16$ mg). Η υψηλή αυτή γραμμικότητα αποδεικνύει ότι η θερμική απόκριση του ASA (είτε ως ύψος είτε ως εμβαδόν κορυφής) είναι απόλυτα ανάλογη με τη μάζα του στο εξεταζόμενο δείγμα, γεγονός που καθιστά την DSC μια αξιόπιστη τεχνική ποσοτικού προσδιορισμού.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η μελέτη της επίδρασης των βοηθητικών ουσιών, καθώς η «πρόκληση των εκδόχων» αποτελεί κρίσιμο παράγοντα στις θερμικές αναλύσεις. Η εργασία αναλύει σε βάθος πώς ορισμένα από τα πιο κοινά έκδοχα, όπως το άμυλο και η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, συμπεριφέρονται ως αδρανή υλικά και δεν παρεμβαίνουν καθόλου στο φαινόμενο τήξης του ASA, επιτρέποντας την άμεση και απρόσκοπτη μέτρησή του. Αντίθετα, στην περίπτωση των αναβραζόντων δισκίων που περιέχουν συστατικά όπως το κιτρικό οξύ ή το διττανθρακικό νάτριο, παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλοιώσεις και μετατοπίσεις στην κορυφή τήξης. Οι μεταβολές αυτές αποδόθηκαν σε προκαταρκτικές χημικές αντιδράσεις που ενεργοποιούνται λόγω της θέρμανσης κατά τη διάρκεια του πειράματος, και για τις οποίες οι συγγραφείς πρότειναν συγκεκριμένες διορθώσεις και μαθηματικές προσαρμογές.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε μια εκτενής σύγκριση της προτεινόμενης θερμικής μεθόδου με τις επίσημες μεθόδους της Φαρμακοποιίας. Τα ποσοτικά αποτελέσματα που προέκυψαν από την DSC συγκρίθηκαν στατιστικά με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της κλασικής Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Απόδοσης (HPLC) καθώς και ογκομετρικών μεθόδων. Η στατιστική ανάλυση μέσω των δοκιμασιών t-test και F-test απέδειξε ότι δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην ακρίβεια, την επαναληψιμότητα και την πιστότητα μεταξύ των μεθόδων, επισφραγίζοντας τη δυνατότητα της DSC να χρησιμοποιηθεί ως μια έγκυρη, ταχύτατη και περιβαλλοντικά φιλική εναλλακτική λύση στον ποιοτικό έλεγχο των φαρμάκων.

Το άρθρο των Leyk, E και συνεργατών (2019), αποτελεί άλλη μία πολύ σημαντική μελέτη της ερευνητικής ομάδας του Wesołowski πάνω στην ποσοτικοποίηση (quantification) δραστικών ουσιών. Αυτή τη φορά, οι ερευνητές επικεντρώνονται σε μια ιδιαίτερη και απαιτητική φαρμακευτική μορφή: τα υπόθετα (suppositories) και τη δραστική ουσία παρακεταμόλη (acetaminophen).

Η ποσοτικοποίηση της παρακεταμόλης σε απλά δισκία (χάπια) μέσω DSC είναι σχετικά εύκολη, όπως είδαμε στο άρθρο των Talik et al., επειδή τα έκδοχα των δισκίων είναι συνήθως στερεές σκόνες που δεν λιώνουν στις ίδιες θερμοκρασίες με τη δραστική ουσία. Τα υπόθετα, όμως, παρουσιάζουν μια μεγάλη πρόκληση ότι η βάση τους αποτελείται από λίπη και κεριά (λιπόφιλες βάσεις, όπως το βούτυρο κακάο ή ημι-συνθετικά γλυκερίδια) που είναι σχεδιασμένα να λιώνουν αμέσως μόλις έρθουν σε θερμοκρασία σώματος (~36-37 °C). Αυτή η τεράστια ποσότητα λίπους στην καμπύλη της DSC προκαλεί ένα πολύ έντονο θερμικό φαινόμενο, μια μεγάλη ενδόθερμη κορυφή τήξης, σε χαμηλή θερμοκρασία, το οποίο μπορεί να επηρεάσει ή να επικαλύψει τη συμπεριφορά της παρακεταμόλης, η οποία λιώνει πολύ πιο ψηλά (γύρω στους 168 °C). Οι Wesołowski και οι συνεργάτες του θέλησαν να αποδείξουν ότι η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC) μπορεί να προσδιορίσει με ακρίβεια τα mg της παρακεταμόλης σε εμπορικά υπόθετα, παρά την παρουσία της λιπαρής βάσης, προσφέροντας μια ταχύτατη μέθοδο ελέγχου ποιότητας χωρίς την ανάγκη χημικής εκχύλισης.

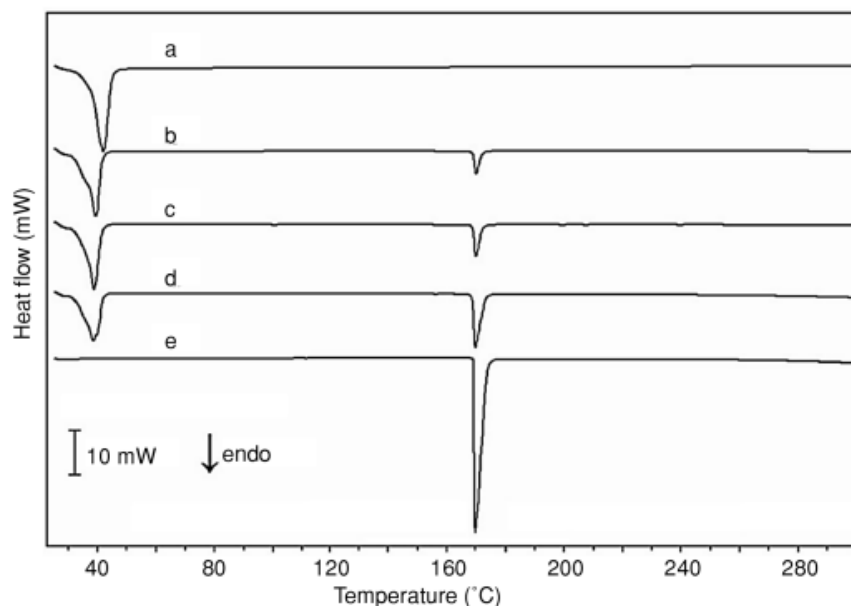
Η ερευνητική ομάδα ακολούθησε τα εξής βήματα:

Προετοιμασία των Προτύπων (Calibration)

- Ανέμιξαν καθαρή παρακεταμόλη με τυπικές λιπαρές βάσεις υπόθετων σε διάφορες γνωστές συγκεντρώσεις για να δημιουργήσουν μια σειρά προτύπων.
- Ανέλυσαν τα δείγματα στην DSC. Καθώς το δείγμα θερμαινόταν, εμφανίζονταν δύο κύριες κορυφές (εικόνα):
 1. Μια πρώτη κορυφή χαμηλά (~30-45 °C) που αντιστοιχούσε στο λιώσιμο της λιπαρής βάσης.
 2. Μια δεύτερη κορυφή ψηλά (~167-170 °C) που αντιστοιχούσε στην τήξη της παρακεταμόλης.
- Διαπίστωσαν ότι το εμβαδόν της κορυφής της παρακεταμόλης (ενθαλπία τήξης, ΔH) ήταν απόλυτα ανάλογο με την περιεκτικότητά της στο υπόθετο. Έτσι, σχεδίασαν την καμπύλη αναφοράς (calibration curve).

Ανάλυση Εμπορικών Υπόθετων

- Πήραν έτοιμα υπόθετα παρακεταμόλης από το φαρμακείο (διαφορετικών δόσεων, π.χ. 50 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg).
- Τα ομογενοποίησαν προσεκτικά (κόψιμο και ανάμειξη της λιπαρής μάζας) και τοποθέτησαν ένα μικρό κομμάτι (λίγα mg) στο αλουμινένιο κυψελίδιο της DSC.
- Μέτρησαν το εμβαδόν της κορυφής τήξης της παρακεταμόλης και, μέσω της καμπύλης αναφοράς, υπολόγισαν την ακριβή ποσότητα της ουσίας ανά υπόθετο.



Εικόνα 9. Στο γράφημα της DSC φαίνεται στο α η βάση του υπόθετου Estram H15, στο ε η δραστική ουσία παρακεταμόλη, καθώς και ορθικά σκευάσματα που περιέχουν τις εξής δόσεις παρακεταμόλης: (b) 125 mg, (c) 250 mg και (d) 500 mg.

Οι ερευνητές έκαναν πλήρη στατιστική επικύρωση της μεθόδου σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (ICH), με τα εξής αποτελέσματα:

- **Υψηλή Ακρίβεια (Accuracy):** Τα mg παρακεταμόλης που βρέθηκαν με την DSC ήταν πολύ κοντά στις ονομαστικές τιμές που αναγράφονταν στα κουτιά των φαρμάκων (συνήθως με απόκλιση μικρότερη από $\pm 5\%$, που είναι εντός των νόμιμων φαρμακευτικών ορίων).
- **Γραμμικότητα (Linearity):** Η μέθοδος έδειξε εξαιρετική γραμμικότητα σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων.
- **Απουσία Παρεμβολών:** Παρόλο που η λιπαρή βάση λιώνει και αλλάζει τη ρευστότητα του δείγματος μέσα στο κυψελίδιο, η κορυφή τήξης της παρακεταμόλης στους 168°C παρέμεινε καθαρή, σταθερή και εύκολα μετρήσιμη.

Το άρθρο αποδεικνύει ότι η DSC είναι ένα εξαιρετικό εργαλείο «Πράσινης Χημείας» για τον έλεγχο υποθέτων. Στον κλασικό έλεγχο με HPLC, για να μετρηθεί ένα υπόθετο, πρέπει πρώτα να θερμανθεί, να διαλυθεί το λίπος σε οργανικούς διαλύτες, να ψυχθεί για να στερεοποιηθεί ξανά το λίπος, να φιλτραριστεί το υγρό και μετά να γίνει η έγχυση. Η μέθοδος DSC των Leyk et al. παρακάμπτει όλη αυτή τη χρονοβόρα και ρυπογόνα διαδικασία εφόσον ένα κομματάκι από το υπόθετο αναλύεται στο μηχάνημα και σε λιγότερο από 20 λεπτά δίνει το αποτέλεσμα, χωρίς να χρησιμοποιηθεί ούτε μια σταγόνα χημικού διαλύτη.

4.1.2 Έλεγχος Συμβατότητας API–Εκδόχων

Κατά την ανάπτυξη φαρμακευτικών μορφών, ο έλεγχος της συμβατότητας μεταξύ της Δραστικής Φαρμακευτικής Ουσίας (API) και των εκδόχων είναι κρίσιμος για τη σταθερότητα και την ασφάλεια του προϊόντος. Η συμβατική ερμηνεία των θερμικών καμπυλών DSC ενέχει τον κίνδυνο υποκειμενικών σφαλμάτων, καθώς φυσικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να εκληφθούν λανθασμένα ως χημική ασυμβατότητα. Η μελέτη των Rojek και Wesolowski εξετάζει τη χρήση της Παραγοντικής Ανάλυσης (Factor Analysis - FA) ως στατιστικού εργαλείου για την αντικειμενική αξιολόγηση δεδομένων DSC, με μοντέλο μελέτης μίγματα θεοφυλλίνης με διάφορα έκδοχα.

Παρασκευάστηκαν δυαδικά μίγματα θεοφυλλίνης και επιλεγμένων εκδόχων σε ποικίλες γραμμομοριακές αναλογίες. Τα δείγματα αναλύθηκαν μέσω DSC για την καταγραφή των θερμικών μεταβολών (θερμοκρασίες τήξης, ενθαλπίες). Τα αριθμητικά δεδομένα που προέκυψαν από τις καμπύλες εισήχθησαν σε μαθηματικό μοντέλο Παραγοντικής Ανάλυσης με σκοπό τη στατιστική ομαδοποίηση (clustering) των δειγμάτων. Η στατιστική επεξεργασία των θερμικών δεδομένων αποκάλυψε δύο σαφή μοτίβα συμπεριφοράς στα διαγράμματα διασποράς (scatter plots):

- **Σε περιπτώσεις συμβατότητας:** Το μοντέλο FA διαχώρισε τα δείγματα σε δύο διακριτές ομάδες (clusters). Η πρώτη ομάδα περιλάμβανε το καθαρό API και τα μίγματα με υψηλή περιεκτικότητα σε αυτό, ενώ η δεύτερη το καθαρό έκδοχο και τα αντίστοιχα πλούσια σε έκδοχο μίγματα. Αυτό αποδεικνύει ότι τα συστατικά διατηρούν την ανεξάρτητη θερμική τους ταυτότητα.
- **Σε περιπτώσεις ασυμβατότητας:** Παρατηρήθηκε πλήρης ανακατανομή των ομάδων, όπου τα μίγματα εμφάνισαν εντελώς νέα θερμικά χαρακτηριστικά, υποδεικνύοντας χημική αλληλεπίδραση ή αποικοδόμηση.

Το συγκεκριμένο case study αποδεικνύει ότι ο συνδυασμός DSC-FA εκμηδενίζει την υποκειμενικότητα του ερευνητή, προσφέροντας ένα έγκυρο, ποιοτικό εργαλείο ταξινόμησης στη φαρμακευτική προϊόντική ανάπτυξη.

Το συγκεκριμένο άρθρο αποτελεί την εξέλιξη της έρευνας του 2019 που αναλύθηκε προηγουμένως. Η βασική του διαφορά και καινοτομία είναι ότι **συνδυάζει δύο θερμικές τεχνικές (DSC και TGA)** για να προσφέρει έναν ακόμα πιο ολοκληρωμένο και αδιάψευστο έλεγχο συμβατότητας.

Παρόλο που η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC) αποτελεί την κυρίαρχη μέθοδο για τη μελέτη προσδιορισμού της συμβατότητας μεταξύ Δραστικής Φαρμακευτικής Ουσίας (API) και εκδόχων, παρουσιάζει περιορισμούς όταν οι θερμικές μεταβολές (όπως η τήξη ή η εξάτμιση) συμπίπτουν θερμοκρασιακά με φαινόμενα αποσύνθεσης. Στη μελέτη αυτή, οι Rojek και Wesolowski προτείνουν μια διευρυμένη και πιο αξιόπιστη μεθοδολογία, συνδυάζοντας την DSC με τη Θερμοσταθμική Ανάλυση (TGA). Στόχος της έρευνας είναι να αποδειχθεί ότι η ταυτόχρονη παρακολούθηση της ροής θερμότητας (DSC) και της μεταβολής της μάζας (TGA) μπορεί να ξεκαθαρίσει αν μια θερμική μεταβολή οφείλεται σε απλή φυσική αλληλεπίδραση ή σε χημική ασυμβατότητα/αποικοδόμηση.

Οι ερευνητές μελέτησαν δυαδικά μίγματα φαρμακευτικών ουσιών με ποικιλία κοινών εκδόχων. Για κάθε δείγμα πραγματοποιήθηκε:

1. **Ανάλυση DSC:** Για την καταγραφή ενδόθερμων ή εξώθερμων φαινομένων (π.χ. μεταβολές κρυσταλλικότητας, τήξη).
2. **Ανάλυση TGA:** Για την καταγραφή της απώλειας βάρους (θερμική αποικοδόμηση ή απομάκρυνση πτητικών συστατικών) στο ίδιο θερμοκρασιακό εύρος.

Τα δεδομένα από τις δύο τεχνικές συσχετίστηκαν προκειμένου να δημιουργηθεί ένα πλήρες θερμικό προφίλ σταθερότητας για κάθε μίγμα. Η συνδυασμένη προσέγγιση DSC/TGA έλυσε το πρόβλημα των ψευδώς θετικών ή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων που συχνά προκύπτουν από τη χρήση μόνο μίας τεχνικής:

- **Διάκριση Φυσικοχημικών Φαινομένων:** Εάν στην καμπύλη DSC ενός μίγματος εμφανιζόταν μετατόπιση ή εξαφάνιση της κορυφής τήξης του API, αλλά η καμπύλη TGA έδειχνε ότι δεν υπήρχε πρόωρη απώλεια μάζας (αποσύνθεση), το φαινόμενο αποδιδόταν σε απλή φυσική αλληλεπίδραση (π.χ. διαλυτοποίηση του API στο έκδοχο κατά την τήξη). Συνεπώς, το έκδοχο κρινόταν συμβατό.
- **Ανίχνευση Πραγματικής Ασυμβατότητας:** Εάν η αλλαγή στην καμπύλη DSC συνοδευόταν από ταυτόχρονη μεταβολή στην καμπύλη TGA (π.χ. έναρξη αποσύνθεσης σε σημαντικά χαμηλότερη θερμοκρασία σε σχέση με τα καθαρά συστατικά), αυτό αποτελούσε αδιάψευστη μαρτυρία χημικής ασυμβατότητας.

Το συγκεκριμένο case study αναδεικνύει ότι η συνδυαστική χρήση DSC και TGA αποτελεί την πιο αποτελεσματική και ολοκληρωμένη προσέγγιση στον προ-συντακτικό έλεγχο (preformulation studies) της φαρμακευτικής βιομηχανίας,

ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο λανθασμένων συμπερασμάτων κατά τον σχεδιασμό νέων φαρμάκων.

Αντικείμενο της έρευνας των Circioban, D., Ledeti, A., Ridichie, A., et al. (2025) είναι ο έλεγχος συμβατότητας της μιρταζαπίνης (mirtazapine) με μια σειρά από ευρέως χρησιμοποιούμενα έκδοχα, εφαρμόζοντας τόσο θερμικές όσο και μη θερμικές αναλυτικές τεχνικές.

Η μιρταζαπίνη είναι μια δραστική ουσία με ισχυρή αντικαταθλιπτική δράση, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως σε στερεές φαρμακευτικές μορφές (δισκία). Η διατήρηση της χημικής της ακεραιότητας και η αποφυγή αλληλεπιδράσεων με τα έκδοχα της φόρμουλας είναι απαραίτητος όρος για τη σταθερότητα του τελικού σκευάσματος. Ο στόχος της ερευνητικής ομάδας των Circioban κ.ά. ήταν να αξιολογήσει τη συμβατότητα της μιρταζαπίνης με έκδοχα όπως η λακτόζη, το άμυλο, η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC), το στεατικό μαγνήσιο και το διοξείδιο του πυριτίου, χρησιμοποιώντας μια πολυμεθοδική προσέγγιση.

Για την πλήρη χαρτογράφηση των πιθανών αλληλεπιδράσεων, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ένα συνδυασμό τεχνικών, χωρισμένο σε δύο κατηγορίες:

1. **Θερμικές Μέθοδοι:** Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC) και Θερμοσταθμική Ανάλυση (TGA). Οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την παρακολούθηση των μεταβολών στα σημεία τήξης, τις ενθαλπίες και τα προφίλ θερμικής αποσύνθεσης των καθαρών ουσιών και των δυαδικών μιγμάτων (API:έκδοχο σε αναλογία 1:1).
2. **Μη Θερμικές Μέθοδοι:** Φασματοσκοπία Υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) και Περίθλαση Ακτίνων-X Σκόνης (PXRD). Οι μέθοδοι αυτές επιστρατεύθηκαν για να επιβεβαιώσουν σε μοριακό και κρυσταλλικό επίπεδο τα ευρήματα των θερμικών αναλύσεων, ελέγχοντας αν υπήρξε αλλαγή στους χημικούς δεσμούς ή στο κρυσταλλικό πλέγμα της μιρταζαπίνης.

Η έρευνα κατέδειξε τη σημασία της διασταύρωσης των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών τεχνικών:

- **Συμβατά Έκδοχα:** Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC), το άμυλο και το διοξείδιο του πυριτίου έδειξαν εξαιρετική συμβατότητα με τη μιρταζαπίνη. Οι θερμικές καμπύλες DSC/TGA των μιγμάτων διατήρησαν τα χαρακτηριστικά των καθαρών συστατικών (π.χ. την ενδόθερμη κορυφή τήξης της μιρταζαπίνης), ενώ τα φάσματα FT-IR και PXRD δεν εμφάνισαν νέες κορυφές ή μετατοπίσεις δεσμών.
- **Πιθανές Ασυμβατότητες / Αλληλεπιδράσεις:** Στα μίγματα με **λακτόζη**, οι θερμικές μέθοδοι (DSC) έδειξαν μια ελαφριά μετατόπιση και διεύρυνση της κορυφής τήξης της μιρταζαπίνης, γεγονός που υποδηλώνει μια φυσικοχημική αλληλεπίδραση (πιθανώς μερική διαλυτοποίηση ή σχηματισμό ευτηκτικού μίγματος σε υψηλές θερμοκρασίες). Στα μίγματα με **στεατικό μαγνήσιο**, παρατηρήθηκε τροποποίηση στο προφίλ θερμικής αποσύνθεσης (TGA), κάτι που υπογραμμίζει ότι η επιλογή των λιπαντικών μέσων στη φόρμουλα της μιρταζαπίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων με FT-IR και PXRD βοήθησε τους ερευνητές να ξεχωρίσουν ποιες από αυτές τις αλλαγές ήταν απλά φαινόμενα που προκλήθηκαν από τη θέρμανση κατά την ανάλυση DSC (φυσική αλληλεπίδραση) και ποιες

Αυτό το case study είναι πολύτιμο γιατί αναδεικνύει τη σύγχρονη τάση της φαρμακευτικής ανάλυσης: οι θερμικές τεχνικές (DSC/TGA) είναι ταχύτερες και ιδανικές ως εργαλεία πρώτης γραμμής (screening tools), αλλά ο συνδυασμός τους με μη θερμικές μεθόδους (FT-IR, PXRD) είναι αυτός που προσφέρει την απόλυτη επιστημονική τεκμηρίωση για την ασφάλεια μιας φαρμακευτικής φόρμουλας.

4.1.3 Πολυμεθοδική Προσέγγιση θερμικών τεχνικών με άλλες μεθόδους αναλυτικής χημείας

Το άρθρο των Luis et al. (2018) αναλύει έναν πανίσχυρο **συνδυασμό τεσσάρων αναλυτικών τεχνικών** (δύο θερμικών και δύο μη θερμικών) για να εγγυηθεί τη σταθερότητα του τελικού φαρμάκου. Κατά τον σχεδιασμό ενός νέου δισκίου, η επιλογή των κατάλληλων εκδόχων είναι καθοριστική. Αν η δραστική ουσία αλληλεπιδράσει αρνητικά με κάποιο έκδοχο, το φάρμακο μπορεί να χάσει τη δραστηριότητά του ή να αλλοιωθεί κατά την αποθήκευση. Σκοπός των Luis κ.ά. ήταν να εξετάσουν τη φυσικοχημική συμβατότητα της Φουμαρικής Ρουπαταδίνης με μια σειρά από έκδοχα που προορίζονταν για τη δημιουργία δισκίων 10 mg (όπως έκδοχα πλήρωσης, συνδετικά, λιπαντικά και διαλυτικά), χρησιμοποιώντας μια ολοκληρωμένη προσέγγιση τεσσάρων τεχνικών. Η ρουπαταδίνη είναι ένα σύγχρονο, δεύτερης γενιάς αντισταμινικό και ανταγωνιστής του PAF (παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων), που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας και της κνίδωσης.

Οι ερευνητές δημιούργησαν δυαδικά μίγματα της Φουμαρικής Ρουπαταδίνης με κάθε έκδοχο ξεχωριστά σε αναλογία 1:1 (ώστε να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα ανίχνευσης αλληλεπίδρασης). Τα έκδοχα που εξετάστηκαν περιλάμβαναν: λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC), άμυλο, στεατικό μαγνήσιο και τάλκη.

Για την ανάλυση των δειγμάτων επιστρατεύτηκε μια τετράδα τεχνικών:

1. **Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC):** Για την παρακολούθηση των φαινομένων τήξης και των θερμικών μεταβολών.
2. **Θερμοσταθμική Ανάλυση (TGA):** Για την καταγραφή της θερμικής σταθερότητας και της απώλειας μάζας (αποσύνθεση).
3. **Περίθλαση Ακτίνων-X Σκόνης (XRD):** Για τον έλεγχο τυχόν αλλαγών στην κρυσταλλική δομή και το πλέγμα της ρουπαταδίνης.
4. **Φασματοσκοπία Εγγύς Υπερύθρου (NIR - Near-Infrared):** Μια σύγχρονη, μη καταστρεπτική μέθοδος που ελέγχει τα μοριακά «αποτυπώματα» και τις χημικές αλληλεπιδράσεις (όπως δεσμούς υδρογόνου) σε κατάσταση στερεάς σκόνης, χωρίς καμία προετοιμασία.

Η συνδυασμένη ανάλυση των αποτελεσμάτων οδήγησε σε πολύ σαφή συμπεράσματα για την ανάπτυξη της φόρμουλας:

- **Ανάλυση Καθαρής Ουσίας:** Η καθαρή Φουμαρική Ρουπαταδίνη εμφάνισε στην DSC μια έντονη, καθαρή ενδόθερμη κορυφή τήξης στους **195-197 °C** η

οποία ακολουθήθηκε αμέσως από θερμική αποσύνθεση, όπως επιβεβαιώθηκε από την απότομη απώλεια μάζας στην καμπύλη TGA.

- **Συμβατότητα με Κυτταρίνη, Άμυλο και Τάλκη:** Τα μίγματα της ρουπαταδίνης με μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άμυλο και τάλκη κρίθηκαν απόλυτα σταθερά. Οι καμπύλες DSC και TGA παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητες (απλό άθροισμα των ιδιοτήτων των καθαρών υλικών), ενώ τα διαγράμματα XRD και NIR επιβεβαίωσαν ότι η κρυσταλλική μορφή και η χημική δομή της ρουπαταδίνης δεν επηρεάστηκαν στο ελάχιστο.
- **Αλληλεπίδραση με Λακτόζη και Στεατικό Μαγνήσιο:** Στο μίγμα με τη **λακτόζη**, η DSC έδειξε μια μικρή μείωση στο σημείο τήξης της ρουπαταδίνης και μια διεύρυνση της κορυφής. Ωστόσο, οι καμπύλες TGA και XRD δεν έδειξαν πρόωμη αποσύνθεση ή καταστροφή του κρυσταλλικού πλέγματος. Η φασματοσκοπία NIR επιβεβαίωσε ότι πρόκειται για μια απλή φυσική (ευτηκτική) αλληλεπίδραση κατά τη θέρμανση και όχι για χημική ασυμβατότητα. Το **στεατικό μαγνήσιο** (λιπαντικό) προκάλεσε μια πιο αισθητή μετατόπιση της θερμικής κορυφής της ρουπαταδίνης προς χαμηλότερες θερμοκρασίες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αν και το στεατικό μαγνήσιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί, η συγκέντρωσή του στην τελική φόρμουλα των 10 mg πρέπει να διατηρηθεί στο ελάχιστο δυνατό επίπεδο (κάτω από 1%), για να αποφευχθούν προβλήματα σταθερότητας κατά τη μακροχρόνια αποθήκευση.

Αυτή η έρευνα αποτελεί το απόλυτο παράδειγμα για το πώς λειτουργεί ο σύγχρονος βιομηχανικός έλεγχος φαρμάκων. Δείχνει στην πράξη ότι η DSC και η TGA εντοπίζουν γρήγορα αν κάτι αλλάζει με τη θερμότητα. Η XRD επιβεβαιώνει αν η ουσία παραμένει στον σωστό κρύσταλλο. Τέλος η NIR λειτουργεί ως ο τελικός «κριτής», εξετάζοντας το μίγμα ακριβώς όπως είναι (σε μορφή σκόνης/δισκίου), επιτρέποντας στους χημικούς να καταλάβουν αν η αλληλεπίδραση είναι απλά ένα θερμικό φαινόμενο του εργαστηρίου ή μια πραγματική χημική αλλοίωση.

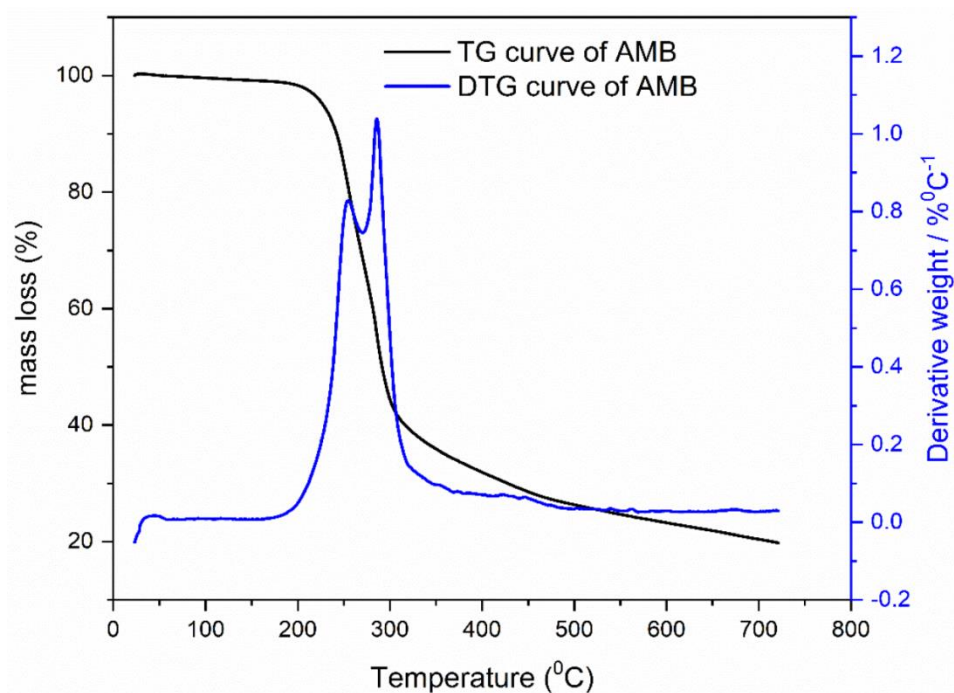
Η μελέτη των **D. Jelić, S. Papović, M. Vraneš, B. Janković κ.ά. (2021)** δεν περιορίζεται απλώς στο να δει αν μια δραστική ουσία είναι συμβατή με τα έκδοχά της, αλλά εμβαθύνει στη **Μηχανιστική Κινητική της Αποικοδόμησης (Degradation Kinetics)**. Χρησιμοποιεί, δηλαδή, πολύπλοκα μαθηματικά και θερμικά μοντέλα για να εξηγήσει ακριβώς πώς και με τι ταχύτητα καταστρέφεται το φάρμακο όταν ζεσταίνεται. Ως μοντέλο μελέτης χρησιμοποιήθηκε η Υδροχλωρική Αμβροξόλη (Ambroxol Hydrochloride), μια πολύ γνωστή βλεννολυτική δραστική ουσία που κυκλοφορεί ευρέως σε σιρόπια και δισκία για τον βήχα.

Η διατήρηση της σταθερότητας ενός φαρμάκου καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του εξαρτάται από την κατανόηση των μηχανισμών θερμικής αποσύνθεσής του. Η έρευνα των Jelić κ.ά. επικεντρώνεται στην Υδροχλωρική Αμβροξόλη, με διπλό στόχο:

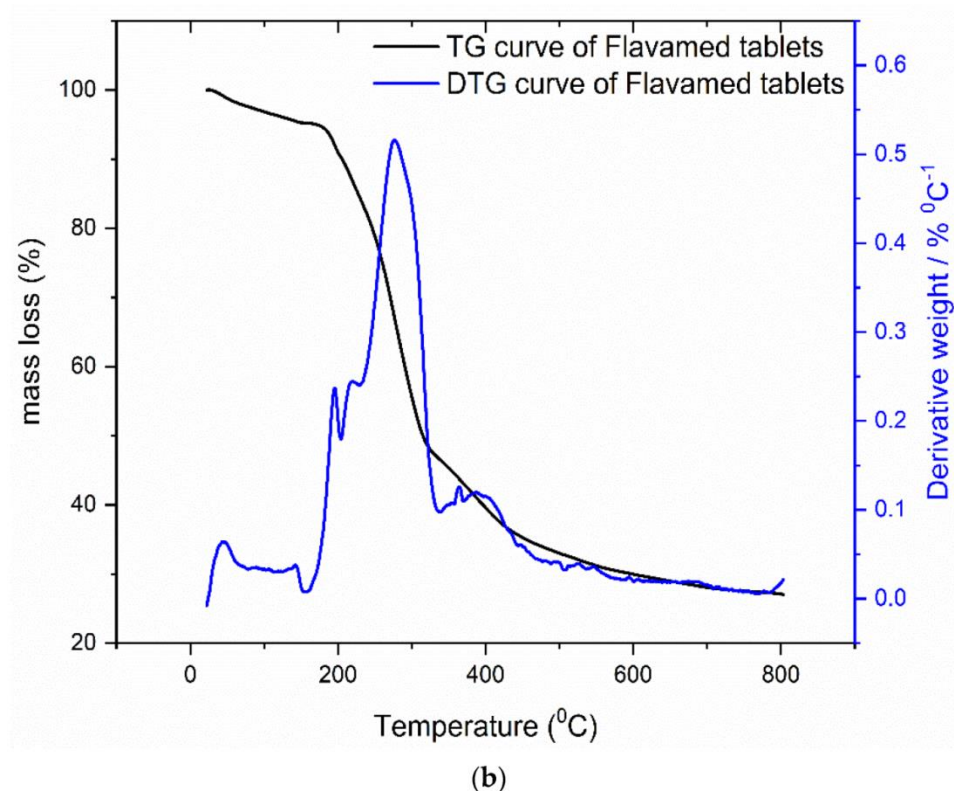
1. Την αξιολόγηση της φυσικοχημικής συμβατότητάς της με συνήθη έκδοχα δισκίων (λακτόζη, άμυλο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο).
2. Τον πλήρη προσδιορισμό του μαθηματικού και χημικού μηχανισμού με τον οποίο αποικοδομείται η αμβροξόλη υπό μη ισόθερμες συνθήκες (συνεχής θέρμανση με διαφορετικούς ρυθμούς).

Η ερευνητική ομάδα εφάρμοσε μια εξελιγμένη μεθοδολογία που συνδύασε πειραματικά δεδομένα και προχωρημένη υπολογιστική χημειομετρία:

- **Θερμική Ανάλυση (DSC και TGA):** Τα δείγματα (καθαρή αμβροξόλη και δυαδικά μίγματα 1:1 με έκδοχα) θερμάνθηκαν στην TGA με τέσσερις διαφορετικούς ρυθμούς θέρμανσης (5, 10, 15 και 20 °C/min). Αυτό είναι απαραίτητο για την κινητική ανάλυση.
- **Μηχανιστική Κινητική Ανάλυση (Kinetic Triplet):** Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα απώλειας μάζας από την TGA, εφαρμόστηκαν προχωρημένες ισομετατροπικές μέθοδοι (όπως οι μέθοδοι Friedman, Kissinger-Akahira-Sunose - KAS, και Vyazovkin) σε συνδυασμό με τη μέθοδο Master Plots. Αυτό επέτρεψε τον υπολογισμό της **Ενέργειας Ενεργοποίησης (Ea)** και τον προσδιορισμό του ακριβούς μαθηματικού μοντέλου της αντίδρασης αποσύνθεσης.
- **Χημειομετρική Ανάλυση (PCA & HCA):** Εφαρμόστηκε Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Component Analysis) και Ιεραρχική Συστάδων (Hierarchical Cluster Analysis) στα φάσματα FT-IR για την αντικειμενική επιβεβαίωση των αλληλεπιδράσεων.
- **Θερμικό Προφίλ Καθαρής Αμβροξόλης:** Η καθαρή ουσία εμφάνισε μια οξεία ενδόθερμη κορυφή τήξης στην DSC στους **246-248 °C**, η οποία ακολουθήθηκε αμέσως από ένα πολύπλοκο, πολυσταδιακό φαινόμενο θερμικής αποσύνθεσης στην TGA, το οποίο ξεκινά περίπου στους **250 °C**.



(a)



Εικόνα 10. α) Η καμπύλη TG/DTG της υδροχλωρικής αμβροξόλης σε $\beta = 10\text{ }^{\circ}\text{C/min}$ σε ατμόσφαιρα N_2 . β) Η καμπύλη TG/DTG του σκευάσματος Flavamed. Παρατηρείται απώλεια μάζας στους 250°C .

Αποτελέσματα Συμβατότητας: Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC) και το **άμυλο** κρίθηκαν απόλυτα συμβατά, καθώς δεν αλλοίωσαν το θερμικό προφίλ του API. Η λακτόζη και το στεατικό μαγνήσιο εμφάνισαν κάποιες θερμικές αλληλεπιδράσεις (μείωση της θερμοκρασίας έναρξης της αποσύνθεσης). Ωστόσο, η στατιστική ανάλυση (PCA) των φασμάτων FT-IR έδειξε ότι οι αλλαγές αυτές οφείλονται κυρίως σε φυσικά φαινόμενα κατά τη θέρμανση και όχι σε άμεση χημική ασυμβατότητα σε συνθήκες δοματίου.

Κινητική και Μηχανισμός Αποικοδόμησης: Το πιο εντυπωσιακό εύρημα της μελέτης ήταν ότι η αποσύνθεση της αμβροξόλης δεν γίνεται τυχαία, αλλά ακολουθεί έναν μηχανισμό διάχυσης (diffusion-controlled mechanism) ή πυρηνοποίησης και ανάπτυξης (nucleation and growth) ανάλογα με το στάδιο. Η ενέργεια ενεργοποίησης (E_a) υπολογίστηκε με ακρίβεια, προσφέροντας στη φαρμακευτική βιομηχανία τα απαραίτητα δεδομένα για να προβλέψει με μαθηματική ακρίβεια πόσα χρόνια μπορεί να μείνει σταθερό το δισκίο σε διάφορες κλιματικές ζώνες (υπολογισμός shelf-life).

Αυτό το case study αναδεικνύει τις θερμικές τεχνικές, σε συνδυασμό με την Κινητική Ανάλυση (Kinetic Analysis), ως πανίσχυρα εργαλεία πρόβλεψης επιτρέποντας στους επιστήμονες να κατανοήσουν τον εσωτερικό μηχανισμό καταστροφής του φαρμάκου σε μοριακό επίπεδο χωρίς να χρειαστεί να περιμένουν χρόνια πραγματικής αποθήκευσης.

Το άρθρο των Salama et al. (2012) είναι μια σημαντική ερευνητική μελέτη στον τομέα της Φαρμακευτικής Ανάλυσης. Στόχος του άρθρου είναι η μελέτη της θερμικής συμπεριφοράς, της σταθερότητας, της καθαρότητας και της συμβατότητας τριών γνωστών φαρμακευτικών ουσιών που περιέχουν σουλφονική ομάδα (sulfone group).

Η μελέτη επικεντρώνεται σε τρία συγκεκριμένα φάρμακα:

- **Δαψόνη (Dapsone - DDS):** Ένα γνωστό αντιβακτηριακό/αντιλεπρικό φάρμακο.
- **Διμεθυλσουλφόνη (Dimethylsulfone - MSM):** Χρησιμοποιείται συχνά ως συμπλήρωμα διατροφής για τις αρθρώσεις και τις φλεγμονές.
- **Τοπιραμάτη (Topiramate - TOP):** Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο (επίσης για την πρόληψη της ημικρανίας).

Οι ουσίες αυτές εξετάστηκαν τόσο στην καθαρή τους μορφή (δραστική ουσία) όσο και στην τελική τους μορφή ως εμπορικά σκευάσματα.

Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν έναν συνδυασμό θερμικών τεχνικών για να αποκτήσουν μια πλήρη εικόνα:

- **TGA (Θερμοσταθμική Ανάλυση) & DTG (Παράγωγος Θερμοσταθμική Ανάλυση):** Για την καταγραφή της απώλειας μάζας κατά τη θέρμανση, ώστε να προσδιοριστεί η θερμική αποικοδόμηση (degradation).
- **DTA (Διαφορική Θερμική Ανάλυση) & DSC (Διαφορική Σάρωση Θερμιδομετρίας):** Για την καταγραφή των ενδόθερμων και εξώθερμων φαινομένων (όπως το σημείο τήξης και η καθαρότητα).
- **MS-EI (Φασματομετρία Μαζών με Ιονισμό Ηλεκτρονίων):** Χρησιμοποιήθηκε συμπληρωματικά (ειδικά για τη Δαψόνη) για να ταυτοποιηθούν τα κομμάτια στα οποία «σπάει» το μόριο κατά τη θερμική του διάσπαση.

Κύρια Ευρήματα και Αποτελέσματα

A. Θερμική Σταθερότητα (Thermal Stability)

Από τα δεδομένα της TGA, οι ερευνητές αξιολόγησαν ποιο φάρμακο αντέχει σε υψηλότερες θερμοκρασίες προτού αρχίσει να καταστρέφεται. Η Δαψόνη αποδείχθηκε η πιο σταθερή θερμικά ουσία από τις τρεις.

B. Κινητική της Αποικοδόμησης (Kinetic Parameters)

Με βάση τις καμπύλες TGA/DTG, υπολογίστηκαν οι κινητικές παράμετροι της θερμικής διάσπασης των μορίων: η ενέργεια ενεργοποίησης (E_a), ο παράγοντας συχνότητας (A) και η τάξη της αντίδρασης (n).

- Η Δαψόνη και η Τοπιραμάτη ακολουθούν κινητική **πρώτης τάξης (1st-order kinetics)** κατά τη διάσπαση.
- Η Διμεθυλσουλφόνη (MSM) ακολουθεί κινητική **μηδενικής τάξης (zero-order kinetics)**, κάτι που σημαίνει ότι ο ρυθμός εξάτμισης/διάσπασης είναι σταθερός και ανεξάρτητος από την ποσότητα που έχει απομείνει.

Γ. Προσδιορισμός Καθαρότητας (Purity Determination)

Με τη χρήση της DSC (ανάλυση της μορφής της κορυφής τήξης - Van 't Hoff equation), οι ερευνητές υπολόγισαν το ποσοστό καθαρότητας των δραστικών ουσιών. Τα αποτελέσματα που βρήκαν ήταν σε απόλυτη συμφωνία με τα επίσημα όρια των Φαρμακοποιών και των κατασκευαστών, αποδεικνύοντας ότι η DSC είναι μια γρήγορη και αξιόπιστη μέθοδος ελέγχου ποιότητας χωρίς την ανάγκη χημικών διαλυτών.

Δ. Συμβατότητα Έκδοχων (Excipient Compatibility)

Ένα από τα πιο πρακτικά κομμάτια της μελέτης ήταν η εξέταση των εμπορικών δισκίων. Οι καμπύλες DSC των χαπιών έδειξαν ότι οι δραστικές ουσίες (DDS, MSM, TOP) είναι συμβατές με τα έκδοχα (excipients) που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή των δισκίων, καθώς δεν παρατηρήθηκαν απρόσμενες χημικές αλληλεπιδράσεις ή μετατοπίσεις που να υποδηλώνουν αλλοίωση του φαρμάκου μέσα στο σκεύασμα.

Ε. Μηχανισμός Διάσπασης (Fragmentation Pathway)

Χρησιμοποιώντας τη Φασματομετρία Μαζών (MS) στη Δαψόνη, οι συγγραφείς συσχέτισαν τα δεδομένα της θερμικής διάσπασης με τα θράυσματα ιόντων. Πρότειναν ένα συγκεκριμένο μονοπάτι (pathway) για το πώς σπάει ο σουλφονικός δεσμός και οι αμινικές ομάδες του μορίου υπό την επίδραση της θερμότητας.

1. **Έλεγχος Ποιότητας:** Δείχνει πώς η βιομηχανία μπορεί να χρησιμοποιεί thermal analysis (ιδιαίτερα DSC) για να ελέγχει άμεσα την καθαρότητα των πρώτων υλών.
2. **Σύνθεση Φαρμάκων (Formulation):** Επιβεβαιώνει ότι τα έκδοχα δεν επηρεάζουν τη σταθερότητα των συγκεκριμένων φαρμάκων, κάτι κρίσιμο για τη διάρκεια ζωής (shelf life) των χαπιών.
3. **Θερμοδυναμική μελέτη:** Προσφέρει έτοιμα κινητικά δεδομένα που βοηθούν στην κατανόηση της χημικής συμπεριφοράς των σουλφονικών ενώσεων.

4.2 Έλεγχος Πολυμορφισμού

4.2.1 Έννοια του Πολυμορφισμού

Ο πολυμορφισμός αναφέρεται στην ικανότητα μιας φαρμακευτικής ουσίας να εμφανίζει περισσότερες από μία κρυσταλλικές μορφές, οι οποίες διαφέρουν ως προς:

- τη διαλυτότητα,
- τη θερμοδυναμική σταθερότητα,
- τη βιοδιαθεσιμότητα,
- τη θερμική συμπεριφορά

Η DSC αποτελεί βασική τεχνική για τον εντοπισμό πολυμορφικών μετατροπών, καθώς διαφορετικές μορφές παρουσιάζουν διαφορετικά σημεία τήξης και διαφορετικές ενthalπίες τήξης (Giron, 1995).

4.2.2 Μελέτες πολυμορφισμού με θερμικές τεχνικές

Το άρθρο του Herbrink (2018) και των συνεργατών του αποτελεί μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα μελέτη καθώς εισάγει την έννοια της άμορφης στερεάς διασποράς (amorphous solid dispersion) και πώς οι θερμικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της.

Αντικείμενο της έρευνας είναι η **Υδροχλωρική Νιλοτινίβη** (Nilotinib Hydrochloride), ένας ισχυρός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης (TKI) που χρησιμοποιείται ως στοχευμένη θεραπεία για τη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (CML). Το κύριο πρόβλημα της νιλοτινίβης στην κρυσταλλική της μορφή είναι η εξαιρετικά χαμηλή διαλυτότητά της στο νερό, γεγονός που μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητά της, την ποσότητα φαρμάκου που απορροφά ο οργανισμός.

Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν την τεχνική της **ξήρανσης με ψεκασμό (spray-drying)** για να μετατρέψουν τη νιλοτινίβη σε άμορφη μορφή (που διαλύεται πολύ πιο εύκολα) και μελέτησαν τη θερμική της σταθερότητα.

Οι άμορφες μορφές των φαρμάκων προσφέρουν πολύ μεγαλύτερη διαλυτότητα και ταχύτερη απορρόφηση σε σχέση με τις αντίστοιχες κρυσταλλικές. Ωστόσο, το μεγάλο τους μειονέκτημα είναι η θερμοδυναμική αστάθεια: τείνουν να επανακρυσταλλώνονται κατά την αποθήκευση, επιστρέφοντας στη λιγότερο διαλυτή κρυσταλλική μορφή. Στόχος της έρευνας του Herbrink και της ομάδας του ήταν να παρασκευάσουν μια νέα άμορφη μορφή υδροχλωρικής νιλοτινίβης μέσω spray-drying και να συγκρίνουν τη θερμική σταθερότητα και τη συμπεριφορά της με την κλασική κρυσταλλική μορφή του εμπορίου.

Παρασκευή Δειγμάτων: Η κρυσταλλική νιλοτινίβη διαλύθηκε σε κατάλληλο οργανικό διαλυτικό και τροφοδοτήθηκε σε έναν ξηραντήρα ψεκασμού (spray dryer). Η ταχύτατη εξάτμιση του διαλύτη ανάγκασε τα μόρια του φαρμάκου να «παγώσουν» σε μια τυχαία, μη οργανωμένη διάταξη, δημιουργώντας την άμορφη μορφή.

Θερμική Ανάλυση (DSC & TGA): Χρησιμοποιήθηκε η DSC για τον εντοπισμό της υαλώδους μετάπτωσης της άμορφης μορφής, καθώς και των φαινομένων τήξης ή επανακρυσταλλώσης. Η TGA χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή της απώλειας βάρους και του προφίλ thermal αποσύνθεσης των δύο μορφών.

Επιβεβαιωτικές Μέθοδοι: Επιστρατεύτηκε η Περίθλαση Ακτίνων-X Σκόνης (PXRD) για να επιβεβαιωθεί η πλήρης απουσία κρυσταλλικότητας στα spray-dried δείγματα.

Οι θερμικές τεχνικές αποκάλυψαν ριζικές διαφορές στη συμπεριφορά των δύο μορφών:

- **Η Κρυσταλλική Μορφή :** Στην DSC εμφάνισε μια έντονη, καθαρή ενδόθερμη κορυφή τήξης σε υψηλή θερμοκρασία (χαρακτηριστικό της

σταθερής κρυσταλλικής δομής). Στην TGA έδειξε υψηλή θερμική σταθερότητα μέχρι την έναρξη της αποσύνθεσης.

- **Η Άμορφη Μορφή (Spray-dried Amorphous):**

1. Η καμπύλη DSC δεν εμφάνισε κορυφή τήξης, επιβεβαιώνοντας την απουσία κρυσταλλικού πλέγματος. Αντίθετα, εμφάνισε μια χαρακτηριστική μετατόπιση της γραμμής βάσης (baseline shift) σε χαμηλότερη θερμοκρασία, η οποία αντιστοιχεί στην **Υαλώδη Μετάπτωση**. Η Tg είναι η θερμοκρασία όπου το άμορφο υλικό μεταβαίνει από μια σκληρή/υαλώδη κατάσταση σε μια πιο εύκαμπτη/ελαστική κατάσταση.
2. **Φαινόμενο Επανακρυστάλλωσης (Cold Crystallization):** Καθώς η θερμοκρασία αυξανόταν πάνω από την Tg, στην καμπύλη DSC της άμορφης μορφής εμφανίστηκε μια **εξώθερμη κορυφή**. Αυτό σημαίνει ότι τα άμορφα μόρια απέκτησαν αρκετή κινητικότητα λόγω της θερμότητας και οργανώθηκαν ξανά σε κρυσταλλική δομή, εκλύοντας ενέργεια.
3. **Θερμική Σταθερότητα (TGA):** Η TGA έδειξε ότι η spray-dried μορφή συγκρατεί μικρά ποσοστά υπολειμματικού διαλύτη ή υγρασίας (μικρή απώλεια βάρους χαμηλά), γεγονός που μπορεί να λειτουργήσει ως πλαστικοποιητής, μειώνοντας την Tg και κάνοντας το υλικό πιο ευαίσθητο στην κρυστάλλωση.

Αυτό το case study είναι εξαιρετικά πολύτιμο γιατί εισάγει μια πολύ σύγχρονη πρόκληση της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας: τη βελτίωση της διαλυτότητας των φαρμάκων μέσω άμορφων συστημάτων. Δείχνει πώς η **DSC** αποτελεί το βασικότερο αναλυτικό εργαλείο για τον χαρακτηρισμό αυτών των συστημάτων, καθώς ο προσδιορισμός της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης (Tg) και της θερμοκρασίας κρυστάλλωσης επιτρέπει στους επιστήμονες να γνωρίζουν τις ακριβείς συνθήκες θερμοκρασίας κάτω από τις οποίες το άμορφο φάρμακο θα παραμείνει σταθερό και ασφαλές κατά την αποθήκευση, χωρίς να μετατραπεί ξανά σε κρύσταλλο.

Το άρθρο των C. Cavallari, B. Perez-Artacho Santos και A. Fini (2013) πραγματεύεται ένα εξαιρετικά κρίσιμο φαινόμενο για τη Φαρμακευτική Τεχνολογία και τη Στερεά Κατάσταση των φαρμάκων: τον σχηματισμό διαλυτωμάτων (solvates) της δραστικής ουσίας Ολανζαπίνη (Olanzapine). Τα solvates (σύμπλοκα κρυστάλλωσης) είναι χημικές ενώσεις στις οποίες μόρια ενός διαλύτη έχουν ενσωματωθεί στη κρυσταλλική δομή μιας άλλης ουσίας. Τα solvates μπορούν να επηρεάσουν τη διαλυτότητα μιας ουσίας, τη σταθερότητα, το σημείο τήξης, τη βιοδιαθεσιμότητα φαρμάκων. Στη φαρμακοβιομηχανία, το ίδιο δραστικό συστατικό μπορεί να υπάρχει σε διαφορετικές μορφές, με διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες.

Η ολανζαπίνη είναι ένα πολύ γνωστό άτυπο αντιψυχωσικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής. Το κύριο χαρακτηριστικό της είναι η έντονη τάση της για πολυμορφισμό και η ικανότητά της να εγκλωβίζει μόρια διαλυτών μέσα στο κρυσταλλικό της πλέγμα, δημιουργώντας ψευδοπολυμορφικές μορφές (διαλυτώματα).

Όταν μια δραστική ουσία έρχεται σε επαφή με διαλύτες κατά τη διάρκεια της κρυστάλλωσης ή της παραγωγικής διαδικασίας (π.χ. υγρή κοκκοποίηση), υπάρχει κίνδυνος μόρια του διαλύτη να ενσωματωθούν στον κρύσταλλο της. Τα διαλυτώματα αυτά (solvates) έχουν διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες (διαλυτότητα, σταθερότητα) σε σχέση με την άνυδρη ουσία, ενώ η παρουσία τοξικών οργανικών διαλυτών στο πλέγμα απαγορεύεται από τις φαρμακοποιίες. Στόχος της έρευνας των Cavallari κ.ά. ήταν να απομονώσουν, να ταυτοποιήσουν και να μελετήσουν τη θερμική συμπεριφορά διαφόρων διαλυτωμάτων της ολανζαπίνης με συνήθεις φαρμακευτικούς διαλύτες.

Μεθοδολογία

- **Προετοιμασία Δειγμάτων:** Η ολανζαπίνη ανακρυσταλλώθηκε από διαφορετικούς οργανικούς διαλύτες (όπως μεθανόλη, αιθανόλη, ακετόνη, ακετονιτρίλιο, διχλωρομεθάνιο κ.ά.) υπό ελεγχόμενες συνθήκες, ώστε να ληφθούν τα αντίστοιχα κρυσταλλικά διαλυτώματα.
- **Θερμική Ανάλυση (DSC & TGA):** Χρησιμοποιήθηκαν συνδυαστικά για τη μελέτη της αποδιαλυτώσεως (desolvation). Η DSC κατέγραψε τα ενδόθερμα φαινόμενα που σχετίζονται με την απομάκρυνση του διαλύτη και την επακόλουθη τήξη, ενώ η TGA μέτρησε την ακριβή απώλεια μάζας, επιτρέποντας τον υπολογισμό της στερεομετρίας του διαλυτώματος (π.χ. αν πρόκειται για μονο-διαλύτωμα ή ημι-διαλύτωμα).
- **Δομικός Χαρακτηρισμός (PXRD & FT-IR):** Η Περίθλαση Ακτίνων-X Σκόνης (PXRD) και η Φασματοσκοπία FT-IR χρησιμοποιήθηκαν για να επιβεβαιώσουν τις αλλαγές στη διάταξη του κρυσταλλικού πλέγματος και στους δεσμούς υδρογόνου μετά την ενσωμάτωση του διαλύτη.

Αποτελέσματα και Συμπεράσματα

Η χρήση των θερμικών τεχνικών αποδείχθηκε καθοριστική για την αποκρυπτογράφηση της συμπεριφοράς της ολανζαπίνης:

- **Συσχέτιση DSC και TGA:**

Στις καμπύλες DSC των διαλυτωμάτων εμφανίστηκε μια πρώτη ενδόθερμη κορυφή σε σχετικά χαμηλή θερμοκρασία (60-120 °C), η οποία δεν υπήρχε στην καθαρή άνυδρη ολανζαπίνη. Η κορυφή αυτή συνέπεσε απόλυτα με μια απότομη απώλεια βάρους στην καμπύλη TGA. Το φαινόμενο αυτό αντιστοιχεί στην απομάκρυνση (εξάτμιση) του παγιδευμένου διαλύτη από το κρυσταλλικό πλέγμα.

- **Η Στερεομετρία του Κρυστάλλου:**

Από το ποσοστό απώλειας βάρους στην TGA, οι ερευνητές υπολόγισαν τη γραμμομοριακή αναλογία μεταξύ ολανζαπίνης και διαλύτη. Για παράδειγμα, ανίχνευσαν σταθερά συστήματα όπου αντιστοιχούσε ένα μόριο διαλύτη ανά δύο μόρια φαρμάκου (ημι-διαλυτώματα / hemisolvates).

- **Μετα-διαλυτωματικός Πολυμορφισμός:**

Το πιο ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν η συμπεριφορά του υλικού *μετά* την απομάκρυνση του διαλύτη. Στην DSC, μετά την κορυφή αποδιαλυτώσεως, συχνά εμφανιζόταν μια εξώθερμη κορυφή (επανακρυστάλλωση), ακολουθούμενη από μια τελική ενδόθερμη κορυφή τήξης στους 195 °C. Αυτό απέδειξε ότι μόλις ο διαλύτης εγκαταλείψει τον κρύσταλλο, το πλέγμα καταρρέει και αναδιοργανώνεται σε μια νέα, σταθερή άνυδρη πολυμορφική μορφή (Form I ή Form II της ολανζαπίνης).

Αυτό το case study αποτελεί το ιδανικό παράδειγμα για το πώς η **TGA** και η **DSC** συνεργάζονται για την επίλυση προβλημάτων ψευδοπολυμορφισμού. Η DSC από μόνη της δεν μπορεί να ξεχωρίσει αν μια ενδόθερμη κορυφή χαμηλά είναι τήξη μιας ακαθαρσίας ή απομάκρυνση διαλύτη. Η TGA δίνει την απάντηση, καθώς αν υπάρχει διαλύτης, θα καταγράψει απώλεια μάζας. Η μελέτη αυτή είναι ζωτικής σημασίας για τη φαρμακοβιομηχανία, καθώς βοηθά στον έλεγχο των υπολειμματικών διαλυτών και διασφαλίζει ότι η ολανζαπίνη δεν θα αλλάξει κρυσταλλική μορφή κατά τη διάρκεια της παραγωγής των δισκίων.

Το άρθρο των X. Zhu, S. Xu, L. Lu, S. Wang κ.ά. (2019) μεταφέρει το ενδιαφέρον της φαρμακευτικής ανάλυσης και των θερμικών τεχνικών στον τομέα της Κτηνιατρικής Φαρμακολογίας. Αντικείμενο της έρευνας είναι η **υδρογονοτρυγική βαλνεμουλίνη** (valnemulin hydrogen tartrate), ένα πολύ ισχυρό πλευρομουντιλικό αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται ευρέως στην κτηνιατρική για τη θεραπεία αναπνευστικών και πεπτικών λοιμώξεων σε χοίρους και πουλερικά. Το άρθρο επικεντρώνεται στην παρασκευή και τον χαρακτηρισμό μιας νέας πολυμορφικής μορφής του αντιβιοτικού, καθώς και στην αξιολόγησή της *in vivo* (σε ζωντανούς οργανισμούς).

Ο πολυμορφισμός (η ικανότητα μιας ουσίας να κρυσταλλώνεται σε διαφορετικές δομές) επηρεάζει άμεσα τη διαλυτότητα, τη σταθερότητα και, κατά συνέπεια, τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων. Στην κτηνιατρική φαρμακοτεχνία, η βελτίωση της σταθερότητας των αντιβιοτικών είναι κρίσιμη, καθώς αυτά συχνά αναμειγνύονται με τις ζωοτροφές και εκτίθενται σε περιβαλλοντικές συνθήκες. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν η ανάπτυξη μιας νέας, πιο σταθερής πολυμορφικής μορφής της υδρογονοτρυγικής βαλνεμουλίνης (που ονομάστηκε Form II) και η σύγκρισή της με την υπάρχουσα εμπορική μορφή (Form I) ως προς τις φυσικοχημικές και φαρμακοκινητικές της ιδιότητες.

Μεθοδολογία

- **Κρυστάλλωση:** Η νέα πολυμορφική μορφή (Form II) παρασκευάστηκε μέσω ελεγχόμενης μεθόδου κρυστάλλωσης με τη χρήση συγκεκριμένου συστήματος διαλυτών και ρυθμού ψύξης.
- **Θερμικός Χαρακτηρισμός (DSC & TGA):** Επιστρατεύτηκαν για να προσδιοριστεί η θερμοδυναμική σταθερότητα των δύο μορφών. Η DSC κατέγραψε τα σημεία τήξης και τις ενθαλπίες, ενώ η TGA έλεγξε τη θερμική αποικοδόμηση και την ύπαρξη τυχόν εγκλωβισμένων διαλυτών.
- **Συμπληρωματικός Χαρακτηρισμός (PXRD & FT-IR):** Χρησιμοποιήθηκαν για να επιβεβαιωθεί ότι η Form II διαθέτει πράγματι διαφορετικό κρυσταλλικό πλέγμα (PXRD) και διαφορές στις μοριακές αλληλεπιδράσεις (FT-IR) σε σχέση με τη Form I.

- **In Vivo Φαρμακοκινητική Μελέτη:** Οι δύο μορφές χορηγήθηκαν σε πειραματόζωα (αρουραίους) για να μετρηθούν οι φαρμακοκινητικές παράμετροι στο αίμα (μέγιστη συγκέντρωση C_{max} , χρόνος T_{max} και ημιζωή $t_{1/2}$).

Αποτελέσματα και Συμπεράσματα

- **Θερμική Συμπεριφορά (DSC):** Η DSC αποκάλυψε ότι η νέα μορφή (Form II) εμφάνισε σημείο τήξης σε υψηλότερη θερμοκρασία και με μεγαλύτερη ενθαλπία τήξης σε σχέση με την εμπορική Form I. Σύμφωνα με τον κανόνα της θερμοδυναμικής (Heat-of-Fusion Rule), όταν μια πολυμορφική μορφή έχει υψηλότερο σημείο τήξης και μεγαλύτερη ενθαλπία, θεωρείται η μονοτροπικά σταθερή μορφή (monotropically stable form). Αυτό σημαίνει ότι η Form II είναι πιο σταθερή και λιγότερο επιρρεπής σε ανεπιθύμητες μετατροπές κατά την αποθήκευση.
- **Θερμική Σταθερότητα (TGA):** Η TGA επιβεβαίωσε ότι και οι δύο μορφές ήταν άνυδρες (δεν υπήρχε απώλεια μάζας χαμηλά), αλλά η Form II έδειξε ελαφρώς καλύτερη αντίσταση στη θερμική αποικοδόμηση σε υψηλές θερμοκρασίες.
- **In Vivo Αποτελέσματα:** Η φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η Form II, λόγω της σταθερότερης κρυσταλλικής της δομής, εμφάνισε μια πιο ελεγχόμενη και παρατεταμένη απελευθέρωση στο αίμα, διατηρώντας θεραπευτικές συγκεντρώσεις για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τη Form I.

Αυτό το case study αποδεικνύει πώς η **DSC** και η **TGA** χρησιμεύουν ως η «γέφυρα» μεταξύ της βασικής χημείας και της κλινικής πράξης. Ο θερμικός χαρακτηρισμός δεν είναι απλώς μια εργαστηριακή ρουτίνα, αλλά το εργαλείο που επιτρέπει στους ερευνητές να επιλέξουν τη σωστή κρυσταλλική μορφή ενός φαρμάκου. Αποδεικνύοντας θερμοδυναμικά (μέσω DSC) ότι η Form II είναι η πιο σταθερή, οι επιστήμονες μπόρεσαν να δικαιολογήσουν τη βελτιωμένη φαρμακολογική της συμπεριφορά *in vivo*, ανοίγοντας τον δρόμο για τη δημιουργία πιο αποτελεσματικών κτηνιατρικών σκευασμάτων.

Κεφάλαιο 5: Σύγκριση με τεχνικές ανάλυσης φαρμακευτικών προϊόντων

Η ποσοτική ανάλυση δραστικών φαρμακευτικών ουσιών πραγματοποιείται παραδοσιακά με χρωματογραφικές τεχνικές, κυρίως με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (High Performance Liquid Chromatography – HPLC), η οποία θεωρείται πρότυπη μέθοδος στις περισσότερες φαρμακοποιίες. Τα τελευταία χρόνια, οι θερμικές τεχνικές ανάλυσης, όπως η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC) και η Θερμοσταθμική Ανάλυση (TGA), προτείνονται ως εναλλακτικές ή συμπληρωματικές μέθοδοι ποσοτικού προσδιορισμού, ιδιαίτερα σε στερεά

φαρμακευτικά σκευάσματα (Wesolowski, 2025). Η αξιολόγηση της αξιοπιστίας των θερμικών τεχνικών απαιτεί σύγκριση με καθιερωμένες αναλυτικές μεθόδους και επικύρωση σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του International Council for Harmonisation (ICH Q2(R2)) (ICH, 2023).

5.1 Επικύρωση Αναλυτικής Μεθόδου (Method Validation)

5.1.1 Έννοια της Επικύρωσης

Η επικύρωση μιας αναλυτικής μεθόδου αποτελεί διαδικασία τεκμηρίωσης ότι η μέθοδος είναι κατάλληλη για τον επιδιωκόμενο σκοπό χρήσης της (ICH, 2023).

Σύμφωνα με τις οδηγίες ICH Q2(R2), οι βασικές παράμετροι επικύρωσης περιλαμβάνουν:

- ακρίβεια (accuracy),
- επαναληψιμότητα και πιστότητα (precision),
- ειδικότητα (specificity),
- γραμμικότητα (linearity),
- όριο ανίχνευσης (LOD),
- όριο ποσοτικοποίησης (LOQ),
- ανθεκτικότητα (robustness) (ICH, 2023).

Οι ίδιες αρχές εφαρμόζονται τόσο στις χρωματογραφικές όσο και στις θερμικές τεχνικές ανάλυσης (Craig & Reading, 2007).

5.1.2 Ακρίβεια (Accuracy)

Η ακρίβεια εκφράζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της μετρούμενης τιμής και της πραγματικής συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας (ICH, 2023).

Στις θερμικές τεχνικές, η ακρίβεια αξιολογείται μέσω:

- ανάλυσης προτύπων γνωστής συγκέντρωσης,
- μελετών ανάκτησης (recovery studies),
- σύγκρισης αποτελεσμάτων με HPLC (Wesolowski, 2025).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η DSC μπορεί να επιτύχει ποσοστά ανάκτησης μεγαλύτερα από 98% για δραστικές ουσίες όπως παρακεταμόλη και ιβουπροφαίνη, όταν η θερμική κορυφή είναι σαφώς διαχωρισμένη από τα έκδοχα.

Ωστόσο, η ακρίβεια επηρεάζεται από:

- επικαλυπτόμενες θερμικές μεταβάσεις,
- πολυμορφισμό,
- υγρασία,
- αλληλεπιδράσεις δραστικών ουσιών–εκδόχων (Giron, 1995).

5.1.3 Επαναληψιμότητα και Πιστότητα (Precision)

Η πιστότητα εκφράζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ επαναλαμβανόμενων μετρήσεων υπό τις ίδιες συνθήκες (ICH, 2023).

Η αξιολόγηση πραγματοποιείται μέσω:

- επαναλαμβανόμενων αναλύσεων του ίδιου δείγματος,
- υπολογισμού σχετικής τυπικής απόκλισης (RSD%).

Για θερμικές τεχνικές, τιμές RSD μικρότερες του 2% θεωρούνται αποδεκτές για ποσοτικό προσδιορισμό (Wesolowski, 2025).

Η επαναληψιμότητα εξαρτάται από:

- τη μάζα δείγματος,
- τον ρυθμό θέρμανσης,
- τη σταθερότητα της συσκευής,
- την ομοιογένεια του δείγματος (Brown, 2001).

Σε σύγκριση με την HPLC, οι θερμικές τεχνικές εμφανίζουν γενικά μεγαλύτερη μεταβλητότητα λόγω της επίδρασης φυσικών παραμέτρων στη θερμική καμπύλη (Craig & Reading, 2007).

5.1.4 Όριο Ανίχνευσης (Limit of Detection – LOD)

Το όριο ανίχνευσης αντιπροσωπεύει τη μικρότερη ποσότητα ουσίας που μπορεί να ανιχνευθεί αλλά όχι απαραίτητα να ποσοτικοποιηθεί με ακρίβεια (ICH, 2023).

Στην HPLC, τα όρια ανίχνευσης είναι συνήθως πολύ χαμηλά, συχνά στην περιοχή:

- ng/mL,
- µg/mL (Snyder et al., 2012).

Αντίθετα, οι θερμικές τεχνικές εμφανίζουν υψηλότερα όρια ανίχνευσης, καθώς απαιτείται επαρκής ποσότητα δείγματος για την παραγωγή μετρήσιμου θερμικού σήματος (Wesolowski, 2025).

Στο άρθρο των Talik και συνργατών (2017) τα LOD και LOQ δίνονται στον Πίνακα παρακάτω και αφορούν την ποσοτικοποίηση της παρακεταμόλης (PAR) με DSC χρησιμοποιώντας διαφορετικά πρότυπα μίγματα (κυτταρίνη ή άμυλο, micronized και non-micronized).

Καμπύλη βαθμονόμησης	LOD (mg PAR/sample)	LOQ (mg PAR/sample)
Micronized PAR / Cellulose	0.28 mg	0.84 mg

Καμπύλη βαθμονόμησης	LOD (mg PAR/sample)	LOQ (mg PAR/sample)
Micronized PAR / Starch	0.27 mg	0.81 mg
Non-micronized PAR / Cellulose	0.18 mg	0.56 mg
Non-micronized PAR / Starch	0.17 mg	0.52 mg
Raw Paracetamol	0.32 mg	0.97 mg

Πίνακας 1. (Talík et.al 2017)

Η καλύτερη ευαισθησία επιτεύχθηκε για τα **non-micronized μίγματα παρακεταμόλης-αμύλου**, όπου:

- **LOD = 0.17 mg**
- **LOQ = 0.52 mg**

ενώ η μικρότερη ευαισθησία παρατηρήθηκε για την καθαρή παρακεταμόλη:

- **LOD = 0.32 mg**
- **LOQ = 0.97 mg.**

Για τον λόγο αυτό η DSC και η TGA είναι περισσότερο κατάλληλες για κύρια δραστικά συστατικά ενώ η HPLC υπερτερεί στην ανάλυση ιχνών, προσμίξεων και προϊόντων αποικοδόμησης (Snyder et al., 2012).

5.2 Σύγκριση Θερμικών Τεχνικών και HPLC

Η Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC), η οποία βασίζεται στον διαχωρισμό ουσιών μέσω της αλληλεπίδρασης κινητής και στατικής φάσης, αποτελεί τη σημαντικότερη αναλυτική τεχνική στον φαρμακευτικό ποιοτικό έλεγχο λόγω της υψηλής ευαισθησίας της, της εξαιρετικής εκλεκτικότητάς της και των πολύ χαμηλών ορίων ανίχνευσης (Snyder et al., 2012; USP, 2023). Ωστόσο, η HPLC απαιτεί εκτεταμένη προετοιμασία δείγματος, συνεχή χρήση οργανικών διαλυτών και υψηλότερο λειτουργικό κόστος (Snyder et al., 2012).

Αντίθετα, οι θερμικές τεχνικές (DSC και TGA) παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα στον έλεγχο των στερεών φαρμακευτικών μορφών, προσφέροντας ταχεία ανάλυση με ελάχιστη προετοιμασία, μικρή ποσότητα δείγματος και χαμηλό κόστος λειτουργίας (Craig & Reading, 2007; Wesolowski, 2025). Ειδικότερα, η DSC επιτρέπει τη μελέτη του πολυμορφισμού, της κρυσταλλικότητας και των αλληλεπιδράσεων δραστικής ουσίας-εκδόχων (Giron, 1995), ενώ η TGA επικεντρώνεται στη θερμική σταθερότητα, την κινητική αποικοδόμησης και τον προσδιορισμό της υγρασίας (Brown, 2001).

Παρά τα πλεονεκτήματα αυτά, οι θερμικές τεχνικές εμφανίζουν περιορισμούς, όπως χαμηλότερη ευαισθησία, περιορισμένη εκλεκτικότητα και δυσκολία στην ανάλυση σύνθετων ή πολύπλοκων μειγμάτων λόγω της πιθανής επικάλυψης των θερμικών κορυφών (Craig & Reading, 2007; Wesolowski, 2025). Η παρουσία των εκδόχων μπορεί να αλλοιώσει το θερμικό σήμα, καθιστώντας τον ποσοτικό προσδιορισμό αδύνατο σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις API. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η HPLC παραμένει η καταλληλότερη μέθοδος για τον χημικό ποσοτικό προσδιορισμό και την ανίχνευση ιχνών (Snyder et al., 2012).

Συνεπώς, οι δύο προσεγγίσεις λειτουργούν ιδανικά ως συμπληρωματικές. Η θερμική ανάλυση υπερτερεί στον ταχύ ποιοτικό έλεγχο των πρώτων υλών, στην προδιαμόρφωση, στη μελέτη της θερμοδυναμικής συμπεριφοράς και των πολυμορφικών μετατροπών στη στερεά κατάσταση (Giron, 1995; Craig & Reading, 2007). Για τον λόγο αυτό, στη φαρμακευτική βιομηχανία εφαρμόζεται συχνά η συνδυαστική χρήση χρωματογραφικών και θερμικών ή φασματοσκοπικών μεθόδων (π.χ. DSC/HPLC, TGA-MS, DSC-FTIR), προσφέροντας μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων (Craig & Reading, 2007).

Σε κάθε περίπτωση, δεδομένου ότι η HPLC χρησιμοποιείται αποκλειστικά για χημικό προσδιορισμό σε διάλυση, γίνεται σαφές ότι για τον ουσιαστικό χαρακτηρισμό της στερεάς φάσης, είναι επιστημονικά πιο σκόπιμο να συγκριθούν οι θερμικές τεχνικές (όπως η DSC) με άλλες εξειδικευμένες τεχνικές στερεάς κατάστασης (όπως PXRD, Raman, FTIR-ATR). Η συνδυαστική εφαρμογή θερμικών και χρωματογραφικών τεχνικών προσφέρει ολοκληρωμένη αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων και ενισχύει την αξιοπιστία του ποιοτικού ελέγχου (Craig & Reading, 2007). Η HPLC επομένως χρησιμοποιείται για χημικό ποσοτικό προσδιορισμό και όχι για χαρακτηρισμό στερεάς μορφής όπως οι θερμικές τεχνικές. Συνεπώς είναι πιο σκόπιμο και χρήσιμο να γίνει σύγκριση της DSC με άλλες τεχνικές χαρακτηρισμού στερεάς φάσης.

5.3 Σύγκριση Θερμικών Τεχνικών με Σύγχρονες Μεθόδους Χαρακτηρισμού Στερεάς Κατάστασης

Ο χαρακτηρισμός της στερεάς κατάστασης των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ανάπτυξης και του ποιοτικού ελέγχου των φαρμακευτικών προϊόντων. Η ύπαρξη διαφορετικών πολυμορφικών μορφών, υδριτών, solvates ή αλληλεπιδράσεων μεταξύ δραστικών ουσιών και εκδόχων μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη διαλυτότητα, τη βιοδιαθεσιμότητα, τη σταθερότητα και τελικά τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου. Για τον λόγο αυτό, οι διεθνείς κανονιστικές οδηγίες (ICH Q6A, EMA και φαρμακοποιίες) προτείνουν τη χρήση τεχνικών χαρακτηρισμού στερεάς κατάστασης, όπως η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC), η Θερμοσταθμική Ανάλυση (TGA), η Περίθλαση Ακτίνων Χ σε Σκόνη (PXRD), η Φασματοσκοπία Raman και η ATR-FTIR. Κάθε τεχνική παρέχει διαφορετικού τύπου πληροφορίες και η επιλογή της εξαρτάται από τον σκοπό της ανάλυσης.

Οι θερμικές τεχνικές DSC και TGA διαφέρουν ουσιαστικά από τις φασματοσκοπικές και περιθλασιμετρικές μεθόδους, καθώς βασίζονται στη μελέτη της θερμικής συμπεριφοράς του δείγματος. Αντίθετα, το PXRD βασίζεται στην περίθλαση των ακτίνων X από τα κρυσταλλικά επίπεδα, ενώ οι τεχνικές Raman και ATR-FTIR βασίζονται στις δονήσεις των χημικών δεσμών. Εξαιτίας αυτών των διαφορετικών αρχών λειτουργίας, καμία τεχνική δεν μπορεί να θεωρηθεί απόλυτα ανώτερη αντίθετα, είναι συμπληρωματικές. Για παράδειγμα, το PXRD θεωρείται η μέθοδος αναφοράς για την ταυτοποίηση πολυμορφικών μορφών, ενώ η DSC υπερέχει στην αξιολόγηση θερμικών μεταβάσεων και στη μελέτη θερμοδυναμικών ιδιοτήτων.

Συγκεκριμένα η τεχνική Περίθλαση Ακτίνων X σε Σκόνη (PXRD) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες τεχνικές χαρακτηρισμού της στερεάς κατάστασης των φαρμακευτικών ουσιών και θεωρείται η **μέθοδος αναφοράς (gold standard)** για την αναγνώριση και ταυτοποίηση πολυμορφικών μορφών. Η τεχνική βασίζεται στην περίθλαση μονοχρωματικής ακτινοβολίας X από τα κρυσταλλικά επίπεδα του δείγματος, σύμφωνα με τον νόμο του Bragg. Κάθε κρυσταλλική μορφή εμφανίζει ένα μοναδικό πρότυπο περίθλασης, το οποίο λειτουργεί ως «δακτυλικό αποτύπωμα» της δομής της. Στη φαρμακευτική ανάλυση, η PXRD χρησιμοποιείται για την αναγνώριση πολυμορφικών μορφών, τον προσδιορισμό του βαθμού κρυσταλλικότητας, τη μελέτη μετατροπών μεταξύ διαφορετικών πολυμορφικών μορφών και την αξιολόγηση της επίδρασης των συνθηκών παραγωγής στη στερεά κατάσταση του φαρμάκου. Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση μειγμάτων πολυμορφικών μορφών μέσω κατάλληλων καμπυλών βαθμονόμησης ή με τη χρήση της μεθόδου Rietveld. Πλεονέκτημα της PXRD αποτελεί το γεγονός ότι είναι μη καταστροφική τεχνική, απαιτεί μικρή προετοιμασία δείγματος και παρέχει άμεσες πληροφορίες για την κρυσταλλική δομή. Ωστόσο, απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό, μεγαλύτερο χρόνο επεξεργασίας των δεδομένων και παρουσιάζει μειωμένη ευαισθησία όταν η συγκέντρωση μιας πολυμορφικής μορφής είναι ιδιαίτερα χαμηλή. (Brittain, H. G. 1999)

Η φασματοσκοπία Raman αποτελεί μία μη καταστροφική φασματοσκοπική τεχνική, η οποία βασίζεται στη μη ελαστική σκέδαση μονοχρωματικής ακτινοβολίας laser από τα μόρια του δείγματος. Οι μεταβολές στη συχνότητα της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας σχετίζονται με τις δονήσεις των χημικών δεσμών και παρέχουν πληροφορίες για τη μοριακή δομή και τη στερεά κατάσταση του υλικού. Η Raman χρησιμοποιείται ευρέως στη φαρμακευτική βιομηχανία για την αναγνώριση δραστικών ουσιών, την ταυτοποίηση πολυμορφικών μορφών, τη μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ δραστικών ουσιών και εκδόχων και την παρακολούθηση διεργασιών παραγωγής στο πλαίσιο της τεχνολογίας Process Analytical Technology (PAT). Η τεχνική παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως η ελάχιστη ή μηδενική προετοιμασία δείγματος, η δυνατότητα ανάλυσης μέσω διαφανών συσκευασιών, η ταχύτητα μέτρησης και η μη καταστροφική φύση της. Παράλληλα, μπορεί να συνδυαστεί με χημειομετρικές μεθόδους για την ποσοτικοποίηση πολυμορφικών μειγμάτων. Ωστόσο, σε ορισμένα δείγματα η παρουσία φθορισμού μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του φάσματος (Larkin, P. 2011).

Η φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier και εξασθενημένη ολική ανάκλαση (Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy – ATR-FTIR) αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες τεχνικές φασματοσκοπικής

ανάλυσης στη φαρμακευτική επιστήμη. Η μέθοδος βασίζεται στην απορρόφηση υπέρυθρης ακτινοβολίας από τους χημικούς δεσμούς των μορίων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία χαρακτηριστικών φασμάτων που χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση των ουσιών. Στη φαρμακευτική ανάλυση, η ATR-FTIR χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση δραστικών ουσιών και εκδόχων, τη μελέτη πολυμορφικών μορφών, την ανίχνευση χημικών αλληλεπιδράσεων, καθώς και για τον έλεγχο της ποιότητας των πρώτων υλών και των τελικών προϊόντων. Η τεχνική χαρακτηρίζεται από πολύ μικρό χρόνο ανάλυσης, απλή προετοιμασία δείγματος και δυνατότητα επαναλαμβανόμενων μετρήσεων χωρίς καταστροφή του δείγματος. Παρόλο που η ATR-FTIR παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη χημική δομή των υλικών, η ικανότητά της να διακρίνει παρόμοιες πολυμορφικές μορφές είναι συνήθως μικρότερη σε σύγκριση με την PXRD ή τη Raman, ιδιαίτερα όταν οι διαφορές στα φάσματα είναι περιορισμένες (Chambi, J. Et.al 2024.)

Η μελέτη των Kommavarapu και συνεργατών (2015) αποτελεί ένα σημαντικό παράδειγμα στο οποίο συνδυάζουν τις θερμικές, περιθλαστικές (PXRD) και φασματοσκοπικές (DRIFTS) τεχνικές για να ταυτοποιήσουν και να ποσοτικοποιήσουν τα πολύμορφα μιας δραστικής ουσίας. Η δραστική ουσία που μελετούν είναι η υδροβρωμική ελετριπτάνη (Eletriptan Hydrobromide), ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την ημικρανία. Η υδροβρωμική ελετριπτάνη εμφανίζει έντονο πολυμορφισμό. Οι συγγραφείς εστίασαν στις δύο κύριες κρυσταλλικές μορφές της τη μορφή α (α Form) η οποία είναι η θερμοδυναμικά σταθερή μορφή και τη μορφή β (β Form) η οποία είναι μια μετασταθής μορφή. Στόχος ήταν να βρεθεί ποια τεχνική μπορεί να τις ξεχωρίσει καλύτερα και να μετρήσει με ακρίβεια την ποσότητα της μίας μορφής μέσα στην άλλη (ανίχνευση πολυμορφικής πρόσμιξης).

Όσον αφορά τη θερμική ανάλυση, η τεχνική DSC αποδείχθηκε ένα εξαιρετικό εργαλείο ταχείας διάκρισης μεταξύ των δύο πολυμόρφων της υδροβρωμικής ελετριπτάνης. Συγκεκριμένα, η Μορφή α έδωσε μια καθαρή ενδόθερμη κορυφή τήξης στους 174.1°C, ενώ η Μορφή β εμφάνισε το σημείο τήξης της χαμηλότερα, στους 169.5°C. Παράλληλα, η τεχνική TGA χρησιμοποιήθηκε για να επιβεβαιωθεί ότι κατά τη διαδικασία της τήξης δεν υπήρχε καμία απώλεια βάρους στο δείγμα, γεγονός που αποδεικνύει ότι πρόκειται για καθαρή τήξη κρυστάλλων και όχι για κάποιου είδους αποσύνθεση ή απώλεια ενυδάτωσης. Από την άλλη πλευρά, η περιθλαση ακτίνων Χ σκόνης (PXRD) λειτούργησε ως η μέθοδος απόλυτης ταυτοποίησης για το κρυσταλλικό πλέγμα της ουσίας, επιβεβαιώνοντας με ακρίβεια τις διαφορές στη γεωμετρία των δύο μορφών. Στα αντίστοιχα διαγράμματα, η Μορφή α εμφάνισε χαρακτηριστικές και έντονες κορυφές περίθλασης στις μοίρες 2θ των 10.1°, 15.6° και 18.2°, τη στιγμή που η Μορφή β παρουσίασε ένα τελείως διαφορετικό αποτύπωμα κορυφών, με κυριότερες εμφανίσεις στις 11.4° και 21.3°. Τέλος, οι τεχνικές της φασματοσκοπίας συγκεκριμένα η Φασματοσκοπία υπέρυθρης ακτινοβολίας με διάχυτη ανάκλαση και μετασχηματισμό Fourier (DRIFTS) κατάφεραν να ανιχνεύσουν τις μικρές διαφορές στον τρόπο με τον οποίο είναι διευθετημένοι οι δεσμοί υδρογόνου μέσα στο κρυσταλλικό πλέγμα των πολυμόρφων. Ειδικότερα στις μετρήσεις του FTIR, οι αποκλίσεις αυτές εντοπίστηκαν και επικεντρώθηκαν κυρίως στη χαρακτηριστική ζώνη των αμινών και των σουλφονυλομάδων της χημικής δομής του φαρμάκου.

Το άρθρο δίνει ακριβή νούμερα για τα **Όρια Ανίχνευσης (LOD)** τα οποία φαίνονται στον παρακάτω πίνακα

	LOD	LOQ	RSD	Recovery	r ²
DSC	0.24%	0.58%	4.1%	98-105%	0.9996
PXRD	2.06% w/w	6.09% w/w	2.1%	98-102%	0.9983
DRIFTS			3.3%	97–105%	0.9947

Πίνακας 2. Το LOD υπολογίστηκε με βάση το κριτήριο 3s. Το LOQ= 3*LOD. Το RSD υπολογίστηκε σε %w/w.

Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και οι τρεις τεχνικές, DSC, PXRD και DRIFTS, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ποσοτική μέτρηση των πολυμορφικών μορφών σε μίγματα ελετριπτάνης. Η DSC παρείχε πιο ακριβή και ακριβή αποτελέσματα σε σύγκριση με τις τεχνικές PXRD και DRIFTS. Η θερμική τεχνική παρουσίασε ανώτερη συσχέτιση και αποδείχθηκε ακριβής για την ποσοτικοποίηση του συνόλου επικύρωσης. Η DSC παρουσιάζει πλεονεκτήματα τόσο για τις μετρήσεις βαθμονόμησης όσο και για τη ρουτίνα ανάλυση μεγάλου αριθμού δειγμάτων.

Με την σύγκριση αυτών των τεχνικών δημιουργείται η ερώτηση ποια θα είναι η κατάλληλη επιλογή από αυτές για μια ερευνητική διαδικασία. Για ταυτοποίηση μείγμα πολυμόρφων η καταλληλότερη τεχνική είναι η PXRD καθώς θεωρείται η «gold standard» τεχνική για την ταυτοποίηση πολυμορφικών μορφών επειδή κάθε κρυσταλλική δομή δίνει μοναδικό πρότυπο περίθλασης. Η ταυτοποίηση είναι συνήθως πιο ασφαλής και λιγότερο εξαρτώμενη από θερμικά φαινόμενα σε σχέση με τη DSC. Για ποσοτικοποίηση συγκεκριμένων πολυμόρφων μπορεί να χρησιμοποιηθεί DSC ή PXRD. Εάν τα πολυμορφικά είδη παρουσιάζουν διαφορετικές ενθαλπίες τήξης και ξεχωριστές θερμικές μεταβάσεις, η DSC μπορεί να προσφέρει εξαιρετική ποσοτικοποίηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις μάλιστα έχει δώσει χαμηλότερο LOD από το PXRD. Σε μίγματα πολυμόρφων είναι δυνατόν:

- ένα πολύμορφο να μετατραπεί σε άλλο κατά τη θέρμανση,
- ένα πολύμορφο να λιώσει και να διαλύσει το άλλο,
- να επικαλυφθούν οι θερμικές κορυφές.

Τότε η πραγματική αναλογία των πολυμόρφων μπορεί να αποκρυφθεί. Για αυτόν τον λόγο η βιβλιογραφία συχνά συνιστά συνδυασμό DSC και PXRD (Farias, M., & Carneiro, R. 2014).

Παρακάτω ακολουθεί ένας πίνακας που συνοψίζει τη σύγκριση σημαντικών παραμέτρων αυτών των τεχνικών. Σημαντικό να σημειωθεί είναι ότι στη DSC και στην TGA το δείγμα θερμαίνεται μέχρι τήξη ή αποικοδόμηση και επομένως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ξανά. Αντίθετα, PXRD, Raman και ATR είναι ουσιαστικά μη καταστροφικές τεχνικές.

Παράμετρος	DSC	PXRD	Raman	ATR-FTIR
Πολυμορφισμός	Ναι	Άριστα	Άριστα	Καλά
Ποσοτικοποίηση πολυμόρφων	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Solvates/Hydrates	Ναι	Ναι	Περιορισμένα	Περιορισμένα

Παράμετρος	DSC	PXRD	Raman	ATR-FTIR
Αλληλεπιδράσεις API-εκδόχων	Ναι	Περιορισμένα	Ναι	Ναι
Θερμική σταθερότητα	Άριστα	Όχι	Όχι	Όχι
Κρυσταλλικότητα	Καλά	Άριστα	Καλά	Μέτρια
Χρόνος ανάλυσης	10–30 min	15–60 min	1–5 min	<1 min
Προετοιμασία δείγματος	Ελάχιστη	Ελάχιστη	Ελάχιστη	Σχεδόν μηδενική
Καταστροφική μέθοδος	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι

Επίλογος

Η ποσοτική ανάλυση των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους τομείς του φαρμακευτικού ποιοτικού ελέγχου, καθώς σχετίζεται άμεσα με την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων. Η αξιόπιστη εκτίμηση της περιεκτικότητας των δραστικών ουσιών είναι απαραίτητη τόσο κατά την ανάπτυξη νέων φαρμάκων όσο και κατά την παραγωγή και διάθεσή τους στην αγορά, διασφαλίζοντας τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις των διεθνών φαρμακοποιών και των κανονιστικών αρχών.

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας εξετάστηκε η εφαρμογή των θερμικών τεχνικών ανάλυσης, και ειδικότερα της Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης (DSC) και της Θερμοσταθμικής Ανάλυσης (TGA), στον ποσοτικό προσδιορισμό δραστικών ουσιών

σε φαρμακευτικά σκευάσματα. Μέσα από τη μελέτη της σχετικής βιβλιογραφίας αναδείχθηκε ότι οι τεχνικές αυτές δεν περιορίζονται μόνο στην καταγραφή της θερμικής συμπεριφοράς των φαρμάκων, αλλά μπορούν να προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες για την περιεκτικότητα των δραστικών ουσιών, τη θερμική σταθερότητα, τον πολυμορφισμό, τη συμβατότητα με τα έκδοχα και τους μηχανισμούς αποικοδόμησης.

Η ανάλυση των διαθέσιμων ερευνητικών δεδομένων έδειξε ότι η DSC μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για τον ποσοτικό προσδιορισμό δραστικών ουσιών μέσω της μέτρησης της ενθαλπίας τήξης και της κατασκευής κατάλληλων καμπυλών βαθμονόμησης. Αντίστοιχα, η TGA παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη θερμική αποικοδόμηση, την απώλεια μάζας και τη σταθερότητα των φαρμακευτικών προϊόντων, ενώ παράλληλα μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση της διάρκειας ζωής τους μέσω κινητικών μοντέλων. Επιπλέον, η εφαρμογή των τεχνικών αυτών σε εμπορικά φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως η παρακεταμόλη, η ασπιρίνη και η ιβουπροφαίνη, επιβεβαιώνει τη χρησιμότητά τους ως εργαλείων ποιοτικού και ποσοτικού ελέγχου.

Παρά τα σημαντικά πλεονεκτήματά τους, οι θερμικές τεχνικές παρουσιάζουν και ορισμένους περιορισμούς. Η μικρότερη ευαισθησία σε σύγκριση με χρωματογραφικές μεθόδους, η δυσκολία ανάλυσης σύνθετων μειγμάτων και η περιορισμένη δυνατότητα ανίχνευσης πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων δραστικών ουσιών αποτελούν παράγοντες που δεν επιτρέπουν την πλήρη αντικατάσταση τεχνικών όπως η HPLC. Για τον λόγο αυτό, στη σύγχρονη φαρμακευτική ανάλυση οι θερμικές τεχνικές χρησιμοποιούνται συχνά συμπληρωματικά προς τις χρωματογραφικές μεθόδους, προσφέροντας πληροφορίες που δεν μπορούν να ληφθούν μόνο μέσω χημικού διαχωρισμού.

Συνολικά, τα ευρήματα της παρούσας εργασίας καταδεικνύουν ότι οι θερμικές τεχνικές ανάλυσης αποτελούν αξιόπιστα, ταχέα και οικονομικά εργαλεία για τον χαρακτηρισμό και τον ποιοτικό έλεγχο φαρμακευτικών προϊόντων. Η δυνατότητα συνδυασμού ποσοτικού προσδιορισμού και μελέτης φυσικοχημικών ιδιοτήτων καθιστά τις τεχνικές αυτές ιδιαίτερα χρήσιμες τόσο στην έρευνα και ανάπτυξη νέων φαρμάκων όσο και στον βιομηχανικό ποιοτικό έλεγχο. Με τη συνεχή εξέλιξη του εξοπλισμού και των μεθόδων επεξεργασίας δεδομένων, αναμένεται ότι η συμβολή της θερμικής ανάλυσης στη φαρμακευτική επιστήμη θα ενισχυθεί ακόμη περισσότερο τα επόμενα χρόνια, διευρύνοντας το πεδίο εφαρμογών της και βελτιώνοντας την αξιοπιστία των αναλυτικών αποτελεσμάτων.

Βιβλιογραφία

1. Wesolowski, M. (2025). Methods of Thermal Analysis as Fast and Reliable Tools for Identification and Quantification of Active Ingredients in Commercially Available Drug Products. *Pharmaceutics*, 17(9), 1099.
2. Craig, D.Q.M., & Reading, M. (Eds.). (2006). Thermal Analysis of Pharmaceuticals (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420014891>
3. Giron, D. (1995). Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. *Thermochimica acta*, 248, 1-59.
4. Brown, M. E. (Ed.). (2001). Introduction to thermal analysis: techniques and applications. Dordrecht: Springer Netherlands.
5. Tipduangta, P., & Sirithunyalug, J. (2018). FUNDAMENTAL PRINCIPLE AND APPLICATIONS OF THERMAL ANALYSIS BY DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY IN PHARMACEUTICAL SOLID-STATE

- FORMULATIONS. *Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 129-143.
6. Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., & Morris, J. (2001). Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceutical research*, 18(6), 859-866.
 7. Brittain, H. G. (1999). Polymorphism in pharmaceutical solids. *Drugs and the pharmaceutical sciences*, 95, 331-361.
 8. Creative Biolabs. (2026). Differential scanning calorimetry (DSC) service. <https://www.creative-biolabs.com/Differential-scanning-calorimetry-DSC-Service.html>
 9. Rojek, B., & Wesolowski, M. (2023). A combined differential scanning calorimetry and thermogravimetry approach for the effective assessment of drug substance-excipient compatibility. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 148(3), 845-858.
 10. Chan, M. (2016). *The effect of a source change for an active pharmaceutical ingredient (API) or excipient on the finished drug product* (Doctoral dissertation, University of Waterloo).
 11. Leyva-Porras, C., Cruz-Alcántar, P., Espinosa-Solís, V., Martínez, E., Piñón-Balderrama, C. I., Martínez, I. C., & Saavedra-Leos, M. Z. (2019). Application of Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Modulated Differential Scanning Calorimetry (MDSC) in Food and Drug Industries. *Polymers*, 12(1), 5. <https://doi.org/10.3390/polym12010005>
 12. Nowak, M., Gajda, M., Baranowski, P., Szymczyk-Ziółkowska, P., Karolewicz, B., & Nartowski, K. P. (2019). Stabilisation and Growth of Metastable Form II of Fluconazole in Amorphous Solid Dispersions. *Pharmaceutics*, 12(1), 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010012>
 13. Górniak, A., Wojakowska, A., Karolewicz, B., & Pluta, J. (2010). Phase diagram and dissolution studies of the fenofibrate–acetylsalicylic acid system. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 104(3), 1195–1200. <https://doi.org/10.1007/s10973-010-1148-3>
 14. Corvis, Y., Wurm, A., Schick, C., & Espeau, P. (2015). Vitreous State Characterization of Pharmaceutical Compounds Degrading upon Melting by Using Fast Scanning Calorimetry. *The Journal of Physical Chemistry B*, 119(22), 6848–6851. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.5b03041>
 15. Ramos, J. J. M., & Diogo, H. P. (2017). Thermal behavior and molecular mobility in the glassy state of three anti-hypertensive pharmaceutical ingredients. *RSC Advances*, 7(18), 10831–10840. <https://doi.org/10.1039/c7ra00298j>
 16. Lorenzo, M. L. D., & Righetti, M. C. (2018). Crystallization-induced formation of rigid amorphous fraction. *Polymer Crystallization*, 1(2), e10023. <https://doi.org/10.1002/pcr2.10023>
 17. Balko, J., Fernández-d'Arlas, B., Pösel, E., Dabbous, R., Müller, A. J., & Thurn-Albrecht, T. (2017). Clarifying the Origin of Multiple Melting of Segmented Thermoplastic Polyurethanes by Fast Scanning Calorimetry. *Macromolecules*, 50(19), 7672–7680. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.7b00871>

18. Leyk, E., Komar, S., & Wesołowski, M. (2019). DETERMINATION OF PARACETAMOL IN COMMERCIAL SUPPOSITORIES USING DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 76(2), 241–249. <https://doi.org/10.32383/appdr/102969>
19. EU Legal and Regulatory Update. (2005). *Journal of Generic Medicines the Business Journal for the Generic Medicines Sector*, 3(1), 79–83. <https://doi.org/10.1057/palgrave.jgm.4940102>
20. Koradia, V., Chawla, G., & Bansal, A. K. (2005). Comprehensive Characterisation of the Innovator Product: Targeting Bioequivalent Generics. *Journal of Generic Medicines the Business Journal for the Generic Medicines Sector*, 2(4), 335–346. <https://doi.org/10.1057/palgrave.jgm.4940086>
21. Ibrahim, A. S., Hassan, M. A., El-Mohsen, M. A., & El-Shanawany, S. (2004). COMPATIBILITY STUDY OF FAMOTIDINE WITH SOME PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS USING DIFFERENT TECHNIQUES. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut*, 27(2), 281–291. <https://doi.org/10.21608/bfsa.2004.65454>
22. Gonzalez, R. D., Peña, M. de los Á., Pabón, N. S. T., & Torrado, G. (2021). Design, Development, and Characterization of Amorphous Rosuvastatin Calcium Tablets. <https://doi.org/10.20944/preprints202111.0131.v1>
23. Healy, A. M., Worku, Z. A., Kumar, D., & Madi, A. (2017). Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 25–46. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.002>
24. Bornstein, S., Uziel, A., & Lewitus, D. Y. (2023). Controlling Microparticle Morphology in Melt-Jet Printing of Active Pharmaceutical Ingredients through Surface Phenomena. *Pharmaceutics*, 15(8), 2026. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082026>
25. Gonçalves, J. M., & Ciências, F. D. (2023). *Book of Abstracts of the 16th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis - MEDICTA 2023*. <https://doi.org/10.24840/2023/978-989-35015-3-5>
26. Panda, R., & Lankalapalli, S. (2023). BIOAVAILABILITY AND POLYMORPHIC STABILITY CHALLENGES AFFECTING DRUG PRODUCT'S POTENTIAL: A CRITICAL EVALUATION AND PERTINENT SOLUTION. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9–23. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2023.v16i11.48177>
27. Murillo-Fernández, M. A., Montero-Zeledón, E., Abdala-Saiz, A., Vega-Baudrit, J. R., & Araya-Sibaja, A. M. (2022). Interaction and Compatibility Studies in the Development of Olmesartan Medoxomil and Hydrochlorothiazide Formulations under a Real Manufacturing Process. *Pharmaceutics*, 14(2), 424. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020424>
28. Vaghela, P. D., & Tank, H. M. (2020). Preparation And Evaluation Of Directly Compressible Tablets Of Ketoprofen Crystals. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(03), 21–34. <https://doi.org/10.35652/igjps.2020.10303>
29. Rusdin, A., Gazzali, A. M., Thomas, N. A., Megantara, S., Aulifa, D. L., Budiman, A., & Muchtaridi, M. (2024). Advancing Drug Delivery Paradigms: Polyvinyl Pyrrolidone (PVP)-Based Amorphous Solid Dispersion for Enhanced

- Physicochemical Properties and Therapeutic Efficacy. *Polymers*, 16(2), 286. <https://doi.org/10.3390/polym16020286>
30. Thenge, R. R., Adhao, V. S., Mehetre, G. D., Chopade, N., Chinchole, P., Popat, R., Darakhe, R. A., Deshmukh, P., Tekade, N., Mohite, B., Kayande, N., Mahajan, N., & Patel, R. (2023). Modification of Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredient by Pharmaceutical Co-Crystals. <https://doi.org/10.5772/intechopen.110129>
 31. Lin, S. (2021). Current and Potential Applications of Simultaneous DSC-FTIR Microspectroscopy for Pharmaceutical Analysis. *Journal of Food and Drug Analysis*, 29(2). <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3345>
 32. Prime, R. B., Bair, H. E., Vyazovkin, S., Gallagher, P. K., & Riga, A. (2009). Thermogravimetric analysis (TGA). *Thermal analysis of polymers: Fundamentals and applications*, 241-317.
 33. Saadatkah, N., Carillo Garcia, A., Ackermann, S., Leclerc, P., Latifi, M., Samih, S., ... & Chaouki, J. (2020). Experimental methods in chemical engineering: Thermogravimetric analysis—TGA. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 98(1), 34-43.
 34. Gacia, P. (2016). Development of single-step and low-temperature method of CuO nanopowders synthesis and their catalytic properties (Doctoral dissertation, Division of Ceramic Materials and Polymers).
 35. Prime, R. B., Bair, H. E., Vyazovkin, S., Gallagher, P. K., & Riga, A. (2009). Thermogravimetric analysis (TGA). *Thermal analysis of polymers: Fundamentals and applications*, 241-317.
 36. Saadatkah, N., Carillo Garcia, A., Ackermann, S., Leclerc, P., Latifi, M., Samih, S., ... & Chaouki, J. (2020). Experimental methods in chemical engineering: Thermogravimetric analysis—TGA. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 98(1), 34-43.
 37. Salama, N. N., Ries, M. A. E., Toubar, S., Hamid, M. A. E., & Walash, M. I. (2012). Thermoanalytical Investigation of Some Sulfone-Containing Drugs. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2012, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2012/439082>
 38. Ramos, P. (2021). COMPATIBILITY STUDIES OF SELECTED MUCOLYTIC DRUGS WITH EXCIPIENTS USED IN SOLID DOSAGE FORMS: THERMOGRAVIMETRY ANALYSIS. *Farmacia*, 69(3), 585–594. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2021.3.22>
 39. EL-Shorbagy, H. I., Mohamed, M., El-Gendy, A., Belal, F., & Hadad, G. M. (2023). Thermogravimetric analysis and decomposition kinetics of velpatasvir co-povidone under non-isothermal conditions. *Records of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 7(1), 27–33. <https://doi.org/10.21608/rpbs.2023.166748.1177>
 40. Fraenkel, D., Andersen, P. C., Cooper, G., & Funke, H. H. (2002). A Modified Thermogravimetric Analysis Apparatus of Improved Performance. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 41(7), 1885–1891. <https://doi.org/10.1021/ie010565j>
 41. Wang, Q., Lei, Y., Cui, Y., Lin, J., Huang, W., & He, Y. (2022). Thermal Stability and Kinetics of Single I2@ZIF-8 Particles. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 14(19), 22643–22649. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c04922>
 42. Jodeh, S., Erman, I., Hamed, O., Massad, Y., Hanbali, G., Samhan, S., Dagdag, O., Kaya, S., & Serdaroğlu, G. (2021). Zeolite/Cellulose Acetate (ZCA) in Blend Fiber for Adsorption of Erythromycin Residue From

- Pharmaceutical Wastewater: Experimental and Theoretical Study. *Frontiers in Chemistry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.709600>
43. Potnuri, R., Lenka, M., Rao, C. S., & Dasari, H. (2025). Isoconversional Kinetic Analysis and ANN-Based Prediction of Metformin Pyrolysis for Sustainable Waste Management. *Acs Omega*, 10(41), 48019–48033. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c03868>
 44. Nath, B., Chen, G., Bowtell, L., & Graham, E. (2023). Kinetic mechanism of wheat straw pellets combustion process with a thermogravimetric analyser. *Heliyon*, 9(10), e20602. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20602>
 45. Bhaskar, T., & Pandey, A. (2015). Advances in Thermochemical Conversion of Biomass—Introduction. 3–30. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63289-0.00001-6>
 46. Sarsenbekova, A. Zh., Tuleuov, U. B., Kazhmuratova, A. T., Bolatbay, A. N., Zhaparova, L. Zh., & Tazhbayev, Y. M. (2025). Thermal Stability and Decomposition Mechanisms of PVA/PEGDA–PEGMA IPN-Hydrogels: A Multimethod Kinetic Approach. *Polymers*, 17(20), 2805. <https://doi.org/10.3390/polym17202805>
 47. Silva, J., Fraga, L., Teixeira, S., & Teixeira, J. C. (2024). Comprehensive Experimental Study of Biomass Conversion Behavior: From Particle Phenomena to Reactor Scale. *Energies*, 17(15), 3650. <https://doi.org/10.3390/en17153650>
 48. Lin, C.-P., & Tsai, S.-Y. (2019). Differences in the Moisture Capacity and Thermal Stability of Tremella fuciformis Polysaccharides Obtained by Various Drying Processes. *Molecules*, 24(15), 2856. <https://doi.org/10.3390/molecules24152856>
 49. Silva, C. H. da, Araújo, T. P. de, Souza, A. T. de, Scaliante, M. H. N. O., & Moreira, W. M. (2024). Synthesis of Activated Biochar from the Bark of Moringa oleifera for Adsorption of the Drug Metronidazole Present in Aqueous Medium. *Processes*, 12(3), 560. <https://doi.org/10.3390/pr12030560>
 50. Braun, D. E., Gelbrich, T., Kahlenberg, V., & Griesser, U. J. (2020). The Eight Hydrates of Strychnine Sulfate. *Crystal Growth & Design*, 20(9), 6069–6083. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00777>
 51. Braun, D. E., Koztecki, L. H., McMahon, J. A., Price, S. L., & Reutzel-Edens, S. M. (2015). Navigating the Waters of Unconventional Crystalline Hydrates. *Molecular Pharmaceutics*, 12(8), 3069–3088. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00357>
 52. Ramos, P. (2022). Application of Thermal Analysis to Evaluate Pharmaceutical Preparations Containing Theophylline. *Pharmaceuticals*, 15(10), 1268. <https://doi.org/10.3390/ph15101268>
 53. Vyazovkin, S., Burnham, A. K., Criado, J. M., Pérez-Maqueda, L. A., Popescu, C., & Sbirrazzuoli, N. (2011). ICTAC Kinetics Committee recommendations for performing kinetic computations on thermal analysis data. *Thermochimica acta*, 520(1-2), 1-19.
 54. Safinejad, M., Rigi, A., Zeraati, M., Heidary, Z., Jahani, S., Chauhan, N. P. S., & Sargazi, G. (2022). Lanthanum-based metal organic framework (La-MOF) use of 3, 4-dihydroxycinnamic acid as drug delivery system linkers in human breast cancer therapy. *BMC chemistry*, 16(1), 93

55. Campanella, L., Micieli, V., Tomassetti, M. et al. Quantitative determination of acetylsalicylic acid in commercial drugs using DSC. *J Therm Anal Calorim* 102, 249–259 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10973-010-0724-x>
56. Wesolowski, M., & Leyk, E. (2023). Coupled and Simultaneous Thermal Analysis Techniques in the Study of Pharmaceuticals. *Pharmaceutics*, 15(6), 1596. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061596>
57. Talik, P., Żuromska-Witek, B., Hubicka, U., & Krzek, J. (2017). The use of the DSC method in quantification of active pharmaceutical ingredients in commercially available one component tablets. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 74, 1049-1055.
58. Leyk, E., Komar, S., & Wesołowski, M. (2019). Determination of paracetamol in commercial suppositories using differential scanning calorimetry. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 76(2), 241-249.
59. Circioban, D., Ledeti, A., Ridichie, A., et al. (2025). Compatibility study of mirtazapine with several excipients used in pharmaceutical dosage forms employing thermal and non-thermal methods. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 150, 6747–6759.
60. Jelić, D., Papović, S., Vraneš, M., Gadžurić, S., Berto, S., Alladio, E., Gajić, D., & Janković, B. (2021). Thermo-Analytical and Compatibility Study with Mechanistic Explanation of Degradation Kinetics of Ambroxol Hydrochloride Tablets under Non-Isothermal Conditions. *Pharmaceutics*, 13(11), 1910.
61. Salama, N. N., El Ries, M. A., Toubar, S., Abd El Hamid, M., & Walash, M. I. (2012). Thermoanalytical Investigation of Some Sulfone-Containing Drugs. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2012(1), 439082.
62. Luis, C. H., German, M. R., Rolando, V. Z., & Gustavo, C. B. (2018). Combined use of DSC, TGA, XRD and NIR in the compatibility study of preformulation mixtures for the development of 10 mg tablets of Rupatadine Fumarate. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(3), 118-126.
63. Rojek, B., & Wesolowski, M. (2019). DSC supported by factor analysis as a reliable tool for compatibility study in pharmaceutical mixtures. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 138, 4531–4539.
64. Rojek, B., & Wesolowski, M. (2023). A combined differential scanning calorimetry and thermogravimetry approach for the effective assessment of drug substance-excipient compatibility. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 148, 845–858.
65. Herbrink, M., Vromans, H., Schellens, J., Beijnen, J., & Nuijen, B. (2018). Thermal stability study of crystalline and novel spray-dried amorphous nilotinib hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 148, 182-188.
66. Zhu, X., Xu, S., Lu, L., Wang, S., Zhao, Q., Li, D., ... & Xu, B. (2019). Preparation, characterization, and in vivo evaluation of a polymorphic form of valnemulin hydrogen tartrate. *Journal of veterinary science*, 20(2).
67. Cavallari, C., Santos, B. P. A., & Fini, A. (2013). Olanzapine solvates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(11), 4046-4056.

68. Snyder, L. R., Kirkland, J. J., & Dolan, J. W. (2011). Introduction to modern liquid chromatography. John Wiley & Sons.
69. Leyva-Porras, C., Cruz-Alcantar, P., Espinosa-Solís, V., Martínez-Guerra, E., Piñón-Balderrama, C. I., Compean Martínez, I., & Saavedra-Leos, M. Z. (2020). Application of Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Modulated Differential Scanning Calorimetry (MDSC) in Food and Drug Industries. *Polymers*, 12(1), 5. <https://doi.org/10.3390/polym12010005>
70. Kommavarapu, P., Maruthapillai, A., & Palanisamy, K. (2015). Identification and quantitative determination of eletriptan hydrobromide polymorphs: Thermal, diffractometric and spectrometric studies. *Journal of Taibah University for Science*, 9(4), 586-593.
71. Farias, M., & Carneiro, R. (2014). Simultaneous quantification of three polymorphic forms of carbamazepine in the presence of excipients using Raman spectroscopy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(9), 14128–14138. <https://doi.org/10.3390/molecules190914128>
72. Brittain, H. G. (1999). Polymorphism in pharmaceutical solids. *Drugs and the pharmaceutical sciences*, 95, 331-361.
73. Larkin, P. (2011). Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation. Elsevier.
74. Chambi, J. T., Fandaruff, C., & Cuffini, S. L. (2024). Identification and quantification techniques of polymorphic forms-A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 242, 116038.

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/ δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης