

1. Einleitung

Mit dem Begriff „Thermoanalyse“ oder „Thermische Analyse“ (TA) werden Verfahren bezeichnet, mit denen temperaturbedingte Änderungen von Eigenschaften eines Probenmaterials oder thermisch ausgelöste Ereignisse in einer Probe untersucht werden. Zu diesem Zweck wird die Probe allgemein einem kontrollierten Temperaturprogramm unterworfen. Dies bedeutet, dass die Veränderung der Temperatur in Abhängigkeit von der Zeit festgelegt und gesteuert wird (Beispiel: lineares Aufheizen mit einer Rate von 5 K/min bis 250 °C).

Thermoanalytische Verfahren sind in der Charakterisierung von Substanzen (auch von technisch verwendeten Werkstoffen) sowie der Untersuchung von chemischen und physikalischen Vorgängen etabliert [1]. Für pharmazeutisch-technologische Fragestellungen sind besonders die Verfahren zur Untersuchung thermisch verursachter Enthalpie- und Massenänderungen von Bedeutung. Thermoanalytische Methoden werden im Europäischen Arzneibuch beschrieben [2].

2. Thermoanalytische Verfahren

Als thermoanalytische Verfahren seien - ohne Anspruch auf Vollständigkeit – genannt:

1. *Untersuchung energetischer (endothermer oder exothermer) Veränderungen:*
 - Differentialthermoanalyse (oder Differenzthermoanalyse), DTA
 - Differenzkalorimetrie („Differential Scanning Calorimetry“, DSC), auch als Dynamische Differenzkalorimetrie (DDK) bezeichnet
2. *Untersuchung von Massenänderungen:*
 - Thermogravimetrie (TG, auch Thermogravimetrische Analyse, TGA)
3. *Untersuchung von Längenausdehnungen, Deformationen:*
 - Thermodilatometrie
 - Thermomechanische Analyse (TMA, mit mechanischer Belastung)
4. *Untersuchung von freigesetzten flüchtigen Bestandteilen:*
 - Emissionsgasanalyse, Evolved Gas Analysis (EGA, gekoppelt mit TG)
5. *Untersuchung optischer Eigenschaften oder des mikroskopischen Aussehens:*
 - Thermooptische Analyse (TOA)

3. Exotherme und endotherme Vorgänge

In Reinstoffen wie auch in Stoffgemischen (also auch in pharmazeutischen Zubereitungen) können chemische oder physikalische Vorgänge thermisch ausgelöst werden, die entweder exotherm oder endotherm verlaufen.

- *Beispiele für exotherme Vorgänge:*

Oxidationsprozesse, Kristallisation, polymorphe Umwandlung zu energieärmeren Kristallmodifikationen

- *Beispiele für endotherme Vorgänge:*

Schmelzen, Verdampfen, Sublimieren, polymorphe Umwandlung zu energiereicheren Kristallmodifikationen (im Fall der Enantiotropie).

4. Differentialthermoanalyse (DTA)

Zielgröße ist hierbei eine auftretende Temperaturdifferenz zwischen der in einem kleinen Tiegel befindlichen Probe und dem i.a. leeren Referenztiegel, während das Temperaturprogramm abläuft. Tritt bei einer bestimmten Aufheiztemperatur eine Temperaturabweichung der Probe nach oben gegenüber dem Referenztiegel auf, lässt dies auf einen exothermen Vorgang in der Probe schließen, eine negative Temperaturabweichung dagegen auf einen endothermen Vorgang.

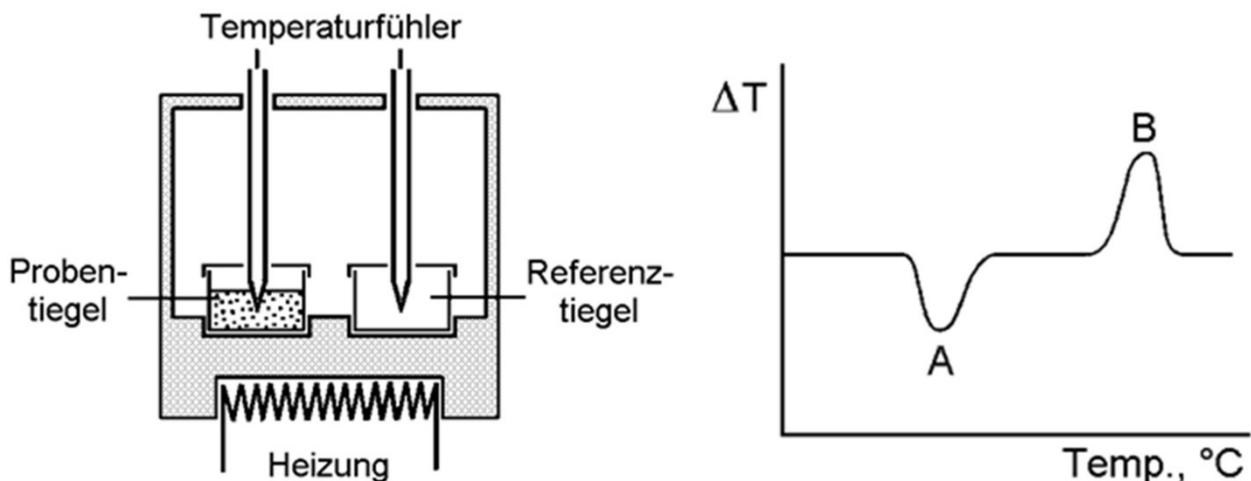


Abb. 1: DTA; links: schematischer Aufbau, rechts: DTA-Thermogramm, A = endotherm, B = exotherm

5. Differenzkalorimetrie (DSC, DDK)

Im Gegensatz zur DTA wird bei der DSC die bei thermisch ausgelösten endo- oder exothermen Vorgängen übertragene Wärmemenge, ausgedrückt als Enthalpieänderung ΔH , gemessen. Dies kann mit zwei unterschiedlichen Prinzipien realisiert werden, die als Dynamische Wärmestrom-Differenzkalorimetrie (DWDK) bzw. als Dynamische Leistungs-Differenzkalorimetrie (DLDK) bezeichnet werden.

Bei der DWDK werden durch Messung der Temperaturen im Bereich der Heizquelle und des Proben- sowie Referenztiegels Unterschiede im Wärmefluss (Wärmestrom) detektiert (Abb. 2.).

DLDK-Geräte verfügen über zwei getrennte Öfen mit elektronisch geregelten Heizungen für den Proben- und Referenztiegel. Die Temperaturdifferenz beider Tiegel wird während des Temperaturprogramms auf $\Delta T = 0$ gehalten. Dies bedeutet, dass bei einem endothermen Vorgang im Proben- tiegel die Heizleistung für diesen erhöht, bei einem exothermen Vorgang heruntergeregelt wird. Über die Veränderung der Heizleistung kann die bei dem Vorgang aufgetretene Enthalpieänderung der Probe erfasst werden. Rechnerisch erfolgt dies durch Integration der Peakfläche (Abb. 3).

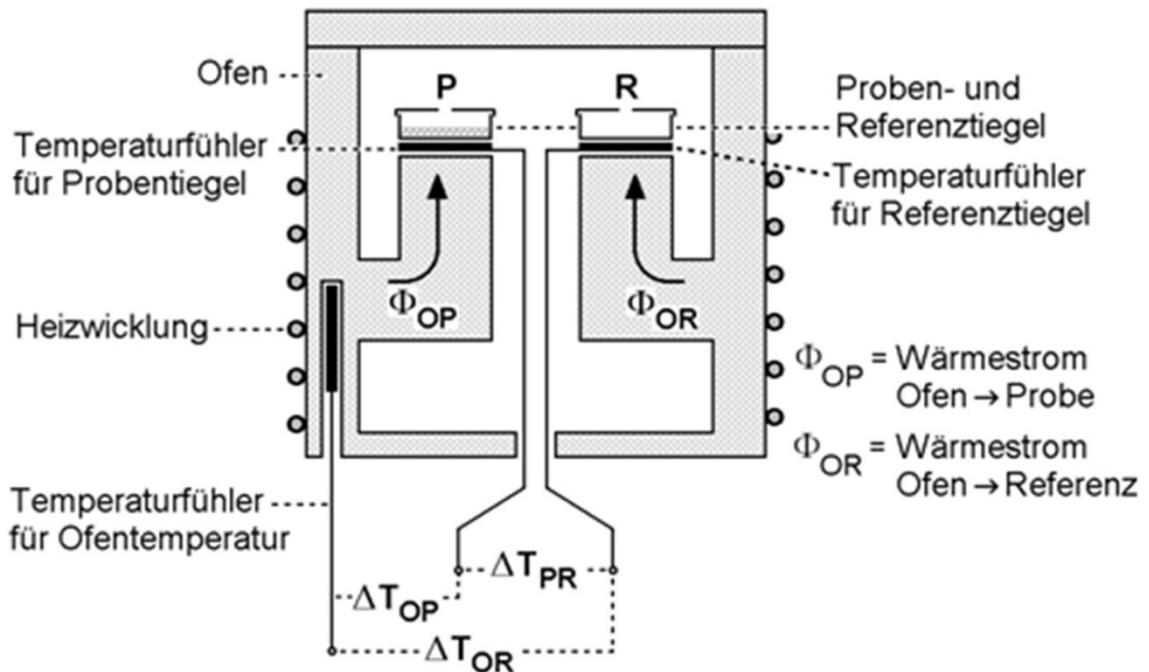


Abb. 2: Dynamische Wärmestrom-Differenzkalorimetrie (DWDK), schematisch

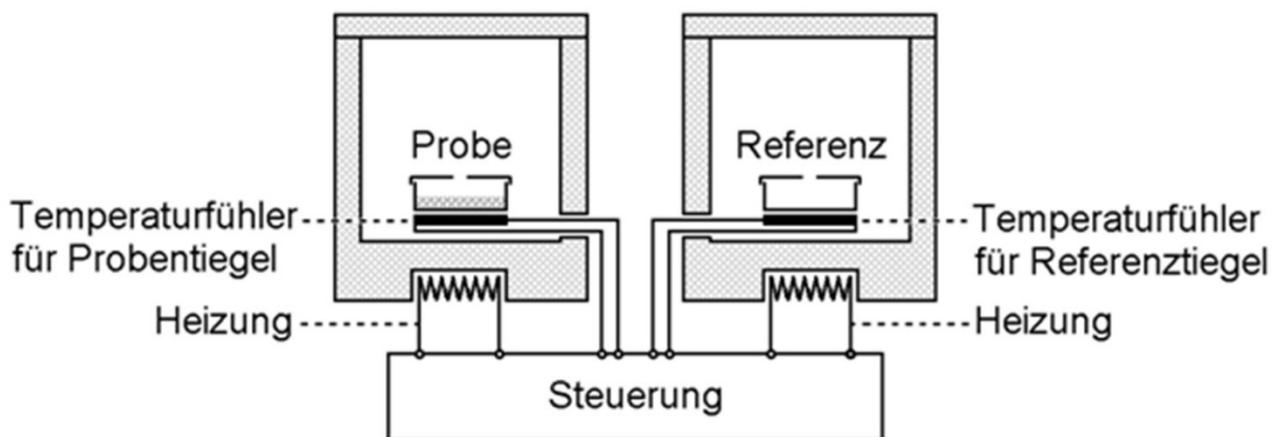
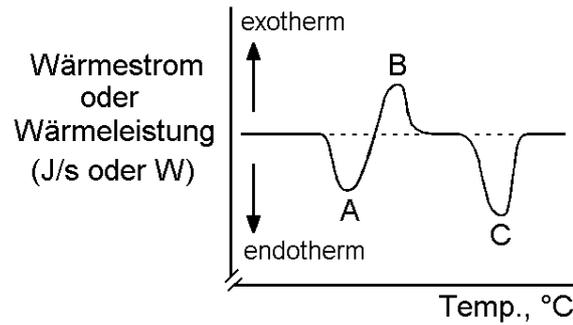


Abb. 3: Dynamische Leistungs-Differenzkalorimetrie (DLDK), schematisch

In der Pharmazeutischen Technologie werden mittels DSC unter anderem z.B. Glasübergangstemperaturen, Phasenumwandlungen amorph-kristallin oder Phasenübergänge polymorpher Substanzen untersucht. Eine weitere typische Fragestellung besteht darin, ob ein Wirkstoff in einer Zubereitung, z.B. einem mit einem zusätzlichen Hilfsstoff gebildeten Lyophilisat oder Sprühtrocknungsprodukt, in amorpher oder noch in kristalliner Form vorliegt. Kristalline Substanzen sind durch einen scharfen Schmelzpeak charakterisiert. Temperaturlage, Breite und Höhe des Schmelzpeaks lassen auch Rückschlüsse auf den Reinheitsgrad einer Substanz zu. Sollen energetische Veränderungen, die auch mit Massenänderungen einhergehen (z.B. Verdunsten, Verdampfen, Sublimieren), untersucht werden, werden zusätzlich thermogravimetrische Untersuchungen durchgeführt (Beispiel Abb. 4.).



Polymorphie: A = Schmelzen der metastabilen Modifikation II,
 B = Auskristallisieren der stabilen Modifikation I,
 C = Schmelzen von Modifikation I.

Abb. 4: Bei der dargestellten Messung lag als Ausgangsmaterial Modifikation II vor. Hätte Modifikation I vorgelegen, wäre nur der Schmelzpeak C aufgetreten.

6. Thermogravimetrie

Mittels Thermogravimetrie werden temperaturabhängige Massenänderungen einer Probe untersucht. Der Probentiegel steht dabei in dem zylindrischen Ofen auf einer kleinen Waagschale, die über das Wäagegestänge mit der elektronischen Mikrowaage verbunden ist (Abb. 5).

Die Probe wird auch bei dieser Methode einem Temperaturprogramm, meist einer linearen Aufheizung, unterworfen. Durch den Ofen können Spülgase (Inert- oder Reaktionsgase) geleitet werden.

Die Thermogravimetrie lässt z.B. erkennen, in welchen Temperaturbereichen flüchtige Substanzen entweichen und wie hoch deren Masse und somit ihr Anteil an der Einwaage ist. Auf diese Weise kann unter anderem oberflächlich an einen Feststoff adsorbiertes Wasser von fester gebundenem Kapillarwasser und dieses wiederum von noch fester gebundenem Kristallwasser unterschieden oder thermisch ausgelöste Zersetzungsvorgänge untersucht werden (Abb. 6).

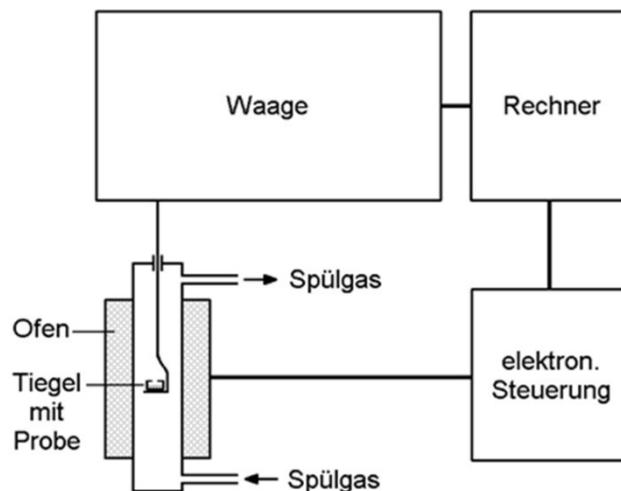


Abb. 5: Thermogravimetrie (TG), Prinzipskizze

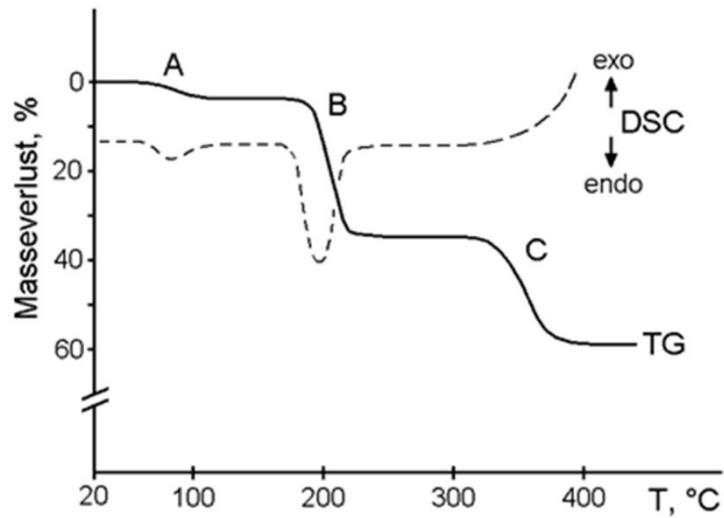


Abb. 6: korrespondierende TG/DSC Kurven schematisch: A=Verdunstung, B=Kristallwasserverlust, C=Zersetzung und Bildung flüchtiger Produkte

7. Literatur

1. W. Hemminger, H. Cammenga, Methoden der Thermischen Analyse, 1989, Springer Verlag. Berlin.
2. Thermoanalyse. Europäisches Arzneibuch, 6. Ausgabe 2008, Deutscher Apotheker Verlag: Stuttgart. 71-74.