

OBSAH

1.	ÚVOD	9
2.	CHEMICKÉ A FYZIKÁLNÍ TYPY PEVNÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK	11
3.	ZÁKLADY KRYSTALOGRAFIE	14
3.1	Geometrie krystalové struktury	14
3.2	Symetrie krystalové struktury	17
	Operace symetrie	17
	Rotace	17
	Zrcadlení	18
	Inverze	18
	Rotační inverze	19
	Skluzná rovina a šroubová osa	19
	Příklady aplikace operací symetrie:	22
3.3	Bravaisovy mřížky	23
3.4	Krystalografické soustavy	24
3.5	Grupy symetrie	25
	Bodové grupy	26
	Prostorové grupy	28
3.6	Krystalové struktury ve farmacii	31
4.	MOLEKULÁRNÍ KRYSTAL	35
4.1	Vznik molekulárního krystalu	35
4.2	Typy vazeb v molekulárních krystalech	37
	Kovalentní vazby	37
	Iontové vazby	37
	Interakce ion – dipól	38
	Interakce dipól – dipól	38
	Kation – π -interakce	39
	π – π Interakce	39
	Van der Waalsovy síly	40
	Vodíkové vazby	42
4.3	Analýza struktury molekulárních krystalů	48
5.	KRYSTALIZACE	50
5.1	Nukleace	50
	Homogenní nukleace	51
	Heterogenní nukleace	52
5.2	Termodynamika krystalizace	53
5.3	Mechanismus růstu krystalů	55
5.4	Kinetika krystalizace	57
	Filmová teorie růstu krystalů	57
5.5	Variace termodynamických a kinetických parametrů a jejich vliv na krystalizaci	60
5.6	Krystalizační techniky ve farmacii	61
	Krystalizace polymorfů	64

6. POLYMORFISMUS	67
6.1 Problémy s polymorfismem, které musí řešit farmaceutické firmy	69
Frekvence výskytu polymorfů	69
Predikce polymorfismu	71
Polymorfní přechody a cílená výroba zvoleného polymorfu	73
Vlastnosti polymorfů	74
Analytické techniky pro identifikaci a stanovení polymorfů	76
6.2 Polymorfy v lékových formách	79
6.3 Příklady polymorfních a solvatomorfních systémů	80
Námelové alkaloidy	80
Nepetidický námelový alkaloid tergurid	80
7. ANHYDRÁTY (ANSOLVÁTY), HYDRÁTY (SOLVÁTY), SOLI, KOKRYSTALY, AMORFNÍ FORMY	83
7.1 Anhydráty (ansolváty)	84
7.2 Solváty (hydráty)	86
7.3 Soli	90
7.4 Kokrystaly	95
Screening kokrystalů a solí, kokrystalizační metody	96
Odpařování rozpouštědla, rušená kokrystalizace, přidavek antisolventu	97
Společné tavení	98
Mletí	98
Mletí s přikapáváním rozpouštědla	99
Kokrystalizace v suspenzi	99
Kokrystalizace ultrazvukem	99
7.5 Amorfnní formy (amorfáty)	100
7.6 Amorfnní hydráty	103
7.7 Příprava amorfnních fází	103
Rychlé ochlazení taveniny	104
Mikronizace krystalické fáze	105
Lyofilizace a sprejové sušení	106
Ostatní metody	107
8. VELIKOST A TVAR ČÁSTIC, MIKROSTRUKTURA PEVNÝCH LÉKOVÝCH FOREM	109
8.1 Velikost a tvar částic	111
Vznik částic a úprava jejich velikosti	111
Popis velikosti a tvaru částic	113
Početní distribuce velikosti částic	114
Objemová distribuce velikosti částic	115
Percentilní <i>d</i> -hodnoty	115
Důležitost velikosti a tvaru	115
Zpracovatelnost	115
Chování	116
8.2 Metody měření velikosti částic	117
Sedimentační metoda	117
Sítová analýza	118
Obrazová analýza mikroskopických snímků	119
Metoda laserová difrakce	120

9.	ROZPOUŠTĚNÍ A ROZPUSTNOST	122
9.1	Rozpouštění	123
9.2	Rozpustnost	124
	Zvyšování rozpustnosti	125
9.3	Rozpouštěcí rychlost	126
9.4	Disoluce pevných lékových forem.....	127
	Disoluční aparáty a média.....	128
	Disoluční profil	129
9.5	Mechanismus rozpouštění.....	131
9.6	Absorpce léčiv	133
10.	STABILITA A DEGRADACE.....	137
10.1	Stabilitní studie	137
	Chemická stabilita.....	137
10.2	Degradační reakce	138
	Mechanismus reakcí v pevné fázi	139
10.3	Kategorizace degradačních reakcí	142
	Oxidační degradace.....	142
	Hydrolytická degradace	143
	Dehydratace a desolvatace	143
	Dehalogenace a dehydrohalogenace	144
	Dekarboxylace, deamidace, denitrogenace	144
	Fotodegradace	144
10.3	Hygroscopicita	145
	Adsorpce vody	146
	Klasifikace hygroscopického chování substancí	146
11.	PATENTOVÁ OCHRANA LÉČIV.....	149
11.1	Co je to patent?	149
	Význam patentových informací.....	150
	Originální vs. generické léčivé přípravky	150
	Co lze patentovat u léčiv?	151
	Další formy legislativní ochrany léčiv	152
	Dodatkové ochranné osvědčení	152
	Ochrana (exkluzivita) klinických dat	152
	Jak patent vypadá.....	153
	Náležitosti patentu	153
	„Evergreening“ a „lifecycle management“	154
11.2	Patentové spory	155
	Příklady patentových sporů	155
11.3	Patenty a věda	156