

# 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 – $\pi$ -interakce .....   | 39 |
|     | $\pi$ – $\pi$ Interakce .....   | 39 |
|     | Van der Waalovy 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<br>a jejich vliv na krystalizaci ..... | 60 |
| 5.6 | Krystalizační techniky ve farmacii .....  | 61 |
|     | Krystalizace polymorfů .....  | 64 |

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

|   |            |
|---|------------|
| <b>9. ROZPOUŠTĚNÍ A ROZPUSTNOST .....</b>           | <b>122</b> |
| <b>9.1 Rozpouštění .....</b>                        | <b>123</b> |
| <b>9.2 Rozpustnost .....</b>                        | <b>124</b> |
| Zvyšování rozpustnosti .....                        | 125        |
| <b>9.3 Rozpouštěcí rychlost .....</b>               | <b>126</b> |
| <b>9.4 Disoluce pevných lékových forem.....</b>     | <b>127</b> |
| Disoluční aparáty a média.....                      | 128        |
| Disoluční profil .....                              | 129        |
| <b>9.5 Mechanismus rozpouštění.....</b>             | <b>131</b> |
| <b>9.6 Absorpce léčiv .....</b>                     | <b>133</b> |
| <b>10. STABILITA A DEGRADACE.....</b>               | <b>137</b> |
| <b>10.1 Stabilitní studie .....</b>                 | <b>137</b> |
| Chemická stabilita.....                             | 137        |
| <b>10.2 Degradační reakce .....</b>                 | <b>138</b> |
| Mechanismus reakcí v pevné fázi .....               | 139        |
| <b>10.3 Kategorizace degradačních reakcí .....</b>  | <b>142</b> |
| Oxidační degradace.....                             | 142        |
| Hydrolytická degradace .....                        | 143        |
| Dehydratace a desolvatace .....                     | 143        |
| Dehalogenace a dehydrohalogenace .....              | 144        |
| Dekarboxylace, deamidace, denitrogenace .....       | 144        |
| Fotodegradace .....                                 | 144        |
| <b>10.3 Hygroskopicita .....</b>                    | <b>145</b> |
| Adsorpce vody .....                                 | 146        |
| Klasifikace hygroskopického chování substancí ..... | 146        |
| <b>11. PATENTOVÁ OCHRANA LÉČIV.....</b>             | <b>149</b> |
| <b>11.1 Co je to patent? .....</b>                  | <b>149</b> |
| 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        |
| <b>11.2 Patentové spory .....</b>                   | <b>155</b> |
| Příklady patentových sporů .....                    | 155        |
| <b>11.3 Patenty a věda .....</b>                    | <b>156</b> |