

# OBSAH

<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	<b>13</b>
<b>1 OBECNÝ ÚVOD</b> .....	<b>20</b>
<i>(Jiří Dohnal, Vladimír Král)</i>	
1.1 TROCHA HISTORIE .....	21
1.2 DĚLENÍ ANALYTICKÝCH METOD A TECHNIK .....	22
1.3 PROCES HARMONIZACE .....	24
<b>2 VALIDACE ANALYTICKÝCH METOD</b> .....	<b>27</b>
<i>(Tatjana Grafnetterová, Jiří Dohnal)</i>	
2.1 ÚVOD .....	27
2.2 PROČ VALIDOVAT ANALYTICKÉ METODY?.....	28
2.3 KDY VALIDOVAT? .....	29
2.4 KTERÉ ANALYTICKÉ METODY MAJÍ BÝT VALIDOVÁNY? .....	29
2.5 PARAMETRY OVĚŘOVANÉ PŘI VALIDACI.....	29
2.5.1 Přesnost .....	30
2.5.2 Linearita .....	31
2.5.3 Rozsah .....	31
2.5.4 Správnost .....	32
2.5.5 Detekční limit .....	33
2.5.6 Kvantitativní limit.....	33
2.5.7 Korekční odezvoový faktor .....	35
2.5.8 Specifická .....	36
2.5.9 Robustnost .....	37
2.5.10 Kritéria přijatelnosti hodnocených parametrů .....	37
2.6 LÉKOPISNÉ METODY .....	38
2.7 REVALIDACE ANALYTICKÝCH METOD .....	39
2.8 CROSS-VALIDACE .....	39
2.9 TEST ZPŮSOBILOSTI .....	39
2.9.1 Reprodukovatelnost .....	39
2.9.2 Rozlišení .....	39
2.9.3 Faktor chvostování dle USP .....	40
2.9.4 Účinnost kolony .....	41
2.9.5 Kapacitní faktor.....	41
2.9.6 Retenční čas.....	42
2.10 ÚPRAVY VALIDOVANÉ METODY .....	42
2.11 TRANSFER (PŘENOS) METODY .....	42
2.12 PŘÍKLADY.....	43
2.13 VALIDACE ANALYTICKÝCH METOD V PŘÍPADĚ CHIRÁLNÍCH LÉČIV .....	53
2.13.1 Hodnocení přítomnosti nežádoucího enantiomeru .....	53
2.14 ZÁVĚR .....	63
2.15 POUŽITÁ A DOPORUČENÁ LITERATURA.....	63

<b>3 KAPALINOVÁ CHROMATOGRRAFIE .....</b>	<b>64</b>
<i>(Radka Opatřilová, Josef Jampílek, Anna Řezáčová)</i>	
3.1 PŘEHLED A ZÁKLADNÍ POJMY .....	64
3.1.1 Chromatografická data .....	69
3.1.2 Retenční data .....	69
3.1.3 Účinnost separačního procesu .....	71
3.1.4 Zrychlení procesu dělení .....	72
3.2 INSTRUMENTACE V KAPALINOVÉ CHROMATOGRAFII .....	72
3.2.1 Čerpací zařízení .....	73
3.2.2 Dávkovací zařízení .....	73
3.2.3 Chromatografické kolony .....	73
3.2.4 Detektory v HPLC .....	80
3.3 VYHODNOCOVÁNÍ CHROMATOGRAMŮ .....	82
3.3.1 Kvalitativní analýza .....	82
3.3.2 Kvantitativní analýza .....	83
3.4 VYBRANÉ SPECIÁLNÍ TYPY CHROMATOGRRAFIE .....	83
3.4.1 Ultra účinná kapalinová chromatografie .....	83
3.4.2 Chromatografie na čipu .....	84
3.4.3 Micelární kapalinová chromatografie .....	85
3.4.4 Hydrofilní kapalinová chromatografie .....	86
3.4.5 Hydrofobní interakční chromatografie .....	87
3.5 POUŽITÁ A DOPORUČENÁ LITERATURA .....	88
<b>4 ANALÝZA CHIRÁLNÍCH LÉČIV .....</b>	<b>91</b>
4.1 STRUKTURA ORGANICKÝCH LÁTEK .....	91
<i>(Josef Jampílek)</i>	
4.1.1 Optická izomerie .....	92
4.2 CHIRALITA LÉČIV .....	99
<i>(Josef Jampílek)</i>	
4.2.1 Stereoselektivita ve farmakodynamice .....	100
4.2.2 Stereoselektivita ve farmakokinetice .....	101
4.2.3 Vliv stereoselektivity na lékové interakce a toxicitu .....	102
4.3 CHIRÁLNÍ SEPARACE .....	103
<i>(Josef Jampílek)</i>	
4.3.1 Chirální rozpoznávání .....	103
4.3.2 Principy chirálních separací .....	105
4.4 VYUŽITÍ KAPALINOVÉ CHROMATOGRRAFIE V CHIRÁLNÍCH SEPARACÍCH .....	108
<i>(Josef Jampílek)</i>	
4.4.1 Chirální stacionární fáze v kapalinové chromatografii .....	109
4.4.2 Optimalizace separace v kapalinové chromatografii, příklady .....	132
4.4.3 Použitá a doporučená literatura .....	141
4.5 ELEKTROMIGRAČNÍ SEPARAČNÍ METODY .....	142
<i>(Jiří Dohnal, Lukáš Plaček)</i>	
4.5.1 Přehled, základní pojmy .....	142

4.5.2 Chirální selektory používané v CZE a MECC.....	147
4.5.3 Použitá a doporučená literatura.....	159
<b>4.6 SPEKTROSKOPIE CIRKULÁRNÍHO DICHROISMU.....</b>	<b>160</b>
<i>(Vladimír Setnička, Marie Urbanová)</i>	
4.6.1 Úvod.....	160
4.6.2 Podstata spektroskopie elektronového a vibračního CD.....	162
4.6.3 Metodologie měření spekter cirkulárního dichroismu.....	165
4.6.4 Zpracování spekter cirkulárního dichroismu.....	178
4.6.5 Interpretace spekter cirkulárního dichroismu.....	182
4.6.6 Postavení spektroskopie CD mezi metodami strukturní analýzy.....	184
4.6.7 Příklady využití spektroskopie CD ve farmacii.....	186
4.6.8 Použitá a doporučená literatura.....	216
<b>5 INFRAČERVENÁ A RAMANOVA SPEKTROMETRIE.....</b>	<b>222</b>
<i>(Tomáš Pekárek, Josef Jampilek)</i>	
5.1 ÚVOD.....	222
5.2 INFRAČERVENÁ SPEKTROMETRIE.....	223
5.2.1 IČ spektrometrie ve střední oblasti.....	224
5.2.2 IČ spektrometrie v blízké oblasti.....	236
5.3. RAMANOVA SPEKTROMETRIE.....	251
5.3.1 Teoretické základy.....	251
5.3.2 Experimentální uspořádání.....	253
5.3.3 Aplikace Ramanovy spektrometrie ve farmacii.....	255
5.4 POUŽITÁ A DOPORUČENÁ LITERATURA.....	259
<b>6 NMR SPEKTROSKOPIE.....</b>	<b>261</b>
<i>(Jaroslav Havlíček)</i>	
6.1 OBECNÉ ZÁKLADY.....	261
6.2 NMR SPEKTROMETR.....	266
6.3 <sup>1</sup> H NMR SPEKTROSKOPIE.....	268
6.3.1 Poloha signálů – chemický posun.....	268
6.3.2 Integrální intenzita signálů.....	271
6.3.3 Multiplacita signálů.....	272
6.4 <sup>13</sup> C NMR SPEKTROSKOPIE.....	276
6.5 DVOUROZMĚRNÁ NMR SPEKTRA.....	279
6.6 APLIKACE NMR SPEKTROSKOPIE V KAPALNÉ FÁZI VE FARMACII.....	283
6.6.1 Strukturní analýza API.....	284
6.6.2 Strukturní analýza nečistot.....	287
6.7 NMR SPEKTROSKOPIE V PEVNÉ FÁZI.....	289
6.7.1 Teoretický úvod.....	289
6.7.2 Aplikace NMR spektroskopie v pevné fázi ve farmacii.....	297
6.8 ZÁVĚR.....	312
6.9 POUŽITÁ A DOPORUČENÁ LITERATURA.....	312
<b>7 HMOTNOSTNÍ SPEKTROMETRIE.....</b>	<b>314</b>
<i>(Lukáš Plaček, Anna Řezáčová)</i>	
7.1 ZÁKLADNÍ PRINCIPY.....	314

7.2 IONIZAČNÍ TECHNIKY .....	316
7.2.1 Elektronová ionizace.....	317
7.2.2 Chemická ionizace.....	318
7.2.3 Ionizace urychlenými atomy nebo ionty.....	320
7.2.4 Ionizace laserem za účasti matrice.....	320
7.2.5 Ionizace termosprejem.....	321
7.2.6 Ionizace elektrosprejem.....	322
7.2.7 Chemická ionizace za atmosférického tlaku.....	324
7.2.8 Fotoionizace za atmosférického tlaku.....	326
7.2.9 Nové ionizační techniky.....	327
7.3 HMOTNOSTNÍ ANALYZÁTORY .....	328
7.3.1 Magnetický analyzátor s jednoduchou fokusací iontů.....	329
7.3.2 Sektorový analyzátor s dvoji fokusací iontů.....	330
7.3.3 Kvadrupolový analyzátor.....	331
7.3.4 Trojitý kvadrupolový analyzátor.....	331
7.3.5 Iontová past.....	332
7.3.6 Lineární iontová past.....	333
7.3.7 Orbitrap.....	334
7.3.8 Analyzátor doby letu.....	336
7.3.9 Iontová cyklotronová rezonance s Fourierovou transformací.....	337
7.4 TECHNIKY DETEKCE IONTŮ.....	338
7.5 IDENTIFIKACE A STANOVENÍ SLOUČENIN .....	340
7.6 STRUKTURNÍ MS ANALÝZA VE FARMACII.....	343
7.6.1 Moderní MS systémy ve farmacii.....	344
7.7 POUŽITÁ A DOPORUČENÁ LITERATURA .....	346
<b>8 TERMICKÁ ANALÝZA .....</b>	<b>347</b>
<i>(Lucie Krumbholcová, Jiří Dohnal)</i>	
8.1 DEFINICE METOD TERMICKÉ ANALÝZY .....	347
8.2 ZÁKLADNÍ PRINCIP METOD TERMICKÉ ANALÝZY .....	348
8.3 TERMICKÉ METODY .....	349
8.3.1 Základní faktory ovlivňující měření.....	349
8.3.2 Postup měření.....	350
8.3.3 Vyhodnocování termoanalytického měření.....	352
8.3.4 Diferenční kompenzační kalorimetrie.....	355
8.3.5 Hyper DSC.....	359
8.3.6 Micro DSC.....	360
8.3.7 Tepelně modulovaná diferenční kompenzační kalorimetrie.....	369
8.3.8 Termická gravimetrie.....	373
8.3.9 Termicky stimulovaný proud.....	378
8.4 POUŽITÁ A DOPORUČENÁ LITERATURA .....	381
<b>9 ANALÝZA VELIKOSTI A TVARU ČÁSTIC .....</b>	<b>382</b>
<i>(Veronika Grünwaldová)</i>	
9.1 TEORETICKÝ ÚVOD .....	382
9.2 VELIKOST ČÁSTIC .....	383

9.2.1	Sítová analýza.....	383
9.2.2	Sedimentační metody.....	385
9.2.3	Laserová difrakce.....	387
9.3	TVAR ČÁSTIC.....	400
9.3.1	Teoretické základy měření tvaru částic.....	400
9.3.2	Měření tvaru částic.....	408
9.4	ZÁVĚR.....	431
9.5	POUŽITÁ A DOPORUČENÁ LITERATURA.....	432
<b>10</b>	<b>RENTGENOVÁ DIFRAKCE.....</b>	<b>433</b>
	<i>(Hana Brusová)</i>	
10.1	TEORETICKÝ ÚVOD.....	433
10.2	KRYSTALOVÁ STRUKTURA.....	433
10.3	RTG ZÁŘENÍ.....	437
10.3.1	Rentgenka.....	437
10.3.2	Synchrotronové záření.....	439
10.3.3	Charakterizace rentgenového záření.....	440
10.3.4	Interakce s krystalem.....	443
10.4	POUŽÍVANÉ METODY A JEJICH EXPERIMENTÁLNÍ USPOŘÁDÁNÍ.....	445
10.4.1	Monokrystalové metody.....	448
10.4.2	Práškové metody.....	456
10.5	APLIKACE RTG PRAŠKOVÉ DIFRAKCE VE FARMACII.....	462
10.5.1	Charakterizace a identifikace neznámého vzorku.....	462
10.5.2	Kontrola krystalické fáze.....	465
10.5.3	Negativní důkaz krystalické fáze – amorfni materiál.....	467
10.5.4	Sledování fázových transformací.....	468
10.5.5	Studium chování látek za definovaných podmínek.....	470
10.5.6	Určení struktury neznámé nečistoty, popř. chiraloty molekuly.....	472
10.5.7	Výpočet teoretického práškového záznamu.....	472
10.5.8	Určení krystalové 3D struktury z práškových dat.....	473
10.5.9	Kvantitativní stanovení.....	474
10.6	ZÁVĚR.....	475
10.7	POUŽITÁ A DOPORUČENÁ LITERATURA.....	475
<b>REJSTŘÍK.....</b>		<b>478</b>

CGE	Capillary Gel Electrophoresis	kapilární gelová elektroforéza
cGMP	Current Good Manufacturing Practice	správná výrobní praxe
CT	Chemical Ionization	chemická ionizace
CID	Collision Induced Dissociation	kolizně indukovaná disociace
CIEP	Capillary Isoelectric Focusing	kapilární izoelektrická fokuzace
CITP	Capillary Isoacholoforesis	kapilární izoacholofóza
COSY	Correlated Spectroscopy	korelovaná spektroskopie
CPL	Circularly Polarized Luminescence	okružně polarizovaná luminescence