

**Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie**

**Kalorimetrické hodnocení kompatibilit
mezi složkami tabletovin**

(Rigorózní práce)

Hradec Králové, 2006

Mgr.Milada Kopecká

Poděkování Doc.RNDr.Milanu Řehulovi, Csc. za odborné vedení a cenné rady.

Obsah:

1. ÚVOD :	4
2. TEORETICKÁ ČÁST	5
2.1. TERMOANALITICKÉ METODY	5
2.1.1. <i>Metody termické analýzy</i>	5
2.1.2. <i>Kalorimetrické metody</i>	6
2.1.3. <i>Diferenciální skanovací kalorimetrie (DSC)</i>	8
2.2. TUHÉ LÁTKY A JEJICH KRYSTALICKÁ STRUKTURA	12
2.2.1. <i>Vnitřní struktura tuhých látek</i>	12
2.2.2. <i>Krystalová mřížka tuhých látek a její energie</i>	13
2.2.3. <i>Polymorfie</i>	14
2.2.4. <i>Pseudopolymorfie a izomorfie</i>	15
2.2.5. <i>Polymery</i>	15
2.3. ÚKOL PRÁCE	18
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	19
3.1. POUŽITÉ SUROVINY	19
3.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE.....	20
3.3. POSTUP PRÁCE	24
4. TABULKY A OBRÁZKY	28
4.1. VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A OBRÁZKŮM	28
4.2. TABULKY	29
4.3. OBRÁZKY	37
5. ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ	53
6. ZÁVĚR	57
7. LITERATURA	58

1. Úvod :

Vyrobené tablety musí mít vyhovující mechanické vlastnosti, to je pevnost tablet a oděr, biofarmaceutické charakteristiky jako je rozpad tablet a disoluce léčivých látek z tablet. Dále musí také vyhovovat zkoušce na hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost. Rovněž musí vykazovat požadovanou stabilitu. Výše uvedené požadavky se vztahují na již registrované a Státním ústavem pro kontrolu léčiv schválené léčivé přípravky.

Při vlastním vývoji léčivého přípravku je nezbytné zjistit kompatibilitu mezi jednotlivými složkami. Pod pojmem kompatibilita se nechápe pouze interakce léčivých látek s použitými pomocnými látkami, ale i vztah mezi pomocnými látkami navzájem. Ke zjišťování kompatibility jednotlivých složek lékové formy se velmi často používá metoda diferenciální scanovací kalorimetrie (DSC – Differential Scanning Calorimeter).

V této práci je řešen problém farmaceutické praxe. Hlavním úkolem bylo zjistit interakce mezi léčivou látkou a látkou pomocnou. Tyto interakce jsou důležité pro následující výběr látek pomocných, které by připadaly do úvahy pro recepturu léčivého přípravku.

2. Teoretická část

2.1. *Termoanalitické metody*

Termoanalitickými metodami jsou sledovány fyzikální vlastnosti látek v závislosti na teplotě dle určitého teplotního programu.

S ohledem na teplotní program při stanovení se dělí na:

- Metody dynamické
- Metody statistické

Metody dynamické - sledují chování vzorku v závislosti na stoupající, případně klesající teplotě. Patří sem metody termické analýzy a kalorimetrické metody.

Metody statistické – vzorek je při nich vystaven konstantní teplotě v závislosti na čase. Sem jsou řazeny především metody roztokové kalorimetrie.

Z hlediska hodnoceného kritéria se dělí tyto metody na:

- Metody termické analýzy
- Metody kalorimetrické

Metody termické analýzy - hodnotí změny objemu, hmotnosti, délky a deformace vzorku při zatížení, dále změny elektrických, optických, magnetických a akustických vlastností nebo změny uvolňování radioaktivního plynu.

Metody kalorimetrické - hodnotí teplotní rozdíl, množství tepla nebo tepelný tok, který provází hodnocený proces. (1)

2.1.1. Metody termické analýzy

Termogravimetrie (TG) je kvantitativní termografická metoda, kdy měřenou veličinou je hmotnost vzorku umístěného v prostředí, jehož teplota a tlak se mění podle zvoleného programu. Získáme křivku vyjadřující změnu hmotnosti v závislosti na měnící se teplotě, tzv. termogravimetrickou křivku.

Diferenční termogravimetrie (DTG) je termická analytická metoda, při které sledujeme rychlost změny hmotnosti vzorku na teplotě. (2)

Termoelektrometrie (TEA) je skupinou metod sledujících změny elektrických vlastností vzorků při programované změně teploty. Nejčastějšími typy jsou měření elektrického odporu, vodivosti a kapacity.

Termomechanická analýza (TMA) hodnotí deformaci vzorku při zatížení v závislosti na teplotě.

Analýza uvolněných plynů (EGA) zjišťuje množství i obsah plynné fáze v závislosti na teplotě.

Termodilatometrie (TD) studuje lineární nebo objemové změny vzorku při změně teploty. Je využívána zejména v oblasti výzkumu skla, slitin, vysokomolekulárních látek a kovů.

Emanační termická analýza (ETA) kde měřenou veličinou je rychlost uvolňování radioaktivního plynu ze vzorku v závislosti na teplotě. Radioaktivní látka je předem do vzorku zakomponována, uvolňování plynu je vázáno na změny difúzních vlastností a mikrostruktury vzorku.

Termooptická analýza (TOA)

Termoakustická analýza (TAA) (1)

2.1.2. Kalorimetrické metody

Dynamická kalorimetrie :

Diferenční termická analýza (DTA) sleduje pochody při rovnoměrné změně teploty změnou obsahu energie. Při této metodě tedy současně zahříváme popř. ochlazujeme analyzovaný vzorek a srovnávací látku podle zvoleného teplotního programu a sledujeme teplotní rozdíly mezi nimi. Zatímco teplota srovnávací látky sleduje zvolený teplotní program, teplota zkoumaného vzorku podléhá změnám, které jsou odrazem fyzikálních i chemických přeměn, které v něm probíhají. Touto metodou lze postihnout řadu fyzikálních i chemických změn hmoty, provázených změnou entalpie, které se projevují jako změny endo- nebo exotermní. Mohou to být např. změny krystalické struktury,

var, sublimace, odpařování, tání, chemické reakce rozkladné, reakce s další komponentou atd.

Diferenční skanovací kalorimetrie (DSC) existuje ve dvou základních provedeních a to jako DSC s tepelným tokem a DSC s výkonovou kompenzací.

Derivační diferenční termická analýza (DTA) je odvozená z diferenční termické analýzy. Měří se při ní první derivace teplotního rozdílu mezi vzorkem a srovnávací látkou dle času v závislosti na teplotě. (2,3,4)

Statická kalorimetrie :

Mezi tyto metody řadíme roztokovou neboli analytickou reakční kalorimetrii, u které dochází k tepelnému hodnocení reakcí v kapalinách jednak z hlediska fyzikálního, jako je rozpouštění a bobtnání látek, destrukce lékových forem v kapalině, také lze studovat chemické reakce probíhající v kapalinách.(5)

Na rozdíl od většiny metod termické analýzy, které sledují příslušné vlastnosti systému jako dynamickou funkci teploty, tyto kalorimetrické metody sledují tepelné zabarvení dané změny probíhající při určité teplotě za statistických podmínek. Roztočová kalorimetrie je nejvhodnější metoda pro sledování procesů důležitých ve farmacii a biochemii, protože téměř všem těmto procesům je společná změna entalpie (ΔH). Tepelné změny mohou být exotermické, tzn. teplo se do okolí uvolňuje nebo endotermické, tzn. že teplo se spotřebovává.

Principem kalorimetrie je měření změn teploty v reakčním prostoru kalorimetru. Změna teploty je úměrná změnám entalpie jako funkce času nebo funkce objemu daného činidla při titračním provedení. Získané výsledky poskytují možnost kvalitativního i kvantitativního vyhodnocení, nejen z hlediska analytického, ale slouží i k získání termodynamických veličin, např. při studiu reakční kinetiky. (6)

Analitickou reakční kalorimetrii dělíme do čtyř skupin :

- izoperibolická kalorimetrie
- adiabatická kalorimetrie
- kalorimetrie s tepelným tokem
- izotermní kalorimetrie

Pro potřeby analýzy léčiv a pro další aplikace ve farmacii je nejdůležitější izoperibolická kalorimetrie a kalorimetrie s tepelným tokem. (1)

2.1.3. Diferenciální skanovací kalorimetrie (DSC)

2.1.3.1. Charakterizace metody

Diferenciální skanovací kalorimetrie existuje ve dvou základních provedeních.

Jedná se o DSC s tepelným tokem a DSC s výkonovou kompenzací. V prvním případě je principem metody měření teplotního rozdílu mezi vzorkem a srovnávací látkou. U kalorimetrické metody DSC s výkonovou kompenzací je teplota vzorku udržována izotermní s teplotou srovnávací látky dodáváním tepla dle potřeby do analyzovaného vzorku nebo do srovnávací látky. Množství tepla potřebné k udržení izotermních podmínek je pak zapisováno v závislosti na čase nebo teplotě. Měří se tedy elektrický příkon potřebný k udržení izotermních podmínek. (1,4)

Základními principy DSC přístrojů jsou dva termostaty, které jsou lineárně vyhřívány. Jeden z nich obsahuje misku s analyzovaným vzorkem, druhý misku se srovnávací látkou. Jestliže neproběhne žádná změna ve struktuře či chování vzorku při zahřívání, miska se vzorkem i srovnávací látkou mají během zahřívání stejnou teplotu. Jestliže ovšem dojde u vzorku k určité endo či exotermní změně, např. začne tát, objeví se rozdíl teplot mezi oběma miskami a přístrojem dodaná energie je využita vzorkem tak, aby byla na obou miskách udržena opět konstantní teplota.

K měření se používají vzorky o velmi malých miligramových hmotnostech a vkládají se do nejčastěji hliníkových kapslí. Pro sledování teplotního průběhu mohou být přímo v kapslích zabudovány senzory. Dle běžné farmaceutické kontroly musí být všechny DSC přístroje správně kalibrovány a kontrolovány. Pro kalibraci za vyšších teplot se používá nejčastěji indium, kyselina benzoová nebo naftalen, pro kalibraci za nižších teplot jsou doporučovány cyklohexan nebo voda. Použití konkrétních látek při kalibraci je určeno normou podle níž DSC měření probíhá. U nás jsou často používány normy německé, francouzské nebo mezinárodní. Pro DSC měření jsou to normy DIN 51 007, NFT 51-507 A ISO 11357-3.

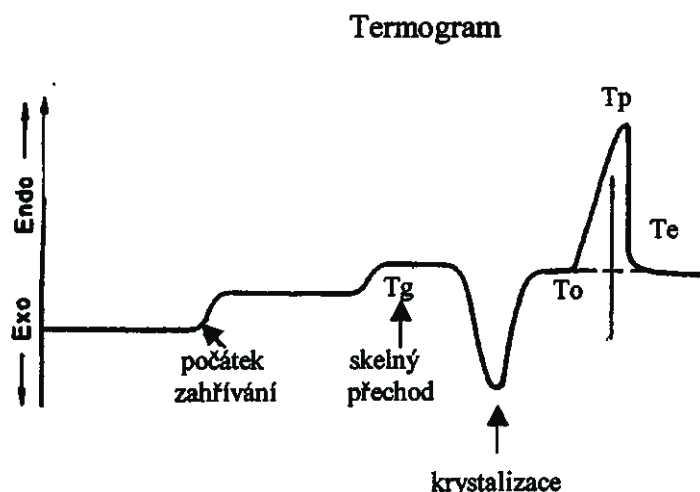
Každé DSC zařízení poskytuje stejné informace, a to tepelný tok jako funkci teploty a času. Tvar píku, rozlišitelnost a citlivost pak závisí na základních principech měření a specifikaci zařízení.

Metoda DSC je v oblasti farmacie široce používána, obzvláště s rozvojem vysoce automatizovaných přístrojů, které umožňují měření reakčních tepel, tepel fázových přechodů nebo měření tepelných toků a jejich změn při charakteristických teplotách. Mezi výhody DSC patří rychlé měření za použití velmi malého množství vzorku, dále široký teplotní interval a dostatečná přesnost měření.

Metoda diferenciální skanovací kalorimetrie je široce využitelná jednak k charakterizaci výchozích surovin, léčivých a pomocných látek a jednak k charakterizaci výsledné lékové formy. U léčivých a pomocných látek se provádí kontrola kvality a čistoty, identifikace a kvantifikace látek nebo jejich směsí, studuje se kompatibilita, stabilita, skelný přechod, hodnotí se přechody mezi polymorfními a amorfními formami atd. (3-12)

2.1.3.2. DSC termogramy

Obrázek typického DSC termogramu :



Kalorimetrické křivky neboli termogramy jsou výstupem DSC měření. U amorfního stavu se vyskytuje jeden typ termogramu, v případě polymorfního a pseudomorfního stavu se vyskytují tři typy.

Amorfní stav :

považuje se za podchlazenou kapalinu, v případě lékových směsí se může jednat o tuhé roztoky. Je charakterizován teplotou skelného přechodu (T_g), kdy jsou amorfní látky ve sklovité podobě. Amorfní stav se může vyskytovat samostatně, ale zároveň může být součástí krystalických stavů. Lze jej získat lyofilizací nebo sušením. Ve sklovitém stavu mohou amorfní látky podstoupit skelný přechod následovaný krystalizací, která se na DSC křivce projeví jako exotermní pík, ten je následován endotermním píkem znázorňujícím tání vzniklých krystalů. V některých případech nemusí ke krystalizaci vůbec dojít. Látka, která se vyskytuje v tomto stavu, se vyznačuje vysokou reaktivitou a způsobuje problémy se stabilitou. Obecně amorfní stav má sklon k přechodu do krystalického stavu v přítomnosti vlhkosti. Tento děj je exotermní. Některé látky jsou schopny přechodu opačného, tedy z krystalického stavu do stavu amorfního.

Amorfní formy jsou silně hygroskopické, přijímají vlhkost, která snižuje teplotu skelného přechodu a tím i teplotu krystalizace. Skelný přechod je silně závislý na množství vody, tudíž je doporučováno hodnoty skelných přechodů nejprve hodnotit pomocí DSC a po odstranění rozpouštědla amorfni bezvodý roztok opět změřit a porovnat výsledné křivky. Skelný přechod je také velmi ovlivněn nečistotami, které mají vliv ve změkčování.

Je doporučována vyšší rychlost ohřevu, jelikož signál ohřevu je úměrný této rychlosti. Naopak pro krystalizaci a tavení jsou lepší pomalé rychlosti k umožnění kvantitativního převodu mezi jednotlivými formami. Obecně je dobré provést několik cyklů za účelem odstranění vlhkosti.

Polymorfní stav :

je schopnost některých látek vyskytovat se v různých krystalických stavech. Enantiotropní formy jsou schopny přecházet z jedné formy do druhé oběma směry, termodynamicky stálější je forma s nižší teplotou tání při teplotách pod hodnotou pokojové teploty. Bod přechodu se může lišit vlivem použití různých rozpouštědel. Kdežto u látek monotropní formy probíhá přechod pouze jednosměrně, stálější je v tomto případě forma s vyšší teplotou tání.

U polymorfního stavu lze DSC křivky rozdělit na tři základní typy :

1. před bodem tání výše tající formy se vyskytuje přechod jedné polymorfní formy ve druhou. U monotropních forem je tento přechod exotermní a u enantiotropních forem je endotermní. Při porovnání s výsledky z termogravimetrie nebyly zjištěny ztráty hmotnosti.

2. u některých látek se vyskytují dva body tání. Při tání níže tající formy rostou z taveniny krystaly s vyšší teplotou tání. Tento růst vyvolává v termogramu exotermní pík, poté následuje endotermní pík tání výše tající formy. S tímto je možné se setkat u monotropních i enantiotropních forem. Vzorek může být směs i čistá látka. Je vhodné porovnávat výsledky s TG hodnocením daného vzorku. TG potvrzuje silný rozklad během prvního tání, vznikající degradační produkt potom rekrystalizuje a taje při vyšší teplotě.

3. zde má každá krystalická forma svůj pík tání a nevyskytuje se žádná přeměna mezi modifikacemi.

Na polymorfní formy mají také vliv nečistoty, stejně jako u formy amorfni. V tomto případě snižují teploty tání a mění tvar píku. Při porovnání s křivkou čisté látky byla zjištěna nová metastabilní forma, která se u čistého vzorku nevyskytovala. Za účelem potvrzení byl připraven vzorek analyzované látky s nečistotou a proměřen na DSC.

Velké rychlosti ohřevu znemožňují krystalizaci výše tajících forem z taveniny a je zaznamenán pouze pík pro níže tající formy. Při střední rychlosti ohřevu je pík tavení níže tající formy následován píkem tavení výše tající formy. Nevýhodou pomalých rychlostí je rozklad některých vzorků při teplotách, které ještě nedosáhly teploty tání vzorku. Takto může vzniknout produkt rušící vlastní hodnocení. Předjetí tomuto jevu lze použitím atmosféry dusíku. Pokud má výše tající forma nižší entalpii tavení jsou obě formy enantiotropní a jestliže má vyšší entalpii je monotropní.

Pseudopolymorfní stav :

Na struktuře pseudopolymorfních forem se podílejí cizorodé složky. Pokud je touto složkou molekula vody, nazývají se takovéto formy hydráty, jestliže jde o molekuly jiného rozpouštědla, jedná se o solváty.

U pseudopolymorfního stavu lze DSC křivky rozdělit opět na tři základní typy :

1. desolvatace nebo dehydratace se v pevném stavu projeví endotermním píkem. Pozice a energie tohoto píku závisí na fázovém diagramu látky, rozpouštědla a stabilní pevné složky. DSC a TG jsou užitečné ve studiu hydrátů při dehydrataci při nízkých teplotách.

2. k desolvataci nebo dehydrataci dochází během tavení nebo až po tavení solvátu. V tomto případě první taje solát a rozpouštědlo je odstraňováno z tekuté fáze. Exotermní pík je způsoben krystalizací volného rozpouštědla a následuje jej endotermní pík tání vzniklých krystalů. V některých případech se může tání solvátu a desolvatace pevné fáze překrývat.

3. u solvátů stejného složení může existovat několik polymorfních forem. Tento polymorfinismus je častý a některé přechody jsou enantiotropní. Po srovnání bezvodé formy s křivkou získanou z proměření hydratované formy byl objeven navíc jeden pík znázorňující dehydrataci pevné fáze. Rozdíl byl nalezen u vzorku připraveného krystalizací z vody, který měl stejný pík po dehydrataci, ale byla objevena nová polymorfní forma.

Nečistoty jsou významným faktorem ovlivňujícím začátek desolvatace nebo dehydratace.

Mimo vlivu rychlosti ohřevu se také projevuje použitý typ kapslí. V hermeticky uzavřených kapslích zůstává odpařované rozpouštědlo, které nemůže unikát. Pokud se v kapsli udělá nepatrný otvor ve víčku, rozpouštědlo uniká a DSC křivka bude závislá na rychlosti ohřevu a proudění plynu. Úprava rychlosti ohřevu, velikosti vzorků a použití derivovaných křivek může odhalit překrývající se kroky desolvatace nebo dehydratace. (13)

2.2. Tuhé látky a jejich krystalická struktura

2.2.1. Vnitřní struktura tuhých látek

Tuhé látky jsou tvarově stálé, takže při namáhání působením vnějších sil projevují mechanickou pevnost. Až do jisté hranice mechanického namáhání většinou odolávají trvalé tvarové deformaci či destrukci a chovají se jako látky pružné tedy elastické. Částice tuhých látek neustále vykonávají velmi rychlé nepravidelné oscilační pohyby kolem své rovnovážné polohy, ze které se však vychylují tak málo, že vzájemná výměna místa se sousední částicí nastává jen výjimečně.

Látky krystalické – jsou považovány za pravé tuhé látky. Vyznačují se vysokým stupněm uspořádání svých stavebních částic v trojrozměrné krystalové mřížce. Struktura krystalu představuje pravidelné, periodicky se opakující, prostorové rozmístění stejných stavebních jednotek. Vzhledem k pravidelnému prostorovému uspořádání závisí fyzikální vlastnosti krystalických látek na zvoleném směru v krystalu, krystalické látky jsou tedy až na výjimky anizotropní. (14) Tento jev se týká především optických vlastností krystalických látek. Kritériem optické anizotropie může být dvojlom světelného paprsku, tj. rozdělení světelného paprsku při průchodu anizotropním prostředím na dvě složky postupující rozdílnou rychlostí a po rozdílné dráze. Optickou anizotropii jeví všechny krystalografické soustavy vyjma krychlové, která je podobně jako plyny, kapaliny a amorfní tuhé látky opticky izotropní. Ostatní fyzikální vlastnosti jsou však i u této soustavy anizotropní. (15)

Krystalické látky se vyznačují ostrou teplotou tání, která je tím ostřejší, čím jsou krystaly méně narušené a čím je příslušná krystalická látka chemicky čistší. Zvyšováním teploty roste amplituda oscilací a kinetická energie všech stavebních částic, a protože krystalická mřížka je uniformní, tzn. stejné stavební jednotky jsou zde fixovány stejně pevně, zhroutí se celá mřížka najednou, při teplotě tání. Krystalická látka se takto táním změní na kapalinu.

Látky amorfní – jsou tuhé látky bez krystalické struktury. Vyznačují se méně pravidelným uspořádáním. (14) Amorfní látky při zahřívání netají přesně při určité teplotě, nýbrž postupně měknou, až nabývají viskozity charakteristické pro kapaliny. Nedá se proto u nich stanovit přesná hranice mezi tuhým a kapalným stavem a jsou považovány za podchlazené kapaliny, které pro vysokou viskozitu nemohou krystalizovat nebo krystalizují velmi zvolna. (15)

Řadu krystalických látek lze převést na sklovitou amorfní formu rychlým ochlazením jejich taveniny pod určitou teplotu. Podle toho se amorfní látky charakterizují tzv. teplotou skelného přechodu a pod touto teplotou jsou amorfní látky ve sklovité podobě. Fyzikální vlastnosti amorfních, zejména sklovitých látek jsou ve všech směrech stejné, jsou to tedy látky izotropní, podobně jako

kapaliny. Velkou skupinu amorfních látek tvoří tuky, vosky a příbuzné látky, vazelína a rostlinné amorfni drogy, zejména směsi organických sloučenin s převahou středních a vyšších molekulových hmotností. Některé se už při běžné teplotě podobají viskozním kapalinám a snadno tají anebo jsou plastické. Nativní polymery zahříváním denaturují a ještě před táním se většinou rozkládají. Řada syntetických a polysyntetických polymerů je však charakterizována příslušnou teplotou skelného přechodu.

Tekuté (kapalné) krystaly – jsou přechodným stavem mezi tuhým a kapalným skupenstvím, který lze v ohraničeném teplotním intervalu pozorovat u některých organických sloučenin, např. řada tenzidů. Uvedené tuhé krystalické látky nejprve při ostré teplotě tání roztají na viskozní, často zakalenou kapalinu, která si z části zachovává strukturu krystalů. Podobně jako krystaly je vzniklá tavenina anizotropní. Teprve dalším zahřátím taveniny se při určité vyšší teplotě krystalické uspořádání molekul tepelným pohybem zcela rozruší a látka přejde na běžnou izotropní kapalinu. Podle strukturního uspořádání rozlišujeme několik druhů tekutých krystalů, významné jsou zejména smektický a nematický stav. (14)

2.2.2. Krystalová mřížka tuhých látek a její energie

Krystalová mřížka je základním pojmem sloužícím k popisu vnitřní struktury krystalů tuhých látek. Dle geometrické představy se jedná o soubor bodů pravidelně rozmístěných v prostoru. Spojením těchto bodů vznikne síť přímků, která rozloží prostor na rovnoběžnostěny, označované jako elementární buňky. (14) Elementární buňka představuje nejmenší část mřížky, která se vyznačuje všemi charakteristickými znaky mřížky. Jednoduché elementární buňky lze rozdělit do sedmi skupin, které nazýváme krystalografické soustavy. Jsou to soustavy krychlová, šesterečná, klencová, čtverečná, kosočtverečná, jednoklonná a trojklonná. (15)

Elementární buňka popisuje strukturu krystalu čistě geometricky, bez ohledu na to, jakým druhem vazeb je krystalická mřížka vázána. Proto se pomocí této buňky popisují krystaly všech druhů: molekulové, iontové, atomové, krystaly s kovovou vazbou i vrstevnaté krystaly. (14)

Soudržnost krystalů je způsobována různými přitažlivými silami. Podle povahy těchto sil rozdělujeme krystaly na několik skupin. O soudržnosti krystalů rozhodují intermolekulární vodíkové můstky, van der Waalsovy síly, slabé vazby elektrostatické povahy, lokalizované nebo nelokalizované vazby mezi atomy. Povaha a síla vazeb zajišťujících soudržnost krystalů určuje také i jiné jejich fyzikální vlastnosti, např. optické, elektrické, termické. (15)

Mřížková energie E_s , neboli kohezní energie krystalu je práce, které je zapotřebí k oddělení elementárních krystalových částíček od sebe a jejich vzájemnému oddálení. Mřížková energie závisí na chemickém složení a druhu vazeb, typu mřížky, mřížkových parametrech, souřadnicích určujících polohu jednotlivých atomů v buňce atd. Energie dané krystalové mřížky souvisí s celou

řadou vlastností krystalu, jako je např. teplota tání, tepelná roztažnost, stlačitelnost a mnoho dalších. (16)

2.2.3. Polymorfie

O polymorfii hovoříme v případě látek, které mají schopnost vytvářet, působením vnějších faktorů, teploty, tlaku a podmínek krystalizace, tuhé soustavy s odlišným vnitřním uspořádáním. Polymorfy neboli polymorfni modifikace se nazývají jednotlivé formy, ve kterých se sloučenina v tuhém skupenství vyskytuje. Sloučenina vyskytující se jen v jedné modifikaci je monomorfni, se dvěma je dimorfni atd. Změnami teploty a tlaku mohou polymorfni modifikace přecházet jedna v druhou. O enantiotropii hovoříme je-li možné vzájemnou přeměnu uskutečnit obousměrně. Je-li tato přeměna možná pouze v jednom směru, hovoříme o monotropii. U prvků se výskyt tuhých modifikací nazývá alotropie.

Pojem polymorfie sloučenin se vztahuje výlučně na vnitřní uspořádání jejich stavebních částic v tuhém skupenství, zejména molekul a iontů. Vnější tvar krystalů není tedy pro polymorfii důležitý. V závislosti na použitém rozpouštědle mohou krystalizovat některé látky v podobě jehliček nebo v podobě destiček. V případě stejné vnitřní stavby krystalů se však jedná o stejnou modifikaci sloučeniny, i když tvar krystalů je rozdílný. Struktura modifikací se odlišuje velikostí jednotlivých rozměrů elementární buňky, velikostí sklonu rovin atd.

Odlíšné modifikace polymorfni sloučeniny se mohou značně lišit fyzikálními vlastnostmi. Polymorfni modifikace organických sloučenin mohou být často odhaleny až metodami termické analýzy (DTA, DSC).

Různé polymorfni modifikace téže sloučeniny mají vzhledem k rozdílnému vnitřnímu uspořádání také rozdílnou vnitřní energii. U molekulových sloučenin vyplývají energetické rozdíly z různých interakcí van der Waalovými silami, při rozličné vzájemné vzdálenosti a orientaci molekul. Polymorfni modifikace látek schopných vytvářet mezimolekulární vodíkové můstky se často liší právě geometrickým uspořádáním a energií těchto vazeb. U iontových sloučenin je rozdílná vnitřní energie podmíněna především rozdílnými meziiontovými vzdálenostmi v krystalové mřížce. Podle odlišného obsahu energie mají polymorfni modifikace téže sloučeniny také jinou termodynamickou stabilitu a považujeme je za navzájem různé fáze v daném systému. Změna krystalické modifikace je tedy fázovou přeměnou. Polymorfni modifikace nestejně stability mají za daného tlaku odlišné teploty tání, kdy modifikace s nejvyšší teplotou tání se označuje číslicí I, s nižší teplotou tání číslicí II atd. Teplota a tlak jsou hlavní faktory ovlivňující stabilitu polymorfni modifikací. Při nízké teplotě je stálá energeticky chudší modifikace polymorfni sloučeniny, modifikace s vyšší energií jsou stálé při vyšších teplotách. Při přeměně na modifikaci s vyšší energií látka teplo pohltí, při opačné přeměně zase teplo uvolní. Zánikem krystalické mřížky zaniká i polymorfie.

Termodynamicky nestabilní polymorfni modifikace, která je po určitou dobu schopná existence, se označuje jako metastabilní modifikace. Tyto

modifikace vznikají rychlým ochlazením látky, čímž se zabrzdí polymorfni přeměna a vznikne metastabilní modifikace, která je schopná existovat i při nižší teplotě, než je teplota příslušného polymorfniho přechodu. Tyto metastabilní modifikace léčivých a pomocných látek se pak postupně přeměňují na modifikace stabilní, což může mít za následek nežádoucí změny fyzikálních parametrů léků.

Z důsledků polymorfie, které lze využít v praxi jsou například různá rozpustnost a fyzikální vlastnosti jednotlivých modifikací dané sloučeniny. Termodynamicky méně stabilní krystalická modifikace s větším tlakem par je ve stejném rozpouštědle více rozpustná než stabilní modifikace. Výrazněji se to projevuje u velmi málo rozpustných sloučenin. V poslední době se dělají pokusy o záměrnou syntézu monotropních metastabilních modifikací s cílem využít jejich lepší rozpustnosti při uvolňování léčivých látek z léčivých přípravků. (14)

2.2.4. Pseudopolymorfie a izomorfie

Na krystalické struktuře některých látek se podílejí i různé cizorodé složky. Tyto krystalické formy se označují jako pseudopolymorfni formy. Soldáty se nazývají v případě, že cizorodou složkou jsou molekuly rozpouštědla. V případě molekul vody se nazývají hydráty. Některé látky tvoří i více typů hydrátů s různým obsahem vody. Na bezvodé formy se hydráty převádějí vysušováním, v některých případech je však nezbytná krystalizace z nevodných rozpouštědel. Látky vytvářející tuhé hydráty jsou v bezvodém stavu na vzduchu hygroskopické, pohlcují vzdušnou vlhkost a mění se na termodynamicky stálejší hydráty. Tyto hydratující bezvodé soli slouží jako vysoušedla. Krystalické hydráty vázající velký počet molekul vody se časem nebo zvýšením teploty samy roztékají. Často se používají jako vysoušedla. Bezvodá látka i její krystalický hydrát vytváří tentýž vodný roztok, jejich rozpustnost je stejná, ale mohou se podstatně lišit v rychlosti rozpouštění.

Jev, který se nazývá izomorfie, probíhá u chemických látek, které tvoří krystaly stejného typu, při podobné velikosti svých částic se mohou navzájem zastupovat, takže vytváří tzv. směsné krystaly. (14)

Zvláštním případem izomorfie je izodimorfie, při které vznikají směsné krystaly ze dvou sloučenin krystalizujících v odlišných soustavách. Tyto směsné krystaly se tvoří omezeně, přičemž sloučenina, která je v nadbytku, vnucuje svoji krystalovou mřížku sloučenině druhé. (15)

2.2.5. Polymery

Polymery se liší od nízkomolekulárních látek změnou konformačních stavů a interakcí molekul polymeru s ostatními molekulami, kdy tyto změny závisí nejen na teplotě, ale i na čase. Protože existuje mnoho konformačních stavů a způsobů interakcí molekul polymerů stejného chemického složení, jejich prostorové uspořádání je velmi složité. Z hlediska uspořádanosti molekul

polymerů existují dva základní stavy: amorfní a krystalický. Polymery mohou být zcela amorfní struktury, ale nemohou být zcela krystalické struktury. Podíl krystalické fáze v celkovém množství materiálu se nazývá krystalinita. (2)

Polymery se mohou vyskytovat v různých fyzikálních stavech: krystalickém, sklovitém, kaučukovitém, plastickém. Mezi těmito fyzikálními stavy existují tzv. izofázové přechody. Ty jsou určeny charakteristickými teplotami, z nichž nejdůležitější je teplota tání T_m a teplota skelného přechodu T_g . (17)

Krystalický stav: polymery nejsou schopny tvořit krystalickou fázi bez příměsi amorfní fáze. Ovšem maximální podíl krystalické fáze v některých polymerech může být až 95%. Krystalinita polymerů se zjišťuje rozptylem rentgenového záření nebo měřením změny energie při tání polymeru metodou diferenciální skanovací kalorimetrie. (2) Schopnost krystalizace polymerů je převážně podmíněna stericky pravidelnou strukturou polymerního řetězce. (18) Větší nepravidelnosti v řetězové struktuře (rozvětvení), zmenšují krystalizační schopnost polymerů. Kopolymery bývají zcela amorfní, i když každý z použitých monomerů sám o sobě dává krystalický polymer. (17) Krystalizační schopnost klesá také s rostoucí objemností postranních skupin polymerních řetězců, kdy tyto vyčnívající skupiny mohou brzdit vzájemný posun řetězců do optimální polohy a tvorbu krystalické mřížky. Tuto podmínku krystalizace označujeme jako hladkost řetězce. (18) Vhodná konformace řetězce polymeru, která vyplývá z ohebnosti řetězce, je další podmínkou pro krystalizaci. U velmi ohebných řetězců se projevuje zvýšený sklon tvořit konformace šroubovité či klubkovité, tudíž jen malé úseky řetězců se mohou účastnit tvorby krystalitů. Naopak u neohebných řetězců je velký sklon ke krystalizaci. Krystalizace je závislá na teplotě, ale i na čase. Rychlé ochlazení taveniny polymeru usnadňuje vznik amorfních struktur, temperování vede u mnohých polymerů ke zvýšení krystalinity. (17,18)

Sklovitý stav: ke krystalizaci nedochází, pokud ochlazujeme taveninu polymeru s prostorově neuspořádanou strukturou. Polymer v tomto případě přechází do kaučukovité elastického stavu a dalším ochlazováním dochází až do oblasti sklovitého ztuhnutí. Tato teplota se nazývá teplotou skelného přechodu T_g . Při sklovitém ztuhnutí se jedná o omezení volné pohyblivosti segmentů řetězců polymeru. Pohyby segmentů makromolekuly postupně ustávají, aniž by se změnilo vnitřní uspořádání polymeru. Zesklennění není fázovým přechodem, protože polymer má stejnou strukturu nad i pod teplotou skelného přechodu. Mezi kaučukovitým a sklovitým stavem je pouze ten rozdíl, že se při ochlazení rychle prodlužuje relaxační doba (doba potřebná k přechodu z jedné konformace do druhé) charakteristická pro kaučukovitý stav a během pozorování se neustaví rovnováha. Ve sklovitém stavu jsou tedy zafixovány nerovnovážné konformace řetězců. U semikrystalických polymerů, což jsou polymery se schopností krystalizovat, záleží na rychlosti ochlazování, zda zaujmou stav sklovitý nebo krystalický. Sklovitého stavu lze téměř vždy dosáhnout prudkým ochlazením. Výjimkou jsou pouze silně krystalické polymery, které teplem neměknou, protože se předem rozloží jako např. nukleové kyseliny, proteiny). Stanovení teploty skelného přechodu je velmi významné, protože umožňuje posuzovat praktickou stránku použitelnosti

jednotlivých polymerů. Všechny polymery se liší totiž pouze touto teplotou, která je rozdílná při přechodu ze sklovitého stavu do kaučukovitého. Ostatní změny vlastností při tomto přechodu jsou velmi podobné. Má-li polymer teplotu skelného přechodu vyšší než je teplota okolí, chová se jako plastomer. Pokud se má při dané teplotě chovat jako elastomer (kaučuk), musí mít mimo jiných vlastností teplotu skelného přechodu většinou nižší než je daná teplota. Ke stanovení teplot skelného přechodu a teplot tání se mimo jiné používá metoda DSC. (17)

Kaučukovitě elastický stav: je charakterizován mimořádně velkým reverzibilním prodloužením. Tento vysoce elastický stav se projevuje jen u amorfních polymerů s velkou molekulovou hmotností při teplotě nad teplotu skelného přechodu. (17) Při této teplotě dochází vlivem tepelných pohybů k překonání interakcí mezi segmenty a vyvolání jejich volné pohyblivosti. Polymer přestává být křehký. (2) Pro dosažení kaučukovitého stavu je hlavní podmínkou molekulová hmotnost polymeru. Ta musí být dostatečně velká, aby mohly vznikat navzájem propletené statistické klubkové molekuly. Další podmínkou je teplota. Ta musí být vyšší než teplota skelného přechodu, aby byl možný volný pohyb segmentů. Polymer nesmí být silně krystalický a makromolekuly musí být na několika místech navzájem zesítené, aby se předešlo úplnému skluzu (tečení). Místa zesítení musí být od sebe natolik vzdálena, aby segmenty ležící mezi nimi mohly tvořit klubkové konformace. Zapletení řetězců má také určitý síťující účinek, proto každý polymer s dostatečně velkou molekulovou hmotností vykazuje v určité oblasti teplot kaučukovitě elastické vlastnosti. (17) Krystalická fáze při teplotě nad T_g se u částečně krystalických polymerů nemění. Více či méně blokuje pohyblivost segmentů a působí proto jako silné zesítení. Tento stav nad teplotou skelného přechodu u semikrystalických polymerů označujeme jako stav houževnatý. (2)

Plastický stav: při určité teplotě přechází amorfní polymer z kaučukovitého stavu, kdy zahříváním se plynule zvyšuje pohyblivost segmentů řetězců, do stavu plastického, viskózně tekutého. (2) Tento přechod lze uskutečnit nejen zahřátím, ale také přidáním vhodných nízkomolekulárních látek (změkčovadel, rozpouštědel). Převedení polymerů do plastického stavu je nezbytné při různých procesech zpracování. Na polymer se působí při tomto zpracování vhodně vysokou teplotou a určitým tlakem, aby došlo k nevratné plastické deformaci. Tok polymerů závisí na polymeračním stupni, teplotě, deformačních silách, ohebnosti makromolekul, čase a na možné přítomnosti nízkomolekulárních látek. (17) Viskozita taveniny polymeru je závislá na teplotě, kdy exponenciálně klesá při zvyšování teploty, vlivem zmenšování vzájemných interakcí molekul a zvětšování jejich střední vzdálenosti. (2) Také velmi silně závisí na molekulové hmotnosti. Pro zpracovatele polymerů je molekulová hmotnost velmi důležitou charakteristikou, protože velká viskozita taveniny polymeru znesnadňuje zpracování a její ovlivňování dalším zvyšováním teploty naráží na mez tepelné stability, tj. oblasti, kdy se již polymer začíná rozkládat. Potřebná molekulová hmotnost u různých polymerů závisí na druhu mezimolekulárních sil, ty jsou dány povahou strukturních jednotek. Důležitým faktorem ovlivňujícím chování při zahřívání semikrystalických polymerů je

teplota tání, protože teprve po roztátí krystalů se segmenty mohou volně pohybovat. (17)

2.3. Úkol práce

V rámci kalorimetrického hodnocení pomocných látek na katedře farmaceutické technologie byl úkol této práce rozčleněn na tyto dílčí problémy :

1. Kalorimetrické zhodnocení samotné léčivé látky
2. Kalorimetrické zhodnocení samotných pomocných látek
3. Kalorimetrické zhodnocení směsi léčivé látky a jednotlivých pomocných látek

3. Experimentální část

Bylo provedeno kalorimetrické hodnocení samotné léčivé látky a látek pomocných a dále dodaných směsí léčivé látky s příslušnými pomocnými látkami.

3.1. Použité suroviny

V této práci bylo hodnoceno celkem 16 vzorků. Tyto vzorky byly podrobeny tepelné zátěži 5 °C a 40 °C po dobu jednoho měsíce. Identifikaci léčivé a pomocných látek zadavatel úkolu nedodal.

Číslo vzorku	Složení vzorku	Poměry
1	léčivá látka	
2	léčivá látka + laktóza	1 : 1
3	léčivá látka + kopovidon	4 : 1
4	léčivá látka + povidon 25	4 : 1
5	léčivá látka + povidon 90	4 : 1
6	léčivá látka + mikrokrytalická celulosa	1 : 1
7	léčivá látka + glycerol dibehenát	3 : 2
8	léčivá látka + oxid křemičitý kol.	4 : 1
9	léčivá látka + mastek	4 : 1
10	léčivá látka + manitol	1 : 1
11	léčivá látka + hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát	1 : 1
12	léčivá látka + hypromelosa K4M CR	3 : 2
13	léčivá látka + hypromelosa K100M CR	3 : 2
14	léčivá látka + předbobtnaný škrob	3 : 2
15	léčivá látka + stearan hořečnatý	4 : 1
16	léčivá látka + stearan vápenatý	4 : 1

3.2. Použité přístroje

Byl použit DSC 200 PC diferenciální skanovací kalorimetr firmy Netzsch-Geratebau GmbH, Selb, Spolková republika Německo.

Jedná se o DSC s tepelným tokem, kde principem je měření teplotního rozdílu mezi vzorkem srovnávací látkou. Vzorek a srovnávací látka jsou vystaveny určitému kontrolovanému teplotnímu programu a v závislosti na teplotě je pak přístrojem zaznamenáván rozdíl energie dodané do obou materiálů. Přístroj lze použít k měření v rozsahu od -150 °C až do +600 °C. Kalorimetrická citlivost je 4-4,5 $\mu\text{V}/\text{mW}$ (pro Indium). Ke kalibraci se používá Indium s typickým pikem při teplotě tání 156,65 °C.

Přístroj se skládá z těchto součástí:

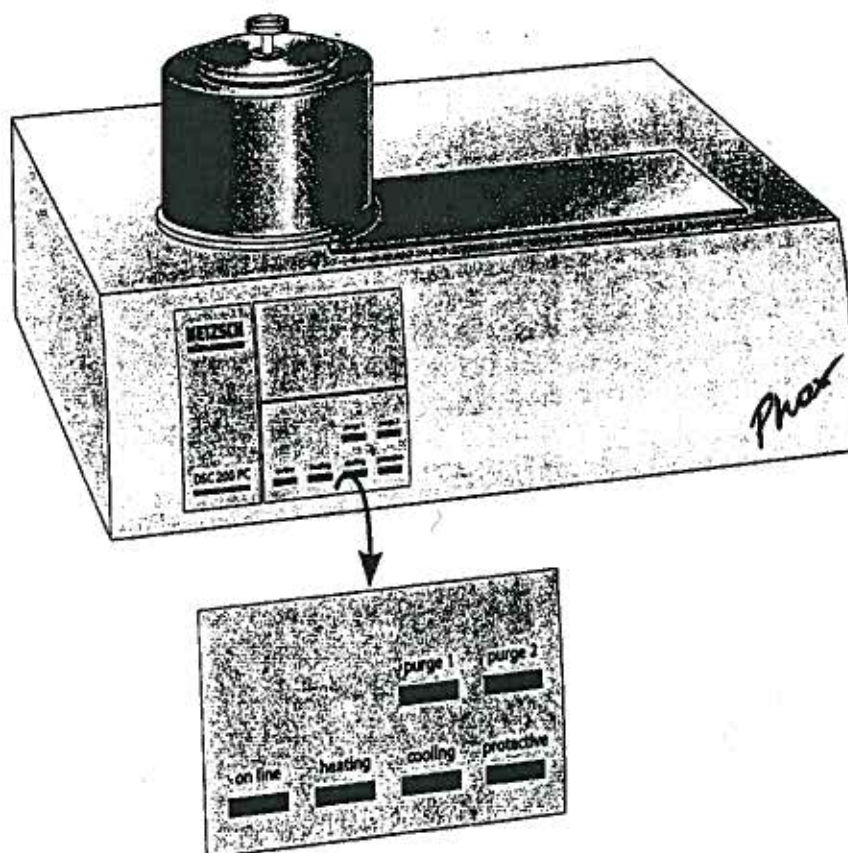
- Dewarova nádoba na tekutý dusík
- Měřicí jednotka: DSC 200 (6.240.6-129H)
Součástí měřicí jednotky je:
 - pec, tvoří ji stříbrný blok s topným tělesem s dvojitými stěnami
 - termočlánek na měření teploty zabudovaný ve stěně pece
 - komora se senzorem tepelného toku, do které se vkládají vzorky, zavírá se dvěma stříbrnými víčky a vrchním víkem
 - měřicí jednotka je chlazená tekutým dusíkem a ten je dále veden do komory, kde má čistící efekt, a do stěny vyhřívací pece, kde má efekt ochranný
- Zařízení na kontrolu průtoku plynů (6.240.6-40.0)
- LN2 chladič (6.351.13) s manuálním ovládním přívodu plynu
- DSC 20 PC „Phox®“ software s PC

Měřicí jednotka

**DSC 200 PC
Components**



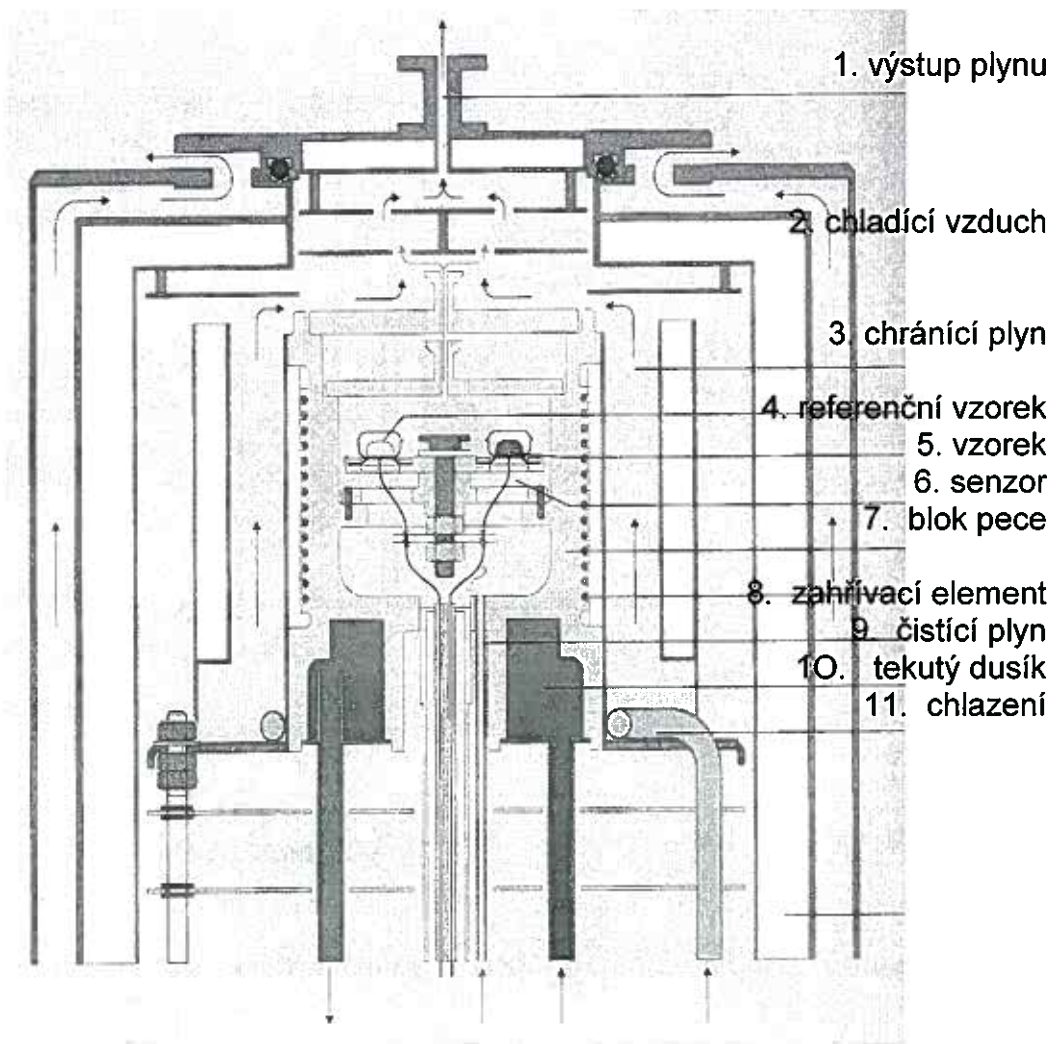
Front panel of the measuring unit



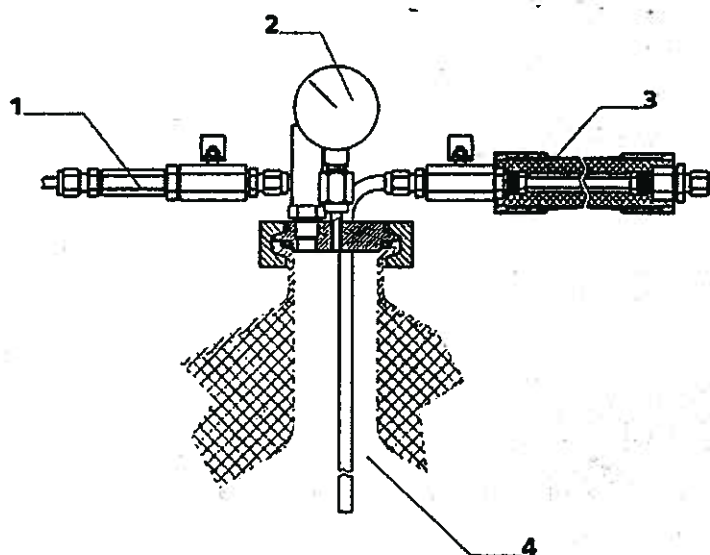
label	function		
on line	control LED:	power supply	"on/off"
heating	control LED:	furnace heating	"on/off"
cooling	control LED:	cooling	"on/off"
protective	control LED:	protective gas purging	"on/off"
purge 1	control LED:	purge gas 1 (sample chamber)	"on/off"
purge 2	control LED:	purge gas 2 (sample chamber)	"on/off"

Back of the measuring unit

Pec

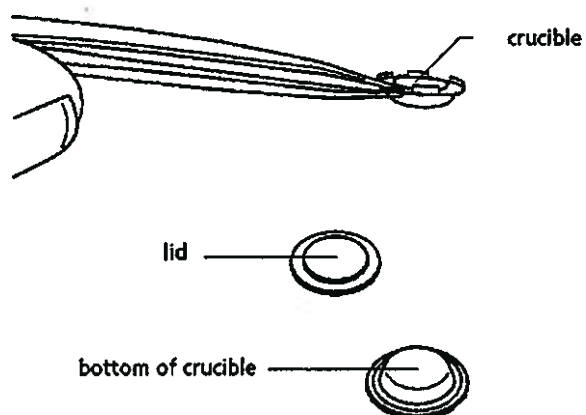


LN2 chladič

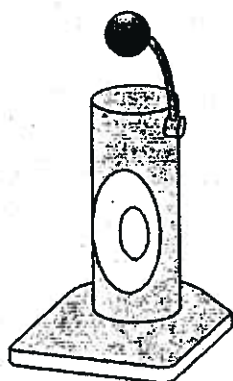


1. přívod plynného dusíku
2. tlakoměr
3. výstup dusíku
4. Dewarova nádoba

- hliníkové kelímky Netzsch DSC (6.239.2-64.501), T_{max} 600 °C, objem 25 μ l



- ruční lis pro víčkování kelímků Netzsch (6.239.3-80.1)



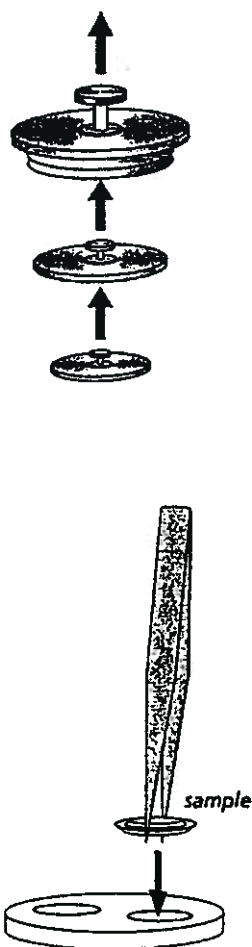
- bomba s plyným dusíkem (Linde Technoplyn o čistotě 4,6), který jde do měřicího zařízení a zároveň do Dewarovy nádoby s tekutým dusíkem
- digitální analytické váhy CAHN 26, CAHN Instrument, vyr. č. 39562, USA

3.3. *Postup práce*

Příprava vzorku

Malé množství vzorku (asi 2-8mg) jsme umístili na dno hliníkového kelímku, zváženého na analitických vahách a zavíčkovali pomocí ručního lisu. Víčko je tvarováno tak, že může být umístěno na kelímek konvexní stranou nahoru nebo dolů podle množství vzorku a může tak redukovat mrtvý objem. (19) Kelímek jsme znovu zvážili, protože pro měření potřebujeme znát jak hmotnost vzorku tak i prázdného kelímku. Pro správnost měření je nutný dobrý kontakt senzoru s kelímkem, proto dno kelímku musí zůstat rovné. Kelímky i víčka jsme před měřením třikrát opláchli v acetonu a vysušili v sušárně při 110 °C. Po odstranění krytu komory a dvou vnitřních vík jsme vzorek pinzetou umístili vpravo přesně na střed vymezené plochy tepelného toku.

Umístění vzorku do komory:



Přímo do komory látku nelze aplikovat, protože by mohlo dojít ke znečištění tepelného senzoru. Odpor proudu tepla je určen kelímkem a na relativně malém množství vzorku, proto lze použít jako referenční vzorek prázdný hliníkový kelímek se stejnými vlastnostmi jako má měřený kelímek. Referenční vzorek jsme umístili vlevo na vymezené místo tepelného senzoru. Komoru jsme uzavřeli dvěma vnitřními víčky a vnějším krytem a vzorek byl připraven k měření.

Před vlastním měřením byla pro odstranění případných nečistot měřicí komora zahřata na 500 °C v dusíkové atmosféře. Poté byla provedena korekce přístroje s referenčním vzorkem a prázdným kelímkem pro určitý teplotní program, který byl použit i pro vlastní měření vzorků. Měření se provádí v dusíkové atmosféře, průtok čistícího plynného byl 20 ml/min a ochranného plynného dusíku 40 ml/min.

Ve speciálním programu na zaznamenávání měření DSC 200 PC firmy Netzsch jsme zadali tyto důležité údaje:

- měření s korekcí/bez korekce
- hmotnost prázdného kelímku a vzorku
- hmotnost referenčního vzorku
- název
- teplotní program

Teplotní program je složen z teploty počátečního stavu, cílové teploty pro zahřívání nebo chlazení, zahřívací/chladící rychlosti a teploty konečného stavu. Na začátku a na konci chlazení je nutné ručně spustit a ukončit přívod kapalného dusíku z Dewarovy nádoby.

Přístroj měří podmínky v komoře podle teplotního programu a změny, ke kterým dochází ve vzorku zaznamenává do křivky (x = čas v minutách, y = teplota ve °C, tok energie ve W). Sledované tepelné toky se promítnou na křivce nejčastěji ve formě píku, který charakterizujeme teplotami a plochou. Výškovým skokem křivky je zaznamenán skelný přechod. Uložená data (křivky i teplotní program) byla po ukončení měření hodnocena ve speciálním programu Netzsch Proteus Analysis a Netzsch Peak Separation.

Vlastní měření jednotlivých vzorků bylo provedeno podle následujícího teplotního programu:

Start	+20 °C	
Chlazení	-40 °C	Rychlostí 40 °C/min
Isoterma	-40 °C	3 min
Zahřívání	+260 °C	Rychlostí 10 °C/min
Chlazení	+20 °C	Rychlostí 40 °C/min
Stop	+20 °C	

Tento teplotní program umožnil sledovat teplotu tání při zahřívání vzorku po předchozím ochlazení na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotu krystalizace při následném chlazení vzorku. Tímto postupem jsme provedli měření u všech šestnácti vzorků. V programu Netzsch Proteus Analysis jsme u jednotlivých píků stanovili teploty ΔH (Area – entalpie), T_p (Peak – teplota maxima píku), T_o (Onset – teplota počátku píku), T_e (End – teplota ukončení píku).

4. Tabulky a obrázky

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a obrázkům

Area - entalpie
Peak - teplota maxima píku
Onset - teplota počátku píku
End - teplota ukončení píku

Označení termogramů:

Černá barva - termogram léčivé látky
Zelená barva - termogram pomocné látky
Hnědá barva - termogram směsi léčivé a pomocné látky před zátěží
Modrá barva - termogram směsi léčivé a pomocné látky po tepelné zátěži 5 °C
Červená barva - termogram směsi léčivé a pomocné látky po tepelné zátěži 40 °C

4.2. Tabulky

Tab. č. 1: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky

	Peak (°C)	Area (J/kg)
Léčivá látka před zátěží	173,3	134,9
Léčivá látka po zátěži 5 °C	173,4	138,1
Léčivá látka po zátěži 40 °C	174,1	127,8

Tab. č. 2: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a laktózy
– poměr 1:1 (u ploch v závorce přepočet na 1 g látky)

	Léčivá látka		Laktóza			
	Peak 1 (°C)	Area 1 (J/g)	Peak 1 (°C)	Area 1 (J/g)	Peak 2 (°C)	Area 2 (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	135,0	145,7	114,4	219,9	232,1
Směs LL+PL	164,5	63,0 (126)	147,9	53,4 (106,8)		
Zátěž 5°C LL+PL	166,4	65,18 (130,4)	146,8	51,65 (103,3)		
Zátěž 40°C LL+PL	166,1	60,27 (120,5)	147,0	49,29 (103,3)		

Tab. č. 3: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a Kopovidonu
– poměr 4:1 (u ploch v závorce přepočet na 1 g látky)

	Léčivá látka		Kopovidon	
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	134,9	104,8	211,4
Směs LL+PL	166,7	68,27 (85,3)	76,0	30,7 (153,5)
Zátěž 5°C LL+PL	167,9	94,21 (117,8)	59,7	12,95 (64,75)
Zátěž 40°C LL+PL	168,5	79,83 (99,8)	72,3	21,39 (107,0)

Tab. č. 4: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a Povidonu 25
– poměr 4:1 (u ploch v závorce přepočet na 1 g látky)

	Léčivá látka		Povidon 25	
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	134,9	105,8	108,9
Směs LL+PL	168,3	84,72 (105,9)	78,7	26,5 (132,5)
Zátěž 5°C LL+PL	169,5	97,68 (122,1)	68,6	35,57 (177,9)
Zátěž 40°C LL+PL	169,3	89,01 (111,3)	75,7	40,81 (204,1)

Tab. č. 5: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a Povidonu 90
– poměr 4:1 (u ploch v závorce přepočít na 1 g látky)

	Léčivá látka		Povidon 90	
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	135,0	78,8	145,5
Směs LL+PL				
Zátěž 5°C LL+PL	172,3	95,1 (118,9)	75,7	34,78 (173,9)
Zátěž 40°C LL+PL	172,8	94,35 (118,0)	82,7	58,59 (293,0)

Tab. č. 6: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a mikrokrystalické celulózy – poměr 1:1 (u ploch v závorce přepočít na 1 g látky)

	Léčivá látka		Mikrokrystalická celuloza	
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	135,0	81,2	126,5
Směs LL+PL				
Zátěž 5°C LL+PL	173,0	67,89 (135,8)	75,6	40,98 (82,0)
Zátěž 40°C LL+PL	173,2	64,61 (129,2)	88,5	48,1 (96,2)

Tab. č. 7: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a glycerol dibehenátu
– poměr 3:2 (u ploch v závorce přepočítáno na 1 g látky)

	Léčivá látka		Glycerol dibehenát	
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	135,0	73,7	171,5
Směs LL+PL	163,7	52,62 (87,7)	72,8	67,98 (170,0)
Zátěž 5°C LL+PL	164,4	54,85 (91,4)	73,4	63,81 (159,5)
Zátěž 40°C LL+PL	160,1	19,28 (32,1)	73,5	109,1 (272,7)

Tab. č. 8: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a oxidu křemičitého
– poměr 4:1 (u ploch v závorce přepočítáno na 1 g látky)

	Léčivá látka		Oxid křemičitý	
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	135,1	73,0	3,12
Směs LL+PL	168,9	84,52 (105,7)		
Zátěž 5°C LL+PL	169,7	89,03 (111,3)		
Zátěž 40°C LL+PL	167,5	77,51 (96,9)		

Tab. č. 9: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a mastku
– poměr 4:1 (u ploch v závorce přepočít na 1 g látky)

	Léčivá látka		Mastek	
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	135,0		
Směs LL+PL				
Zátěž 5°C LL+PL	173,3	104,8 (131)		
Zátěž 40°C LL+PL	173,9	103,2 (129)		

Tab. č. 10: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a manitolu
– poměr 1:1 (u ploch v závorce přepočít na 1 g látky)

	Léčivá látka		Manitol	
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	133,5	168,6	201,3
Směs LL+PL	166,4	145,2		
Zátěž 5°C LL+PL	169,5	204,6		
Zátěž 40°C LL+PL	169,3	202,9		

Tab. č. 11: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a
hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu
– poměr 1:1 (u ploch v závorce přepočten na 1 g látky)

	Léčivá látka		Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát					
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	133,3	94,5	18,41	147,0	46,65	194,2	390
Směs LL+PL	169,1	223,9	95,5	9,70 (19,4)	138,7	1,57 (3,14)		
Zátěž 5°C LL+PL	169,7	231,2	95,0	8,73 (17,5)	135,8	1,37 (2,74)		
Zátěž 40°C LL+PL	168,0	210,0	94,2	5,75 (11,5)	136,9	1,45 (2,9)		

Tab. č. 12: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a Hypromeloso K4M CR – poměr 3:2 (u ploch v závorce přepočten na 1 g látky)

	Léčivá látka		Hypromelosa K4M CR			
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak 1 (°C)	Area 1 (J/g)	Peak 2 (°C)	Area 2 (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	135,0	71,1	1,22	201,6	4,251
Směs LL+PL						
Zátěž 5°C LL+PL	173,3	66,9 (111,5)	71,2	19,82		
Zátěž 40°C LL+PL	173,4	67,56 (112,6)	74,8	30,76		

Tab. č. 13: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a Hypromelosa K100M CR – poměr 3:2 (u ploch v závorce přepočet na 1 g látky)

	Léčivá látka		Hypromelosa K100M CR			
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak 1 (°C)	Area 1 (J/g)	Peak 2 (°C)	Area 2 (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	135,0	68,8	1,09	207,3	16,19
Směs LL+PL						
Zátěž 5°C LL+PL	172,8	67,39 (112,3)	66,7	20,59	220,9	10,66
Zátěž 40°C LL+PL	172,8	65,7 (109,5)	75,8	18,58	217,7	11,18

Tab. č. 14: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a předbobtnaného škrobu – poměr 3:2 (u ploch v závorce přepočet na 1 g látky)

	Léčivá látka		Předbobtnaný škrob	
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	135,0	132,8	232,8
Směs LL+PL				
Zátěž 5°C LL+PL	172,8	80,58 (134,3)	90,8	78,89 (197,2)
Zátěž 40°C LL+PL	173,4	80,54 (134,2)	95,5	73,81 (184,5)

Tab. č. 15: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a stearanu hořečnatého – poměr 4:1 (u ploch v závorce přepočet na 1 g látky)

	Léčivá látka		Stearan hořečnatý	
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak (°C)	Area (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	134,9	64,0-100,5/63,7	156,1/152,7
Směs LL+PL	167,0	85,65 (107,1)	63,3-135,4	22,41 (112,1)
Zátěž 5°C LL+PL	166,3	88,43 (110,5)	71,2-101,8	29,27 (146,3)
Zátěž 40°C LL+PL	167,1	83,87 (104,8)	53,6-78,8-89,6 112,3-134,8	53,6 (268)

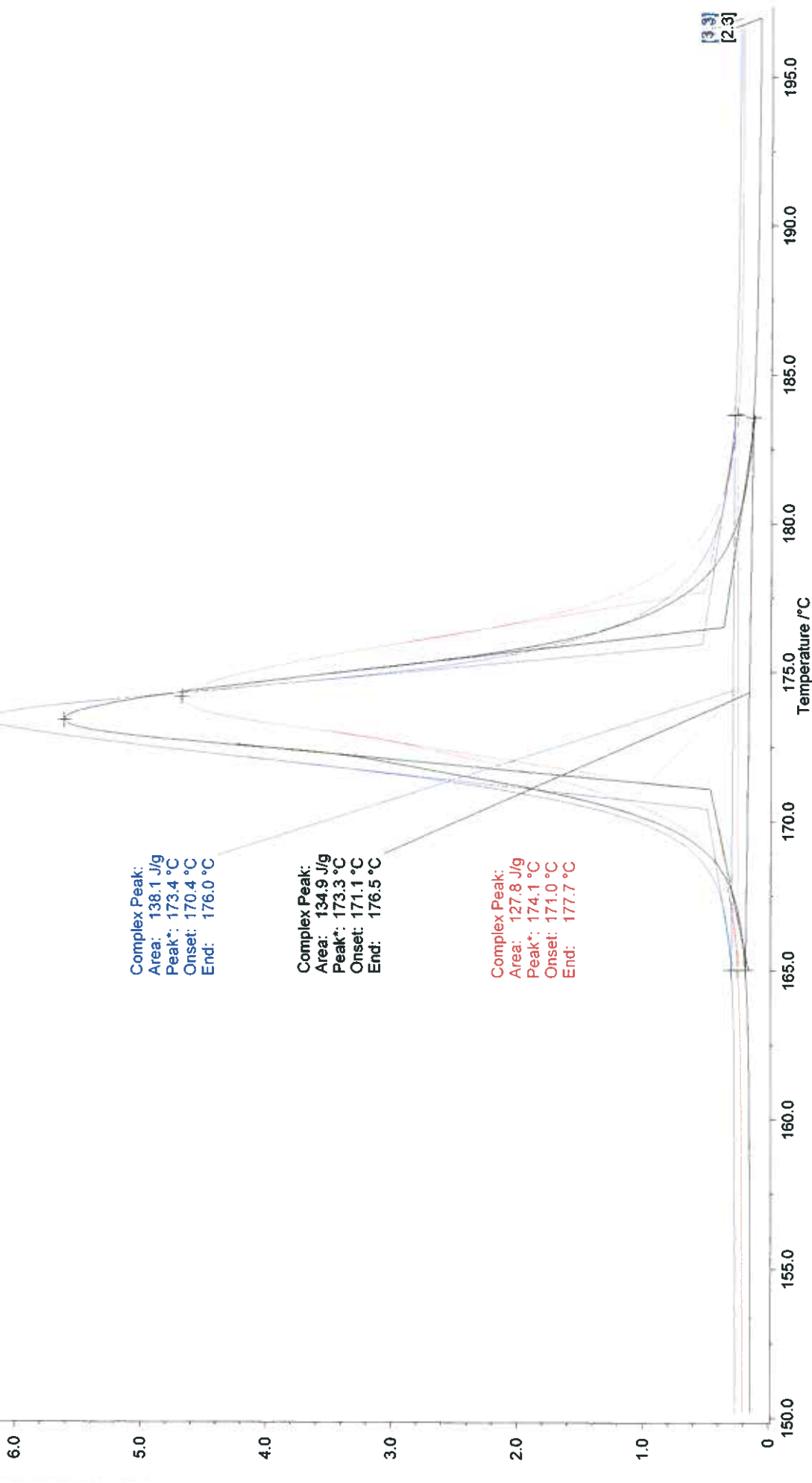
Tab. č. 16: Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky a stearanu vápenatého – poměr 4:1 (u ploch v závorce přepočet na 1 g látky)

	Léčivá látka		Stearan vápenatý			
	Peak (°C)	Area (J/g)	Peak 1 (°C)	Area 1 (J/g)	Peak 2 (°C)	Area 2 (J/g)
Samotná LL a PL	173,3	135,1	127,0	215,9	191,3	4,99
Směs LL+PL	168,2	73,71 (92,1)	115,5	26,45 (132,2)		
Zátěž 5°C LL+PL	167,5	85,67 (107,1)	123	21,93 (109,6)		
Zátěž 40°C LL+PL	168,8	82,04 (102,5)	119,7	30,85 (154,2)		

4.3. *Obrázky*

DSC (mW/mg)
↓ exo

Obr. č. 1: Termogram léčivé látky



Complex Peak:
Area: 138.1 J/g
Peak*: 173.4 °C
Onset: 170.4 °C
End: 176.0 °C

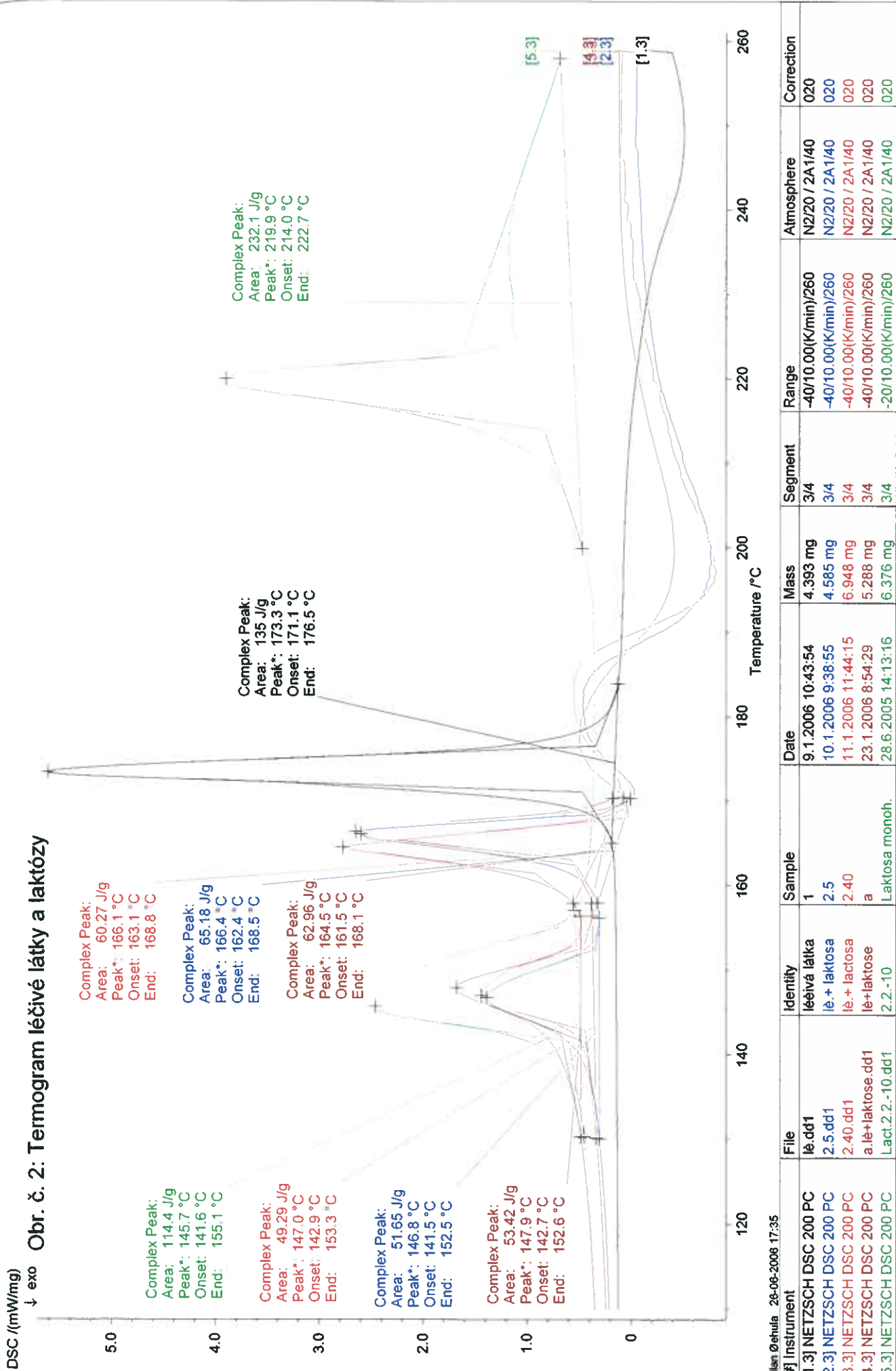
Complex Peak:
Area: 134.9 J/g
Peak*: 173.3 °C
Onset: 171.1 °C
End: 176.5 °C

Complex Peak:
Area: 127.8 J/g
Peak*: 174.1 °C
Onset: 171.0 °C
End: 177.7 °C

Milan Džehula 26-06-2006 17:28

[#] Instrument	File	Identity	Sample	Date	Mass	Segment	Range	Atmosphere	Correction
[1.3] NETZSCH DSC 200 PC	1.40.dd1	lé.	1.40	11.1.2006 10:59:06	6.050 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[2.3] NETZSCH DSC 200 PC	lé.dd1	léčivá látka	1	9.1.2006 10:43:54	4.393 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[3.3] NETZSCH DSC 200 PC	1.5.dd1	lé	1.5	10.1.2006 8:54:25	5.662 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020

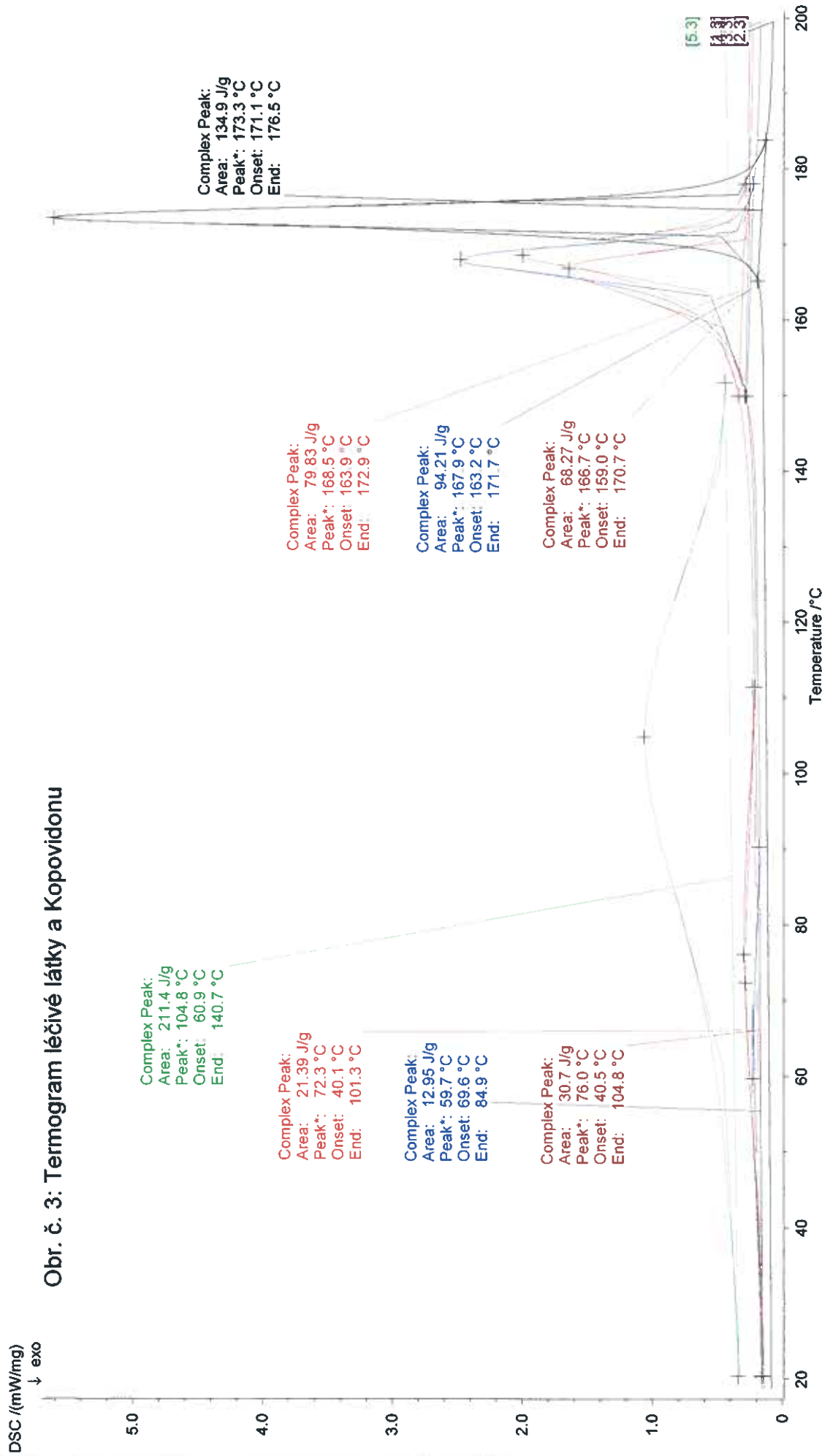
Obr. č. 2: Termogram léčivé látky a laktózy



Milan Döhula 28-08-2006 17:35

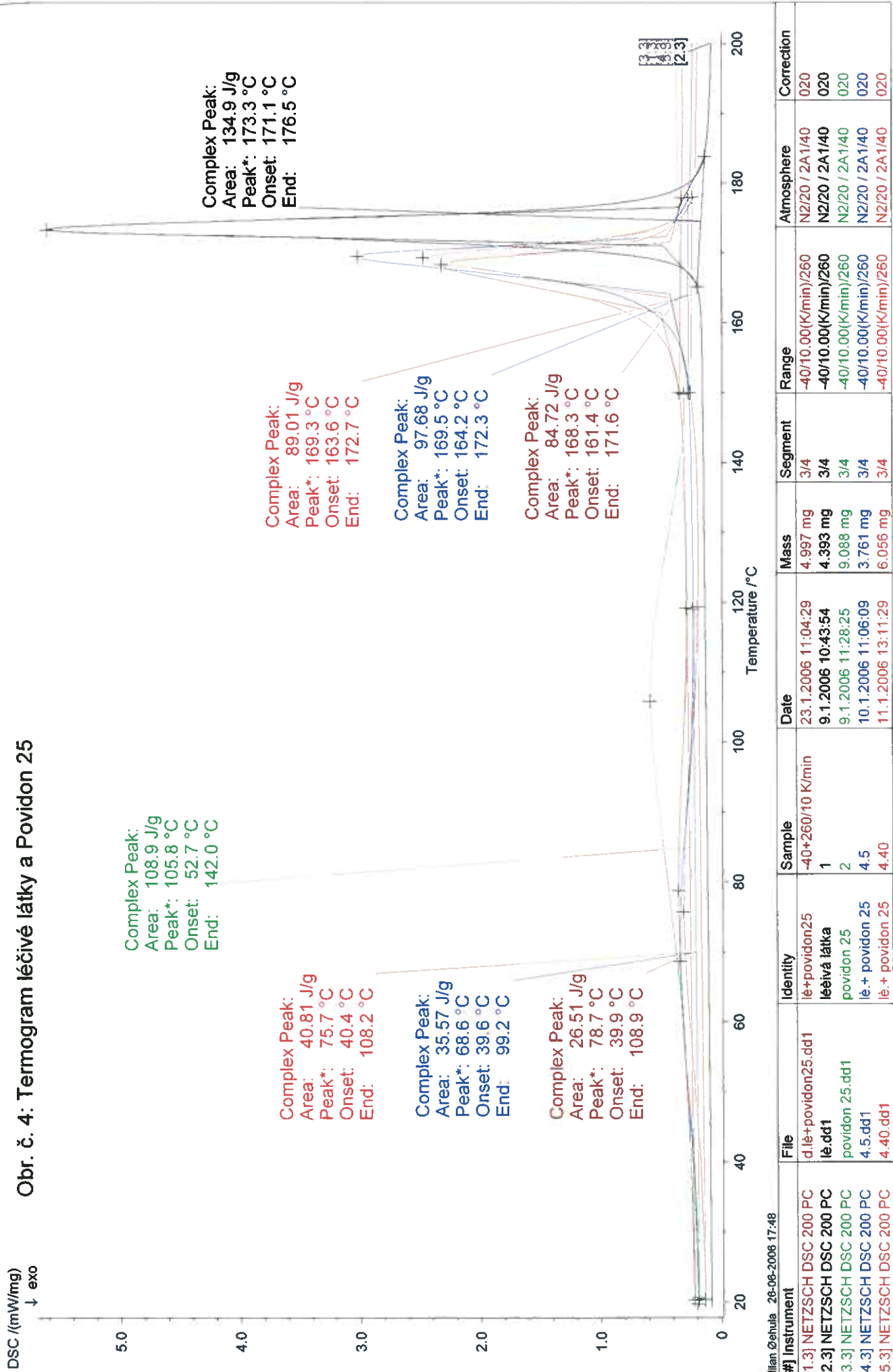
[#] Instrument	File	Identity	Sample	Date	Mass	Segment	Range	Atmosphere	Correction
[1.3] NETZSCH DSC 200 PC	le.dd1	leáivá látka	1	9.1.2006 10:43:54	4.393 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[2.3] NETZSCH DSC 200 PC	2.5.dd1	le+ laktosa	2.5	10.1.2006 9:38:55	4.585 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[3.3] NETZSCH DSC 200 PC	2.40.dd1	le+ laktosa	2.40	11.1.2006 11:44:15	6.948 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[4.3] NETZSCH DSC 200 PC	a.le+laktose.dd1	le+laktose	a	23.1.2006 8:54:29	5.288 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[5.3] NETZSCH DSC 200 PC	Lact.2.-10.dd1	2.2.-10	Laktosa monoh.	28.6.2005 14:13:16	6.376 mg	3/4	-20/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020

Obr. č. 3: Termogram léčivé látky a Kopovidonu



[#] Instrument	File	Identity	Sample	Date	Mass	Segment	Range	Atmosphere	Correction
Milan Oehuda 26-06-2006 17:41	[1.3] NETZSCH DSC 200 PC	le+kopovidon	c	23.1.2006 10:21:31	4.624 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
	[2.3] NETZSCH DSC 200 PC	leivá látka	1	9.1.2006 10:43:54	4.393 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
	[3.3] NETZSCH DSC 200 PC	le.+ kopovidon	3.5	10.1.2006 10:22:20	3.951 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
	[4.3] NETZSCH DSC 200 PC	le.+ kopovidon	3.40	11.1.2006 12:28:25	7.857 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
	[5.3] NETZSCH DSC 200 PC	3.1-10	Kopovidon 25	28.6.2006 12:18:50	3.179 mg	3/3	-20/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020

Obr. č. 4: Termogram léčivé látky a Povidon 25

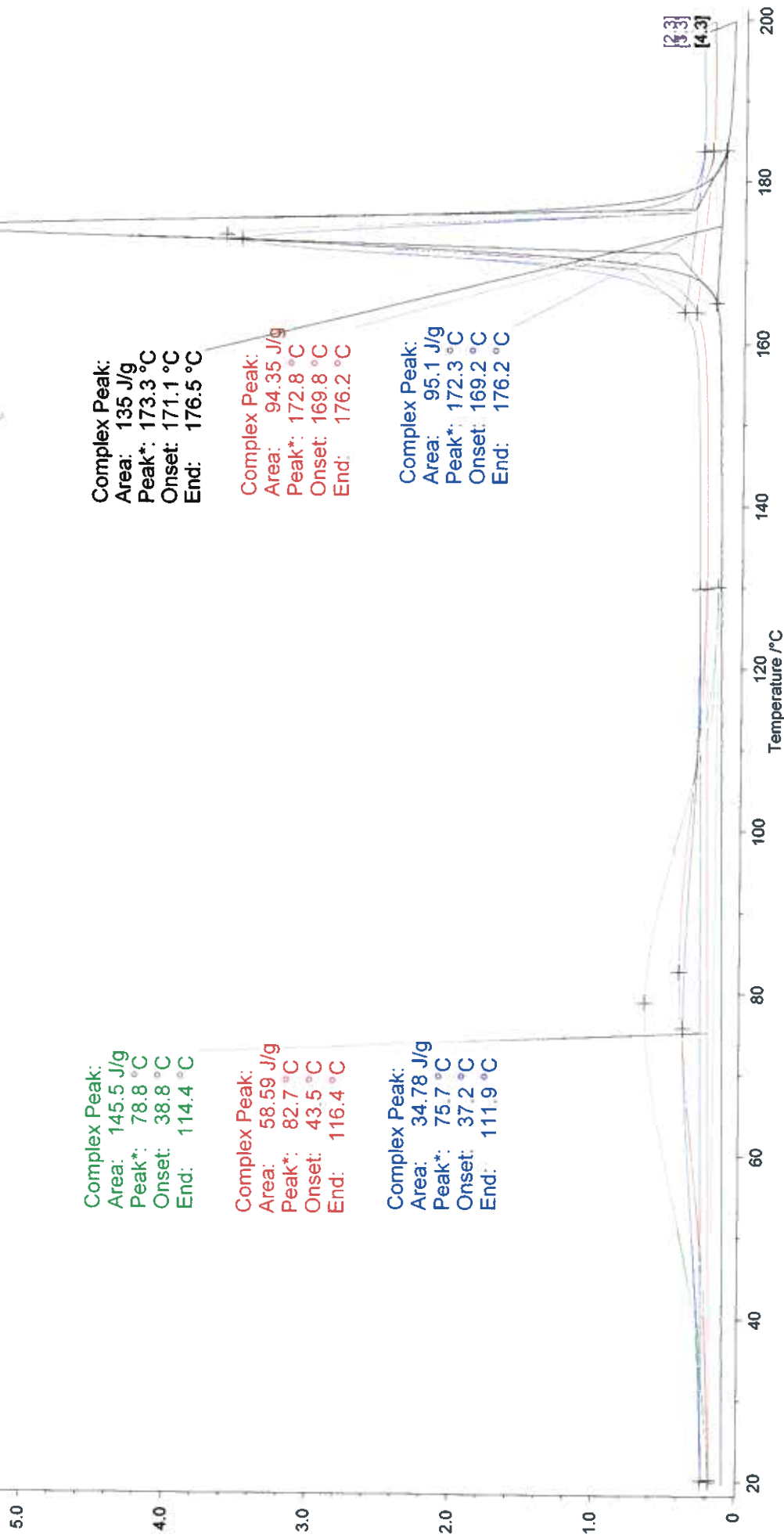


Milan Øehula 28-06-2006 17:48

[#] Instrument	File	Identity	Sample	Date	Mass	Segment	Range	Atmosphere	Correction
[1.3] NETZSCH DSC 200 PC	d.lé.+povidon25.dd1	lé.+povidon25	-40+260/10 K/min	23.1.2006 11:04:29	4.997 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[2.3] NETZSCH DSC 200 PC	lé.dd1	léěivá látka	1	9.1.2006 10:43:54	4.393 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[3.3] NETZSCH DSC 200 PC	povidon 25.dd1	povidon 25	2	9.1.2006 11:28:25	9.088 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[4.3] NETZSCH DSC 200 PC	4.5.dd1	lé.+ povidon 25	4.5	10.1.2006 11:06:09	3.761 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[5.3] NETZSCH DSC 200 PC	4.40.dd1	lé.+ povidon 25	4.40	11.1.2006 13:11:29	6.056 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020

DSC (mW/mg)
 ↓ exo

Obr. č.5: Termogram léčivé látky a Povidon 90



Complex Peak:
 Area: 145.5 J/g
 Peak*: 78.8 °C
 Onset: 38.8 °C
 End: 114.4 °C

Complex Peak:
 Area: 58.59 J/g
 Peak*: 82.7 °C
 Onset: 43.5 °C
 End: 116.4 °C

Complex Peak:
 Area: 34.78 J/g
 Peak*: 75.7 °C
 Onset: 37.2 °C
 End: 111.9 °C

Complex Peak:
 Area: 135 J/g
 Peak*: 173.3 °C
 Onset: 171.1 °C
 End: 176.5 °C

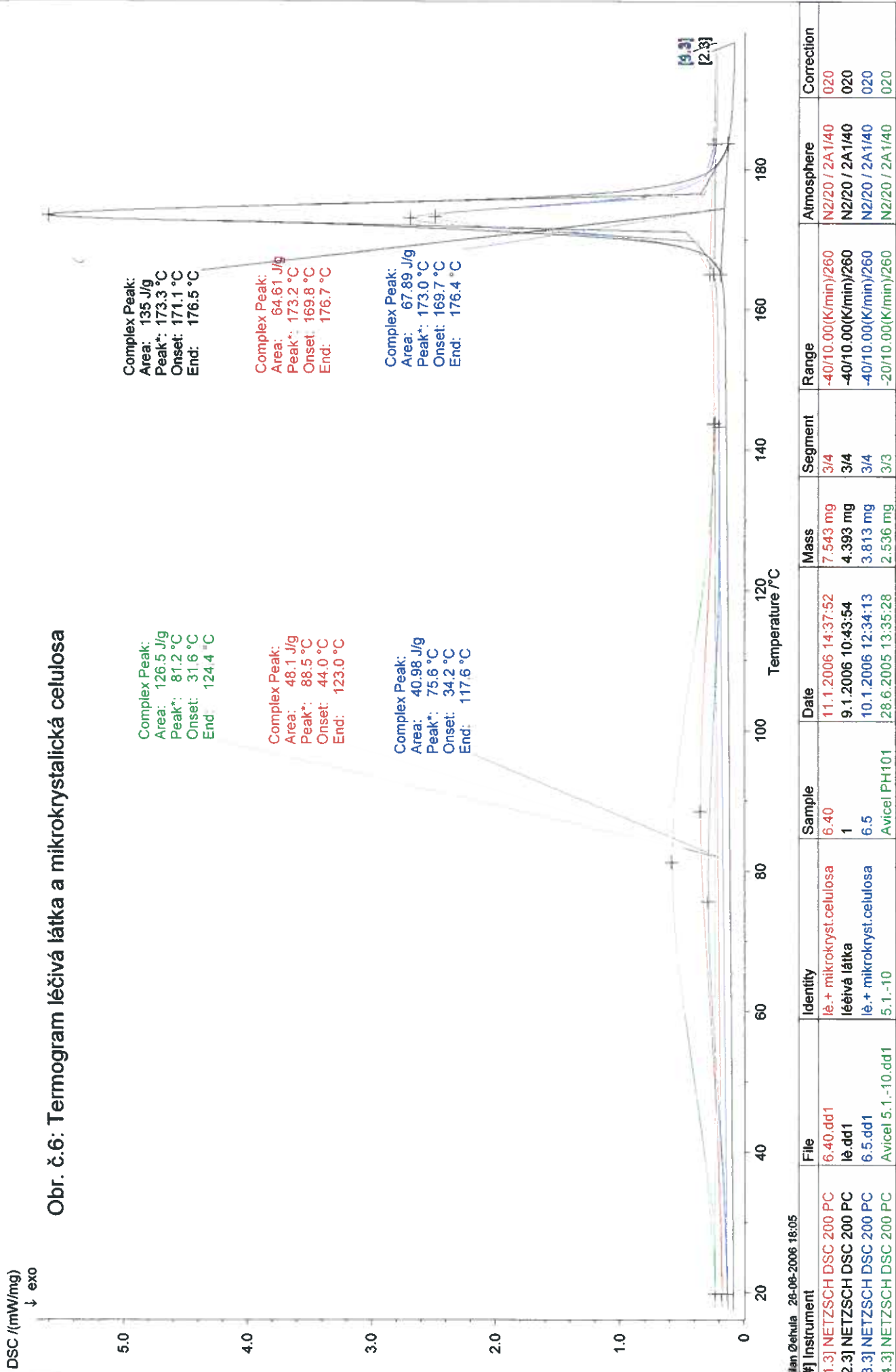
Complex Peak:
 Area: 94.35 J/g
 Peak*: 172.8 °C
 Onset: 169.8 °C
 End: 176.2 °C

Complex Peak:
 Area: 95.1 J/g
 Peak*: 172.3 °C
 Onset: 169.2 °C
 End: 176.2 °C

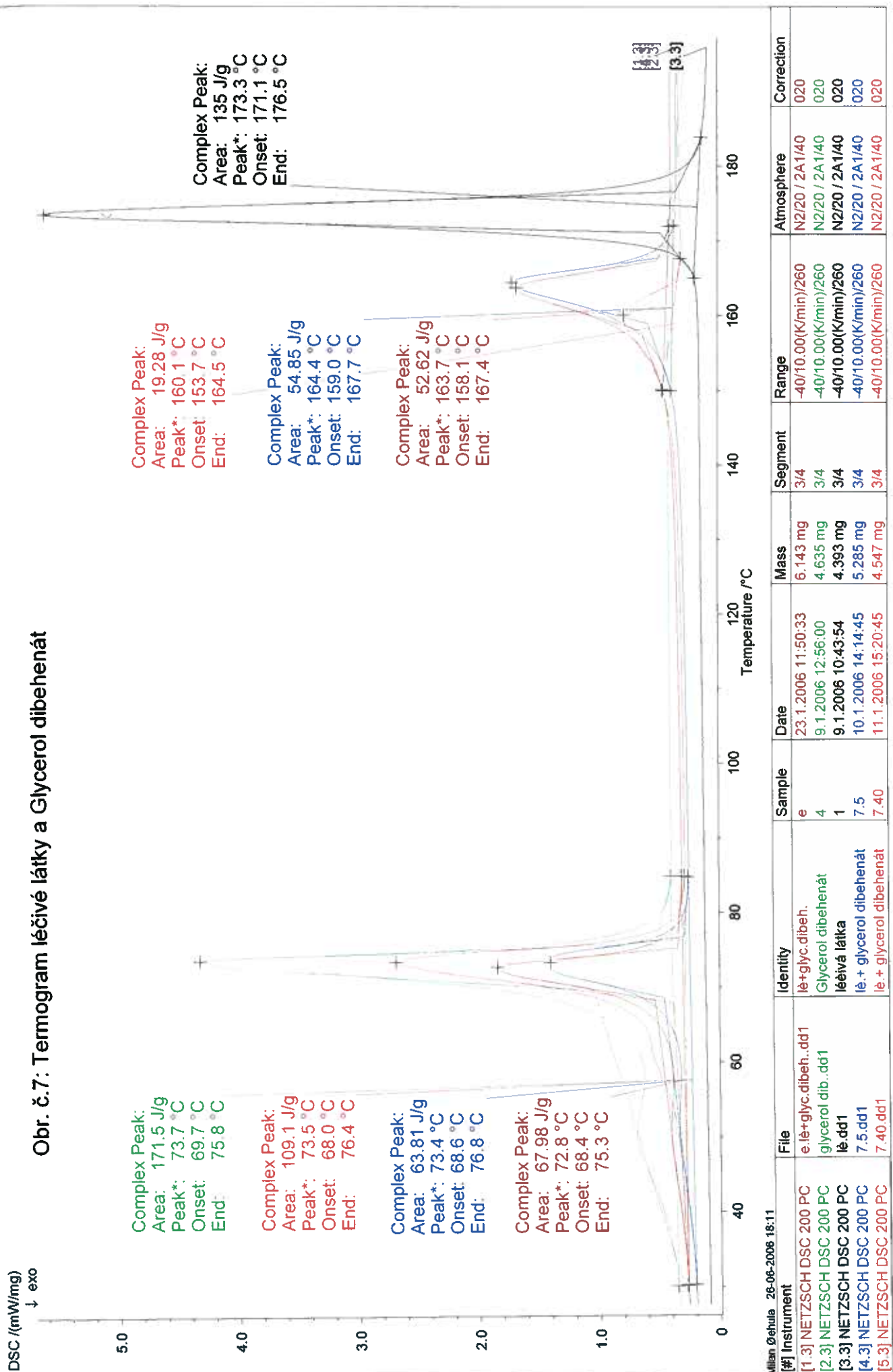
Milan, Cehula 26-08-2006 17:55

[#] Instrument	File	Identity	Sample	Date	Mass	Segment	Range	Atmosphere	Correction
[1.3] NETZSCH DSC 200 PC	povidon 90.dd1	povidon 90	3	9.1.2006 12:12:39	3.335 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[2.3] NETZSCH DSC 200 PC	5.5.dd1	le + povidon 90	5.5	10.1.2006 11:49:54	4.497 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[3.3] NETZSCH DSC 200 PC	5.40.dd1	le + povidon 90	5.40	11.1.2006 13:54:23	7.528 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[4.3] NETZSCH DSC 200 PC	le.dd1	lééivá látka	1	9.1.2006 10:43:54	4.393 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020

Obr. č.6: Termogram léčivá látka a mikrokrystalická celuloza

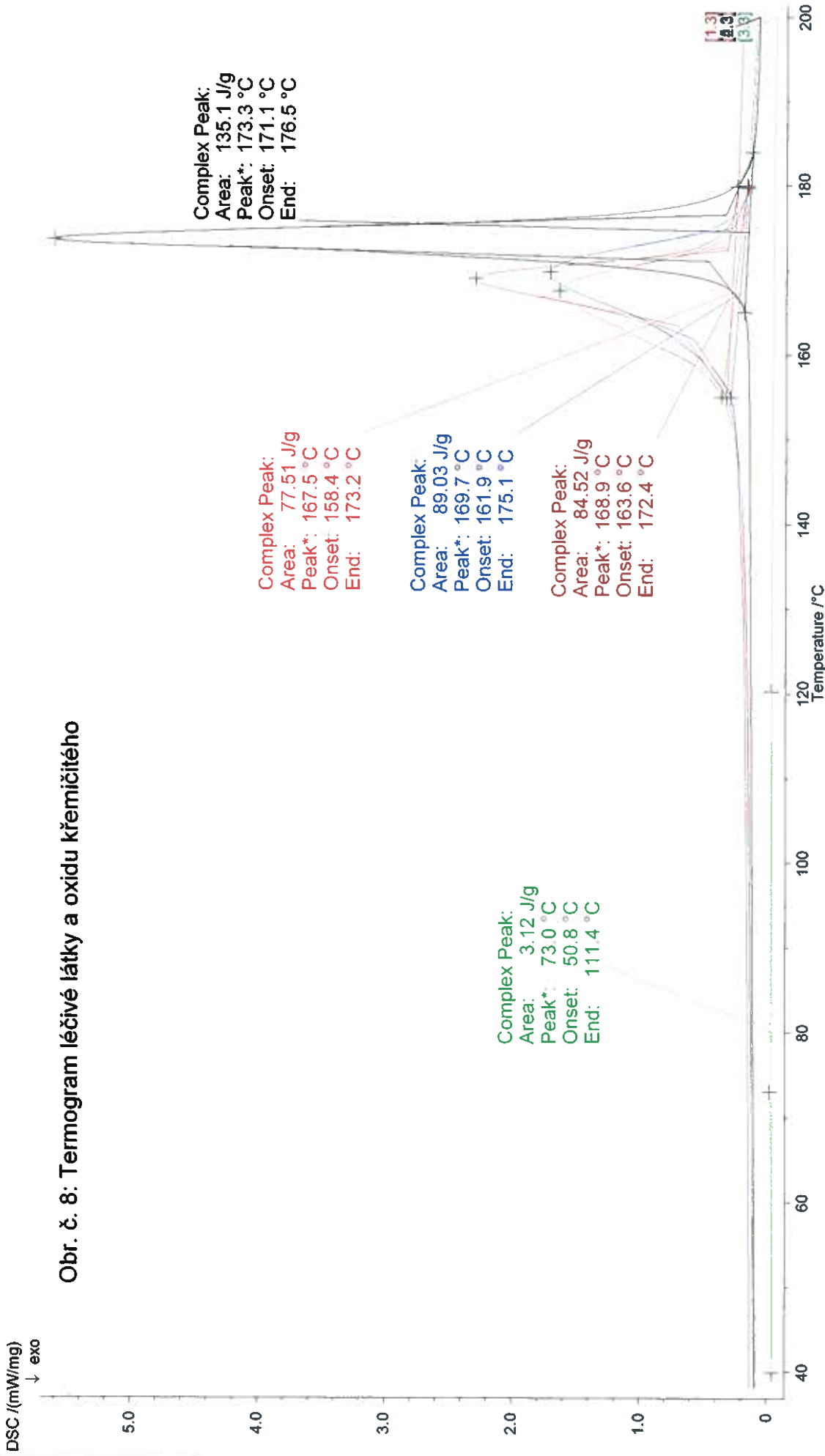


Obr. č.7: Termogram léčivé látky a Glycerol dibehenát



Milan Oehula 26-06-2008 18:11

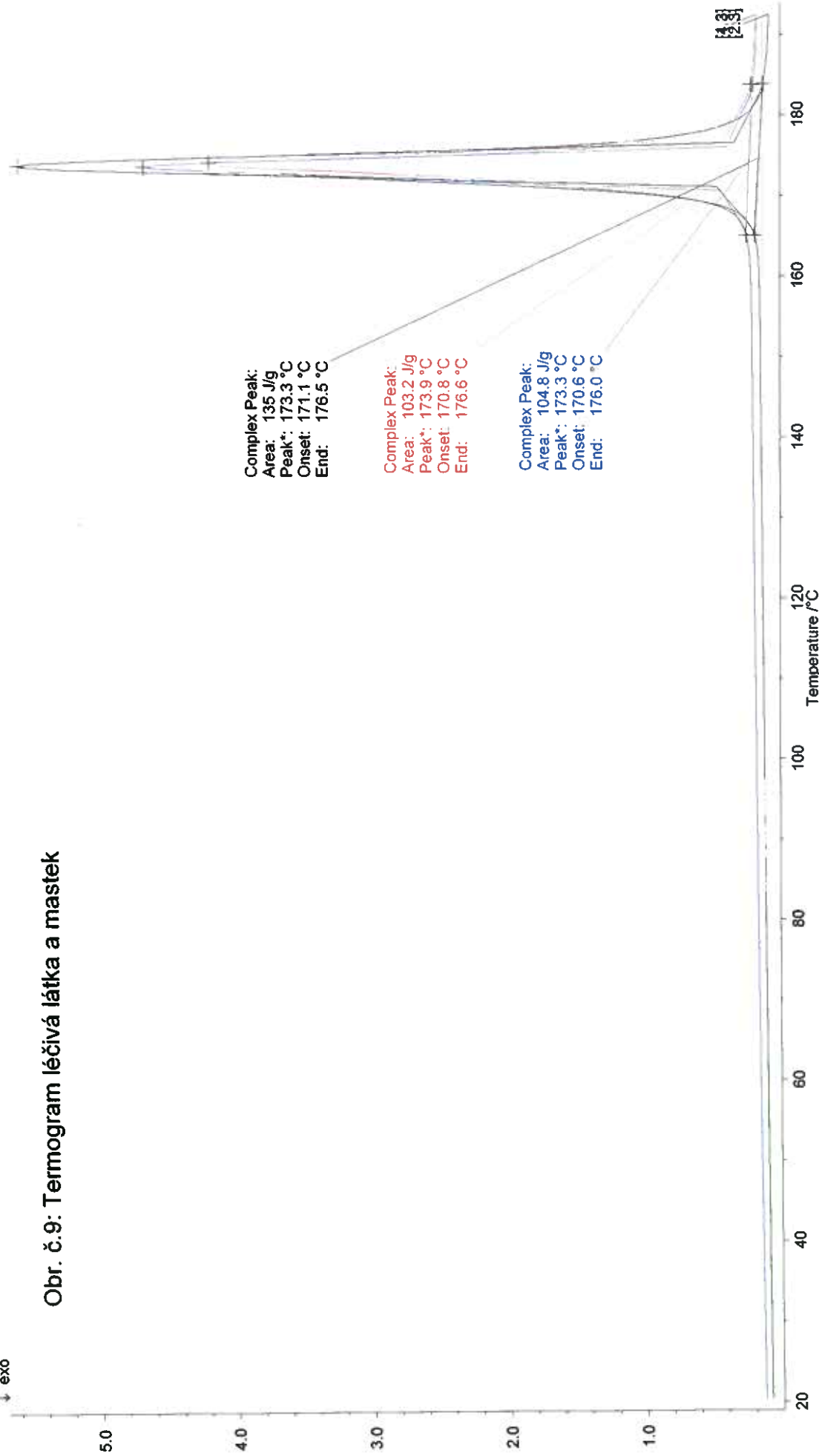
Obr. č. 8: Termogram léčivé látky a oxidu křemičitého



[#] Instrument	File	Identity	Sample	Date	Mass	Segment	Range	Atmosphere	Correction
Milan Øehula 26-06-2006 18:18	f.lé+kol.oxid kœemié...	lé+kol.oxid kœemié.	f	23.1.2006 12:33:28	2.599 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
	lé.dd1	lééivá látka	1	9.1.2006 10:43:54	4.393 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
	oxid kœemiéitý.dd1	oxid kœemiéitý koloid.bezv.	5	9.1.2006 13:42:50	1.413 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	720
	8.5.dd1	lé.+ oxid kœemiéitý koloid.bez	8.5	10.1.2006 14:58:07	5.413 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
	8.40.dd1	lé.+ oxid kœemiéitý koloid.bez	8.40	11.1.2006 16:06:28	3.522 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020

DSC (mW/mg)
 ↓ exo

Obr. č.9: Termogram léčivá látka a mastek



Complex Peak:
 Area: 135 J/g
 Peak*: 173.3 °C
 Onset: 171.1 °C
 End: 176.5 °C

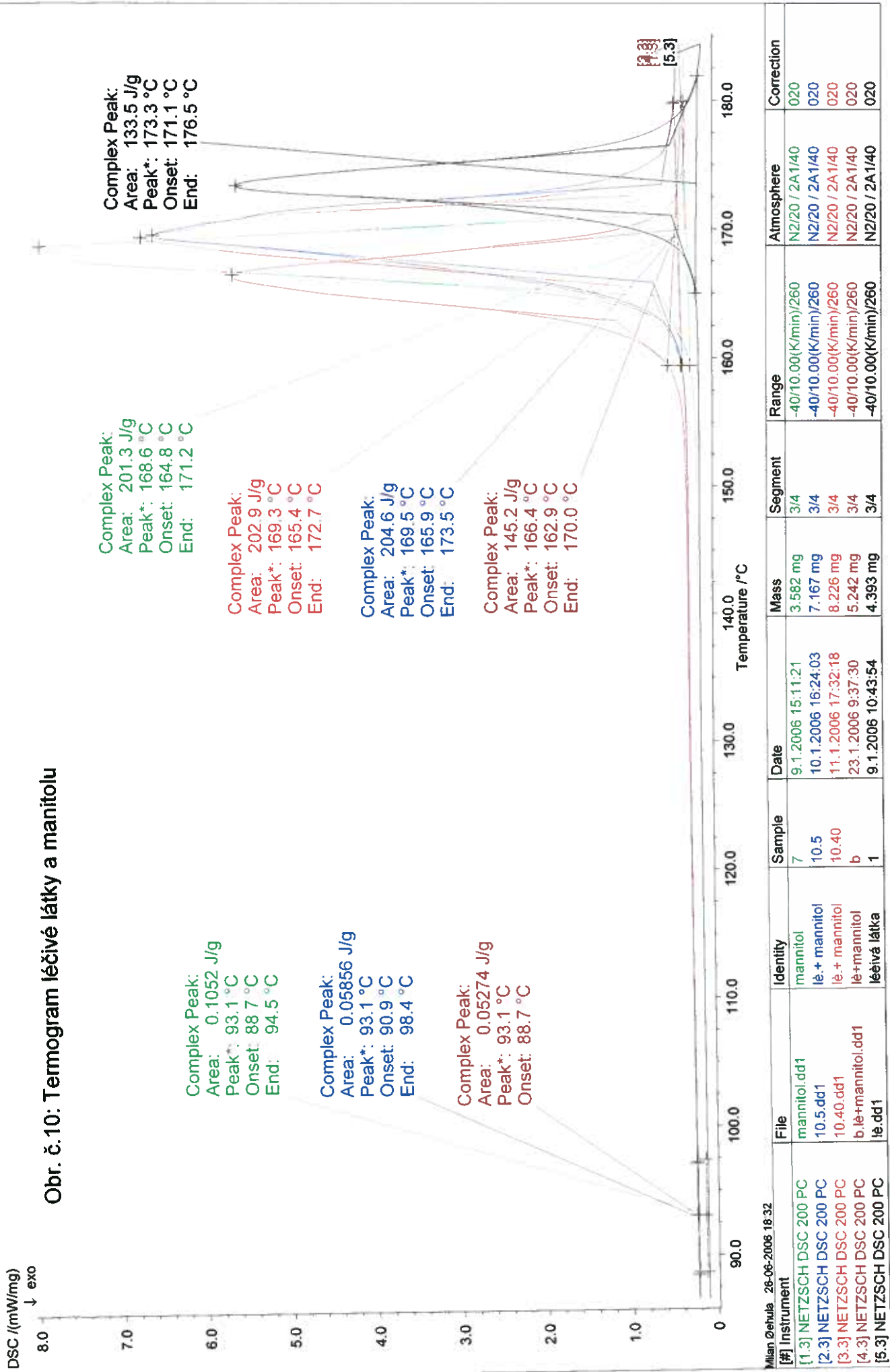
Complex Peak:
 Area: 103.2 J/g
 Peak*: 173.9 °C
 Onset: 170.8 °C
 End: 176.6 °C

Complex Peak:
 Area: 104.8 J/g
 Peak*: 173.3 °C
 Onset: 170.6 °C
 End: 176.0 °C

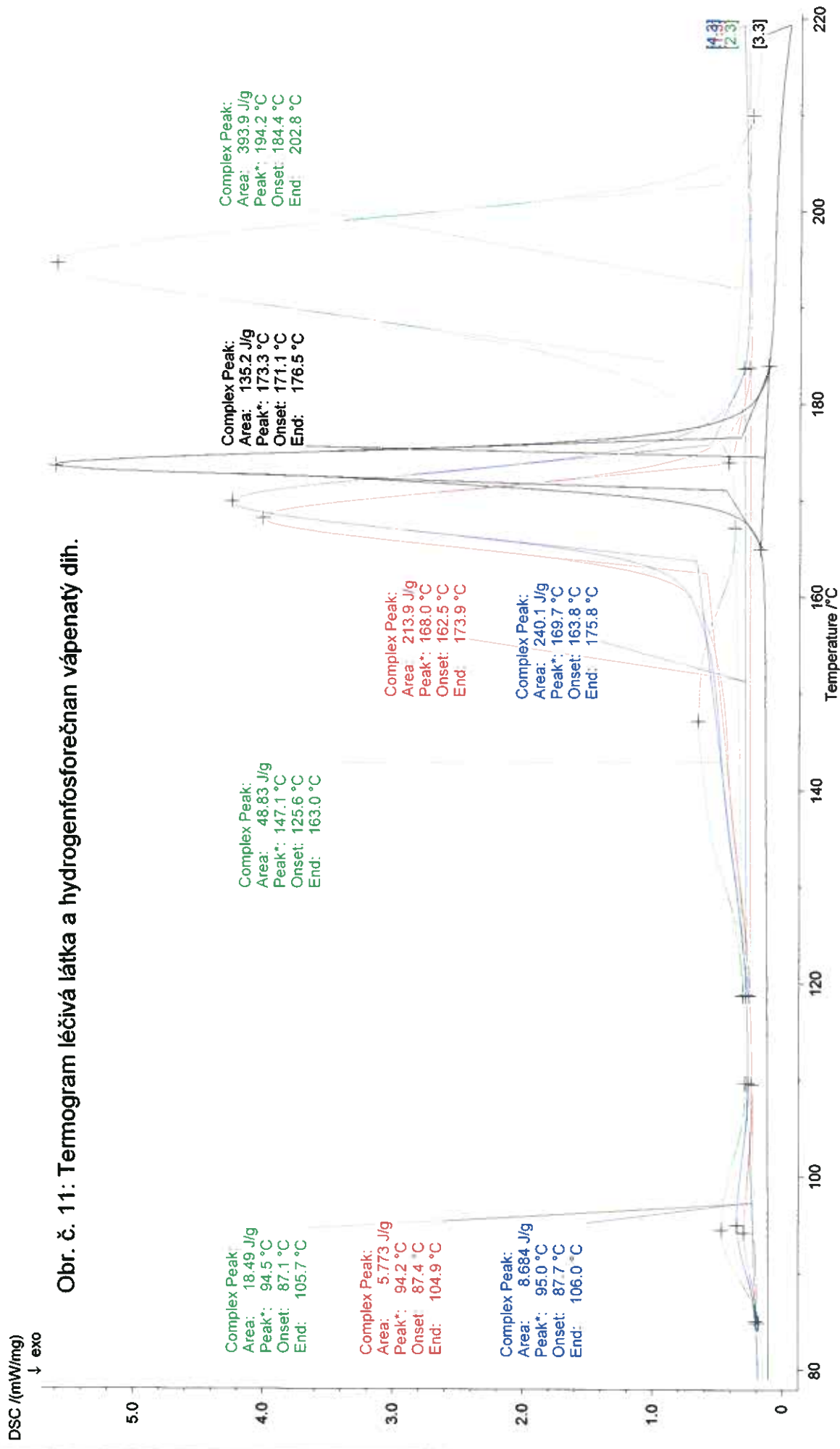
Milan Øehuda_28-06-2006 18:28

[#] Instrument	File	Identity	Sample	Date	Mass	Segment	Range	Atmosphere	Correction
[1.3] NETZSCH DSC 200 PC	9.40.dd1	lé. + mastek	9.40	11.1.2006 16:49:34	8.008 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[2.3] NETZSCH DSC 200 PC	lé.dd1	léčivá látka	1	9.1.2006 10:43:54	4.393 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[3.3] NETZSCH DSC 200 PC	mastek.dd1	mastek	6	9.1.2006 14:26:46	7.589 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[4.3] NETZSCH DSC 200 PC	9.5.dd1	lé. + mastek	9.5	10.1.2006 15:41:04	6.437 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020

Obr. č.10: Termogram léčivé látky a manitolu



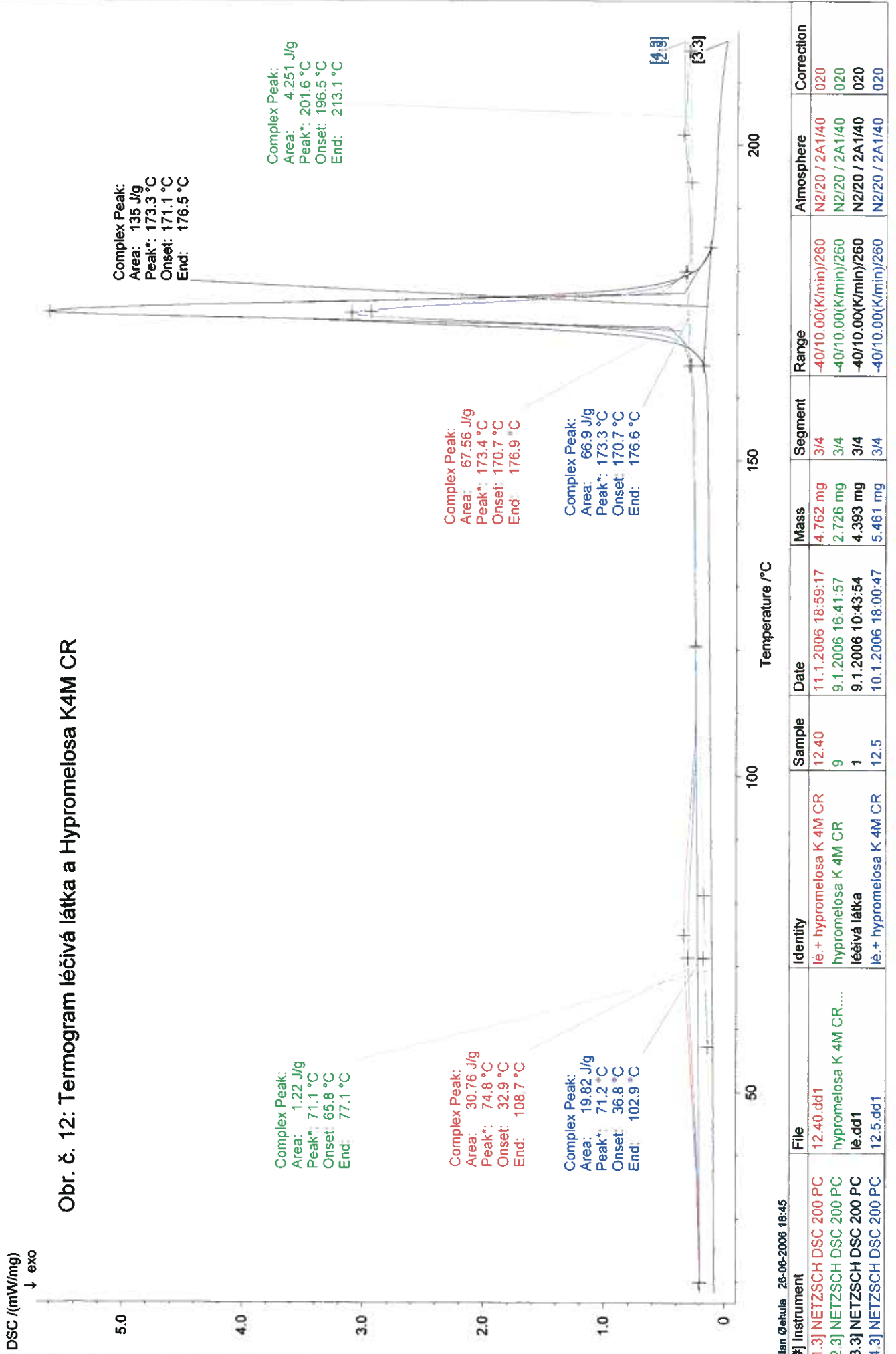
Obr. č. 11: Termogram léčivá látka a hydrogenfosforečnan vápenatý dih.



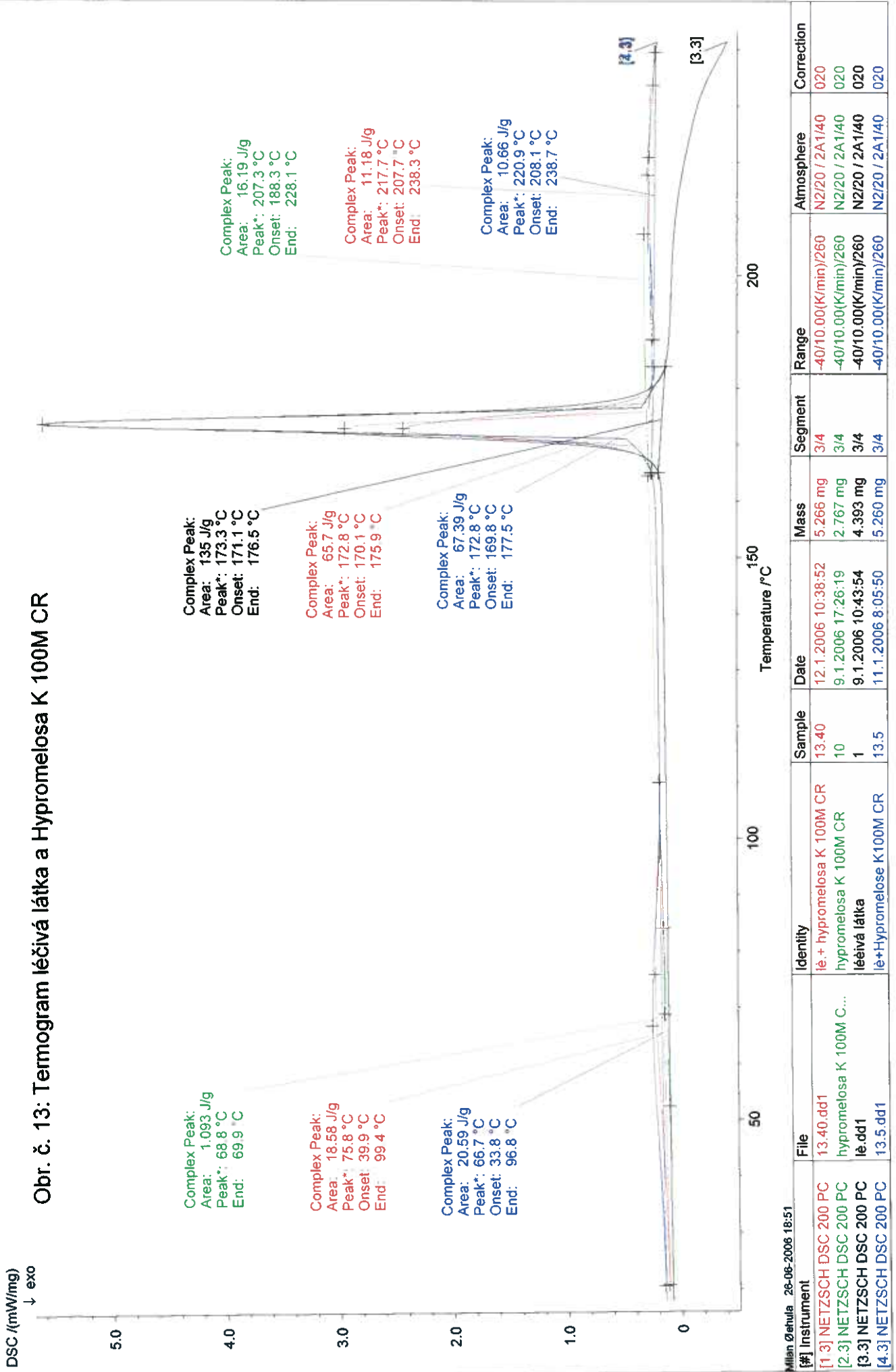
Milan Ølehula 28-06-2006 16:40

[#] Instrument	File	Identity	Sample	Date	Mass	Segment	Range	Atmosphere	Correction
[1.3] NETZSCH DSC 200 PC	11.40.dd1	lé.+ hydrogenfosf.váp.dihydr.	11.40	11.1.2006 18:15:27	6.676 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	720
[2.3] NETZSCH DSC 200 PC	hydrogenfosf.váp.dih...	hydrogenfosfor.váp. dih.	8	9.1.2006 15:55:58	5.469 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	720
[3.3] NETZSCH DSC 200 PC	lé.dd1	léčivá látka	1	9.1.2006 10:43:54	4.393 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[4.3] NETZSCH DSC 200 PC	11.5.dd1	lé.+ hydrogenfosf.váp.dihydr.	11.5	10.1.2006 17:12:21	6.744 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	720

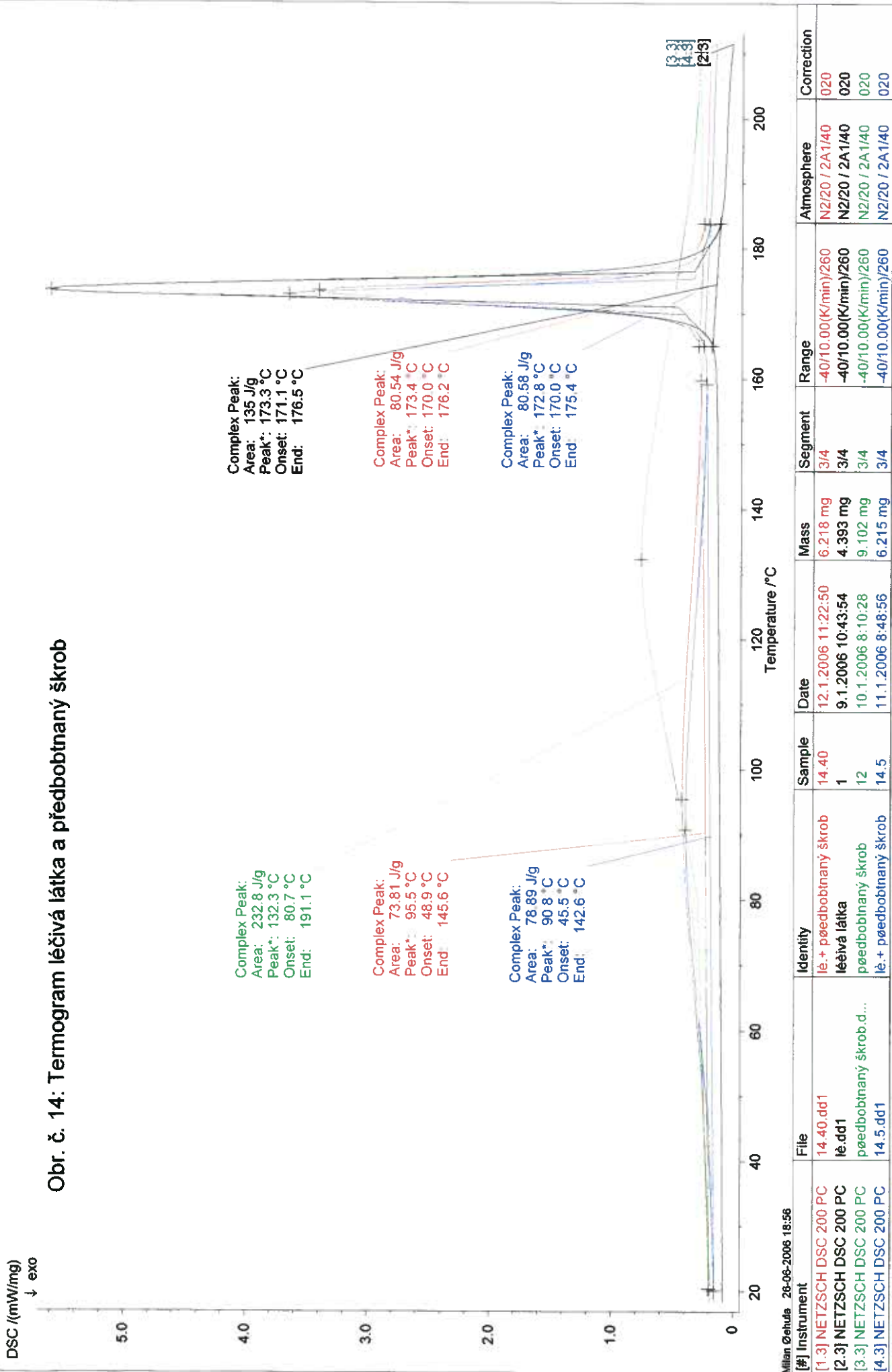
Obr. č. 12: Termogram léčivá látka a Hypromelosa K4M CR



Obr. č. 13: Termogram léčivá látka a Hypromelosa K 100M CR



Obr. č. 14: Termogram léčivá látka a předbobtnaný škrob



Complex Peak:
Area: 135 J/g
Peak*: 173.3 °C
Onset: 171.1 °C
End: 176.5 °C

Complex Peak:
Area: 80.54 J/g
Peak*: 173.4 °C
Onset: 170.0 °C
End: 176.2 °C

Complex Peak:
Area: 80.58 J/g
Peak*: 172.8 °C
Onset: 170.0 °C
End: 175.4 °C

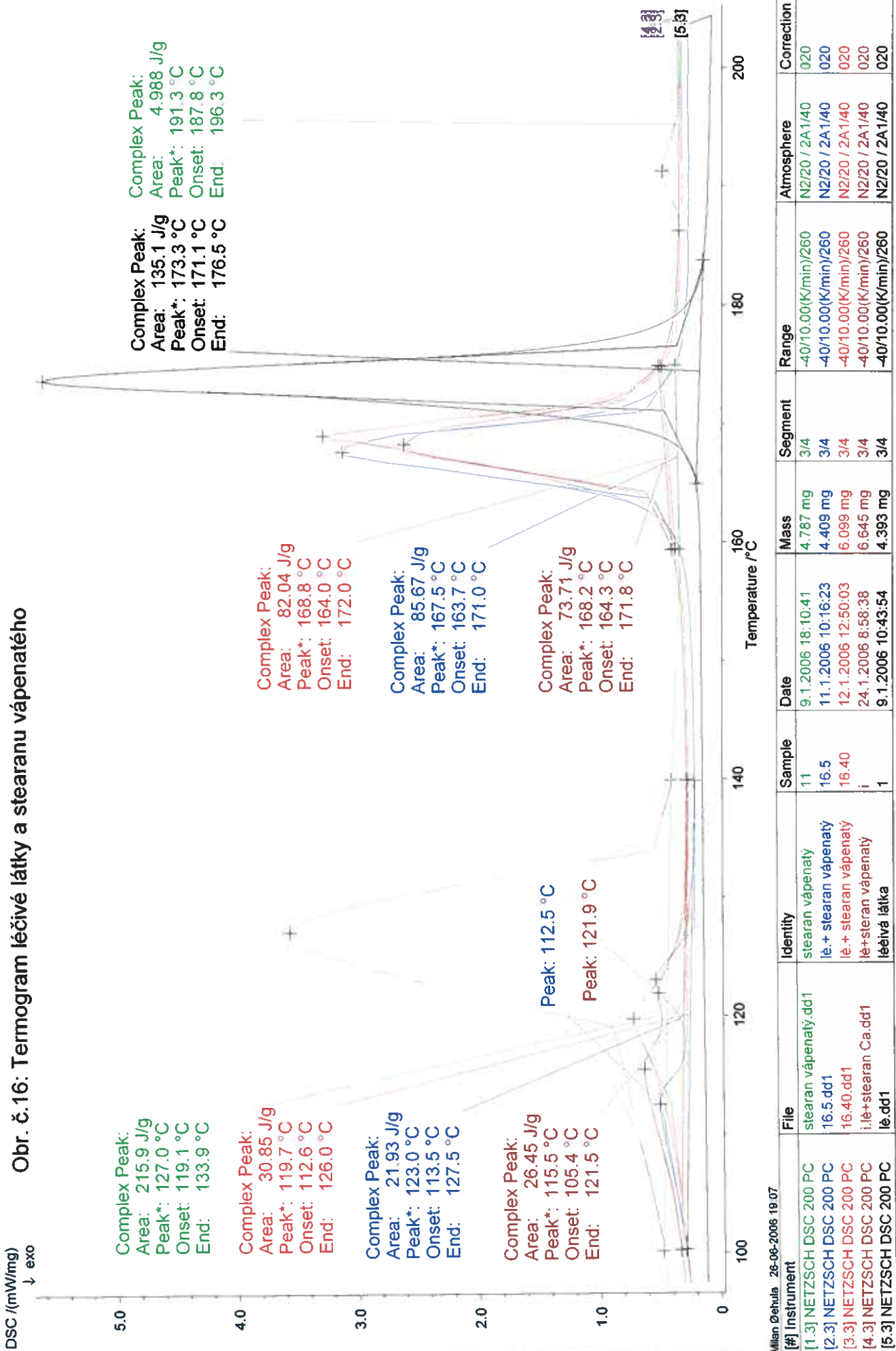
Complex Peak:
Area: 232.8 J/g
Peak*: 132.3 °C
Onset: 80.7 °C
End: 191.1 °C

Complex Peak:
Area: 73.81 J/g
Peak*: 95.5 °C
Onset: 48.9 °C
End: 145.6 °C

Complex Peak:
Area: 78.89 J/g
Peak*: 90.8 °C
Onset: 45.5 °C
End: 142.6 °C

Milan Oehuda 28-06-2006 18:56
[#] Instrument File
[1.3] NETZSCH DSC 200 PC 14.40.dd1
[2.3] NETZSCH DSC 200 PC lé.dd1
[3.3] NETZSCH DSC 200 PC předbobtnaný škrob.d...
[4.3] NETZSCH DSC 200 PC 14.5.dd1

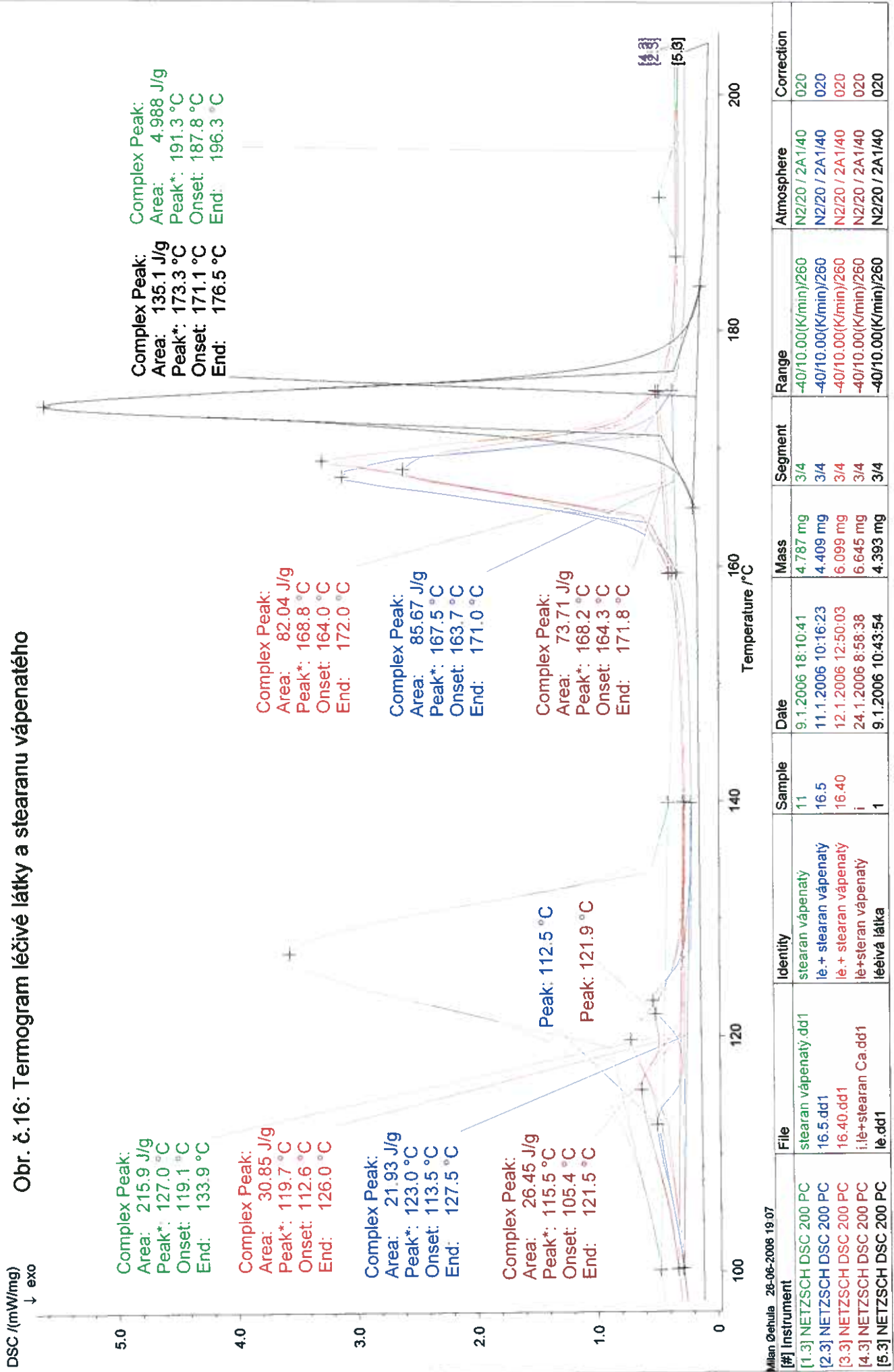
Obr. č.16: Termogram léčivé látky a stearanu vápenatého



Milan Gehula 26-06-2006 19:07

[#] Instrument	File	Identity	Sample	Date	Mass	Segment	Range	Atmosphere	Correction
[1.3] NETZSCH DSC 200 PC	stearan vápenatý.dd1	stearan vápenatý	11	9.1.2006 18:10:41	4.787 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[2.3] NETZSCH DSC 200 PC	16.5.dd1	lé. + stearan vápenatý	16.5	11.1.2006 10:16:23	4.409 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[3.3] NETZSCH DSC 200 PC	16.40.dd1	lé. + stearan vápenatý	16.40	12.1.2006 12:50:03	6.099 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[4.3] NETZSCH DSC 200 PC	i.lé+stearan Ca.dd1	lé+stearan vápenatý	i	24.1.2006 8:58:38	6.645 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020
[5.3] NETZSCH DSC 200 PC	lé.dd1	léčivá látka	1	9.1.2006 10:43:54	4.393 mg	3/4	-40/10.00(K/min)/260	N2/20 / 2A1/40	020

Obr. č.16: Termogram léčivé látky a stearanu vápenatého



5. Zhodnocení výsledků

- **Léčivá látka**

Kalorimetrické charakteristiky léčivé látky jsou uvedeny v tab. č. 1. a na obr. č.1. Z výsledků měření vyplývá, že samotná léčivá látka má jeden ostrý pík s teplotou tání 173,3 °C a teplem tání 134,9 J/g. Při obou zátěžích se teplota tání neměnila, pouze při zátěži 40 °C došlo k menšímu poklesu tepla tání.

- **Léčivá látka a laktóza**

Výsledky měření jsou uvedeny v tabulce č. 2 a na obr. č. 2. Samotná laktóza vykazovala dva píky. První pík při teplotě tání 145,7 °C představoval vodu a dále druhý při teplotě tání 219,9 °C představoval tání alfa laktózy. Beta laktóza měla menší pík při vyšší teplotě. Teplo tání bylo vypočteno pro alfa i beta laktózu společně.

Léčivá látka ve směsi měla sníženou teplotu tání oproti čisté léčivé látce o 8 °C. Toto snížení však nebylo způsobeno změnou léčivé látky, ale vlivem krystalické vody. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky. Ve směsích se neobjevil pík alfa a beta laktózy, která v kombinaci voda a léčivá látka roztála před bodem tání v důsledku tepelné zátěže při měření.

- **Léčivá látka a Kopovidon**

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 3 a na obr. č. 3. Kopovidon má protáhlý neostrý pík s teplotou tání 104,8 °C.

Léčivá látka ve směsi měla sníženou teplotu tání oproti čisté léčivé látce o 6 °C. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky. Snížení teploty tání vzniklo znečištěním léčivé látky Kopovidonem.

- **Léčivá látka a Povidon 25**

Výsledky jsou v tabulce č. 4 a na obr. č. 4. Povidon 25 má protáhlý neostrý pík s bodem tání 105,8 °C.

Léčivá látka ve směsi měla sníženou teplotu tání oproti čisté léčivé látce o 5 °C. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky. Snížení teploty tání vzniklo znečištěním léčivé látky Povidonem 25.

- **Léčivá látka a Povidon 90**

Výsledky jsou zaznamenány v tabulce č. 5 a na obr. č. 5. Povidon 90 má protáhlý neostrý pík s bodem tání 78,8 °C.

Léčivá látka ve směsi neměla oproti samotné léčivé látce sníženou teplotu tání. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky.

- **Léčivá látka a mikrokrystalická celulóza**

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 6 a na obr. č. 6. Mikrokrystalická celulóza má protáhlý neostrý pík s bodem tání 81,2 °C.

Léčivá látka ve směsi neměla oproti samotné léčivé látce sníženou teplotu tání. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky.

- **Léčivá látka a glycerol dibehenát**

Výsledky jsou opět zaznamenány v tabulce č. 7 a na obr. č. 7. Glycerol dibehenát má ostrý dvoupík s bodem tání 73,7 °C.

Léčivá látka ve směsi měla sníženou teplotu tání oproti čisté léčivé látce o 10 až 13 °C. U čerstvě připraveného vzorku a vzorku se zátěží 5 °C nebyl rozdíl v kalorimetrických hodnotách. Ovšem u vzorku se zátěží 40 °C došlo k dalšímu snížení bodu tání o 4 °C a zároveň i k markantnímu snížení tepla tání. Došlo tedy k interakci.

- **Léčivá látka a oxid křemičitý koloidní bezvodý**

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 8 a na obr. č. 8. Oxid křemičitý má malý neostrý pík s bodem tání 73,0 °C a s teplem tání pouze 3,12 J/g

Léčivá látka ve směsi měla sníženou teplotu tání oproti čisté léčivé látce o 4 °C. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky. Snížení teploty tání vzniklo znečištěním léčivé látky oxidem křemičitým.

- **Léčivá látka a mastek**

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 9 a na obr. č. 9. Mastek nemá v měřené oblasti pík.

Léčivá látka ve směsi neměla oproti samotné léčivé látce sníženou teplotu tání. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky.

- **Léčivá látka a manitol**

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 10 a na obr. č. 10. Manitol má dva píky. První malý a neostrý při teplotě tání 93,1 °C a druhý mohutný při teplotě tání 168,6 °C. S ohledem na skutečnost, že léčivá látka má teplotu tání 173,3 °C. Oba píky se překrývají. Při interakci obou látek dochází k mírnému snížení bodu tání léčivé látky.

- **Léčivá látka a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát**

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 11 a na obr. č. 11. Samotný hydrogenfosforečnan dihydrát vykazoval tři píky. První dva jsou malé a protáhlé při teplotách tání 94,5 °C a 147,0 °C. Oba pravděpodobně představují uvolnění krystalické vody. Třetí hlavní pík je teplotě tání 194,2 °C.

Léčivá látka ve směsi měla sníženou teplotu tání oproti čisté léčivé látce o 4 °C. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky. Snížení teploty tání vzniklo znečištěním léčivé látky hydrogenfosforečnanem vápenatým. Tepelným namáháním při měření zanikl pík pomocné látky.

- **Léčivá látka a Hypromelosa K4M CR**

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 12 a na obr. č. 12. Hypromelosa K4M CR má protáhlý neostrý pík s bodem tání 71,1 °C.

Léčivá látka ve směsi neměla oproti samotné léčivé látce sníženou teplotu tání. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky.

- **Léčivá látka a Hypromelosa K100M CR**

Výsledky jsou zaznamenány v tabulce č. 13 a na obr. č. 13. Hypromelosa K100M CR má první protáhlý neostrý pík s bodem tání 68,8 °C a druhý protáhlý pík při teplotě tání 207,3 °C.

Léčivá látka ve směsi neměla oproti samotné léčivé látce sníženou teplotu tání. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky.

- **Léčivá látka a předbobtnaný škrob**

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 14 a na obr. č. 14. Předbobtnaný škrob má protáhlý neostrý pík s bodem tání 132,3 °C.

Léčivá látka ve směsi neměla oproti samotné léčivé látce sníženou teplotu tání. U všech třech vzorků směsí nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky.

- **Léčivá látka a stearan hořečnatý**

Výsledky jsou zaznamenány v tabulce č. 15 a na obr. č. 15. Stearan hořečnatý má protáhlý pík s bodem tání 64,0 °C.

Léčivá látka ve směsi měla sníženou teplotu tání oproti čisté léčivé látce o 6 °C. U všech třech vzorků směsi nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky. Snížení teploty tání vzniklo znečištěním léčivé látky stearanem hořečnatým.

- **Léčivá látka a stearan vápenatý**

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 16 a na obr. č. 16. Stearan vápenatý má první protáhlý pík s teplotou tání 127,0 °C a menší protáhlý pík při teplotě tání 191,3 °C

Léčivá látka ve směsi měla sníženou teplotu tání oproti čisté léčivé látce o 5 °C. U všech třech vzorků směsi nebyla změna v kalorimetrických hodnotách tání léčivé látky. Snížení teploty tání vzniklo znečištěním léčivé látky stearanem vápenatým.

6. Závěr

Z výsledků této práce je možno vyvodit následující závěry:

Byla prokázána kompatibilita léčivé látky s pomocnými látkami při neovlivnění teploty tání léčivé látky a to u těchto pomocných látek:

- povidon 90
- mikrokrytalická celuloza
- mastek
- hypromelosa K4M CR
- hypromelosa K100M CR
- předbobtnaný škrob

Byla prokázána kompatibilita léčivé látky s pomocnými látkami při snížení teploty tání léčivé látky a to u těchto pomocných látek:

- laktoza
- kopovidon
- povidon 25
- oxid křemičitý koloidní bezvodý
- manitol
- hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát
- stearan hořečnatý
- stearan vápenatý

Byla prokázána inkompatibilita léčivé látky s pomocnými látkami a to v případě:

- glycerol dibehenát

7. Literatura

- (1) Brown M.E.: Handbook of thermal analysis a kalorimetry, Vol.I. Amsterdam, Elsevier science B.V. 1998, s.691
- (2) Lázníčková A., Ďoubal S., Gasparič J., Ditrich M.: Fyzikální chemie pro posluchače farmacie II. díl Praha, nakladatelství Karolinum, 1997, s.126
- (3) Blažek A.: Termická analýza, Praha SNTL – Nakladatelství technické literatury, 1974, s.294
- (4) Hohne G., Hemminger W., Flammersheim H.-J.: Differential Scanning Kalorimetry Heidelberg, Springer – Verlag, 1996, s.222
- (5) Marsh N. K., o Hare P. A. G.: Solution Kalorimetry, 1.ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994, s.331
- (6) Velich V., Šolc Z.: Chemicko-inženýrská termodynamika Pardubice, Ediční středisko VŠCHT, 1985, s.95
- (7) Swabrick J., Boylan J. C.: Encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol. 15 New York, Marcel Dekker, Inc., 1997, s.413
- (8) Giron D.: Application of thermal analysis in the pharmaceutical industry, J. Phar. Biomed Anal., 4, 1986, s.775
- (9) Nebuloni M.: Thermoanalytical techniques for the study of pharmaceutical products, Boll. Chim. Farm., 129,1990, s.87-96
- (10) Wesolowski M.: Thermal methods of analysis in solid dosage technology, Drug. Dev. Ind. Pharm., 11, 1985, s.493-521
- (11) Canotilho J., De Sonsa A. T. et al.: Thermal analysis: Interest in pharmaceutical technology, Rev. Port. Farm., 42, 1992, s.5-12