

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

DSC ANALÝZA LÉČIV

(DIPLOMOVÁ PRÁCE)

Hradec Králové, 2006

Alena Zernerová

Děkuji RNDr. Marii Musilové, CSc. za odborné vedení a všestrannou pomoc při zpracovávání této diplomové práce. Za ochotu a praktické rady také děkuji zaměstnancům Katedry farmaceutické technologie, především paní Lence Svobodové.

OBSAH

1. ÚVOD.....	4
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	5
2.1 Diferenciální skanovací kalorimetrie.....	5
2.1.1 DSC záznam	8
2.1.2 Využití metody DSC ve farmacii.....	13
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	14
3.1 Pracovní úkol	14
3.2 Postup práce.....	15
3.2.1 Příprava směsí čípkového základu s léčivými látkami	15
3.2.2 Příprava vzorků pro DSC měření.....	15
3.2.3 Vlastní měření.....	15
3.3 Použité přístroje	17
3.4 Seznam surovin.....	18
3.5 Atlas charakteristik léčivých látek.....	19
Acidum acetylsalicylicum (ČL 2005).....	20
Acidum salicylicum (ČL 2005)	25
Acidum tiaprofenicum (ČL 2005)	35
Nimesulidum (ČL 2005).....	38
Phenacetinum (ČL 1997).....	41
Phenazonum (ČL 2005).....	54
Propyphenazonum (ČL 2005).....	66
Tribuzonum (ČsL 4)	75
Adeps neutralis	78
4. ZÁVĚR	81
5. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	82

1. ÚVOD

Metody termické analýzy mají ve farmaceutické technologii široké využití. Jedná se o skupinu metod, které se zabývají sledováním některých fyzikálních a chemických vlastností zkoumaných látek vystavených určitému teplotnímu programu.

Tato práce je součástí komplexu prací, které by měly zmapovat termické chování léčivých látek. Cílem je rozšíření atlasu, ve kterém jsou shromážděny léčivé látky s uvedením podstatných charakteristik včetně kalorimetrických.

Tato práce navazuje na předchozí diplomovou práci Mgr. Jany Procházkové, rozšiřuje seznam hodnocených léčivých látek, přičemž v této práci je již upuštěno od kritéria využitelnosti prezentovaných látek pro rektální aplikaci ve formě čípků.

Výběr léčivých látek v této práci není náhodný, všechny zde prezentované látky patří do skupiny analgetik-antipyretik a nesteroidních antiflogistik. Jedná se o kyselinu acetylsalicylovou, kyselinu salicylovou, kyselinu tiaprofenovou, nimesulid, fenacetin, fenazon, propyfenazon a tribuzon.

U některých látek je dále rozpracován vliv těchto látek na vlastnosti směsí s čípkovým základem. Jedná se o látky, které byly již předchozí práci tímto způsobem posuzovány, ale závěry nebylo možné stanovit jednoznačně. Tato práce se k tomuto hodnocení vrací a detailně ho rozpracovává. Jedná se o hodnocení vlastností směsí čípkového základu s fenacetinem a propyfenazonem. Nově byly hodnoceny směsi čípkového základu s kyselinou acetylsalicylovou, kyselinou salicylovou a fenazonem.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Diferenciální skanovací kalorimetrie

Diferenciální skanovací kalorimetrie (DSC, differential scanning calorimetry) je jednou z metod termické analýzy. Je založena na pozorování změn fyzikálních a chemických vlastností látek při ohřevu a chlazení. Pojem diferenciální (diferenční) vyjadřuje to, že se měřená teplota vzorku plynule porovnává s teplotou referenčního materiálu

Termická analýza zahrnuje i další metody jako je termogravimetrie, diferenční termická analýza (DTA), dilatometrie, měření měrného tepla, klasická termická analýza a některé další méně používané metody.¹

Principem DSC jsou dva lineárně vyhřívané termostaty. Jeden z nich obsahuje misku s analyzovaným vzorkem, druhý obsahuje misku prázdnou, která slouží jako reference.² Pokud se ve vzorku neodehrávají žádné změny, mají obě misky stejnou teplotu. Pokud ale ve vzorku dojde k nějaké změně (tání, tuhnutí, sublimace, skelný přechod, fázové změny atd.), vzorek teplo buď spotřebovává (endotermické změny jako tání, var, sublimace, některé rozkladné reakce, redukce, fázové přechody^{3,4}) nebo uvolňuje (exotermické změny jako krystalizace nebo oxidace). Touto energetickou potřebou vzorku jsou narušeny rovnovážné podmínky mezi vzorkem a referencí.

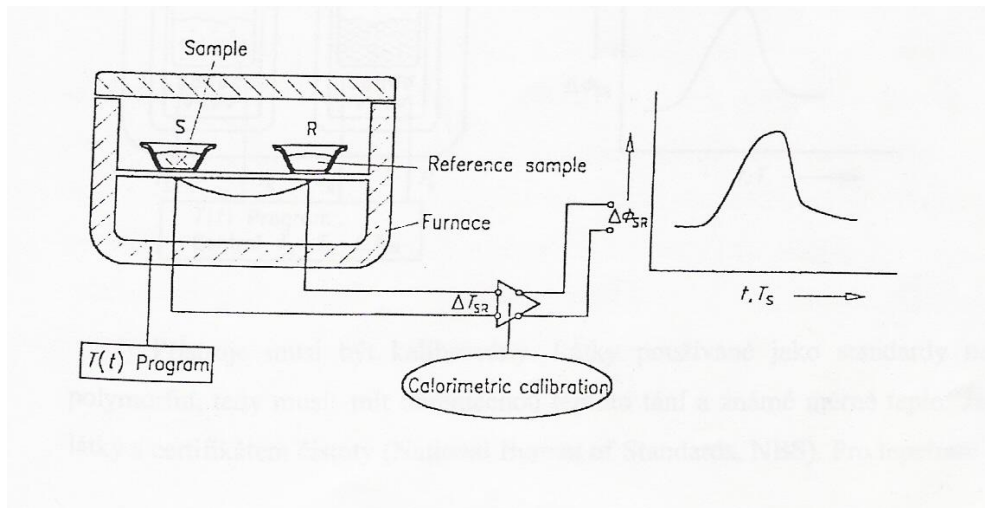
Diferenciální skanovací kalorimetrie existuje ve dvou základních typech provedení:^{2,5,6}

1. DSC s tepelným tokem (heat-flux DSC)
2. DSC s výkonovou kompenzací (power-compensation DSC)

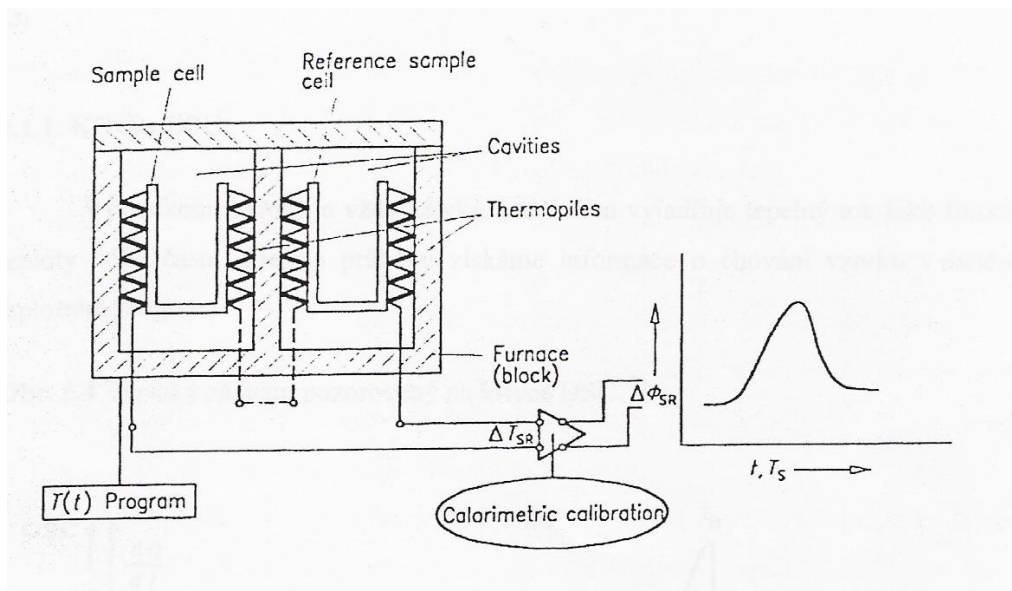
U metody označované jako DSC s tepelným tokem měří přístroj rozdíl teplot mezi zkoumaným vzorkem a referenční látkou. K dispozici jsou dva typy přístrojů:

- a) diskový typ
- b) cylindrický typ

Obr. č.1 Diskový typ DSC ⁵

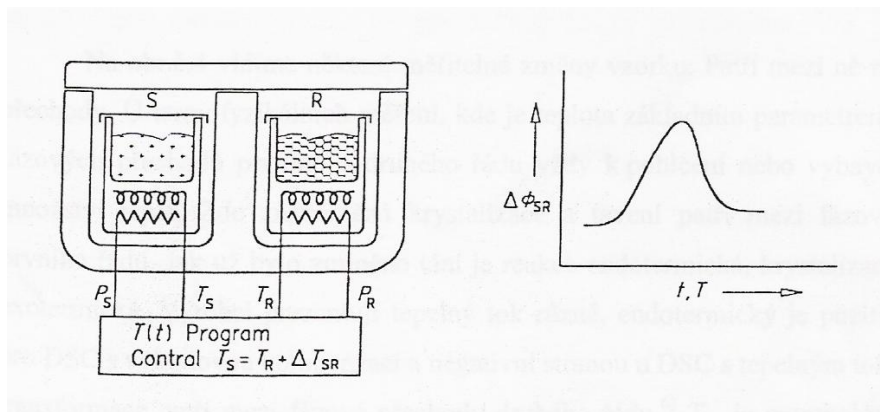


Obr. č.2 Cylindrický typ DSC ⁵



U kalorimetrické metody označované jako DSC s výkonovou kompenzací jsou použity dva samostatné ohřivače za účelem monitorování obou misek individuálně. Pokud ve vzorku nedojde k žádné změně, mají misky stejnou teplotu. V případě, že ve vzorku zkoumané látky probíhá nějaká fyzikální nebo chemická změna, vzorek buď spotřebovává nebo uvolňuje teplo. Tím jsou narušeny rovnovážné teplotní podmínky mezi vzorkem a srovnávacím materiálem. Množství tepla potřebného k udržení izotermních podmínek je sledováno v závislosti na čase nebo na teplotě a je úměrné množství spotřebované elektrické energie spotřebované na ohřátí vzorku. Měřenou veličinou je tedy elektrický příkon potřebný k udržení izotermních podmínek.

Obr. č.3 DSC s výkonovou kompenzací ⁵



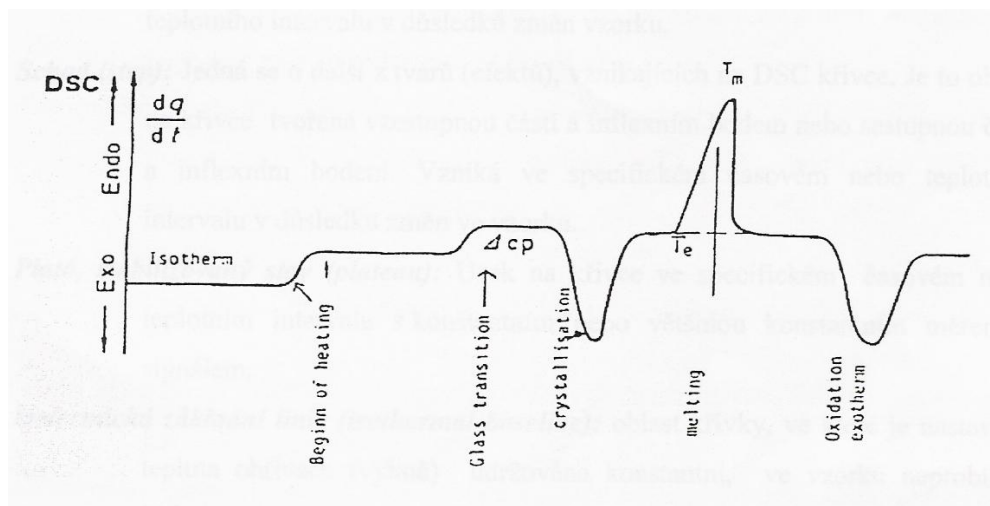
Všechny DSC přístroje musí být správně kalibrovány a kontrolovány. Látky používané jako standardy nesmí být polymorfní, musí mít ohraničenou teplotu tání a známé měrné teplo tání.. Tyto látky musí mít certifikát čistoty (National Bureau of Standards, NBS). Pro tepelnou kalibraci může být použita například kyselina benzoová (147,4 J/g), indium (28,5 J/g) nebo naftalen (28,5 J/g). Při nižších teplotách je doporučována voda (334 J/g) nebo cyklohexan (31,3 J/g).^{2,7,8} Použití konkrétních látek při kalibraci je určeno normou podle níž měření probíhá. U nás jsou často používány normy německé, francouzské nebo mezinárodní. Pro DSC měření jsou platné normy DIN 51 007, NFT 51 – 507, ISO 11357 – 3.

Při DSC metodách se používají velmi malé (miligramové) navážky vzorků, které se umísťují do kelímků (kapslí) s víčkem, vyrobených nejčastěji vyrobeny z hliníku.

2.1.1 DSC záznam

Výstupem měření je DSC záznam (kalorimetrická křivka, termogram), která vyjadřuje tepelný tok jako funkci teploty nebo času. Z jeho průběhu získáme informace o chování zkoumaného vzorku v daném teplotním programu.

Obr. č.4 Příklad DSC záznamu⁵



Obr. č.4 ukazuje některé měřitelné změny ve vzorku. U termofyzikálních měření, kde je teplota základním parametrem, dochází u fázových přechodů prvního a druhého řádu vždy k pohlcení nebo uvolnění určitého množství tepla. Krystalizace a tání patří mezi fázové přechody prvního řádu. Tání je reakce endotermická, krystalizace a oxidace exotermická. Skelný přechod patří mezi přechody druhého řádu.⁹ T_e je extrapolovaná teplota onsetu (počátku), T_m je teplota v bodě maxima píku.

Následující pojmy popisují charakteristické body a části DSC křivky znázorněné na obrázcích č. 5 a 6

Nulová linie (zero line) – měřená křivka prázdného měřícího zařízení (bez vzorku a bez kelímků nebo jen s prázdnými kelímkami)

Základní linie (baseline) – část křivky mimo oblast píku či schodu, která odpovídá časovým úsekům s minimální změnou ve stavu vzorku.

Pík (peak) – část křivky tvořená vzestupnou částí, maximem a sestupnou částí nebo sestupnou částí, minimem a vzestupnou částí. Vzniká ve specifickém teplotním nebo časovém intervalu v důsledku změn v měřeném vzorku.

Schod (step) – další tvarový efekt na DSC křivce. Oblast křivky tvořená vzestupnou částí a inflexním bodem nebo sestupnou částí a inflexním bodem. Vzniká ve specifickém teplotním nebo časovém intervalu v důsledku změn v měřeném vzorku

Stabilizovaný stav (plató, plateau) – úsek na křivce ve specifickém časovém nebo teplotním intervalu s konstantním nebo většinou konstantním měřeným signálem

Izotermická základní linie (isothermal baseline) – oblast DSC křivky, ve které je teplota ohřivače udržována konstantní, ve vzorku neprobíhají žádné změny

Iniciální základní linie (initial baseline) – úsek mimo oblast píku nebo schodu, kdy ve vzorku ještě neprobíhají žádné změny

Finální základní linie (final baseline) - úsek mimo oblast píku nebo schodu, kdy ve vzorku už další změny neprobíhají

Izotermická iniciální základní linie (isothermal initial baseline) – úsek křivky před započítáním dynamické fáze teplotního programu, ve kterém přístrojová teplota ohřivače je udržována konstantní a ve vzorku neprobíhají žádné změny

Izotermická finální základní linie (isothermal final baseline) – úsek křivky po skončení dynamické fáze teplotního programu, ve kterém přístrojová teplota ohřivače je udržována konstantní a ve vzorku neprobíhají žádné změny

Pro vyhodnocování měřených křivek jsou používány tyto termíny:

Interpolovaná základní linie (interpolated baseline) – křivka interpolovaná (vložená) v oblasti píku, která spojuje iniciální základní linii a finální základní linii, jako kdyby ve vzorku žádné změny neproběhly.

Interpolovaná izotermická základní linie (interpolated isothermal baseline) – křivka interpolovaná (vložená) v dynamické části programu, která spojuje izotermickou iniciální základní linii a izotermickou finální základní linii, jako kdyby žádný dynamický teplotní program nebyl proveden

Extrapolovaná iniciální základní linie (extrapolated initial baseline) – iniciální základní linie extrapolovaná (protažená) v oblasti píku nebo schodu, jako kdyby ve vzorku žádné změny neproběhly

Extrapolovaná finální základní linie (extrapolated final baseline) – finální základní linie extrapolovaná (protažená) v oblasti píku nebo schodu, jako kdyby ve vzorku žádné změny neproběhly

Pomocí měřené křivky mohou být stanoveny následující charakteristiky:

Výška píku (*peak height*) – maximum, kterému se může rovnat rozdíl mezi píkem a interpolovanou základní linií

Plocha píku (*peak area*) – plocha ohraničená píkem a interpolovanou základní linií mezi iniciálním a finálním bodem píku

Výška schodu (*step height*) – maximum, kterému se může rovnat rozdíl mezi extrapolovanou iniciální základní linií a extrapolovanou finální základní linií v místě teploty středního bodu schodu $T_{1/2}$, viz. níže

Iničiační teplota píku nebo schodu T_{ini} (*initial peak/step temperature*) – je to teplota prvních zjistitelných odchylek měřené křivky od extrapolované iniciální základní linie v oblasti píku nebo schodu

Finální teplota píku nebo schodu T_{fin} (*final peak/step temperature*) – je to teplota posledních zaznamenaných odchylek měřené křivky od extrapolované finální základní linie v oblasti píku nebo schodu

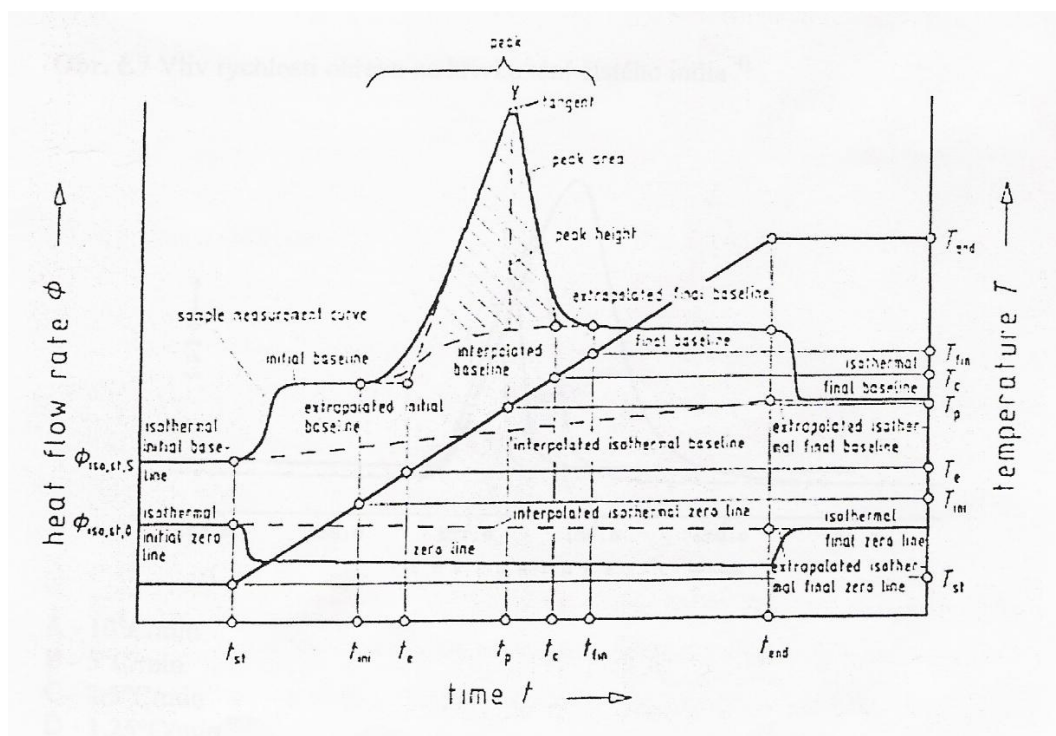
Extrapolovaná onset teplota píku/schodu T_e, T_o, T_{eim} (*extrapolated peak/step onset temperature*) – je průsečnice extrapolované iniciální základní linie a tangenty (příp. linie umístěné skrze lineární úsek vzestupné nebo sestupné části píku nebo schodu)

Extrapolovaná teplota dokončení píku/schodu T_c, T_{efm}, T_{end} (*extrapolated peak/step completion temperature*) – je průsečnice extrapolované finální základní linie a tangenty (příp. linie umístěné skrze lineární úsek vzestupné nebo sestupné části píku nebo schodu)

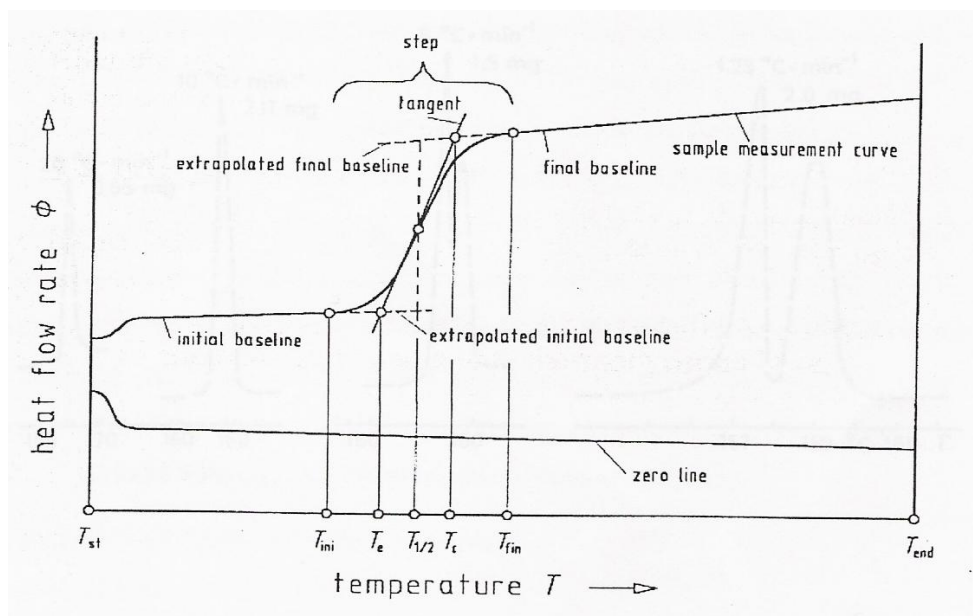
Teplota píku T_p, T_{pm} (*peak extremum temperature*) – je teplota, při které je dosažen maximální rozdíl mezi píkem a interpolovanou základní linií

Teplota středního bodu schodu $T_{1/2}$ (*step midpoint temperature*) – je teplota, při které je v oblasti schodu rozdíl mezi extrapolovanou základní linií a měřenou křivkou ekvivalentní rozdílu mezi měřenou křivkou a extrapolovanou finální základní linií

Obr.č 5 Příklad křivky s píkem - popis termínů, charakteristické časy a jim odpovídající teploty⁵



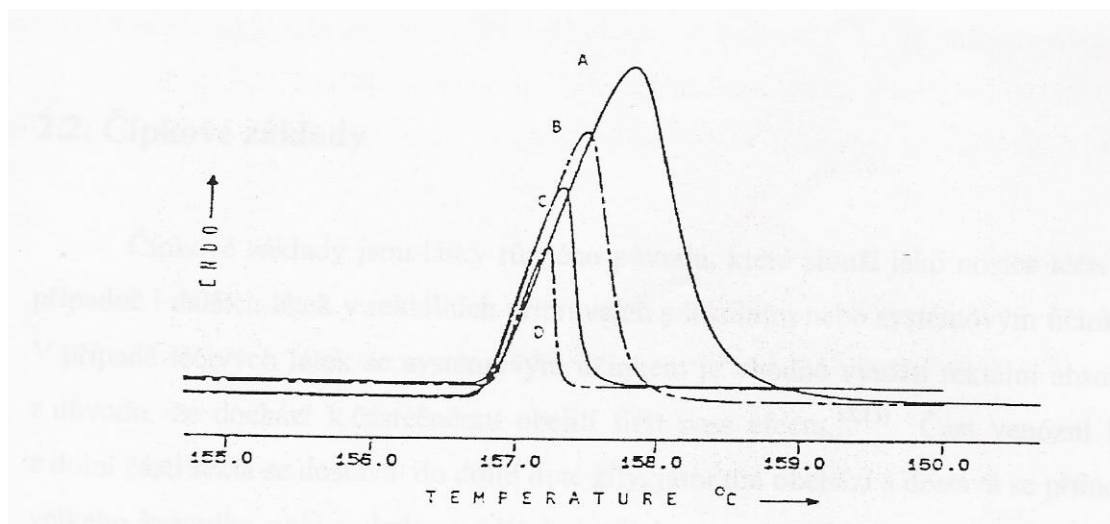
Obr. č.6 Příklad křivky se schodem – popis termínů, charakteristické teploty⁵



Výsledky DSC měření mohou být ovlivněny řadou faktorů. Jedná se o faktory instrumentálního charakteru (typ zařízení, systém měření teploty, apod.), faktory metodické (rychlost ohřevu, hmotnost vzorku, vliv tlaku a složení atmosféry, apod.) a v neposlední řadě výsledky DSC ovlivňují fyzikálně-chemické vlastnosti

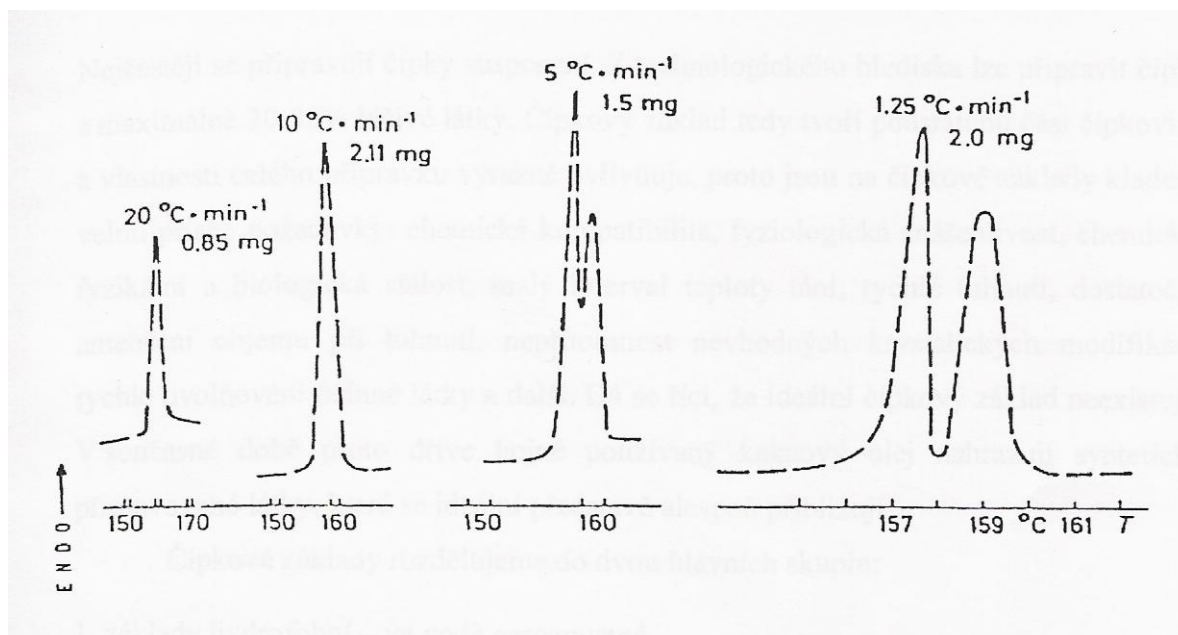
zpracovávaných látek (stupeň krystalizace, velikost částic, přítomnost nečistot, tepelná vodivost látky, apod.)

Obr. č.7 Vliv rychlosti ohřevu na křivku tání čistého india ²



- A – 10°C/min
- B – 5°C/min
- C – 2,5°C/min
- D – 1,25°C/min

Obr. č.8 Vliv hmotnosti vzorku a rychlosti ohřevu na analýzu polymorfie temazepamu ²



2.1.2 Využití metody DSC ve farmacii

Metoda DSC je v oblasti farmacie velmi široce využívána, především s rozvojem vysoce automatizovaných systémů, které umožňují měření reakčních tepel, tepel fázových přechodů nebo měření tepelných toků jejich změn při charakteristických teplotách.

Mezi výhody DSC patří použití nejen malého množství vzorku, ale i široký teplotní interval pohybující se od záporných hodnot až k teplotám 1200°C až 1500°C a dále dostatečná přesnost měření. DSC umožňuje charakterizovat výchozí suroviny, léčivé a pomocné látky, výsledné lékové formy. U léčivých a pomocných látek našla své využití při provádění kontroly kvality, čistoty a identifikace, při studiu kompatibilit, eutektických směsí¹⁰, stabilitních studiích (např. zjištění průběhu oxidace rostlinných olejů^{4,8,11}), při hodnocení skelného přechodu, přechodu mezi polymorfními a amorfními formami, polymorfní přeměny³ atd.

Běžně se metoda používá ke zjištění krystalických modifikací léčivých látek.^{12,13} Metoda je též využitelná při kvantifikaci látek nebo směsí. Nebyl prokázán rozdíl mezi stanovením obsahu pomocí spektrofotometrie a metodou DSC.¹⁴

V případě tuhých disperzí je metoda DSC používána vždy pro prokázání existence amorfní fáze.^{15,16,17} Pomocí DSC je možné posoudit např. vliv pomocných a léčivých látek na obsah tuhé fáze v čípkovém základu.¹⁸ V kontrole jakosti čípků je metoda využitelná pro stanovení obsahové stejnoměrnosti,¹⁹ protože v případě, že se léčivá látka v čípkovém základě nerozpouští, existuje lineární závislost mezi obsahem léčivé látky ve vzorku a jejich teplem tání.²⁰ Dále je možné sledovat destrukční procesy v kapalném prostředí, studovat rekrystalizaci látek v čípkových základech, stanovovat krystalizační křivky, které nejsou na rozdíl od křivek tavení ovlivněny počátečním krystalickým stavem, a tudíž lépe reprodukovatelné.

Použití DSC se v dnešní době začíná uplatňovat i při výzkumu lékových forem s cílenou distribucí.⁵

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Pracovní úkol

Tato práce je součástí mapování termálního profilu léčivých látek. Navazuje na předchozí diplomovou práci Mgr. Jany Procházkové (2004). Její cíl lze rozdělit do dvou oblastí:

- 1) Práce naváže na výše uvedenou práci a rozpracuje chování některých léčivých látek inkorporovaných do čípkového základu. Jedná se o problematiku, která nebyla v předchozí práci dostatečně objasněna, nebo nebylo možné jednoznačně výsledky vyhodnotit.
- 2) Práce rozšíří vytvářený atlas termického chování léčivých látek o další substance. Výběr léčivých látek by již neměl být náhodný, ale měl by zahrnovat látky z určité indikační skupiny. Zjištěné a v práci prezentované chování látek by mělo sloužit pro výběr vhodného modelového léčiva pro konkrétní lékovou formu.

3.2 Postup práce

3.2.1 Příprava směsí čípkového základu s léčivými látkami

Byly připravovány směsi o koncentraci 10, 20 a 30 % léčivé látky. Bylo připravováno cca 10 g jednotlivých směsí. K požadovanému množství léčivé látky bylo přidáno potřebné množství roztaveného čípkového základu, směs byla zhomogenizována a v krémovité konzistenci odlita do čípkové formy. Po ztuhnutí byly čípky uchovávány při teplotě 26 °C po určitou dobu, která však nebyla u všech vzorků stejná. Pohybovala se mezi 18-41 dny v závislosti na možnosti přístupu ke kalorimetru.

3.2.2 Příprava vzorků pro DSC měření

Léčivé látky i jejich směsi s čípkovým základem byly navažovány v množství 2-10 mg, s přesností 0,002 mg. Vzorky byly odvažovány do hliníkových kelímků o objemu 25 μ l. Po navážení vzorku byly kelímky uzavřeny víčkem s dírkou.

3.2.3 Vlastní měření

U všech vzorků bylo pomocí DSC přístroje proměřeno jejich chování při tepelné zátěži. Vzorky léčivých látek byly podrobeny ohřevu až do jejich úplného roztátí, po té následovalo chlazení a druhý ohřev. Stejným způsobem byly proměřovány i vzorky směsí léčivých látek s čípkovým základem (s vyj. vzorků s 10 % a 30 % propyfenazonu a vzorku s 10 % fenazonu, kde jsme po skončeném chlazení již nepokračovali v druhém ohřevu). Mezi jednotlivé dynamické kroky měření byly vloženy 2-6 minutové izotermické úseky, to z důvodu ustálení podmínek. Rychlost ohřevu, respektive chlazení jsme zvolili 10 °C/min, s výjimkou kyseliny tiaprofenové, která byla proměřována při rychlosti ohřevu, resp. chlazení 5 °C/min. Vzorek směsi čípkového základu se 30 % propyfenazonu jsme nejprve ochlazovali rychlostí 10 °C/min, poté jsme pro oblast očekávaného tuhnutí snížili rychlost chlazení na 5 °C/min.

Počátek měření byl pro kyselinu tiaprofenovou, nimesulid a tribuzon v oblasti pokojové teploty, ostatní látky (kyselina acetylsalicylová, kyselina salicylová, fenacetin, fenazon a propyfenazon) byly stejně jako jejich směsi

s čípkovým základem nejprve podchlazeny na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Teplotu konce zahřívání/chlazení jsme volili tak, aby záznam obsáhl celý proces tání či tuhnutí. Druhý ohřev byl realizován při stejném režimu jako ohřev první.

Údaje získané termickou analýzou byly hodnoceny podle softwaru, který dodává výrobce kalorimetru. Na DSC záznamech byly pro potřeby naší práce stanovovány tyto parametry:

ΔH – změna tepelné kapacity v J/g (odpovídá ploše vymezené píkem DSC křivky)

T_o – onset temperature (extrapolovaná počáteční teplota píku v $^{\circ}\text{C}$)

T_p – peak maximum temperature (vrchol píku v $^{\circ}\text{C}$)

T_{end} – final peak temperature (extrapolovaná teplota dokončení píku v $^{\circ}\text{C}$)

3.3 Použité přístroje

DSC 200 PC Phox[®]

- výrobce: Netzsch – Gerätebau GmbH, Selb, Germany
- sériové číslo: 2406129H
- teplotní rozsah: -150 °C až 600 °C
- zahřívání: cirkulační topné těleso kolem senzoru (typ E) vyloženo stříbrem
- rychlost ohřevu: 0,1 – 99,9 K/min
- signálová časová konstanta: approx. 3 sek.
- kalorimetrický rozsah: ± 750 mW
- citlivost kalorimetru: approx. 4 – 4,5 $\mu\text{V/mW}$ (pro indium)
- kalibrace na Hg, In, Sn, Bi, Zn, CsCl⁻
- chlazení: tekutý dusík, Dewarova nádoba 26 l
- rychlost proplachovacího plynu: 20 ml/s
- kelímky: hliníkové o objemu 25 μl
- reprodukovatelnost teplotního signálu: $\pm 0,2$ K (indium)
- reprodukovatelnost signálu tepelného toku: ± 1 % (indium)

Jedná se o diferenciální skanovací kalorimetr s tepelným tokem. Rozdíl energie dodané do vzorku a reference je měřen jako funkce teploty; vzorek a reference jsou podrobeny kontrolovanému teplotnímu programu.

Digitální analytické váhy CAHN 26, CAHN Instruments, vyr. č. 39562, USA

3.4 Seznam surovin

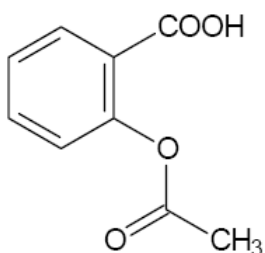
1. Adeps neutralis, RNDr. Jan Kulich, Hradec Králové – Říčany
2. Acidum acetylsalicylicum, Zdravotnické zásobování, Vysoké Mýto
3. Acidum salicylicum, RNDr. Jan Kulich, Hradec Králové – Říčany
4. Acidum tiaprofenicum, vzorek poskytla ZENTIVA a.s.
5. Nimesulidum, vzorek poskytla ZENTIVA a.s.
6. Phenacetinum, RNDr. Jan Kulich, Hradec Králové – Říčany
7. Phenazonum, RNDr. Jan Kulich, Hradec Králové – Říčany
8. Propyphenazonum, vzorek poskytla ZENTIVA a.s.
9. Tribuzonum, RNDr. Jan Kulich, Hradec Králové – Říčany

3.5 Atlas charakteristik léčivých látek

Léčivé látky jsou v práci řazeny abecedně. U každé látky jsou uvedeny stručné charakteristiky převzaté z příslušné lékopisné literatury, Remedia Compendium a AISLP. Údaje které nebyly z těchto zdrojů jsou u každé látky doloženy příslušnou citací. Uváděné kalorimetrické charakteristiky byly stanovovány experimentálně. Tuto kombinaci teoretických poznatků o léčivé látce a experimentálního hodnocení jsme spojili dohromady z důvodů ucelené komplexní charakterizace látky. Na konci atlasu jsou uvedeny DSC charakteristiky použitého čípkového základu.

Termická analýza byla experimentálně stanovena na kalorimetru DSC 200 PC Phox[®]. Jedná se o kalorimetr s tepelným tokem, od výrobce Netsch – Gerätebau.

ACIDUM ACETYLSALICYLICUM (ČL 2005)



CAS 50-78-2

Chemický název: kyselina 2-acetoxybenzoová

Synonyma: Kyselina acetylsalicylová

Sumární vzorec: C₉H₈O₄

Relativní molekulová hmotnost: 80,16

Fyzikálně-chemické vlastnosti: Bílý krystalický prášek nebo bezbarvé krystaly. Je těžce rozpustná ve vodě, snadno rozpustná v lihu 96 %, dobře rozpustná v etheru.²¹

Teplota tání: Taje při asi 143 °C (stanovení v kovovém bloku).²¹

ATC klasifikace: B01AC06, N02BA

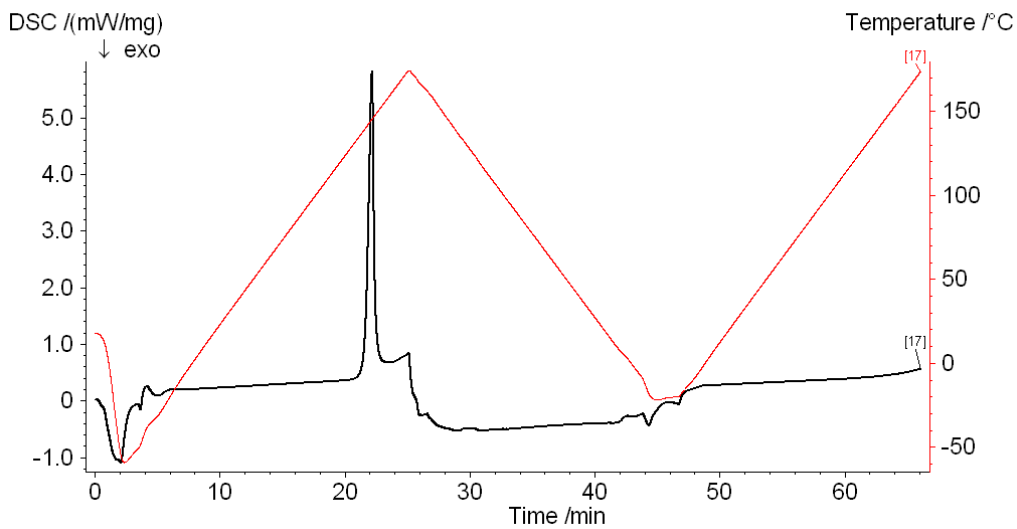
Charakteristika: Kyselina acetylsalicylová jako salicylát patří do skupiny nesteroidních analgetik-antiflogistik. Jako ester kyseliny salicylové má kyselina acetylsalicylová analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky. Bolest zmírňuje především periferním působením, antipyretický účinek je zprostředkován působením na mozková centra, která odpovídají za regulaci tělesné teploty. Má výrazný irreverzibilní účinek na agregaci trombocytů, a to inhibicí cyklooxygenázy.

Indikace: Tlumení bolesti mírné a střední intenzity, snížení zvýšené tělesné teploty při horečnatých onemocněních. V kardiologii jako antiagregans. Jako antiflogistikum při akutních a chronických zánětlivých onemocněních.

Léčivé přípravky: ACIFEIN por tbl nob, ACYLCOFFIN tbl, ACYLPYRIN tbl, ACYLPYRIN + C tbl eff, ACYLPYRIN EFFERVESCENS tbl eff, AGGRENEX por cps rdr, ALKA-SELZER tbl eff, ALNAGON tbl, ANOPYRIN tbl, ASPIRIN tbl, ASPIRIN DIRECT por tbl mnd, ASPIRIN PROTECT por tbl flm, ASPIRIN TAH tbl, ASPIRIN-C tbl eff, CEPHALGAN plv eff, CEPHYL por tbl nob, DYNALGIC por tbl nob, GODASAL tbl, KARDEGIC inj pso lqf, LYPHEC por tbl nob, MIGPRIV plv por, TOMAPYRIN por tbl nob, UPSARIN C tbl eff

DSC charakteristika kyseliny acetylsalicylové

Obr. č.9 Záznam měření

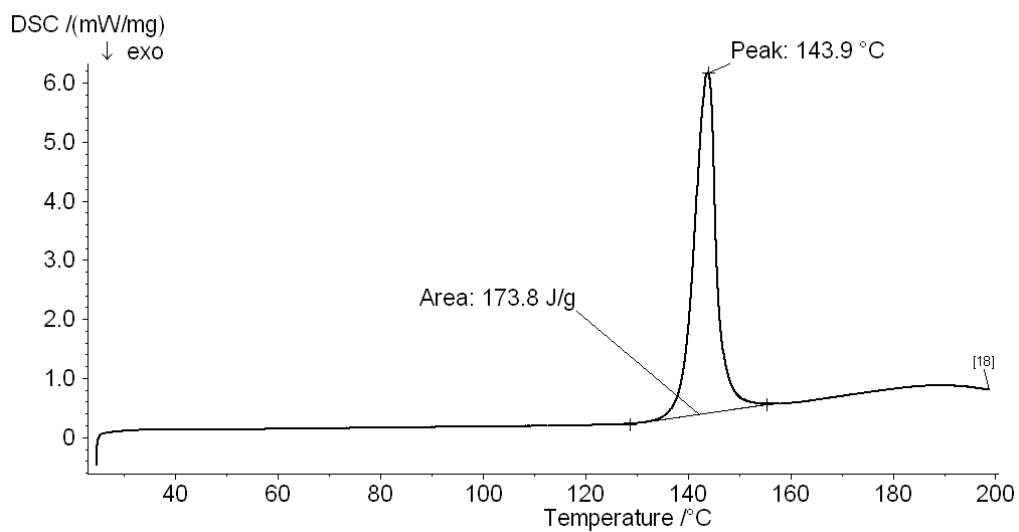


Navážka vzorku: 4,616 mg

Tab. č.1 Režim měření – kyselina acetylsalicylová

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
Chlazení	-40	40
Zahřívání	175	10
Chlazení	-20	10
izoterma – 3 min		
Zahřívání	175	10

Obr. č.10 Kyselina acetylsalicylová – první ohřev



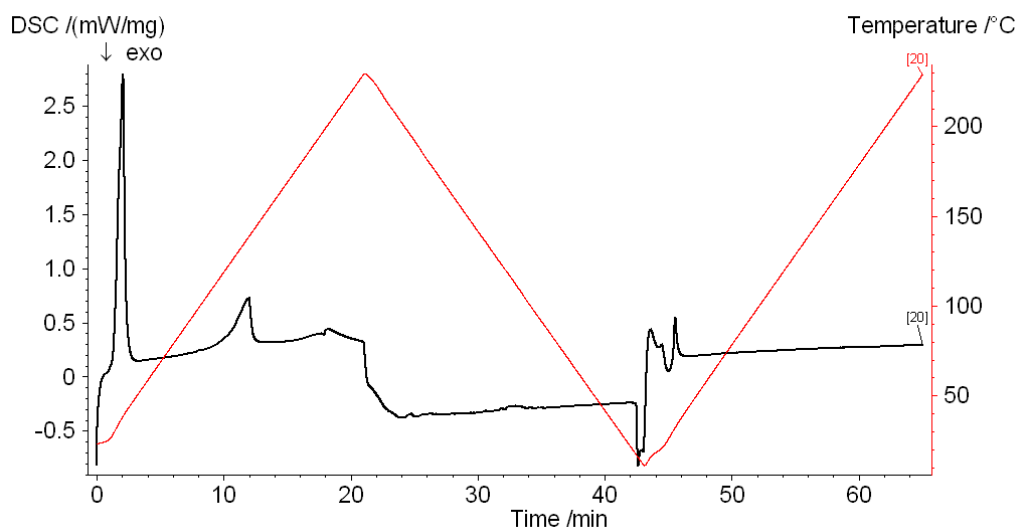
Závěr

Při prvním zahřívání kyselina acetylsalicylová taje s hodnotou T_p při 143.9°C a hodnotou tepla tání 173,8 J/g. Během ochlazování kyselina acetylsalicylová netuhne a ani při následném druhém ohřevu nenacházíme žádný pík vystihující chování kyseliny acetylsalicylové, což znamená, že látka netuhla ani následně netála.

Chováním kyseliny acetylsalicylové při tepelné zátěži se zabýval například Y. A. Ribeiro, et al.²²

DSC charakteristika směsi – adeps neutralis + 29,97 % kyseliny acetylsalicylové

Obr. č.11 Záznam měření

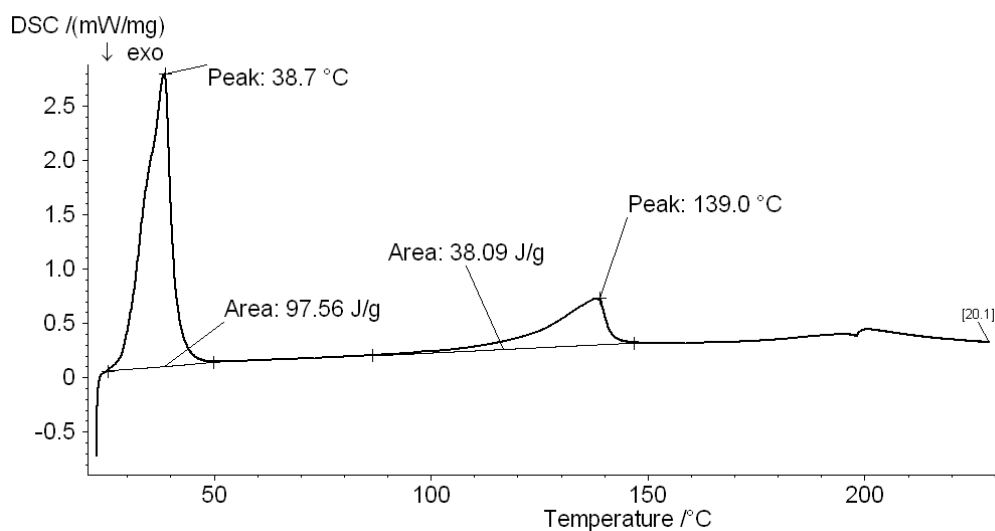


Navážka vzorku: 3,618 mg

Tab. č.2 Režim měření - adeps neutralis + 29,97 % kyseliny acetylsalicylové

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
Zahřívání	230	10
Chlazení	20	10
Zahřívání	230	10

Obr. č.12 Adeps neutralis + 29,97 % kyseliny acetylsalicylové – první ohřev



Výsledky a hodnocení směsi Adeps neutralis a kyseliny acetylsalicylové

Charakteristiky prvního ohřevu

Tab. č.3 Parametry kyseliny acetylsalicylové

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
30	-	139,0	-	39,09	52,09	22,49	29,97
100	-	143,9	-	173,8	-	-	-

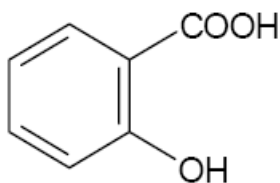
Tab. č.4 Parametry čípkového základu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
0	32,3	39,8	43,0	146,9	-	-	-
30	-	38,7	-	97,56	102,87	66,41	70,03

Diskuse

Teplota tání kyseliny acetylsalicylové je nižší než odpovídá její koncentraci zhruba o 13 J/g. Počátek první teplotní změny odpovídající tání kyseliny acetylsalicylové je výrazně posunut k nižším teplotám ve srovnání s čistou látkou. Lze z toho usuzovat, že při vyšších teplotách dochází k rozpouštění kyseliny acetylsalicylové v čípkovém základě.

ACIDUM SALICYLICUM (ČL 2005)



CAS 69-72-7

Chemický název: kyselina 2-hydroxybenzoová

Synonyma: Kyselina salicylová

Sumární vzorec: C₇H₆O₃

Relativní molekulová hmotnost: 138,12

Fyzikálně-chemické vlastnosti: Bílý krystalický prášek, bílé nebo bezbarvé jehlicovité krystaly. Je těžce rozpustná ve vodě, snadno rozpustná v lihu 96% a v etheru, mírně rozpustná v dichlormethanu. ²¹

Teplota tání: 158 °C až 161°C ²¹

Rozpustnost v tucích: 4,19 % (Rosupol U[®] při 37 °C), 14,1 % (ricinový olej) ^{23,24}

ATC klasifikace: N02BA04, M02AC, D11AF, D07X, D02AF, S01BC08, Q11AB,

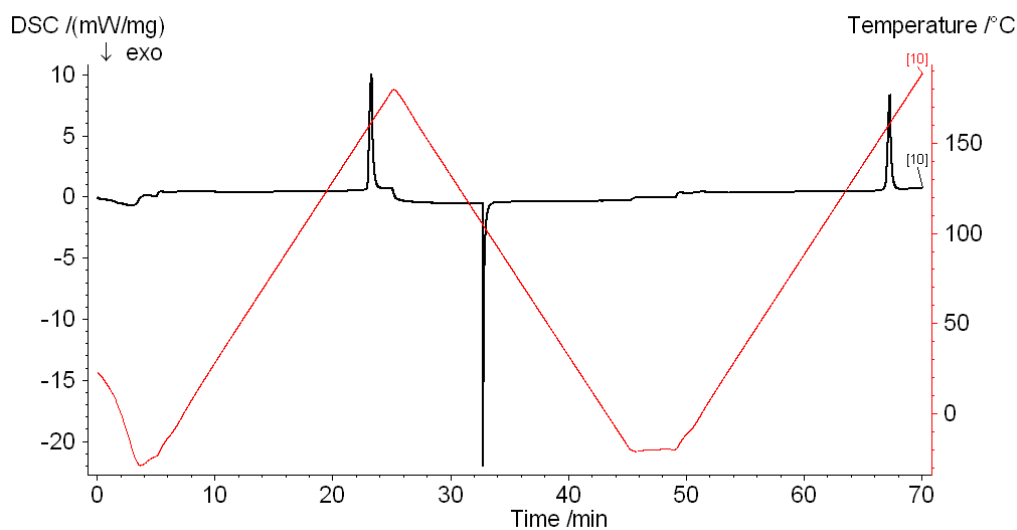
Charakteristika: Syntetické léčivo s analgetickým, antiflogistickým a antipyretickým účinkem. Při lokální aplikaci špatně proniká kůží, působí spíše na povrchu, vedle mírného antiseptického účinku má i na koncentraci závislý účinek keratoplastický až keratolytický.

Indikace: Tlumení bolesti mírné a střední intenzity, akutní a chronická zánětlivá onemocnění (revmatická horečka, revmatoidní artritida); pomocné léčivo u porážkových bolestivých stavů, zánětů malých kloubů, svalů, šlach a měkkých tkání v okolí kloubů; v koncentraci do 10% změkčení zrohovatělé kůže, odloučení šupin, zvýšení penetrace některých léčiv do hlubších vrstev epidermis; v koncentraci nad 10% odstraňování klavů a bradavic.

Příklady léčivých přípravků: Natrium salicylicum Biotika inj sol, Algesal drm crm, Alpicort sol, Alicort F sol, Belosalic drm sol, drm ung, Betacorton S drm sol, Diprosalic liq, ung, Duofilm liq, Kerasal drm ung, Mobilat ung, Ondřejova mast HFB drm ung, Otibiovin A.U.V. sol, Saloxyl ung, Seal and heal drm gel, Sencicutan ung, Sophtal-pos N gtt oph, Triamcinolon s léčiva ung, Triamcinolon – Galena drm gtt, Verruca removal emp, Verrumal liq,...

DSC charakteristika kyseliny salicylové

Obr. č.13 Záznam měření

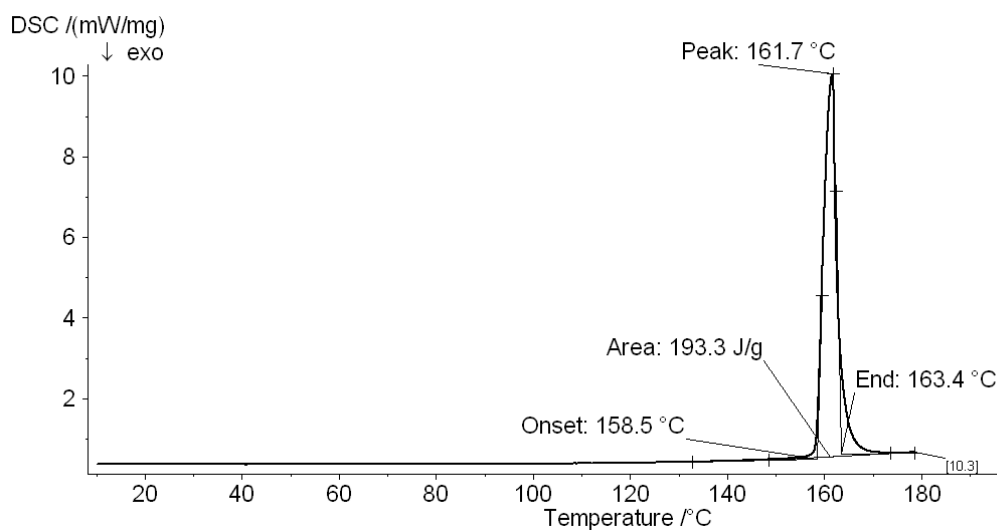


Navážka vzorku: 3,327 mg

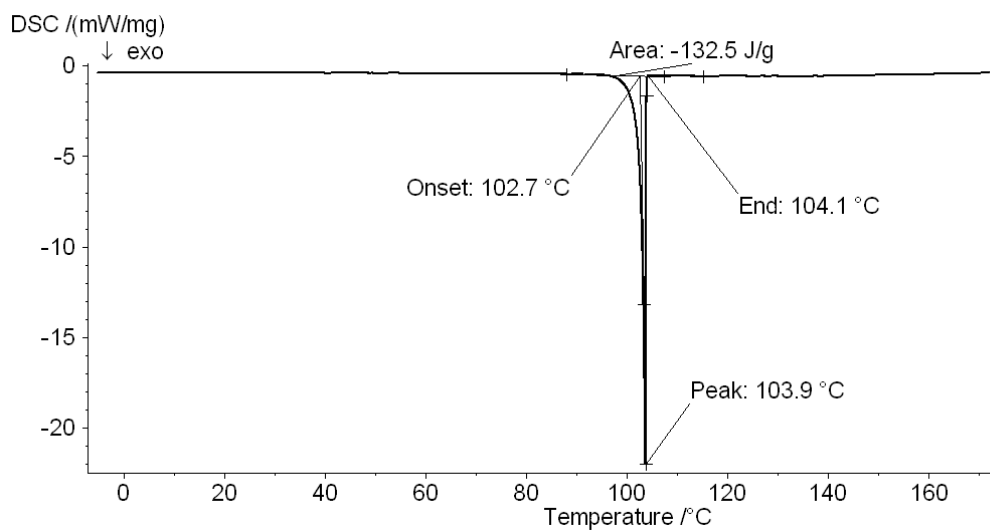
Tab. č.5 Režim měření – kyselina salicylová

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-20	20
izoterma – 2 min		
zahřívání	190	10
chlazení	-20	10
izoterma – 4 min		
zahřívání	190	10

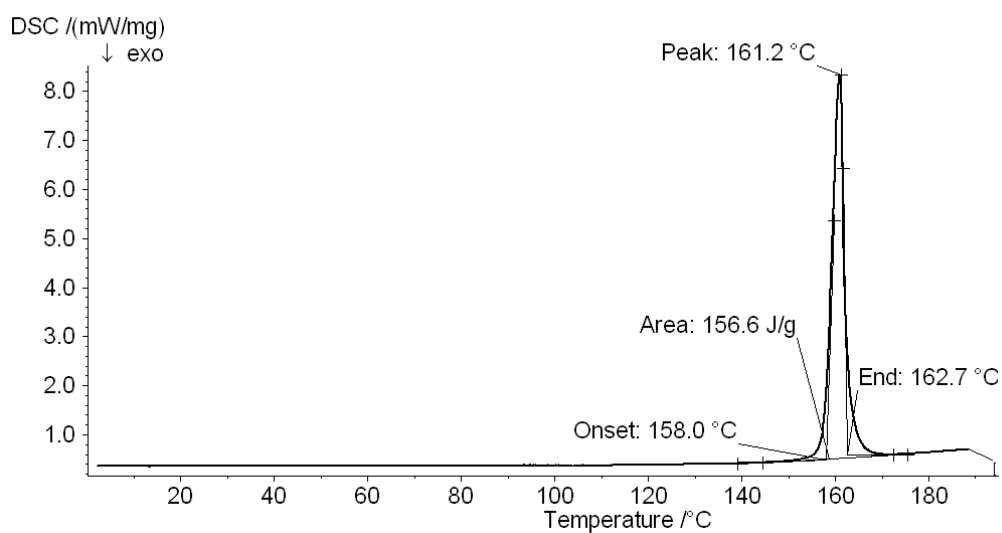
Obr. č.14 Kyselina salicylová – první ohřev



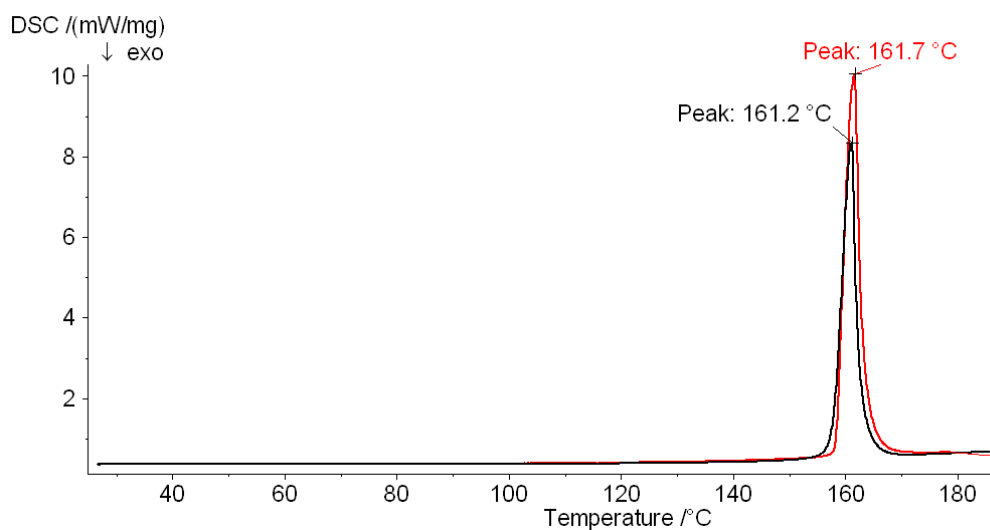
Obr. č.15 Kyselina salicylová – chlazení



Obr. č.16 Kyselina salicylová – druhý ohřev



Obr. č. 17 Srovnání prvního a druhého ohřevu



Tab. č.6 Kyselina salicylová – charakteristiky DSC křivky

fáze měření	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	ΔH (J/g)
1. ohřev	158,5	161,7	163,4	193,3
chlazení	104,1	103,9	102,7	-132,5
2. ohřev	158,0	161,2	162,7	156,6

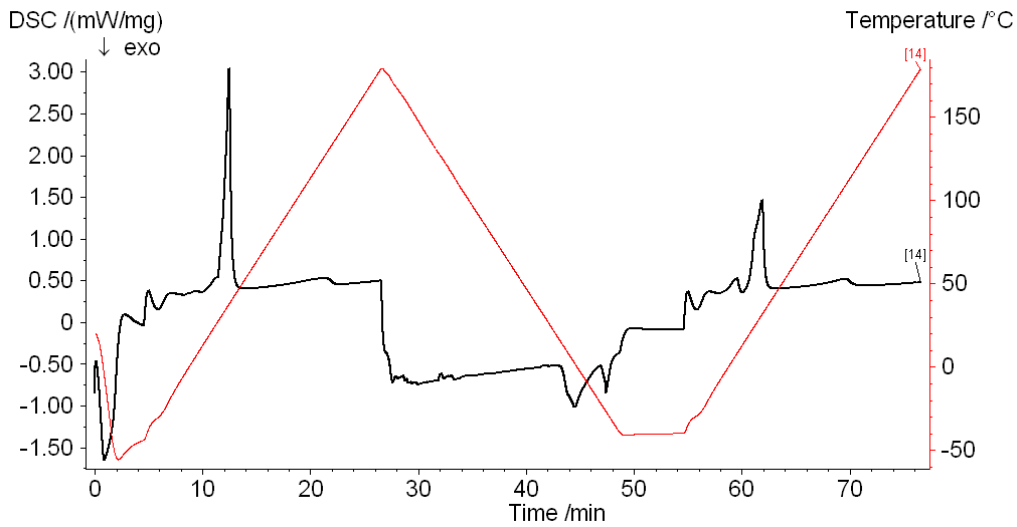
Závěr

Kyselina salicylová nejprve při zahřívání roztála, poté při ochlazování vykryštovala a při následném druhém zahřívání opět roztála při téměř shodné teplotě jako při prvním ohřevu. Spotřebované teplo tání je při druhém ohřevu poněkud nižší než při ohřevu prvním. Látka krystaluje při teplotě nižší než je teplota tání.

Kyselina salicylová je uvedena v seznamu polymorfních a pseudomorfních látek.^{3,25}

DSC charakteristika směsi - adeps neutralis + 19,81 % kyseliny salicylové

Obr. č. 18 Záznam měření

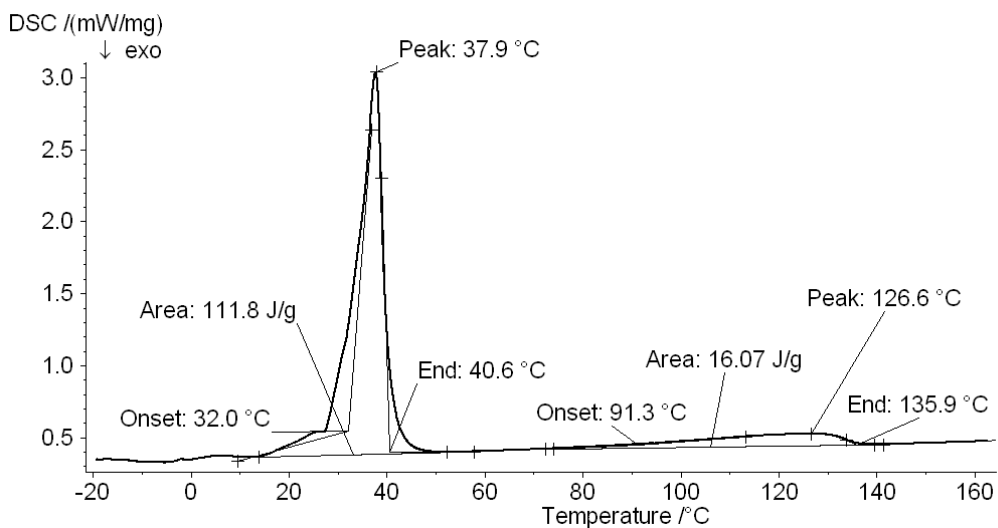


Navážka vzorku: 5,093 mg

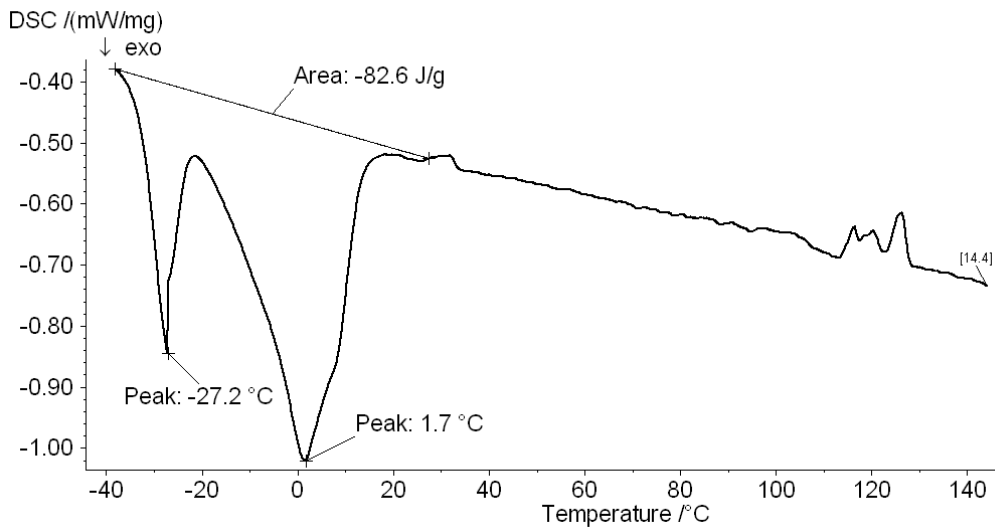
Tab. č.7 Režim měření - adeps neutralis + 19,81 % kyseliny salicylové

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 3 min		
zahřívání	180	10
chlazení	-20	10
izoterma – 6 min		
zahřívání	180	10

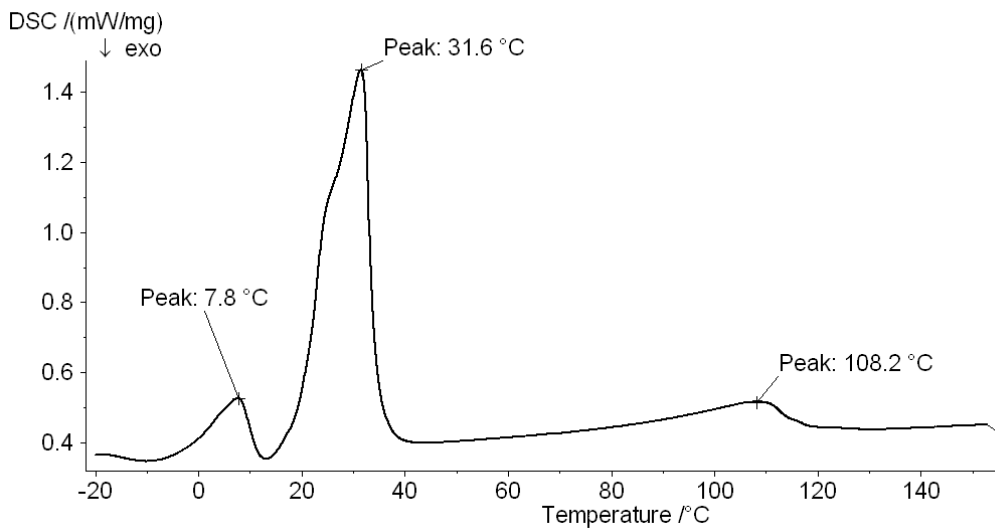
Obr. č. 19 Adeps neutralis + 19,81 % kyseliny salicylové – první ohřev



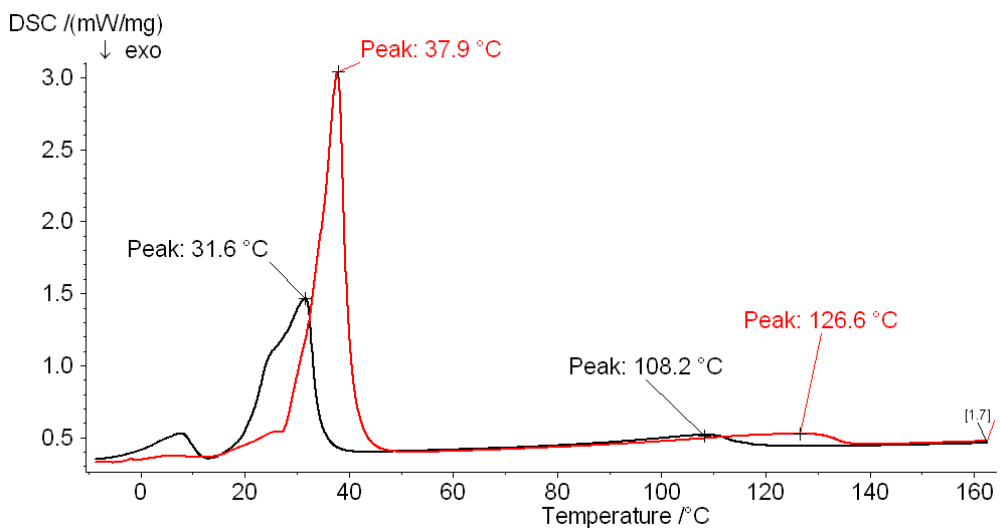
Obr. č. 20 Adeps neutralis + 19,81 % kyseliny salicylové – chlazení



Obr. č. 21 Adeps neutralis + 19,81 % kyseliny salicylové – druhý ohřev

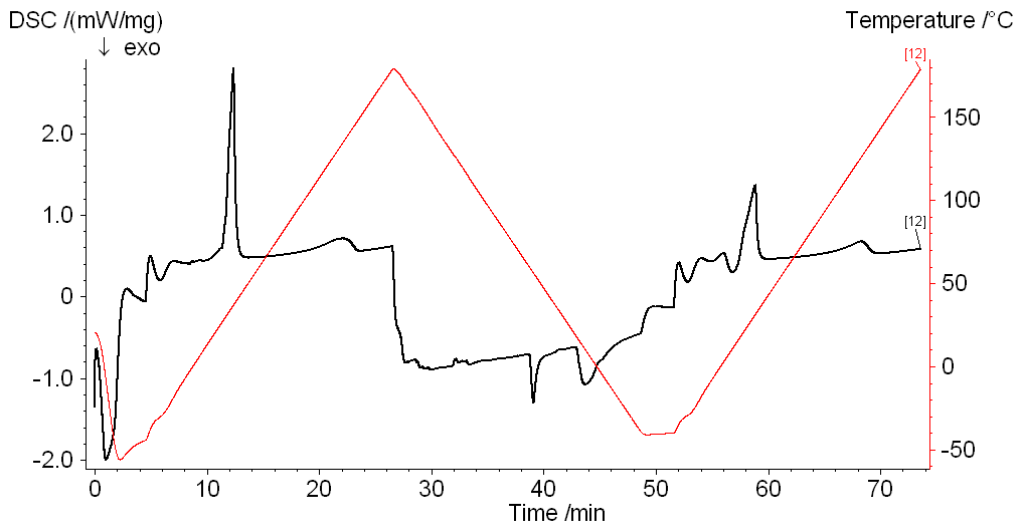


Obr. č. 22 Adeps neutralis + 19,81 % kyseliny salicylové – srovnání prvního a druhého ohřevu



DSC charakteristika směsi - adeps neutralis + 30,17% kyseliny salicylové

Obr. č. 23 Záznam měření

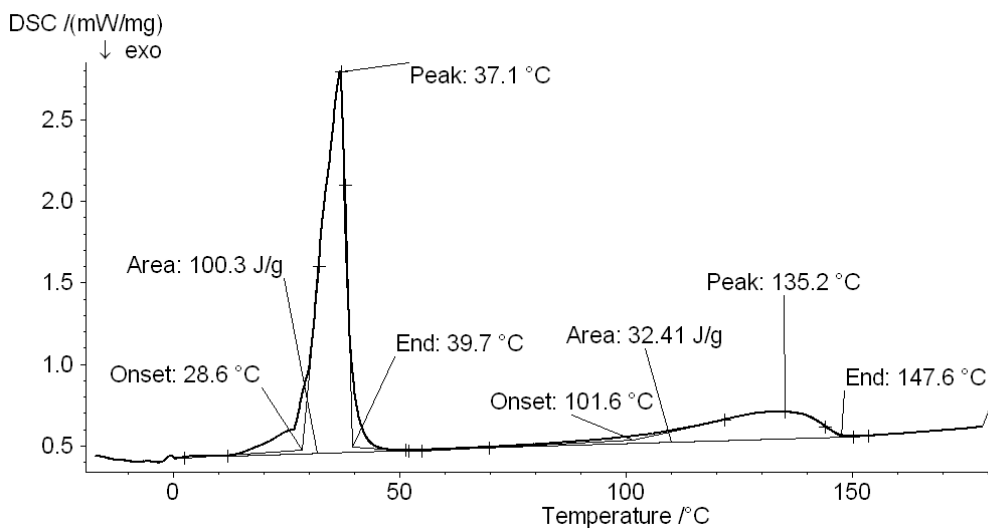


Navážka vzorku: 4,022 mg

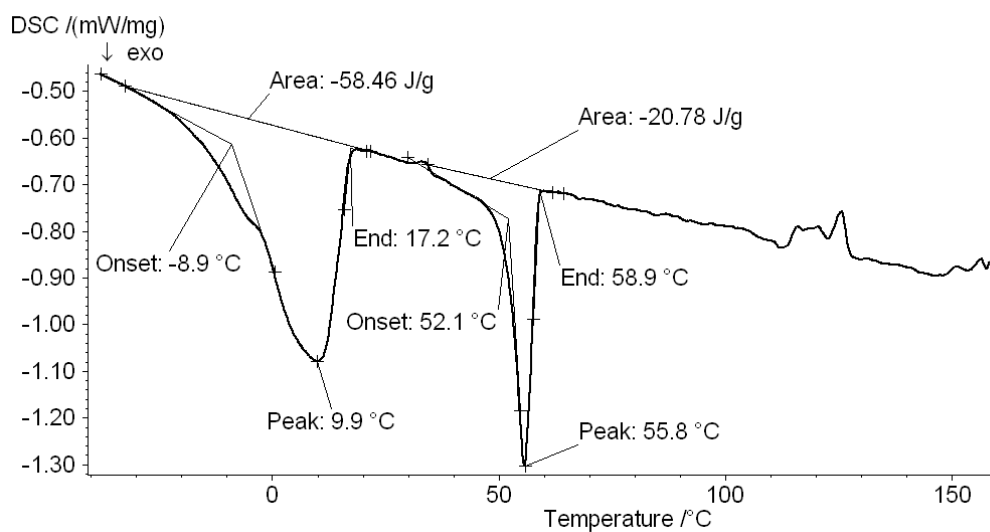
Tab. č.8 Režim měření - adeps neutralis + 30,17% kyseliny salicylové

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 3 min		
zahřívání	180	10
chlazení	-20	10
izoterma – 3 min		
zahřívání	180	10

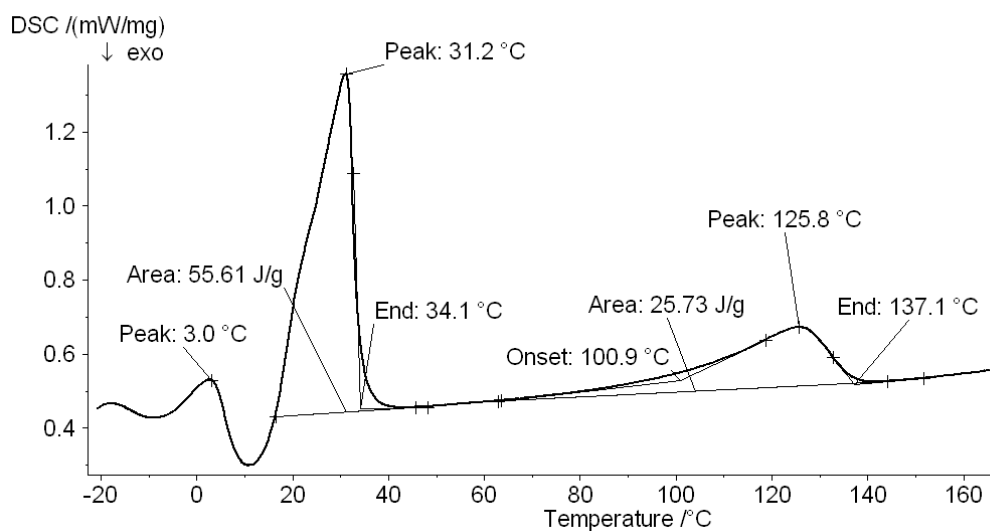
Obr. č. 24 Adeps neutralis + 30,17% kyseliny salicylové – první ohřev



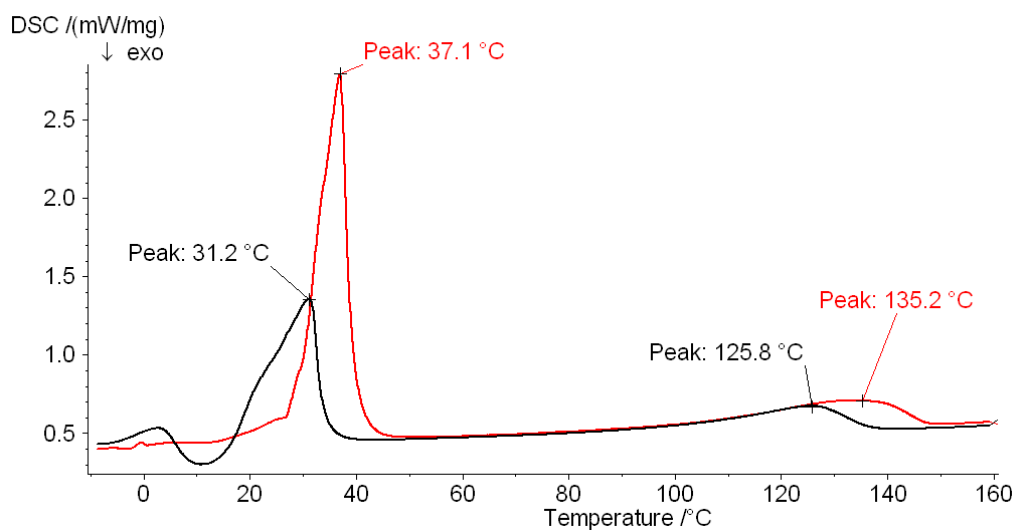
Obr. č. 25 Adeps neutralis + 30,17% kyseliny salicylové - chlazení



Obr. č. 26 Adeps neutralis + 30,17% kyseliny salicylové - druhý ohřev



Obr. č. 27 Adeps neutralis + 30,17% kyseliny salicylové – srovnání prvního a druhého ohřevu



Výsledky a hodnocení směsí Adeps neutralis a kyseliny salicylové

Charakteristiky prvního ohřevu

Tab. č.9 Parametry kyseliny salicylové

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
20	91,3	126,6	135,9	16,07	38,29	8,31	19,81
30	101,6	135,2	147,6	32,41	58,31	16,76	30,17
100	158,5	161,7	163,4	193,3	-	-	-

Tab. č.10 Parametry čípkového základu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
0	32,3	39,8	43,0	146,9	-	-	-
20	32,0	37,9	40,6	111,8	117,80	76,11	80,19
30	28,6	37,1	39,7	100,1	102,58	68,14	69,83

Charakteristiky druhého ohřevu

Tab. č.11 Parametry kyseliny salicylové

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
20	-	108,2	-	-	-	-	19,81
30	100,9	125,8	137,1	25,73	47,25	16,43	30,17
100	158,0	161,2	162,7	156,6	-	-	-

Tab. č.12 Parametry čípkového základu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
0	11,5	17,9;33,0	36,4	100,7	-	-	-
20	-	31,6	-				80,19
30	-	31,2	34,1	55,61	70,32	55,22	69,83

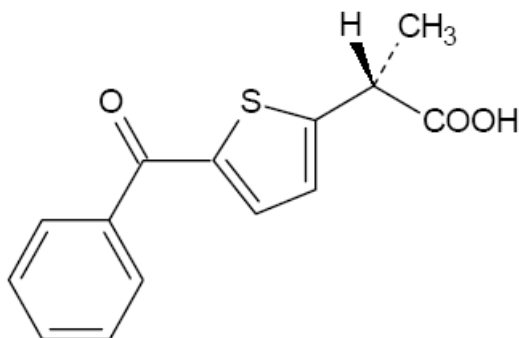
Diskuse

Na záznamu DSC jsou při zahřívání oddělené píky kyseliny salicylové a čípkového základu, pík léčivé látky není ostrý a teplota tání je snížena oproti teplotě tání čisté substance. Z průběhu DSC křivky můžeme usoudit, že se kyselina salicylová v čípkovém základě rozpouští, při čemž její rozpustnost stoupá se stoupající teplotou. O rozpustnost látky v základě svědčí i snížení hodnot T_0 u čípkového základu. Rozpustnost v čípkovém základě nalezená v literatuře^{23, 24} je 4,19 % (Rosupol U[®] při 37 °C).

Při tuhnutí nedošlo u směsi adeps neutralis + 19,81 % kyseliny salicylové k oddělení píků znázorňujících tuhnutí léčivé látky a čípkového základu. Oddělené píky byly pozorovány až u směsi adeps neutralis + 30,17 % kyseliny salicylové, při čemž teplo tuhnutí kyseliny salicylové je výrazně nižší ve srovnání s čistou látkou.

Na záznamu druhého tání je před hlavním píkem tání čípkového základu vidět tání a následná krystalizace, pravděpodobně krystalizace čípkového základu.

ACIDUM TIAPROFENICUM (ČL 2005)



CAS 33005-95-7

Chemický název: kyselina (2RS)-2-(5-benzoylthiofen-2-yl)propanová

Synonyma: Kyselina tiaprofenová

Sumární vzorec: C₁₄H₁₂O₃S

Relativní molekulová hmotnost: 260,31

Fyzikálně-chemické vlastnosti: Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Je prakticky nerozpustná ve vodě, snadno rozpustná v acetonu, v lihu 96% a v dichlormethanu.²¹

Teplota tání: 95 °C až 99 °C²¹

ATC klasifikace: M01AE11

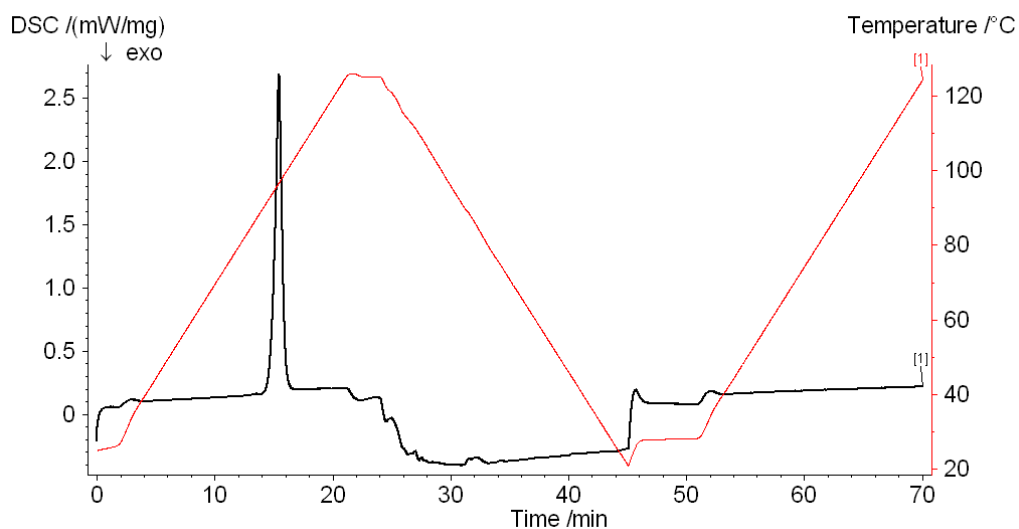
Charakteristika: Kyselina tiaprofenová je derivát kys. propionové. Má silné antiflogistické účinky, které se vysvětlují jejími činky v zánětlivých tkáních: redukce aktivity prostaglandinů, inhibice jejich syntézy i útlum aktivit jiných lokálních mediátorů zánětlivé odpovědi. Zvláště účinně ovlivňuje vasomotorické a exsudativní projevy akutního zánětu a tlumí i bolest, která jej doprovází. Působí též antipyreticky a má i reverzibilní antiagregační účinek na trombocyty.

Indikace: Akutní i chronická revmatická kloubní onemocnění; všechny typy mimokloubního revmatismu, pooperační záněty a bolestivé stavy, bolestivá poranění pohybového ústrojí.

Léčivé přípravky: SURGAM por tbl nob

DSC charakteristika kyseliny tiaprofenové

Obr. č. 28 Záznam měření

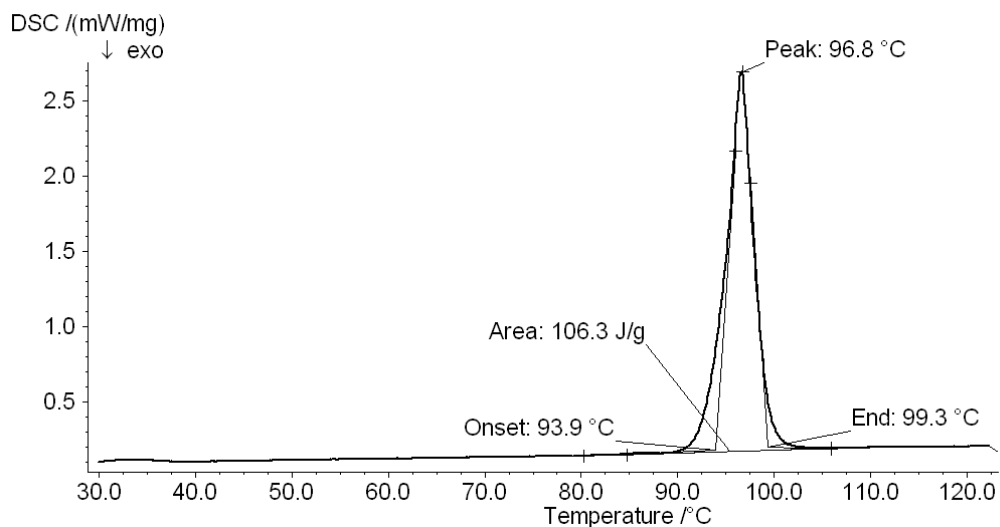


Navážka vzorku: 3,050 mg

Tab. č.13 Režim měření - kyselina tiaprofenová

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
zahřívání	125	5
izoterma – 2 min		
chlazení	20	5
izoterma – 6 min		
zahřívání	125	5

Obr. č. 29 Kyselina tiaprofenová – první ohřev



Tab. č.14 Kyselina tiaprofenová - charakteristiky DSC křivky

fáze měření	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	Δ H (J/g)
1. ohřev	93,9	96,8	99,3	106,3
chlazení	-	-	-	-
2. ohřev	-	-	-	-

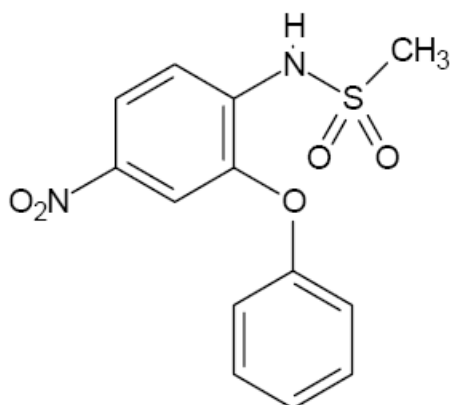
Závěr

Kyselina tiaprofenová při prvním zahřívání taje s hodnotou T_p 96,8 °C. Hodnota tepla tání je 106,3 J/g. ČL 2002 uvádí pro tuto látku teplotu tání v rozmezí 95 °C až 99 °C.

Ve druhé fázi – chlazení – se nevyskytuje žádný zřetelný exotermní pík znázorňující tuhnutí kyseliny tiaprofenové. Ani ve třetím kroku programu – druhý ohřev – se taktéž nevyskytuje žádný pík vystihující chování kyseliny tiaprofenové.

V literatuře ²⁶ jsou popsány tři polymorfní modifikace kyseliny tiaprofenové. Za běžných podmínek je modifikace I termodynamicky stabilní formou, která taje mezi 94 °C až 96 °C. Obě další modifikace (mod II – teplota tání od 90 do 92 °C; mod III – teplota tání 84 až 85 °C) tají nehomogenně a transformují se do modifikace I.

NIMESULIDUM (ČL 2005)



CAS 51803-78-2

Chemický název: N-(2-fenoxy-4-nitrofenyl)methansulfonamid

Synonyma: Nimesulid

Sumární vzorec: C₁₃H₁₂N₂O₅S

Relativní molekulová hmotnost: 308,31

Fyzikálně-chemické vlastnosti: Nažloutlý krystalický prášek; prakticky nerozpustný ve vodě, snadno rozpustný v acetonu a těžce rozpustný v ethanolu. Vykazuje polymorfismus.²¹

Teplota tání: asi 149 °C²¹

ATC klasifikace: M01AX17

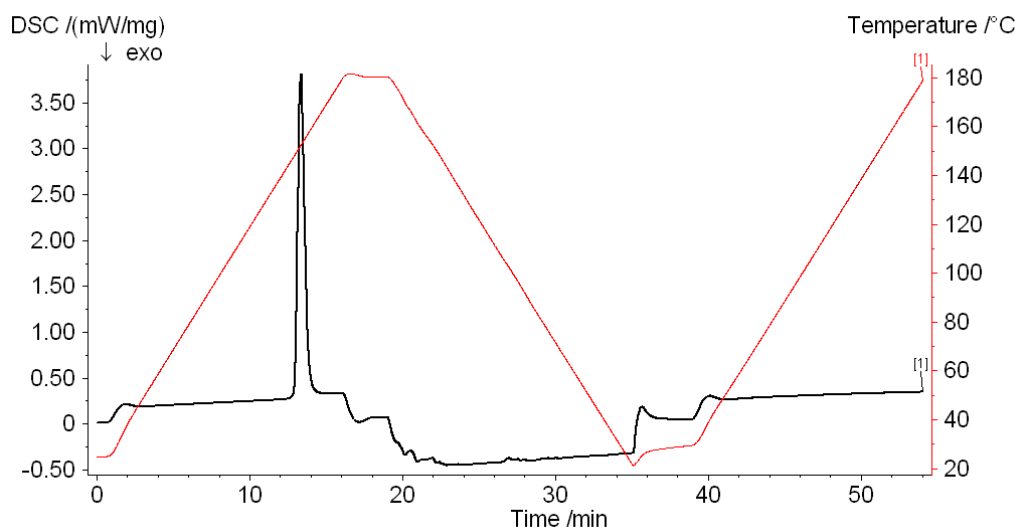
Charakteristika: Nesteroidní antiflogistikum, sulfonamidový derivát, relativně selektivní inhibitor cyklooxygenázy 2 s poměrně dobrou gastrointestinální tolerancí. Od ostatních COX-2 preferenčních antirevmatik se liší rychlým nástupem účinku.

Indikace: Léčba zánětlivých stavů jako jsou revmatická onemocnění, poúrazových a pooperačních zánětů a bolesti; bolestivá dysmenorea, bolesti zubů; ke snížení horečky a mírnění bolesti v průběhu virových onemocnění

Léčivé přípravky: AULIN por tbl nob, AULIN por gra sol, COXTRAL por tbl nob, MESULID por tbl nob, MESULID por gra sol, NIMED tbl, NIMESIL por gra sol

DSC charakteristika nimesulidu

Obr. č. 30 Záznam měření

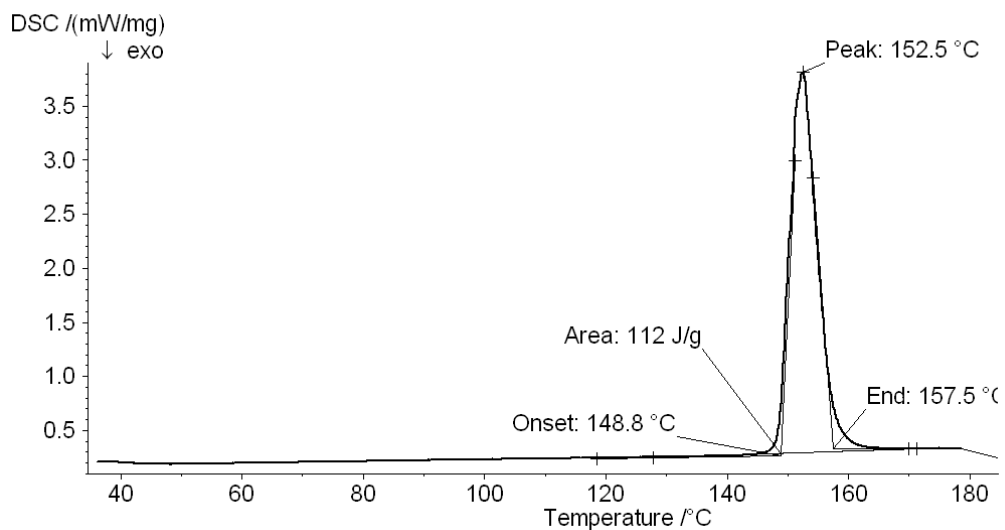


Navážka vzorku: 6,975 mg

Tab. č.15 Režim měření - nimesulid

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
zahřívání	180	10
izoterma – 3 min		
chlazení	20	10
izoterma – 4 min		
zahřívání	180	10

Obr. č. 31 Nimesulid – první ohřev



Tab. č.16 Nimesulid - charakteristiky DSC křivky

fáze měření	T _o (°C)	T _P (°C)	T _{end} (°C)	Δ H (J/g)
1. ohřev	148,8	152,5	157,5	112,0
chlazení	-	-	-	-
2. ohřev	-	-	-	-

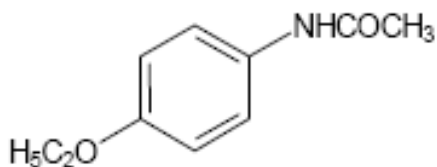
Závěr

Při zahřívání nimesulid taje s maximem hodnot při teplotě 152,5 °C. Teplota tání nimesulidu zjištěná v literatuře ²¹ je 149 °C. Hodnota spotřebovaného tepla tání je 112,0 J/g. Při ochlazování nimesulid nekystaluje a při následném druhém ohřevu netaje.

ČL 2005 uvádí, že nimesulid je polymorfní, čemuž odpovídá jeho chování během měření.

PHENACETINUM (ČL 1997)

vzorec:



CAS 62-44-2

Chemický název: 4'-ethoxyacetanilid

Synonyma: Fenacetin, acetylphenetidín, paracetophenetidin

Sumární vzorec: C₁₀H₁₃NO₂

Relativní molekulová hmotnost: 179,22

Fyzikálně-chemické vlastnosti: Jemný bílý krystalický prášek nebo bílé lesklé šupinkovité krystalky. Je velmi těžce rozpustný ve vodě, dobře rozpustný v lihu 96 %, těžce rozpustný v etheru.²⁷

Teplota tání: 134-137 °C²⁷

Rozpustnost v tucích : 0,30 % (Rosupol U[®] při 37 °C)²³

ATC klasifikace: N02BE73

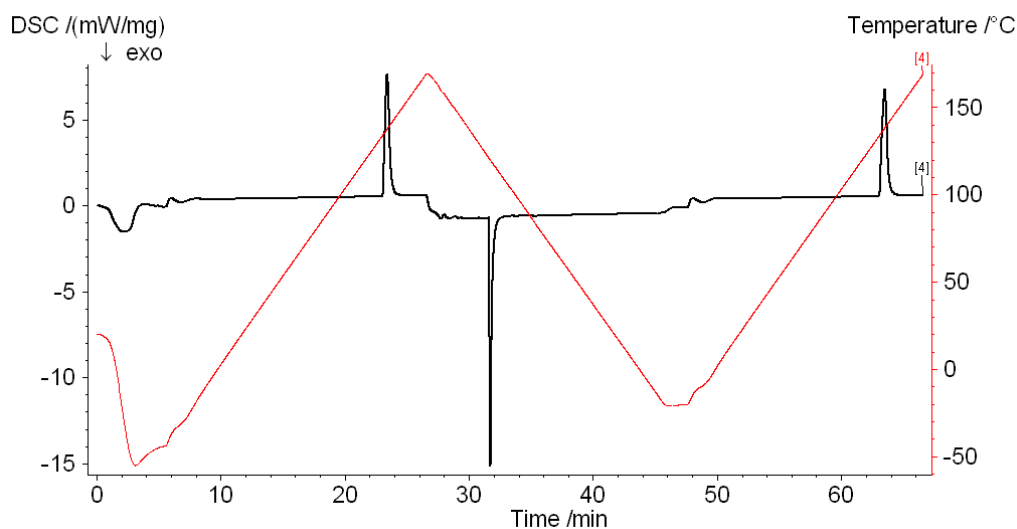
Charakteristika: Phenacetin je anilinový derivát s analgetickými a antipyretickými vlastnostmi, nemá antiflogistický účinek; akutní toxicita je relativně nízká, chronické podávání může vést k poškození ledvin a k hemolytické anemii.

Indikace: Tlumení mírných až středních bolestí různé etiologie

Léčivé přípravky: v ČR neregistrován; dříve oblíbenou součástí analgetických směsí (DINYL tbl)

DSC charakteristika fenacetinu

Obr. č. 32 Záznam měření

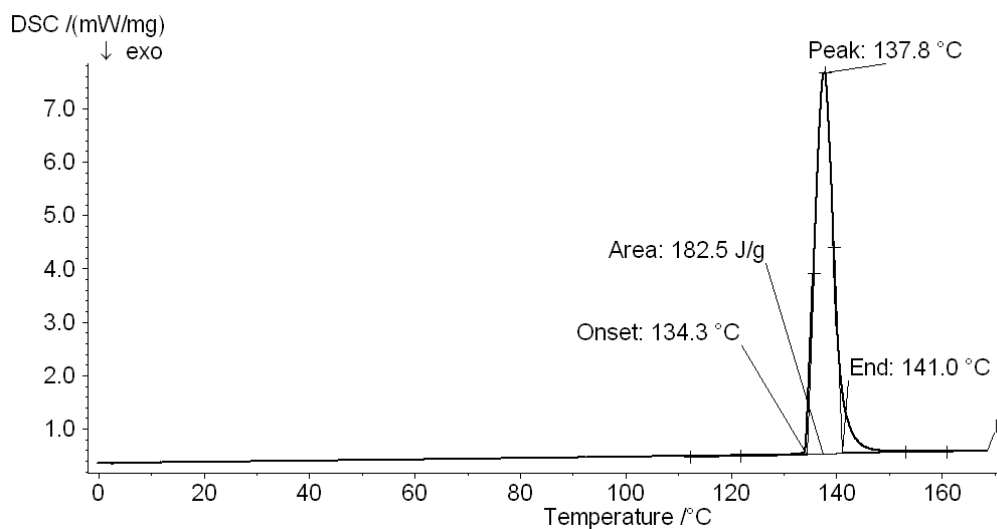


Navážka vzorku: 4,767 mg

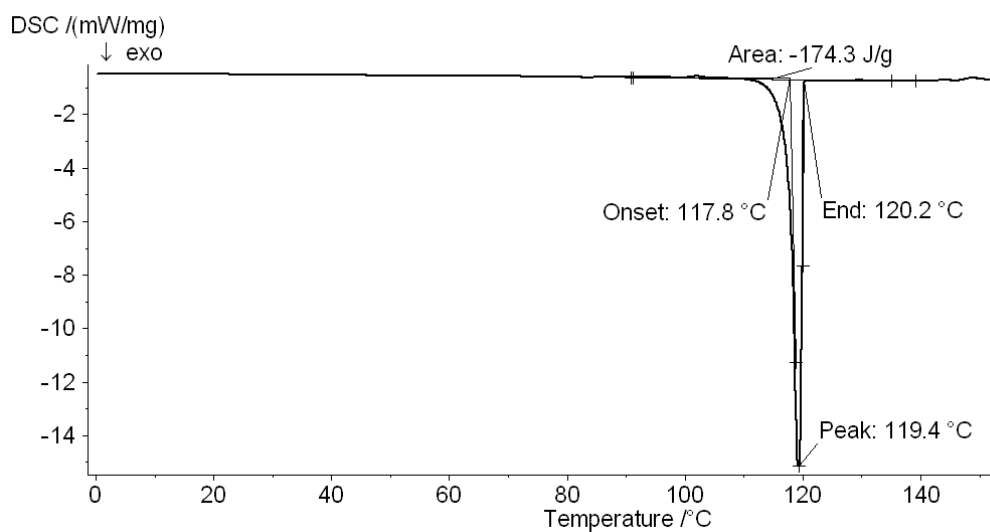
Tab. č.17 Režim měření – fenacetin

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 3 min		
zahřívání	170	10
chlazení	-20	10
izoterma – 2min		
zahřívání	170	10

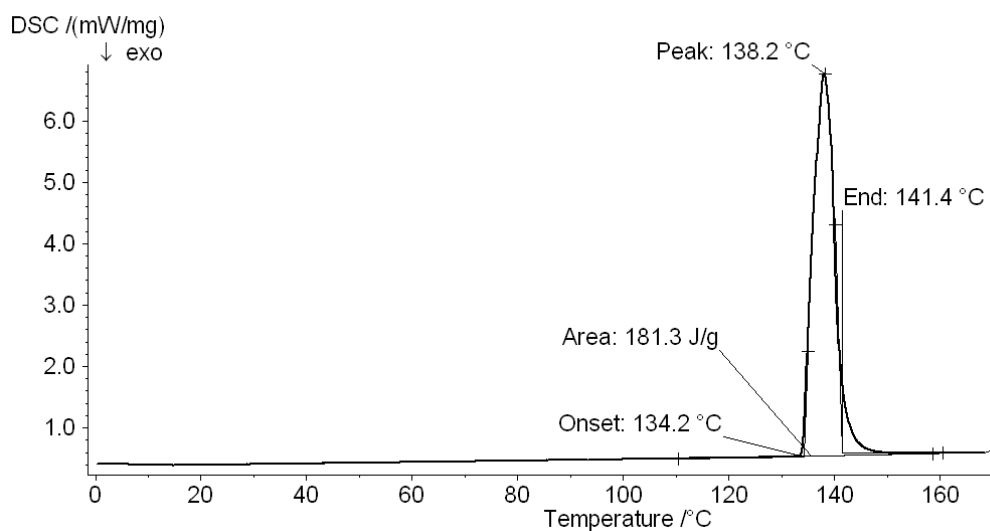
Obr. č. 33 Fenacetin – první ohřev



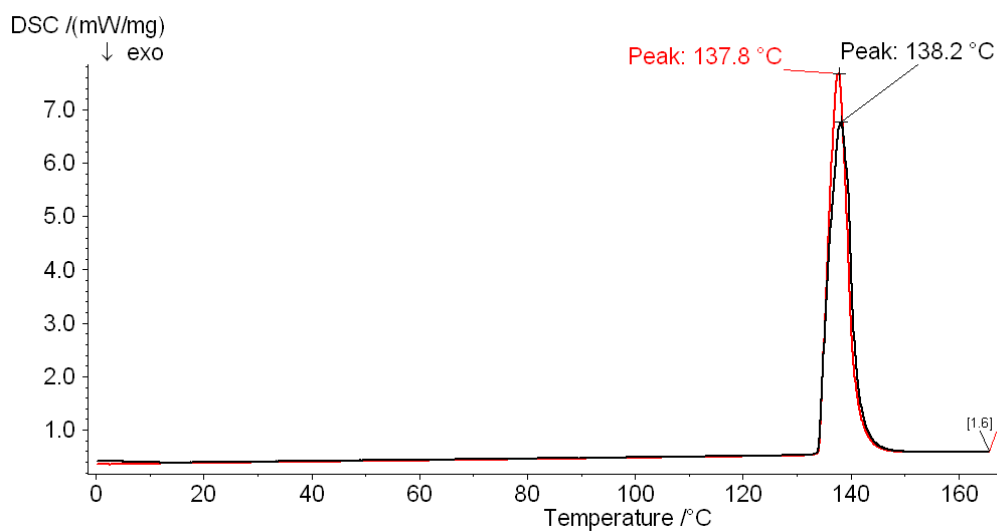
Obr. č.34 Fenacetin – chlazení



Obr. č.35 Fenacetin – druhý ohřev



Obr. č.36 Fenacetin – srovnání prvního a druhého ohřevu



Tab. č.18 Fenacetin – charakteristiky DSC křivky

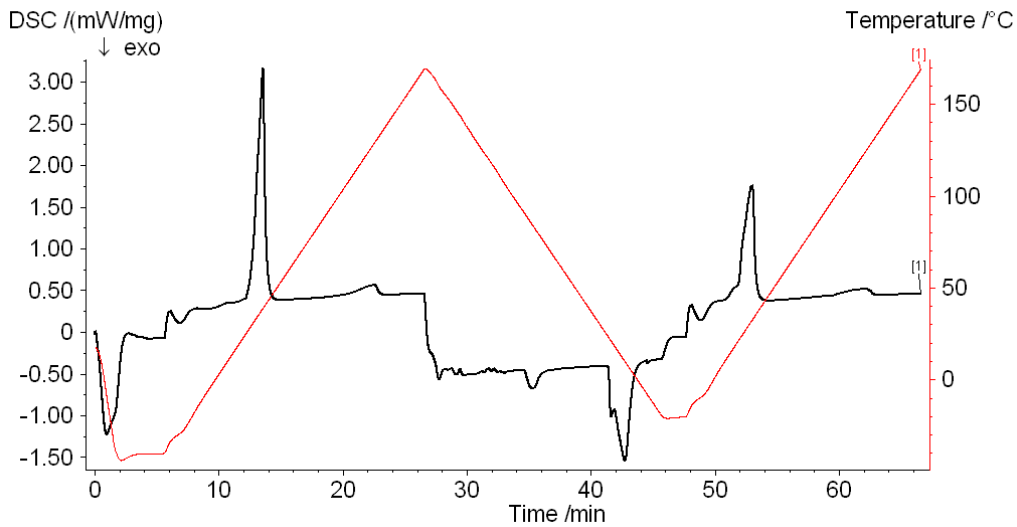
fáze měření	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	ΔH (J/g)
1.ohřev	134,3	137,8	141,0	182,5
chlazení	120,2	119,4	117,8	- 174,3
2. ohřev	134,2	138,2	141,4	181,3

Závěr

Během měření fenacetin nejprve roztál, poté při ochlazování tuhnul a nakonec při druhém ohřevu opětovně tál. Při druhém tání tál při přibližně stejné teplotě a spotřebované teplo tání má také téměř shodnou hodnotu jako při prvním ohřevu. Hodnota tepla tuhnutí je také přibližně shodná a hodnotami tepel tání. Literatura^{3,25} uvádí, že fenacetin je polymorfní.

DSC charakteristika směsi - adeps neutralis + 10,14 % fenacetinu

Obr. č.37 Záznam měření

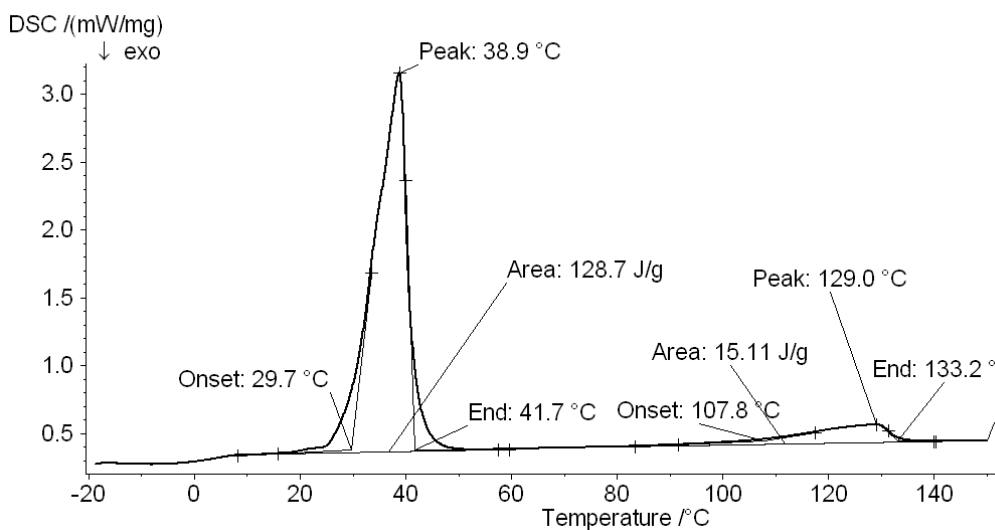


Navážka vzorku: 7,196 mg

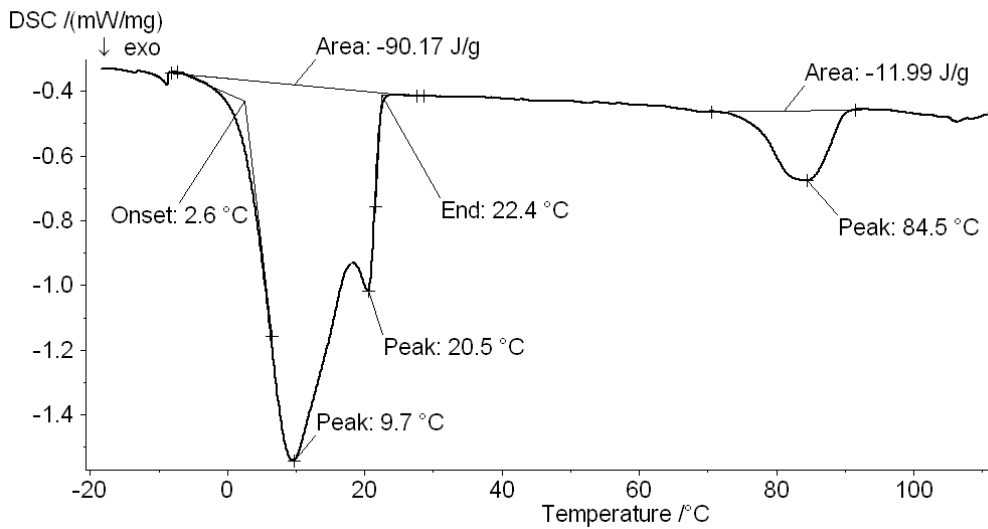
Tab. č.19 Režim měření - adeps neutralis + 10,14 % fenacetinu

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 4 min		
zahřívání	170	10
chlazení	-20	10
izoterma – 2 min		
zahřívání	170	10

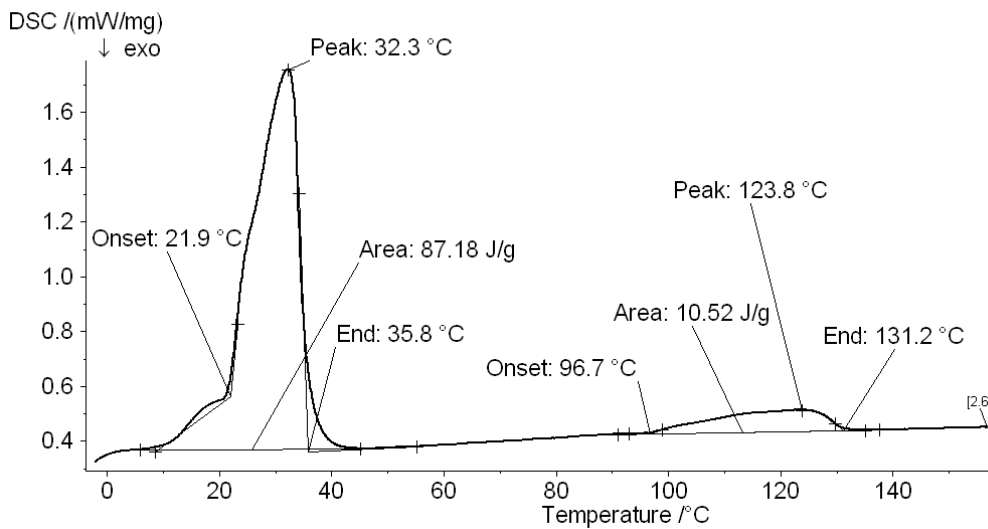
Obr. č. 38 Adeps neutralis + 10,14 % fenacetinu - první ohřev



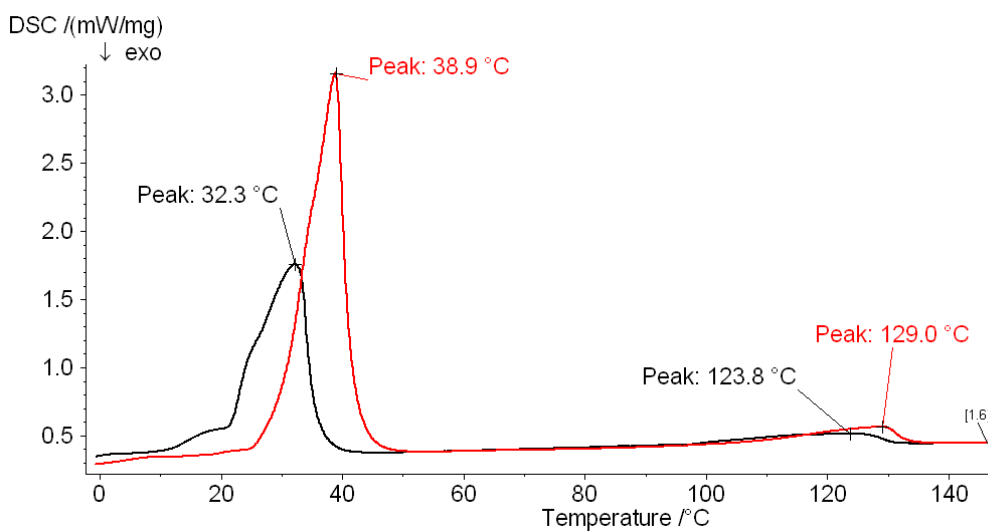
Obr. č.39 Adeps neutralis + 10,14 % fenacetinu - chlazení



Obr. č. 40 Adeps neutralis + 10,14 % fenacetinu – druhý ohřev

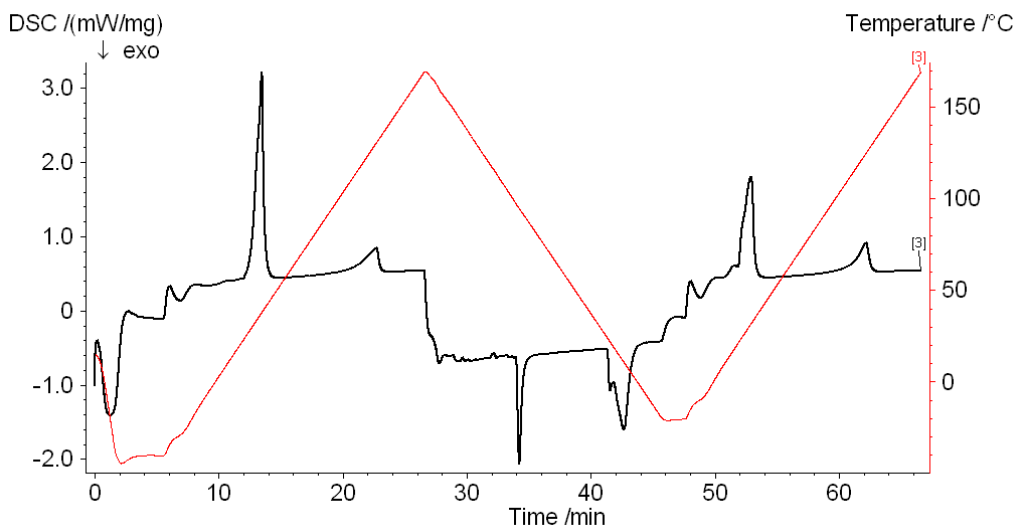


Obr. č.41 Adeps neutralis + 10,14 % fenacetinu - srovnání prvního a druhého ohřevu



DSC charakteristika směsi - adeps neutralis + 19,49 % fenacetinu

Obr. č.42 Záznam měření

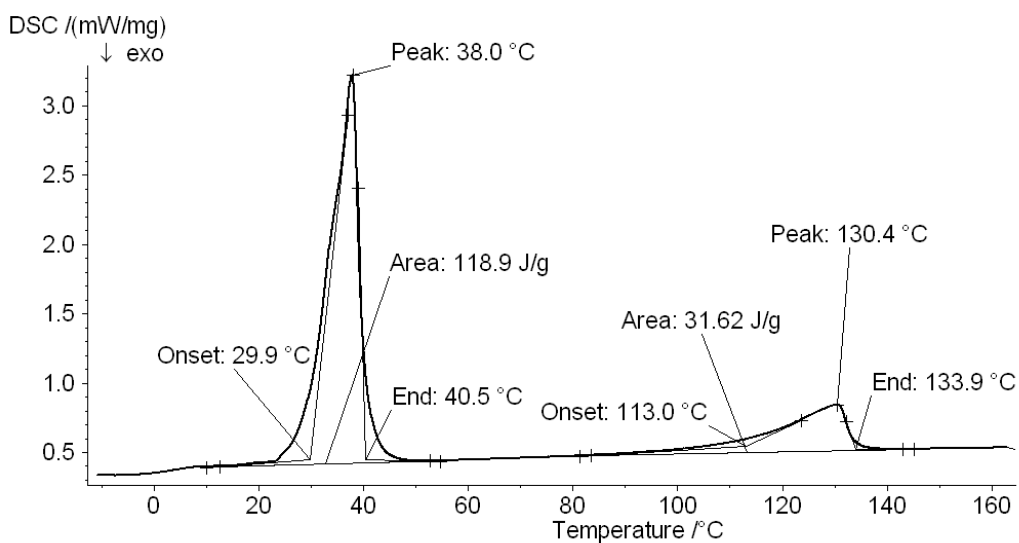


Navážka vzorku : 5,534 mg

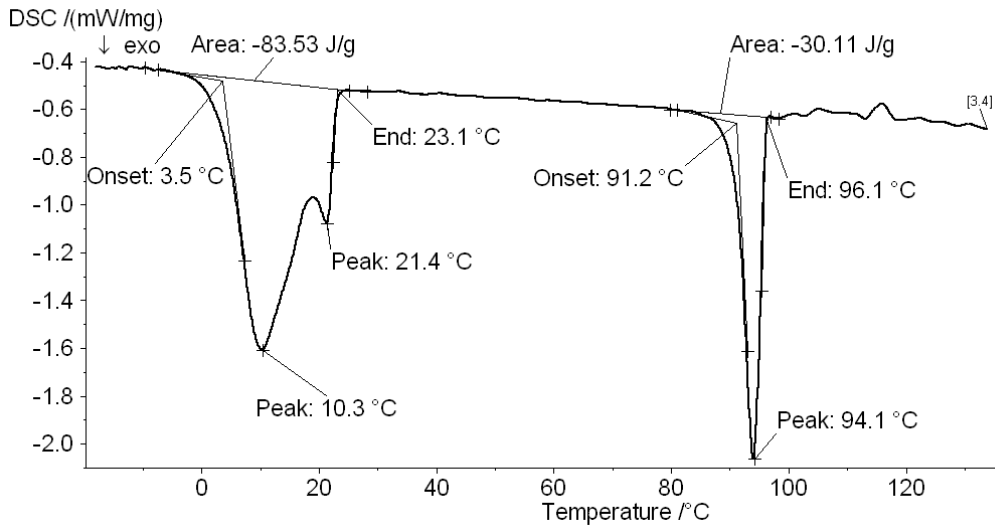
Tab. č.20 Režim měření - adeps neutralis + 19,49 % fenacetinu

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 4 min		
zahřívání	170	10
chlazení	-20	10
izoterma – 2 min		
zahřívání	170	10

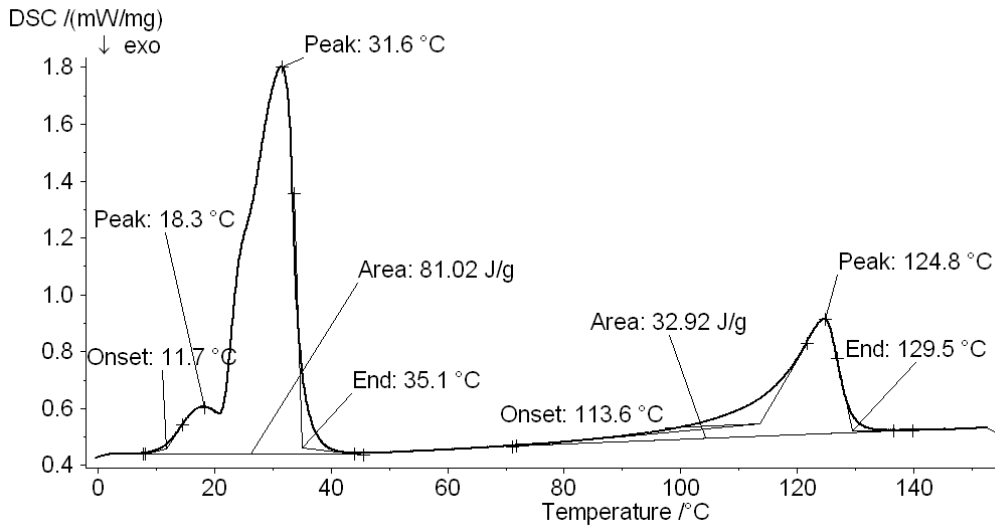
Obr. č.43 Adeps neutralis + 19,49 % fenacetinu – první ohřev



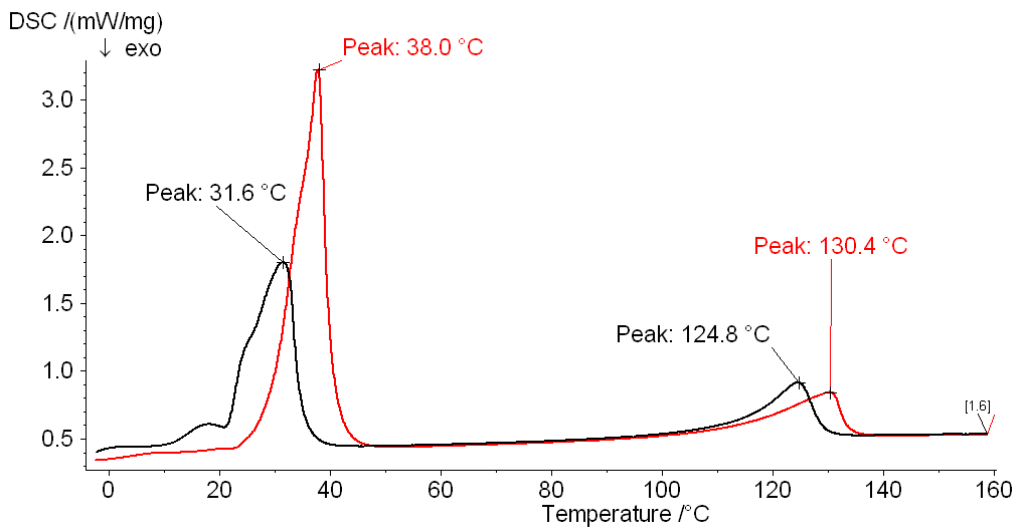
Obr. č.44 Adeps neutralis + 19,49 % fenacetinu - chlazení



Obr. č.45 Adeps neutralis + 19,49 % fenacetinu – druhý ohřev

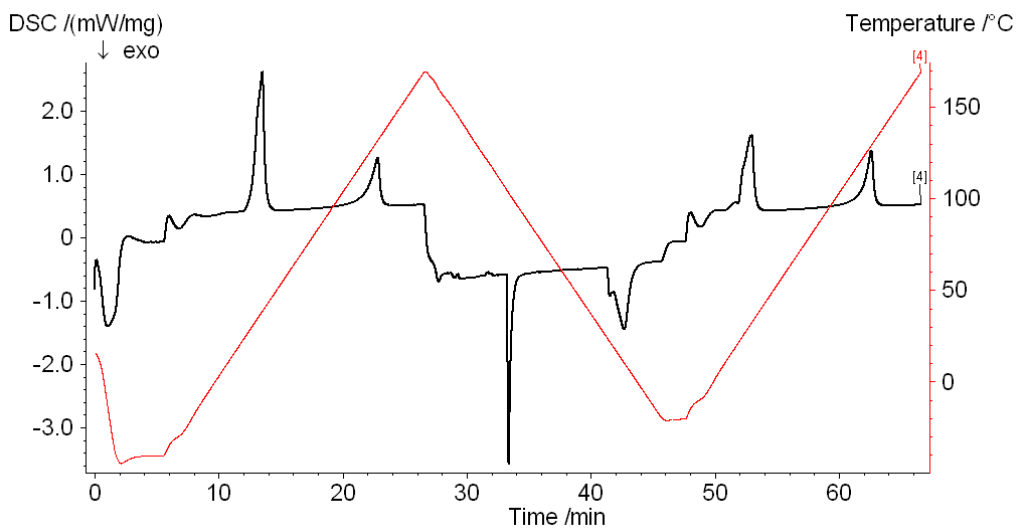


Obr. č.46 Adeps neutralis + 19,49 % fenacetinu - srovnání prvního a druhého ohřevu



DSC charakteristika směsi - adeps neutralis + 30,03 % fenacetinu

Obr. č.46 Záznam měření

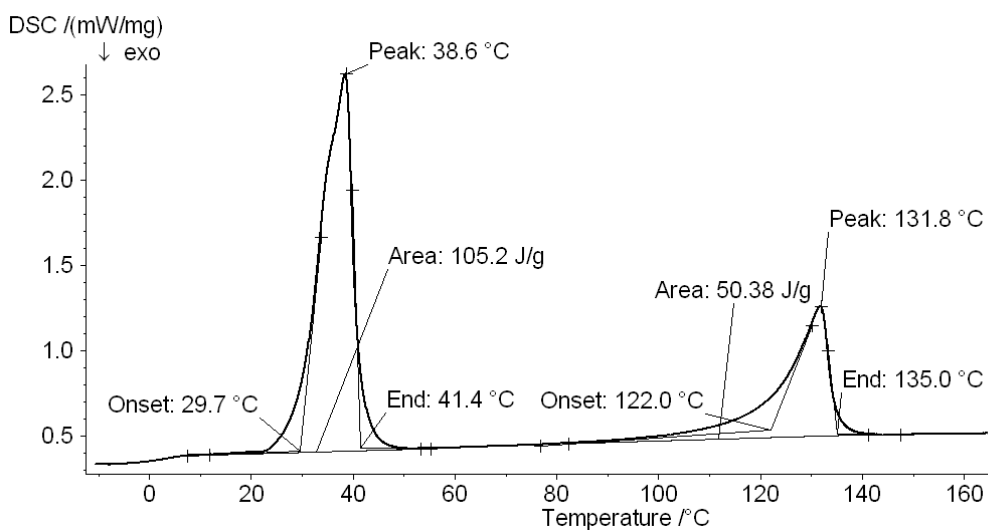


Navážka vzorku: 7,412 mg

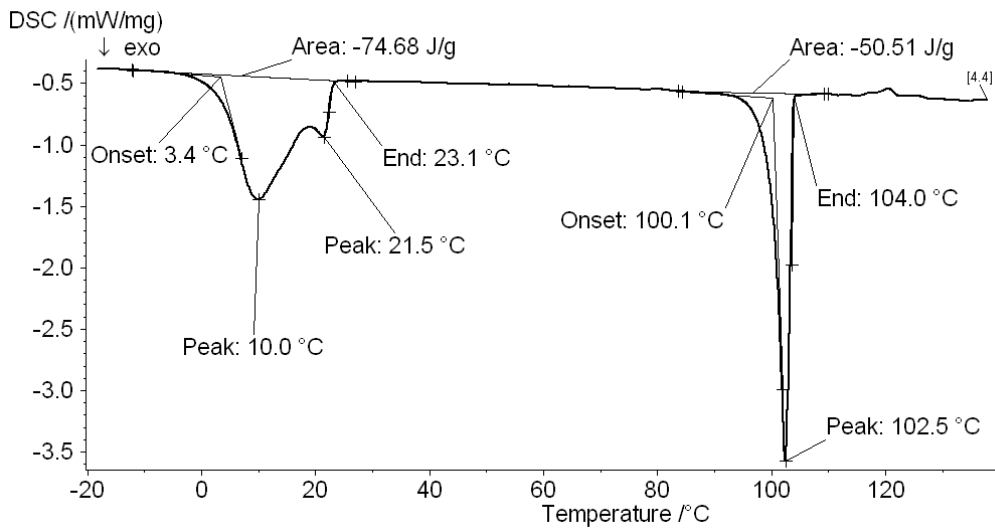
Tab. č.21 Režim měření - adeps neutralis + 30,03 % fenacetinu

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 4 min		
zahřívání	170	10
chlazení	-20	10
izoterma – 2 min		
zahřívání	170	10

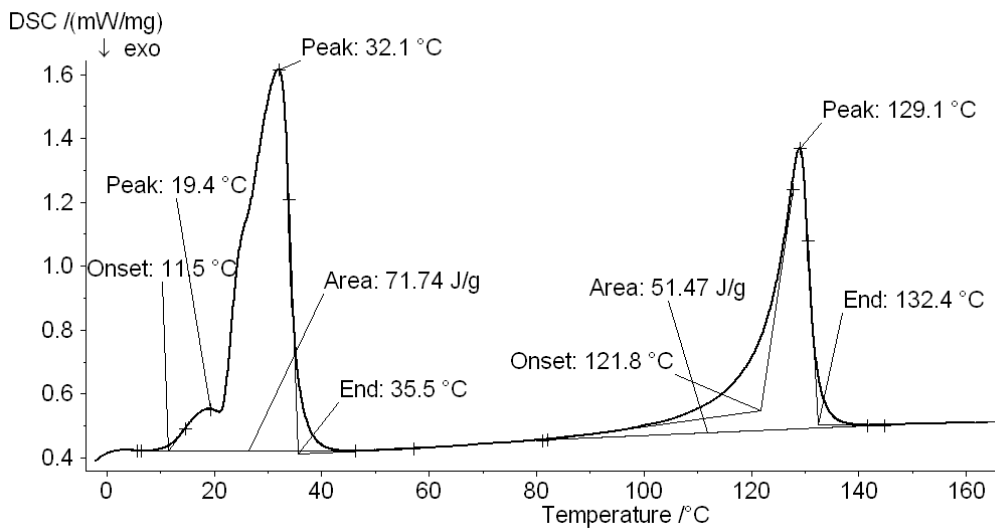
Obr. č.47 Adeps neutralis + 30,03 % fenacetinu – první ohřev



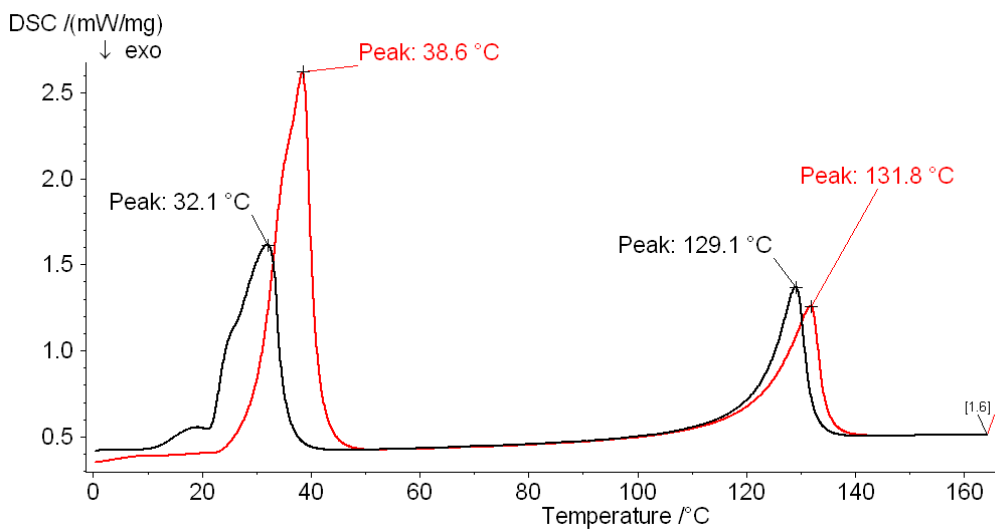
Obr. č.48 Adeps neutralis + 30,03 % fenacetinu - chlazení



Obr. č.49 Adeps neutralis + 30,03 % fenacetinu – druhý ohřev



Obr. č.50 Adeps neutralis + 30,03 % fenacetinu - srovnání prvního a druhého ohřevu



Výsledky a hodnocení směsí Adeps neutralis a fenacetinu

Charakteristiky prvního ohřevu

Tab. č.22 Parametry fenacetinu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
10	107,8	129,0	133,2	15,11	18,51	8,28	10,14
20	113,0	130,4	133,9	31,62	35,57	17,33	19,49
30	122,0	131,8	135,0	50,38	54,80	27,61	30,03
100	134,3	137,8	141,0	182,5	-	-	-

Tab. č.23 Parametry čípkového základu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
0	32,3	39,8	43,0	146,9	-	-	-
10	29,7	38,9	41,7	128,7	132,0	87,61	89,86
20	29,9	38,0	40,5	118,9	118,27	80,94	80,51
30	29,7	38,6	41,4	105,2	102,78	71,61	69,97

Charakteristiky chlazení

Tab. č.24 Parametry fenacetinu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
10	-	84,5	-	-11,99	-17,6	6,88	10,14
20	96,1	94,1	91,2	-30,11	-33,97	17,27	19,49
30	104,0	102,5	100,1	-50,51	-52,34	28,21	30,03
100	120,2	119,4	117,8	-174,3	-	-	-

Tab. č.25 Parametry čípkového základu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
0	-	21,4; 9,7	-	-109,7	-	-	-
10	22,4	20,5; 9,7	2,6	-90,17	-98,58	82,20	89,86
20	23,1	21,4;10,3	3,5	-83,53	-88,32	76,14	80,51
30	23,1	21,5;10,0	3,4	-74,68	-76,76	68,08	69,97

Charakteristiky druhého ohřevu

Tab. č.26 Parametry fenacetinu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
10	96,7	123,8	131,2	10,52	18,38	5,80	10,14
20	113,6	124,8	129,5	32,92	35,34	18,16	19,49
30	121,8	129,1	132,4	51,47	54,44	28,39	30,03
100	134,2	138,2	141,4	181,3	-	-	-

Tab. č.27 Parametry čípkového základu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
0	11,5	17,9;33,0	36,4	100,7	-	-	-
10	21,9	32,3	35,8	87,18	90,49	86,57	89,86
20	11,7	18,3;31,6	35,1	81,02	81,07	80,46	80,51
30	11,5	19,4;32,1	35,5	71,74	70,46	71,24	69,97

Diskuse

Fenacetin ve všech koncentracích snížil T_o čípkového základu, toto snížení se pohybovalo v rozmezí 2,4 až 2,6 °C. Tato skutečnost vypovídá o tom, že se fenacetin v čípkovém základě částečně rozpouští. Literatura ²⁴ uvádí rozpustnost fenacetinu v čípkovém základě Rosupol U[®] 0,30 % při 37 °C, a tato se stoupající teplotou zřejmě zvyšuje.

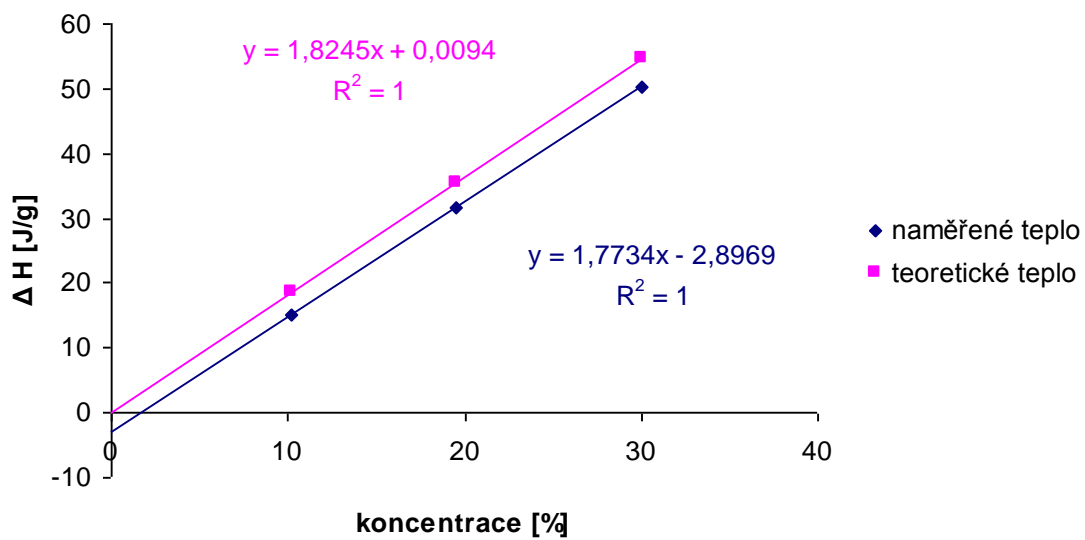
Rovněž hodnoty T_p a T_{end} byly v porovnání s hodnotami samotného čípkového základu o 0,9 až 2,5 °C nižší.

Na záznamech tuhnutí můžeme ve všech koncentracích pozorovat zřetelně oddělené píky tuhnutí fenacetinu a čípkového základu.

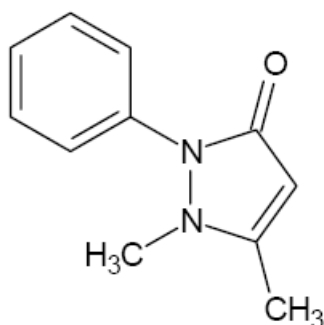
Při všech koncentracích došlo ke snížení hodnot T_o, T_p i T_{end} fenacetinu v porovnání s čistou léčivou látkou. Nejvýraznější rozdíl, až 26,5 °C je u hodnoty T_o. To souvisí zřejmě se zvyšující se rozpustností látky v základě. v závislosti na stoupající teplotě. .

Mezi hodnotou tepla tání fenacetinu a jeho koncentrací ve vzorku existuje lineární závislost, kterou lze vyjádřit rovnicí $\Delta H = 1,7734 c - 2,8969$. Graficky je tato závislost znázorněna následujícím grafem.

Obr. č.51 Graf závislosti spotřebovaného tepla tání na koncentraci fenacetinu



PHENAZONUM (ČL 2005)



CAS 60-80-0

Sumární vzorec: C₁₁H₁₂N₂O

Chemický název: 2-fenyl-1,5-dimethyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on

Synonyma: Antipyrin, azophenum, fenazon

Relativní molekulová hmotnost: 188,23

Fyzikálně-chemické vlastnosti: Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek nebo bezbarvé krystaly. Je velmi snadno rozpustný ve vodě, v lihu 96% a v dichlormethanu, mírně rozpustný v etheru.²¹

Teplota tání: 109 °C až 113 °C.²¹

Rozpustnost v tucích: 1,40 % (Rosupol U[®] při 37 °C)^{23,24}

ATC klasifikace: N02BB01

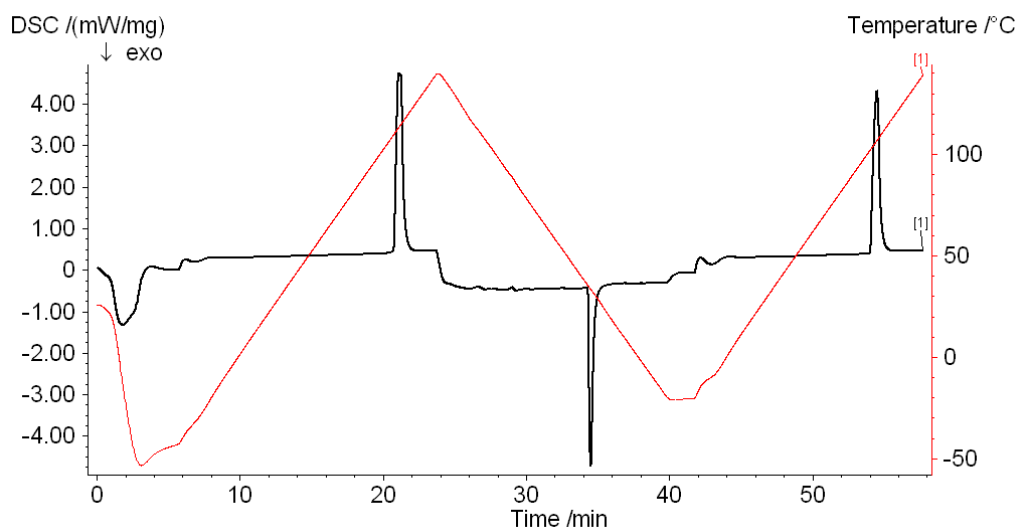
Charakteristika: Phenazon je derivát pyrazolonu se silným analgetickým a protizánětlivým účinkem. Jeho podávání vede k riziku vzniku závažných nežádoucích účinků.

Indikace: Dříve součástí analgetických směsí, dnes v ČR pouze lokální léčba bolesti ucha zánětlivého původu.

Léčivé přípravky: OTIPAX aur. gtt. soll.

DSC charakteristika fenazonu

Obr. č.52 Záznam měření

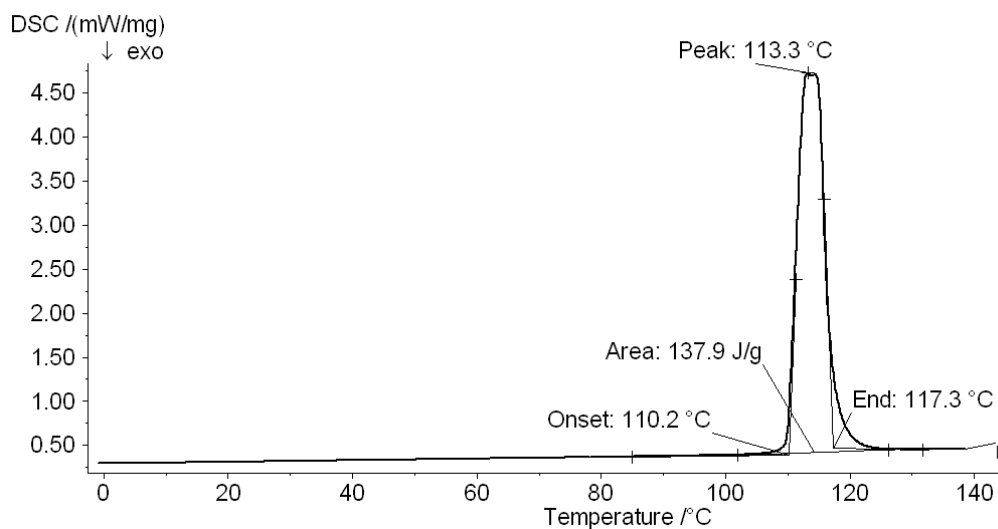


Navážka vzorku: 5,649 mg

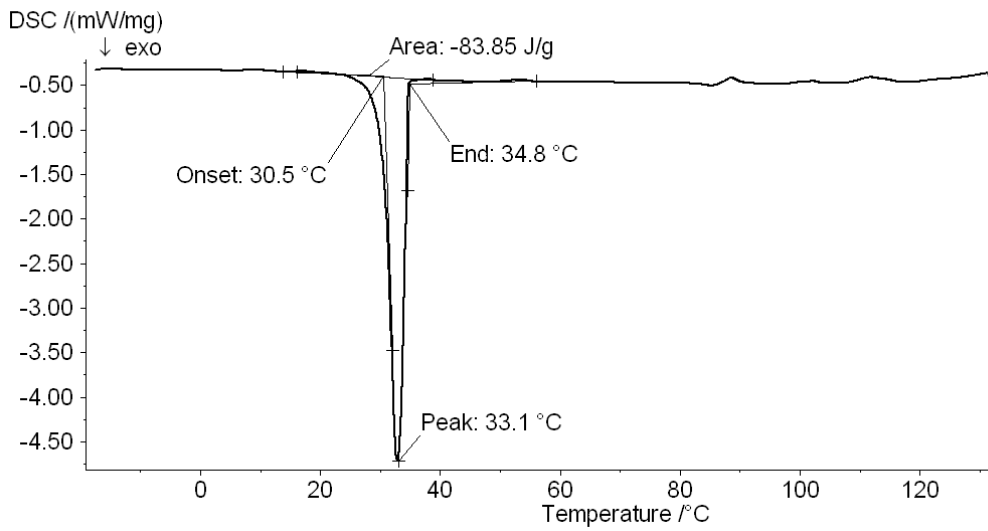
Tab. č.28 Režim měření - fenazon

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 3 min		
zahřívání	140	10
chlazení	-20	10
izoterma – 2min		
zahřívání	140	10

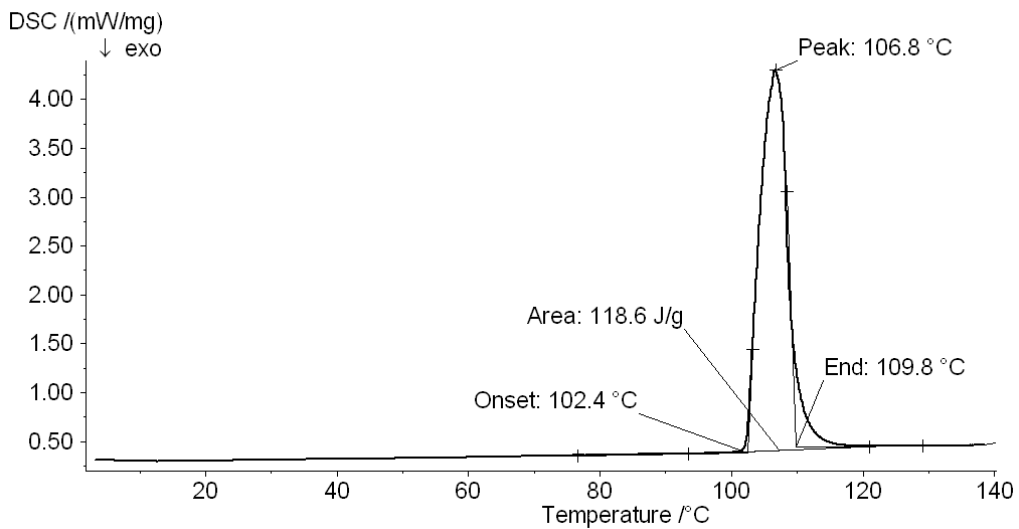
Obr. č.53 Fenazon – první ohřev



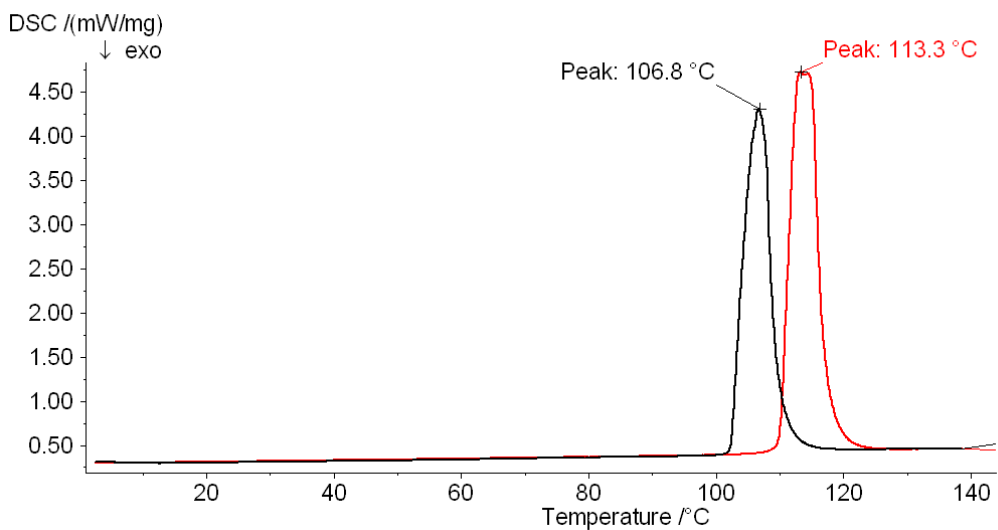
Obr. č.54 Fenazon - chlazení



Obr. č.55 Fenazon – druhý ohřev



Obr. č.56 Fenazon – srovnání prvního a druhého ohřevu



Tab. č.29 Fenazon – charakteristiky DSC křivky

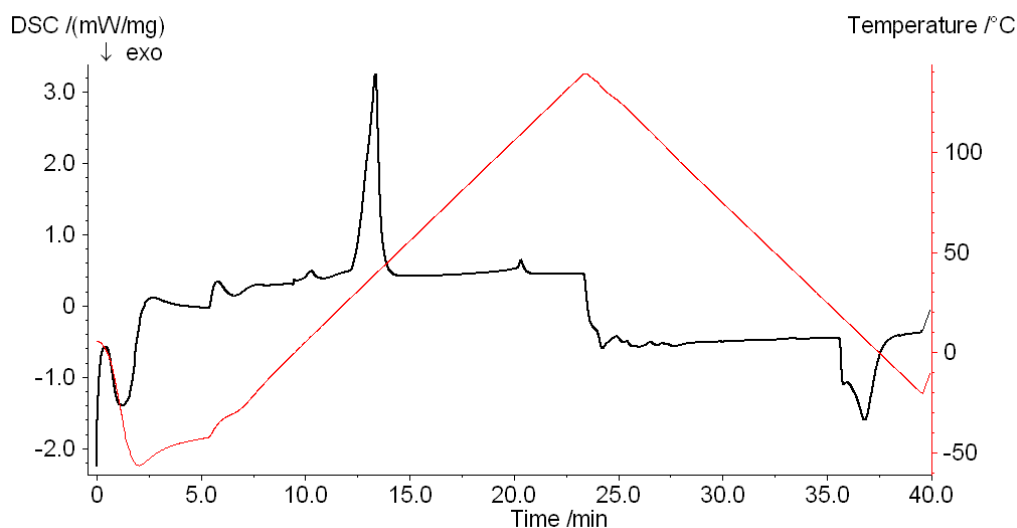
fáze měření	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	ΔH (J/g)
1. ohřev	110,2	113,3	117,3	137,9
chlazení	34,8	33,1	30,5	-83,85
2. ohřev	102,4	106,8	109,8	118,6

Závěr

Při zahřívání fenazon taje s maximem při teplotě 113,3 °C. Spotřebované teplo tání je 137,9 J/g. Při ochlazování krystaluje při výrazně nižší teplotě, než je teplota tání. Při následném druhém ohřevu opět taje při T_p 106,8 °C, teplo tání má hodnotu 118,6 J/g.

DSC charakteristika směsi - adeps neutralis + 10,43 % fenazonu

Obr. č. 57 Záznam měření

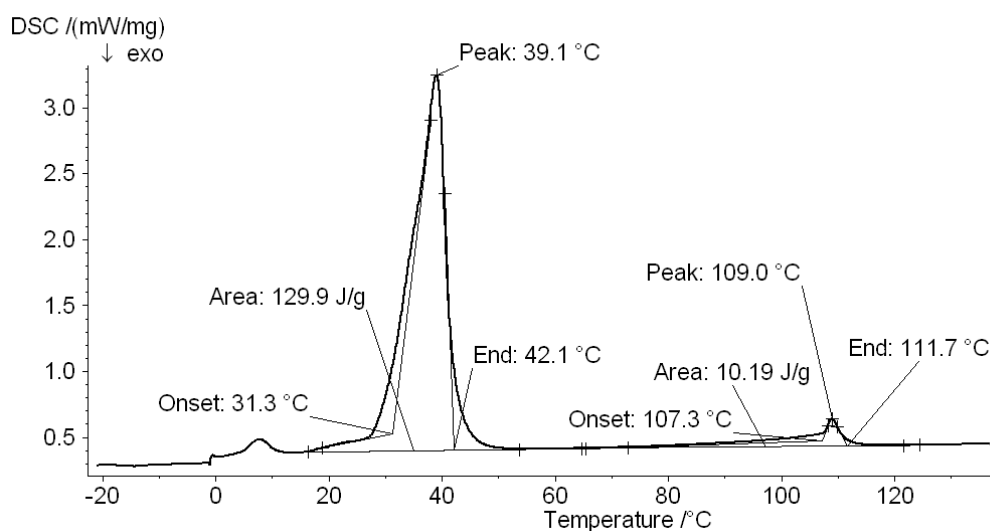


Navážka vzorku: 8,255 mg

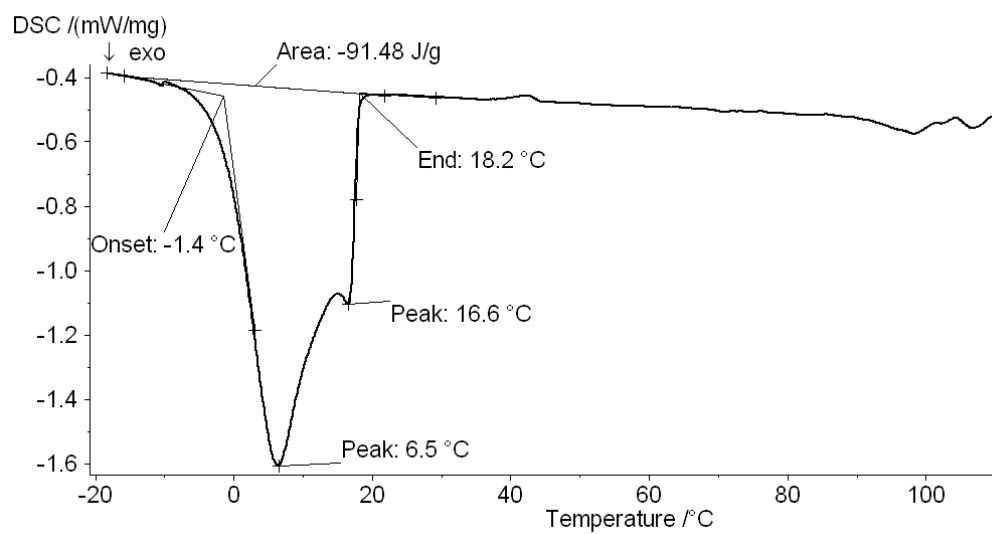
Tab. č.30 Režim měření - adeps neutralis + 10,43 % fenazonu

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 4 min		
zahřívání	140	10
chlazení	-20	10

Obr. č.58 Adeps neutralis + 10,43 % fenazonu – první ohřev

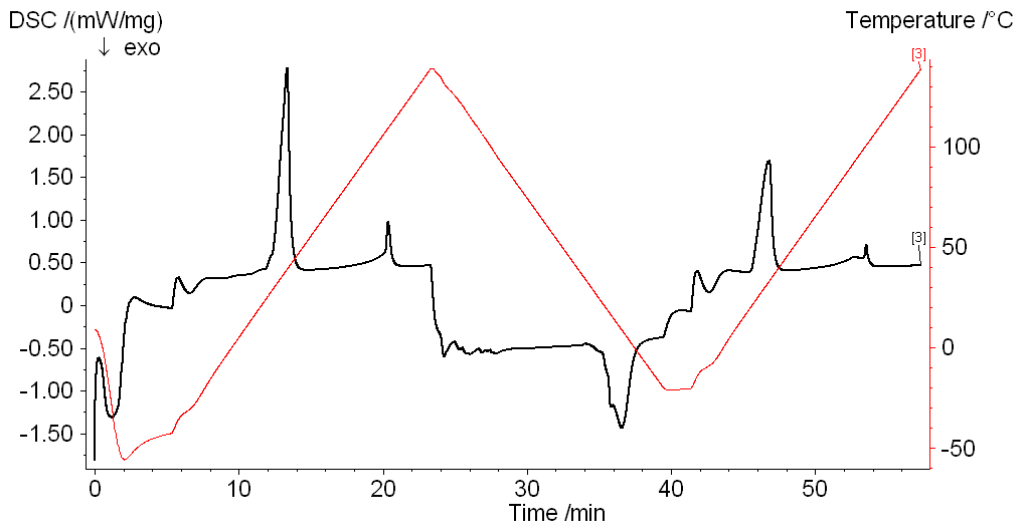


Obr. č.59 Adeps neutralis + 10,43 % fenazonu - chlazení



DSC charakteristika směsi - adeps neutralis + 20,02 % fenazonu

Obr. č. 60 Záznam měření

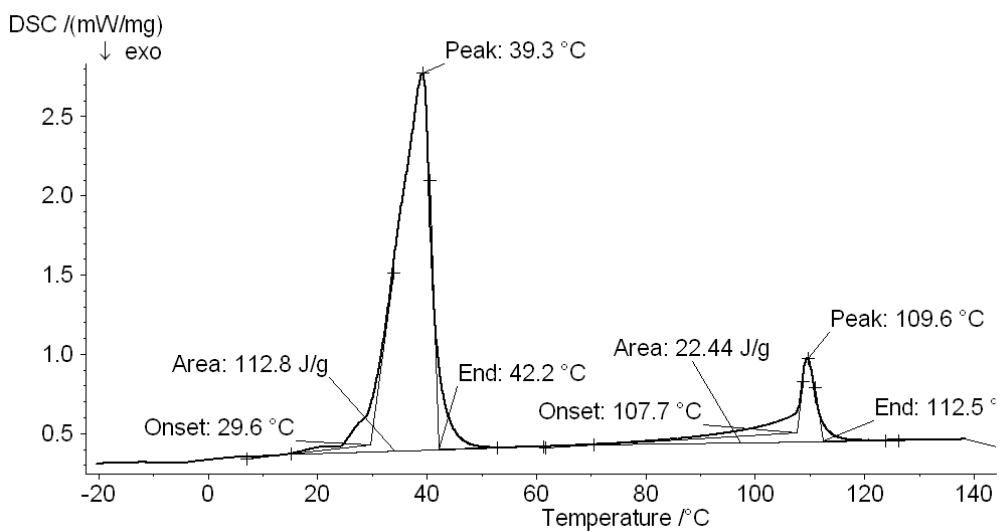


Navážka vzorku: 9,020 mg

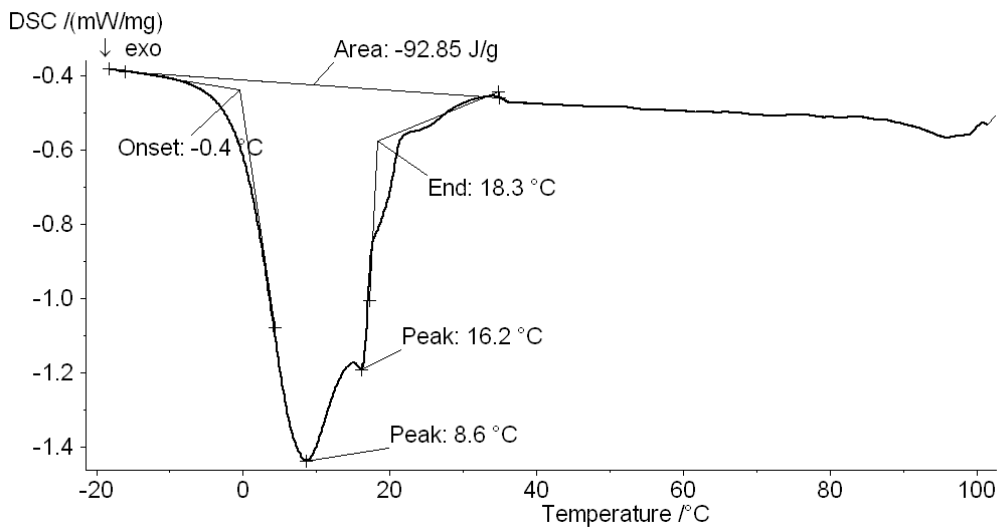
Tab. č.31 Režim měření - adeps neutralis + 20,02 % fenazonu

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 3 min		
zahřívání	140	10
chlazení	-20	10
izoterma – 2min		
zahřívání	140	10

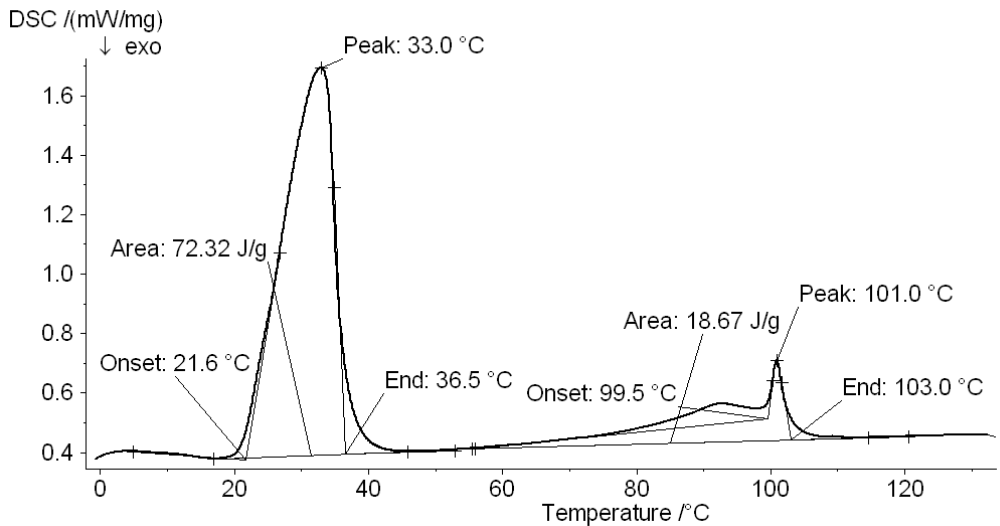
Obr. č.61 Adeps neutralis + 20,02 % fenazonu – první ohřev



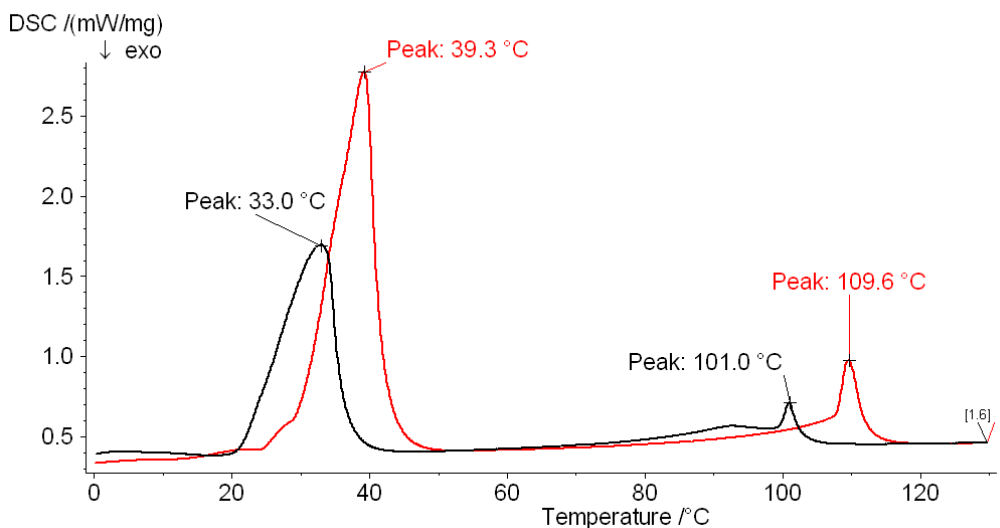
Obr. č.62 Adeps neutralis + 20,02 % fenazonu - chlazení



Obr. č.63 Adeps neutralis + 20,02 % fenazonu – druhý ohřev

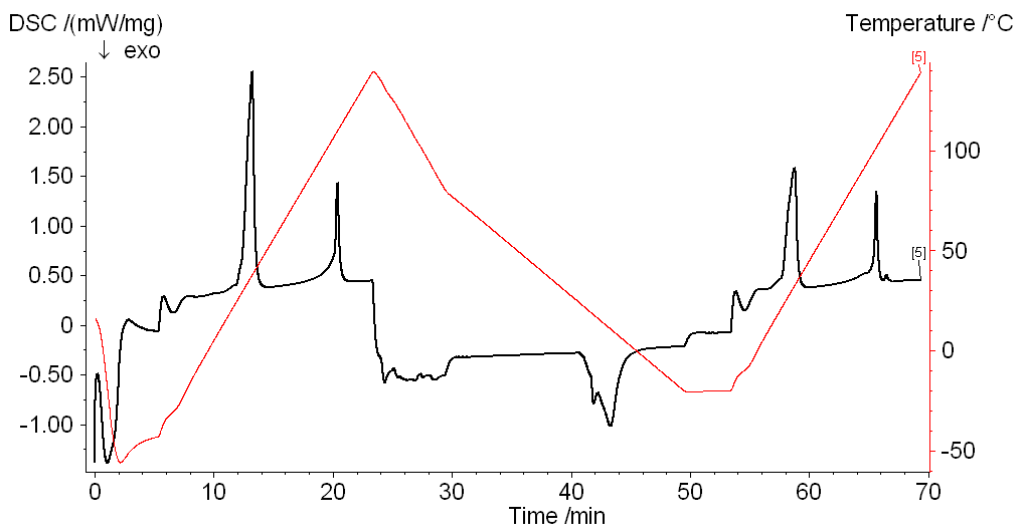


Obr. č.64 Adeps neutralis + 20,02 % fenazonu - srovnání prvního a druhého ohřevu



DSC charakteristika směsi - adeps neutralis + 29,72 % fenazonu

Obr. č. 65 Záznam měření

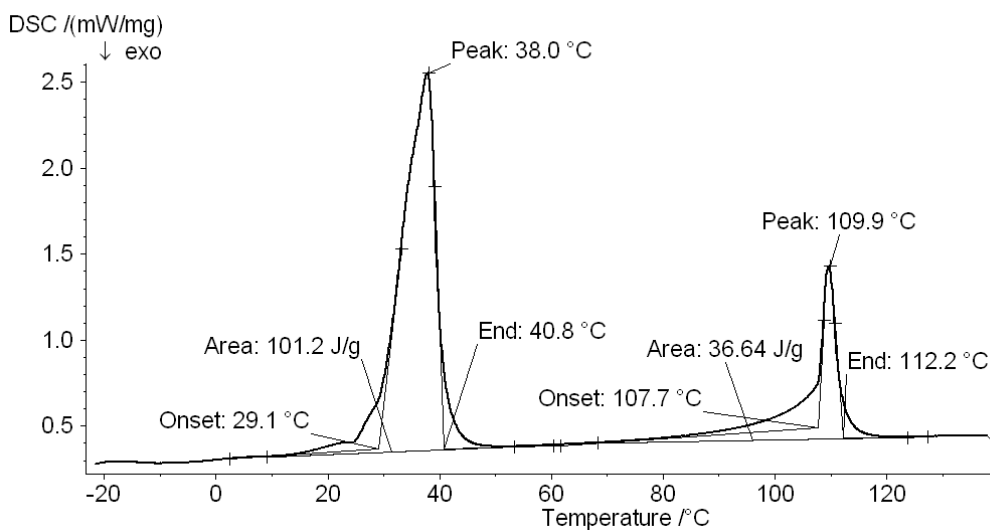


Navážka vzorku: 6,458 mg

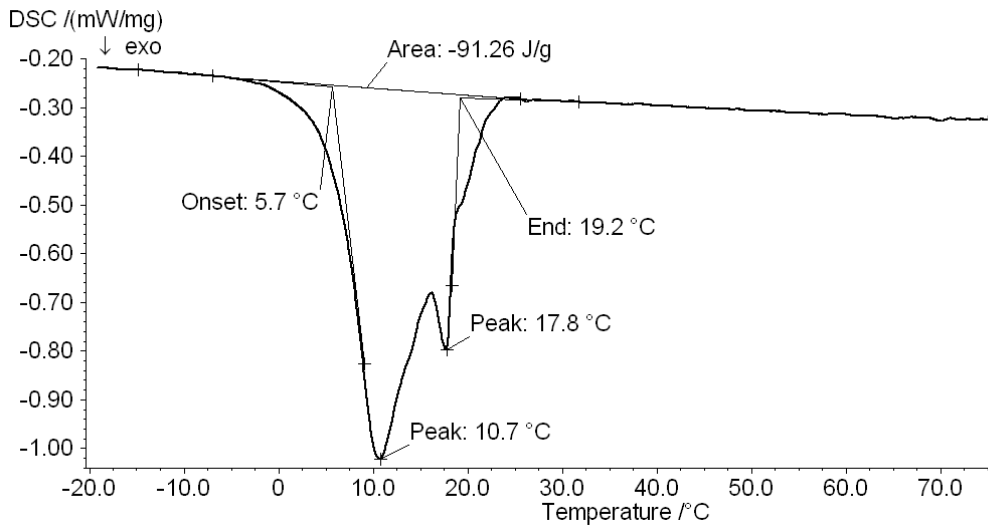
Tab. č.32 Režim měření - adeps neutralis + 29,72 % fenazonu

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 3 min		
zahřívání	140	10
chlazení	80	10
chlazení	-20	5
izoterma – 4 min		
zahřívání	140	10

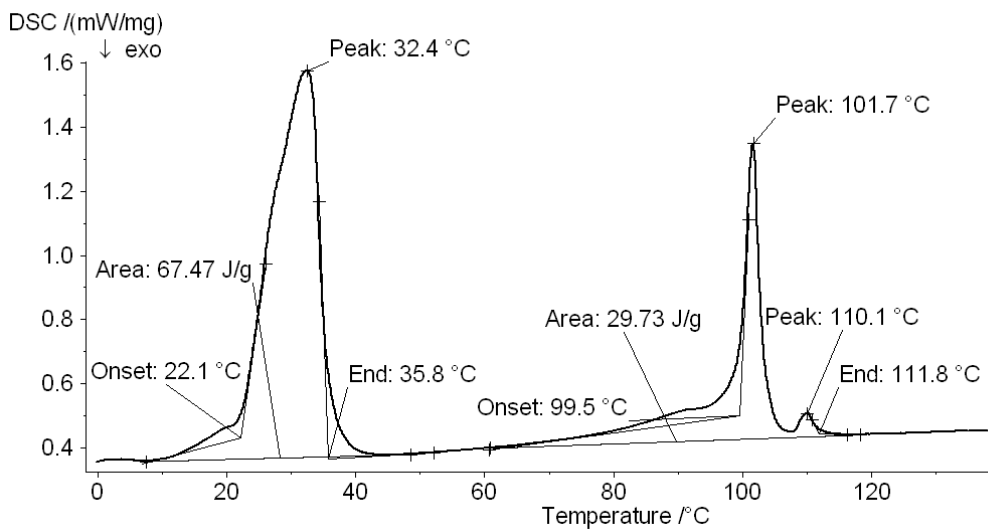
Obr. č.66 Adeps neutralis + 29,72 % fenazonu – první ohřev



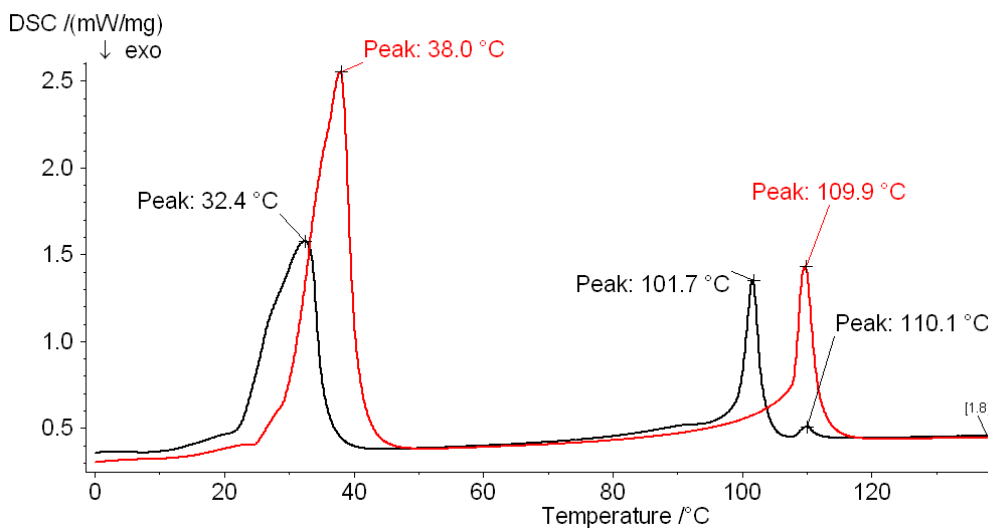
Obr. č. 67 Adeps neutralis + 29,72 % fenazonu - chlazení



Obr. č.68 Adeps neutralis + 29,72 % fenazonu – druhý ohřev



Obr. č.69 Adeps neutralis + 29,72 % fenazonu - srovnání prvního a druhého ohřevu



Výsledky a hodnocení směsí Adeps neutralis a fenazonu

Charakteristiky prvního ohřevu

Tab. č.33 Parametry fenazonu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
10	107,3	109,0	111,7	10,19	14,38	7,39	10,43
20	107,7	109,6	112,5	22,44	27,61	16,27	20,02
30	107,7	109,9	112,7	38,25	40,98	27,74	29,72
100	110,2	113,3	117,3	137,9	-	-	-

Tab. č.34 Parametry čípkového základu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
0	32,3	39,8	43,0	146,9	-	-	-
10	31,3	39,1	42,1	129,9	131,58	88,42	89,57
20	29,6	39,3	42,2	112,8	117,49	76,79	79,98
30	28,9	38,2	40,8	94,58	103,24	64,38	70,28

Charakteristiky druhého ohřevu

Tab. č.35 Parametry fenazonu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
100	102,4	106,8	109,8	118,6	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-
20	99,5	101,0	103,0	18,67	23,74	15,74	20,02
30	99,5	101,7; 110,1	111,8	29,73	35,25	25,07	29,72

Tab. č.36 Parametry čípkového základu

koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	skutečná koncentrace (%)
0	11,5	17,9;33,0	36,4	100,7	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-
20	22,1	32,4	35,8	67,47	70,77	67,00	70,28
30	21,3	33,0	36,5	72,32	80,54	71,82	79,98

Diskuse

Fenazon ve všech koncentracích přidaných k základu snížil hodnotu T_o čípkového základu. Toto snížení bylo v rozmezí 2,5–3,4 °C. To svědčí o tom, že se fenazon v čípkovém základě částečně rozpouští. Rozpustnost fenazonu v čípkovém základě Rosupol U[®] je 1,40 % při teplotě 37 °C.^{23,24} Z průběhu křivky tání fenazonu předpokládáme, že s rostoucí teplotou rozpustnost fenazonu v čípkovém základě stoupá.

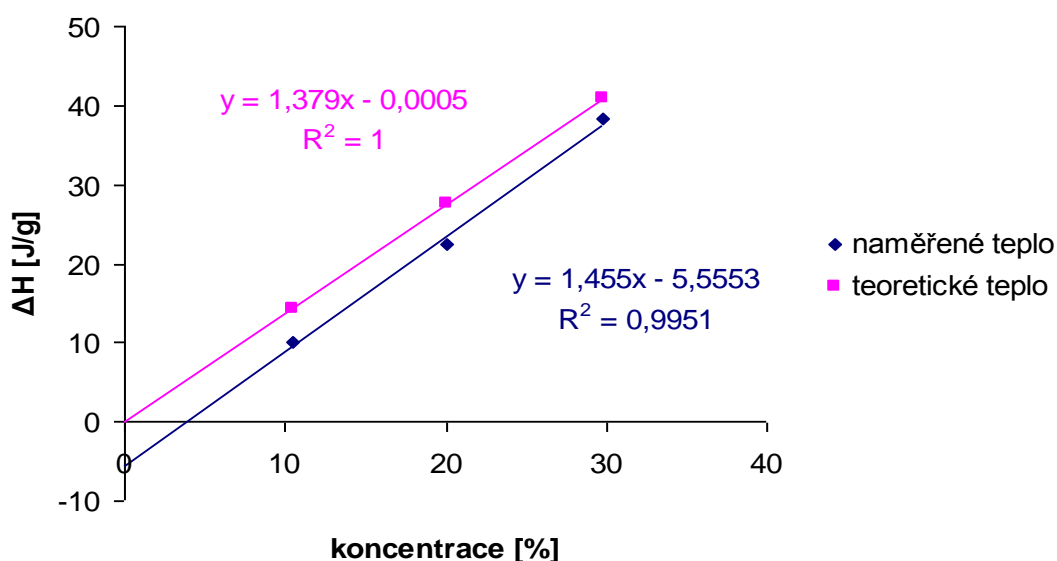
Rovněž hodnoty T_p a T_{end} byly ve srovnání s čistým čípkovým základem u všech koncentrací sníženy, v těchto případech je snížení nižší, do 1 °C.

Na záznamu tuhnutí není ani v jednom případě zaznamenán pík odpovídající teplotě tuhnutí samotného fenazonu, který tuhne při cca 33 °C. Na základě záznamu tuhnutí předpokládáme, že fenazon s čípkovým základem v roztaveném stavu vytváří směs, která tuhne ve stejném teplotním rozmezí jako samotný čípkový základ. Zjištěné hodnoty ΔH jsou ve všech koncentracích přibližně stejné a neprojevuje se zde závislost ΔH na klesající koncentraci čípkového základu.

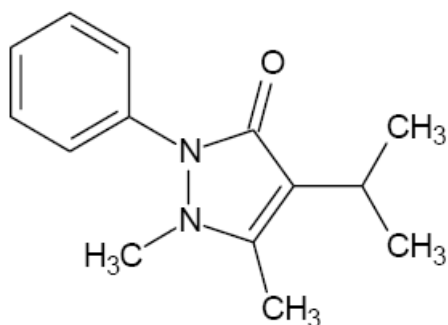
Ve všech koncentracích došlo ke snížení hodnot T_o , T_p i T_{end} fenazonu ve srovnání s čistou substancí. Tato snížení jsou v rozmezí 2,5 až 5,4 °C.

Mezi teplem tání fenazonu a jeho koncentrací ve vzorku existuje lineární závislost, která se dá vyjádřit rovnicí $\Delta H = 1,455 c - 5,5553$. Grafické vyjádření této závislosti poskytuje následující graf.

Obr. č.70 Graf závislosti množství spotřebovaného tepla tání na koncentraci fenazonu



PROPYPHENAZONUM (ČL 2005)



CAS 479-92-5

Chemický název: 2-fenyl-4-isopropyl-1,5-dimethyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on

Synonyma: Propyfenazon, isopropylantipyrin, isopropylphenazon

Sumární vzorec: C₁₄H₁₈N₂O

Relativní molekulová hmotnost: 230,31

Fyzikálně-chemické vlastnosti: Bílý nebo slabě nažloutlý krystalický prášek. Je těžce rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v dichlormethanu a v lihu 96 %, dobře rozpustný v etheru.²¹

Teplota tání: 102 °C až 106 °C²¹

Rozpustnost v tucích: 3,90 % (Rosupol U[®] při 37 °C), 6,97 % (Witepsol W 35 při 37 °C).^{23,24}

ATC klasifikace: N02BB04

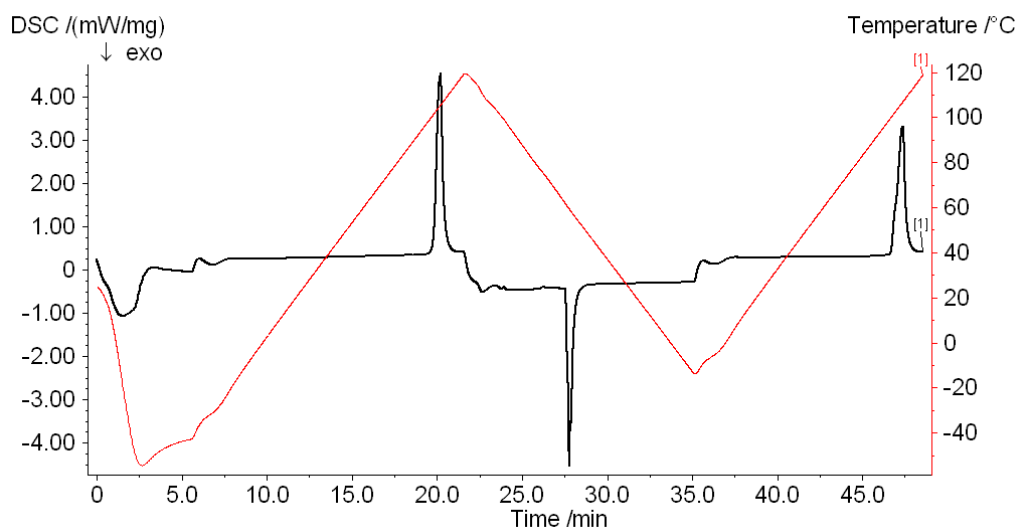
Charakteristika: Propyfenazon, pyrazolonový derivát odvozený od fenazonu, bez terciální aminové skupiny, a tudíž bez rizika vzniku kancerogenních nitrosalkylaminů, má analgetické a antipyretické vlastnosti.²⁸

Indikace: Tlumení bolestí mírné a střední intenzity různé lokalizace a etiologie.

Léčivé přípravky: VALETOL tbl, SARIDON por. tbl. nob, SPASMOVERALGIN NEO tbl, individuální příprava analgetických směsí v lékárně.

DSC charakteristika propyfenazonu

Obr. č.71 Záznam měření

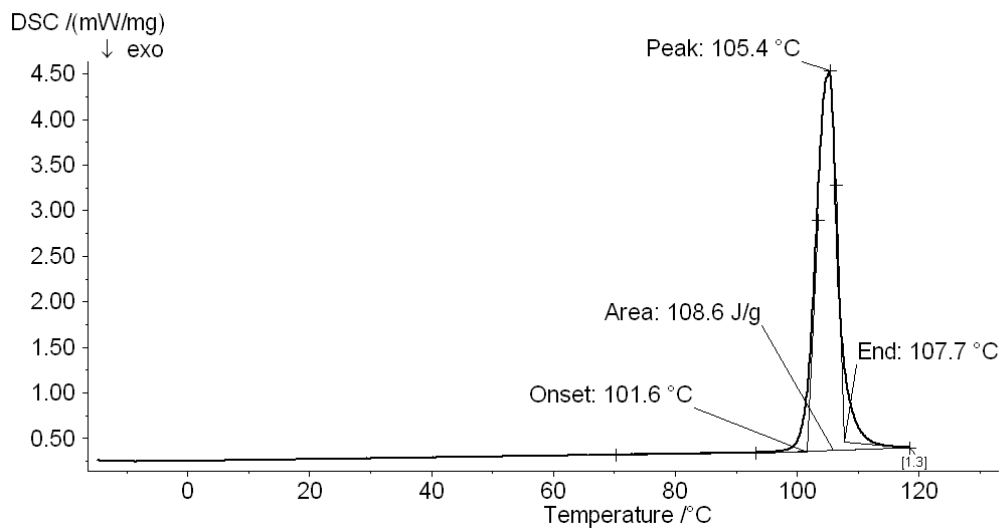


Navážka vzorku: 7,021 mg

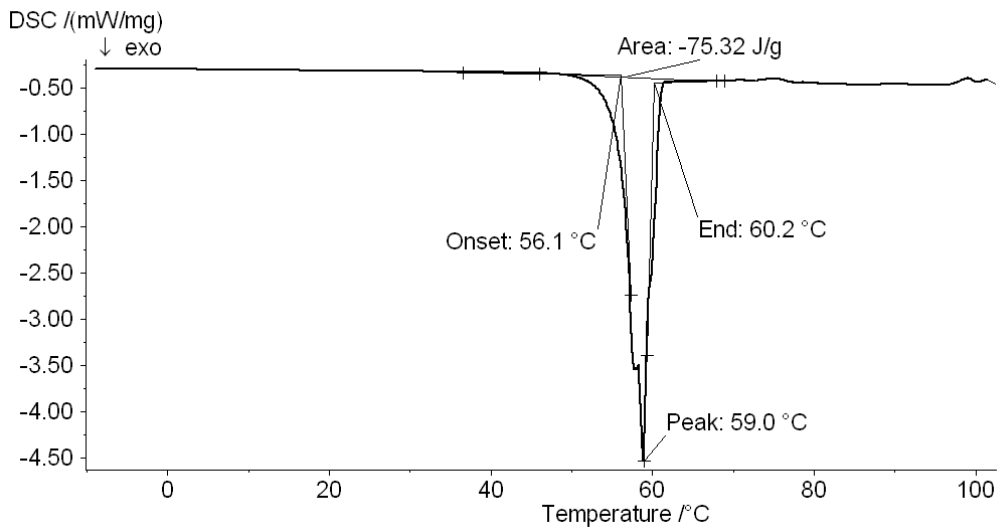
Tab. č.37 Režim měření - propyfenazon

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 3 min		
zahřívání	120	10
chlazení	-20	10
zahřívání	120	10

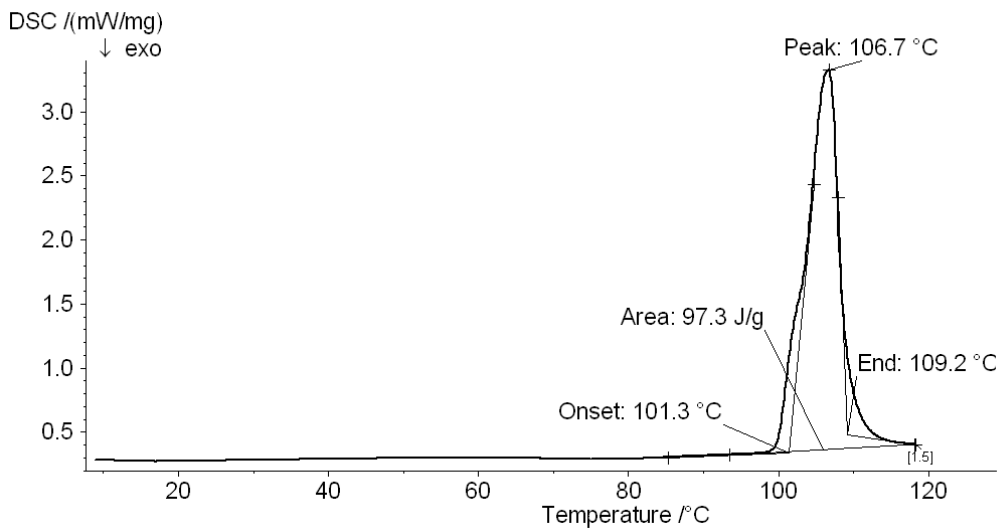
Obr. č.72 Propyfenazon – první ohřev



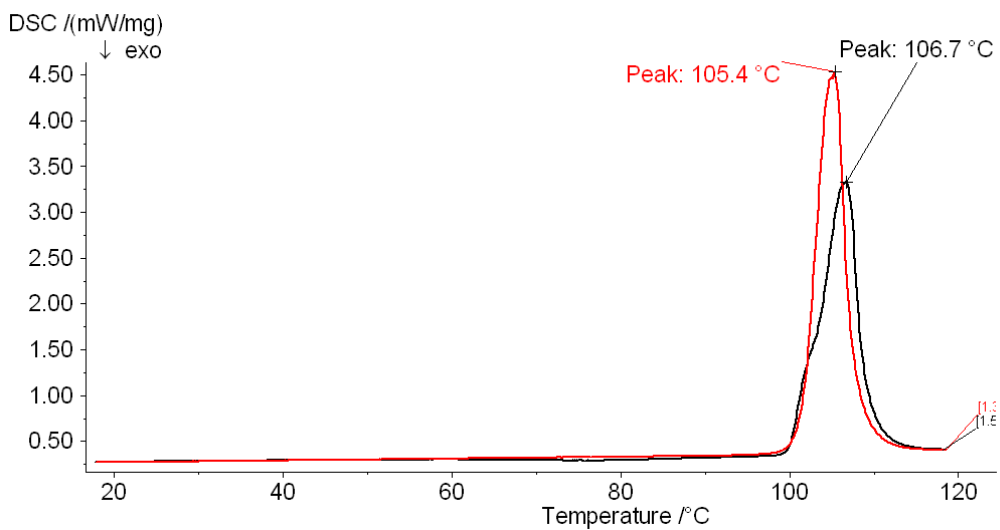
Obr. č.73 Propyfenazon – chlazení



Obr. č.74 Propyfenazon – druhý ohřev



Obr. č.75 Propyfenazon – srovnání prvního a druhého ohřevu



Tab. č.38 Propyfenazon - charakteristiky DSC křivky

fáze měření	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	ΔH (J/g)
1. ohřev	101,6	105,4	107,7	108,6
chlazení	60,2	59,0	56,1	-75,32
2. ohřev	101,3	106,7	109,2	97,3

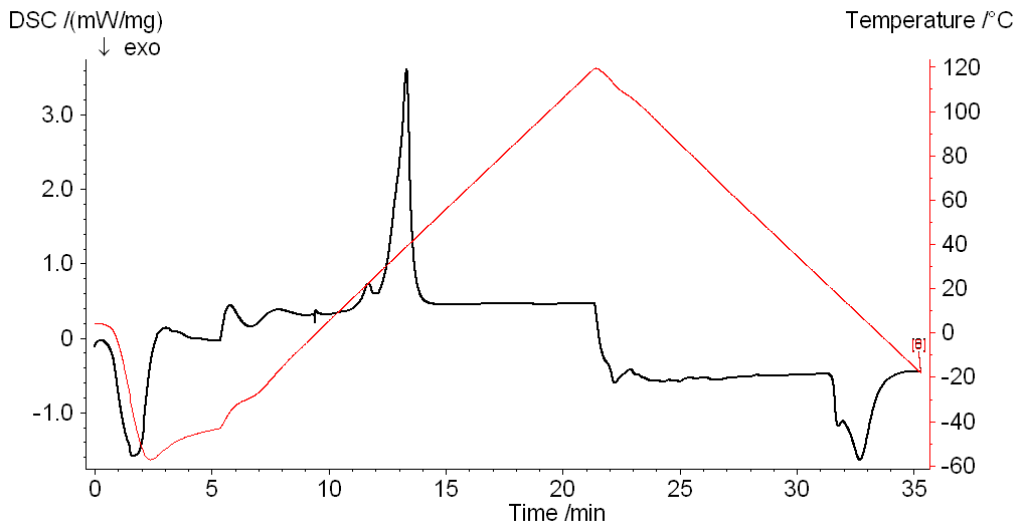
Závěr

Propyfenazon během prvního zahřívání taje, při ochlazování tuhne a při následném druhém ohřevu opět taje, při teplotě téměř shodné s teplotou tání při prvním ohřevu. Spotřebované teplo tání bylo při druhém ohřevu asi o 10 J/g nižší než při prvním ohřevu.

V literatuře ²⁹ se uvádí výskyt enantiotropní polymorfie při rychlém chlazení. Při chlazení taveniny krystaluje metastabilní forma.

DSC charakteristika směsi - adeps neutralis + 10,01 % propyfenazonu

Obr. č.76 Záznam měření

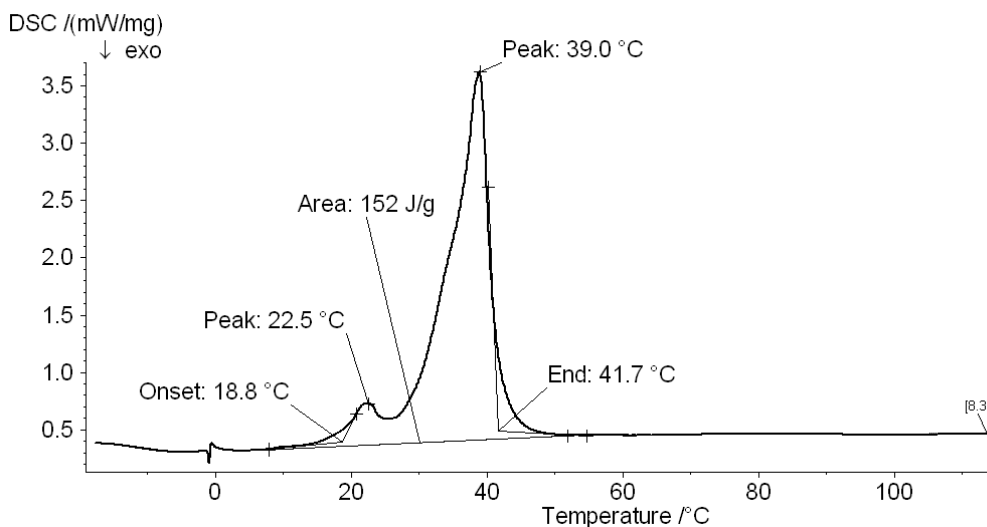


Navážka vzorku: 7,333 mg

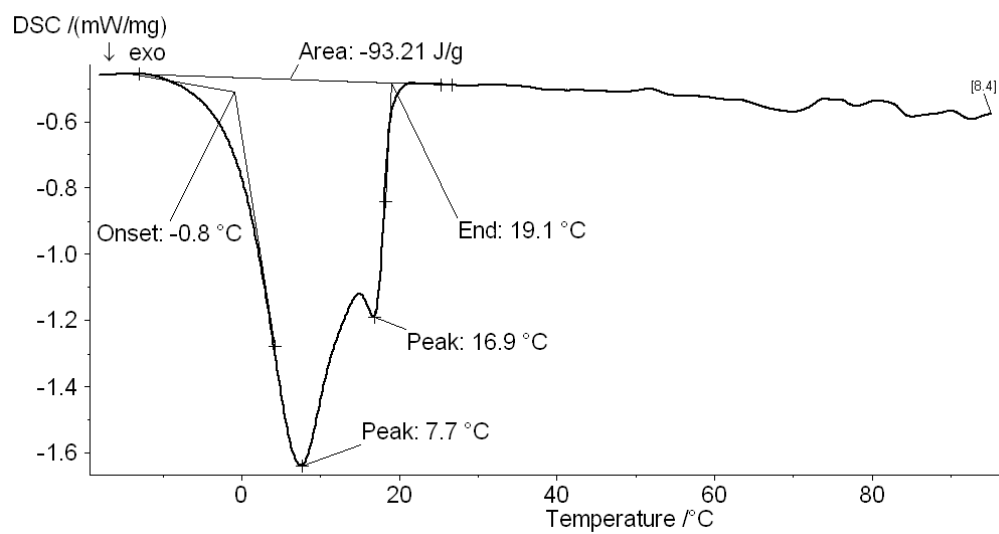
Tab. č.39 Režim měření - adeps neutralis + 10,01 % propyfenazonu

fáze měření	konečná (°C)	teplota	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40		40
izoterma – 3 min			
zahřívání	120		10
chlazení	-20		10
zahřívání	-		-

Obr. č.77 Adeps neutralis + 10,01 % propyfenazonu – první ohřev

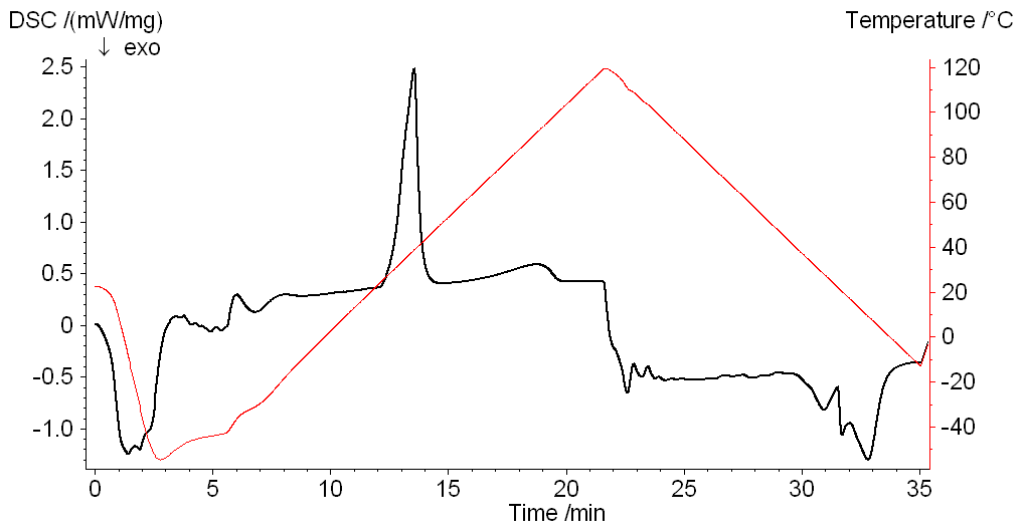


Obr. č.78 Adeps neutralis + 10,01 % propyfenazonu - chlazení



DSC charakteristika směsi - adeps neutralis + 30,88 % propyfenazonu

Obr. č.78 Záznam měření

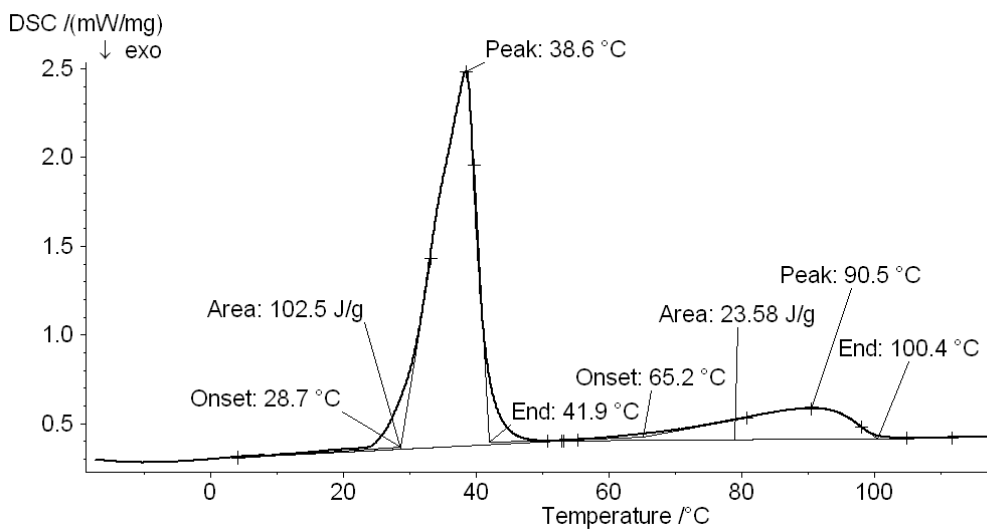


Navážka vzorku: 7,979 mg

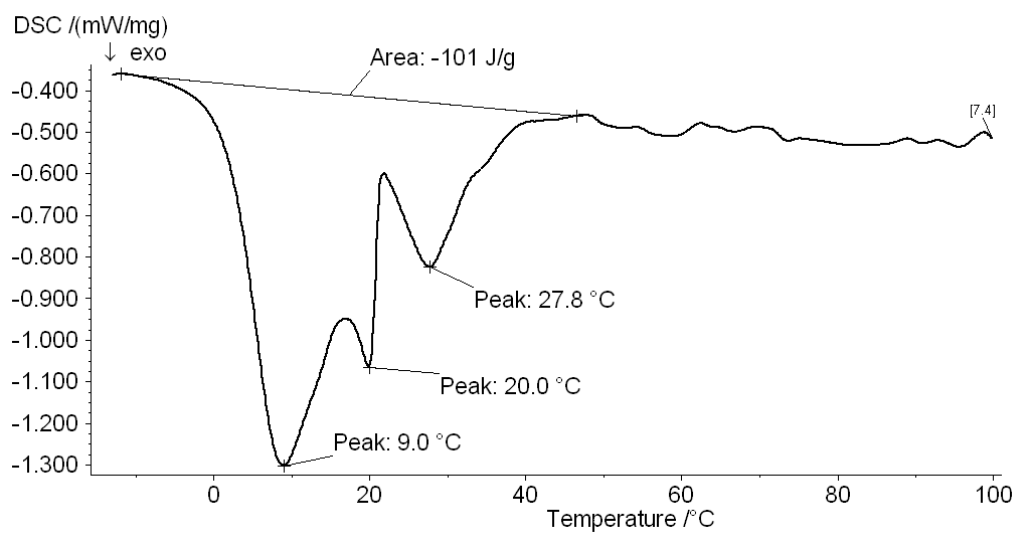
Tab. č.40 Režim měření - adeps neutralis + 30,88 % propyfenazonu

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	40
izoterma – 3 min		
zahřívání	120	10
chlazení	-20	10
zahřívání	-	-

Obr. č.79 Adeps neutralis + 30,88 % propyfenazonu – první ohřev



Obr. č.80 Adeps neutralis + 30,88 % propyfenazonu - chlazení



Výsledky a hodnocení směsí Adeps neutralis a propyfenazonu

Charakteristiky prvního ohřevu

Tab. č.41 Parametry propyfenazonu

koncentrace léčivé látky (%)	T ₀ (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	Skutečná koncentrace (%)
10	-	-	-	-	10,87	-	10,01
30	65,2	90,5	100,4	23,58	33,54	21,71	30,88
100	101,6	105,4	107,7	108,6	-	-	-

Tab. č.42 Parametry čípkového základu

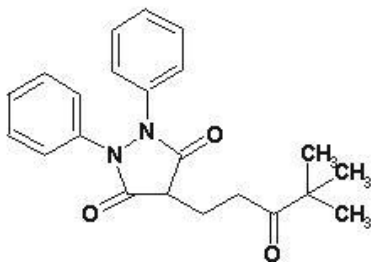
koncentrace léčivé látky (%)	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	naměř ΔH (J/g)	teoret ΔH (J/g)	naměřená koncentrace (%)	Skutečná koncentrace (%)
0	32,3	39,8	43,0	146,9	-	-	-
10	18,8	22,5;39,0	41,7	152,0	132,20	103,47	89,99
30	28,7	38,6	41,6	102,5	101,53	69,78	69,12

Diskuse

Propyfenazon se při 37 °C v čípkovém základu částečně rozpouští. Hodnoty rozpustnosti byly stanoveny na 3,90 % u Rosupolu U[®] a 6,97 % u Witepsolu W 35.^{23,24} Na záznamu průběhu tání směsi čípkového základu s 30 % propyfenazonu jsou oddělené píky odpovídající čípkovému základu a propyfenazonu. Ve srovnání s čistou látkou je však počátek teplotní změny propyfenazonu výrazně posunut k nižším teplotám. Přičemž hodnoty T_{end} můžeme považovat zhruba za shodné. Na základě tohoto předpokládáme, že se stoupající teplotou se rozpustnost propyfenazonu v čípkovém základě zvyšuje. V důsledku této rozpustnosti zřejmě není na záznamu tání vzorku s 10 % propyfenazonu patrný pík odpovídající tání této látky. Pro rozpustnost propyfenazonu v čípkovém základě svědčí i výrazné snížení hodnoty T_o u čípkového základu.

Záznamy chlazení jsou obtížně vyhodnotitelné. U 10% koncentrace nepozorujeme pík odpovídající tuhnutí propyfenazonu. U 30% koncentrace je první pík tuhnutí při teplotě 27,8 °C. Tento pík neodpovídá teplotě tuhnutí čípkového základu. Jedná se tedy zřejmě o tuhnutí propyfenazonu, přičemž dochází k překrývání píku s píkem tuhnutí základu.

TRIBUZONUM (ČSL 4)



CAS 13221-27-7

Sumární vzorec: C₂₂H₂₄N₂O₃

Chemický název: 4-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)-1,2-difenyl-3,5-pyrazolidindion

Synonyma: Tribuzon, benethazon, trimethazon

Relativní molekulová hmotnost: 364,44

Fyzikálně-chemické vlastnosti: Krystalky jehličkovité, bezbarvé, nebo prášek krystalický, bílý, bez zápachu. Je prakticky nerozpustný ve vodě, mírně rozpustný v lihu 95 % a snadno rozpustný v chloroformu. Rozpouští se v roztocích alkalických hydroxidů a uhličitánů.³⁰

Teplota tání: 143 – 146 °C³⁰

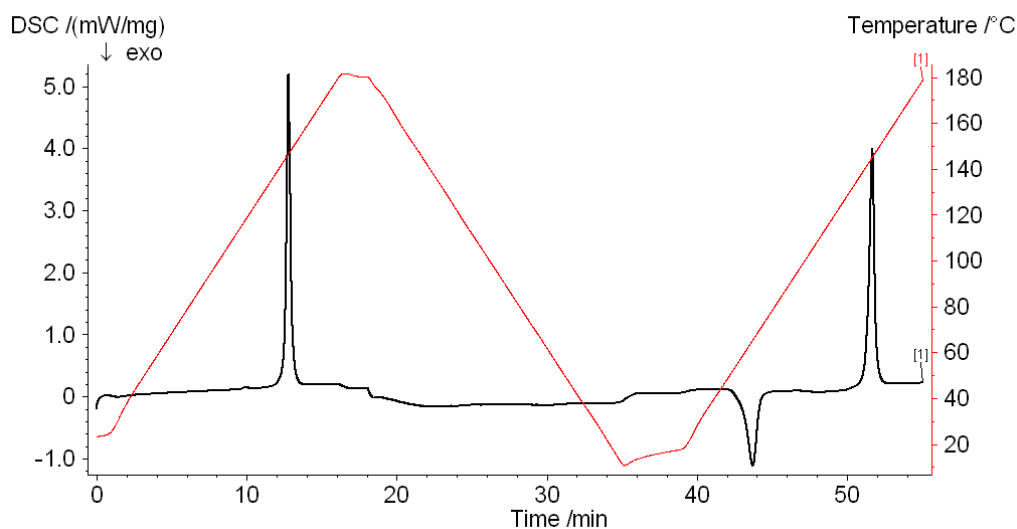
Charakteristika: Tribuzon je derivát pyrazolonu s antiflogistickými, antirevmatickými, analgetickými a antipyretickými účinky obdobnými fenylbutazonu; urikosurický účinek nastupuje zvolna a je dlouhodobý. Zábava agregace trombocytů a fibrinolytický účinek je podstatou antitrombotického a trombolytického účinku.

Indikace: Zánětlivá onemocnění cévního systému, revmatická onemocnění s primární zánětlivou složkou nebo druhotnou a syndromy extraartikulární. U revmatických chorob bez zánětlivé složky je jeho účinek hlavně analgetický.³¹

Léčivé přípravky: V ČR neregistrován, dříve BENETAZON tbl

DSC charakteristika tribuzonu

Obr. č.81 Záznam měření

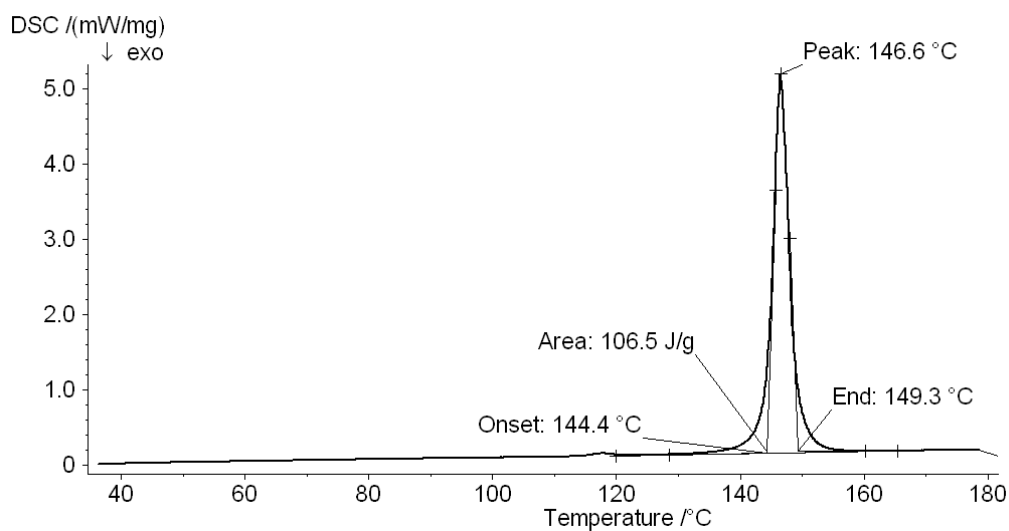


Navážka vzorku: 3,489 mg

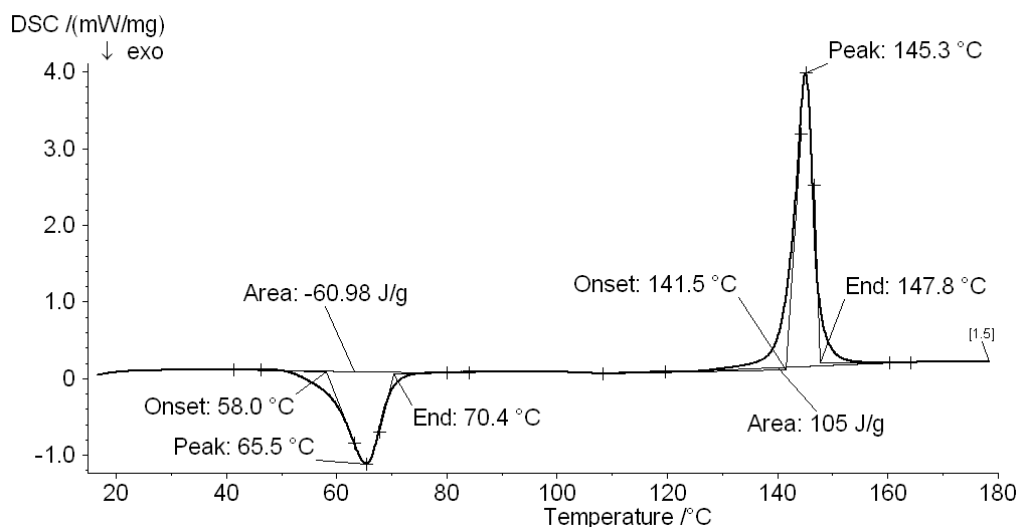
Tab. č.43 Režim měření - tribuzon

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
zahřívání	180	10
izoterma – 2 min		
chlazení	20	10
izoterma – 4 min		
zahřívání	180	10

Obr. č.82 Tribuzon – první ohřev



Obr. č.83 Tribuzon – druhý ohřev



Tab. č.44 Tribuzon - charakteristiky DSC křivky

fáze měření	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	Δ H (J/g)
1. ohřev	144,4	146,6	149,3	106,5
chlazení	-	-	-	-
2. ohřev	58,0	65,5	70,4	- 60,98
	141,5	145,3	147,8	105,0

Závěr

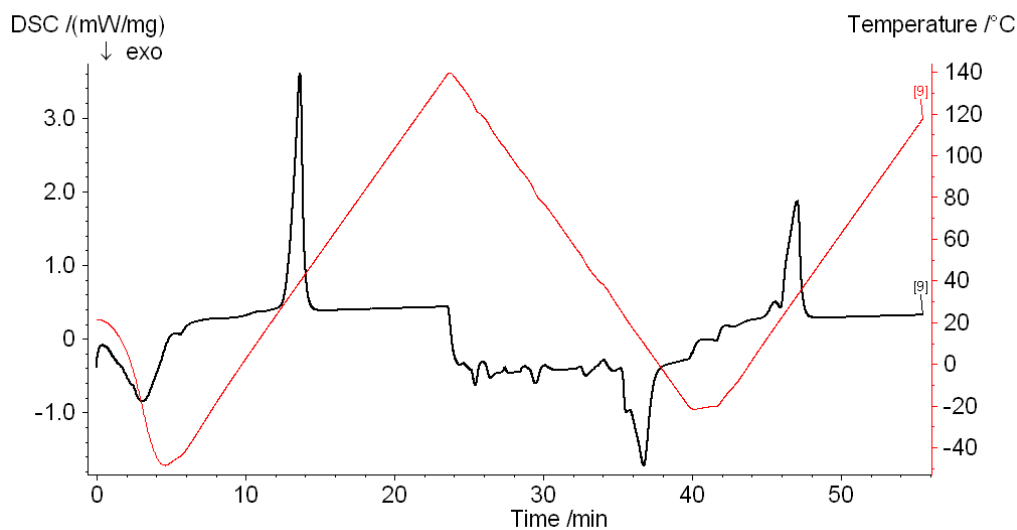
Tribuzon při zahřívání taje při T_p 146,6 °C, hodnota tepla tání je 106,5 J/g. Teplota tání zjištěná v literatuře (ČsL 4) je 143 až 146 °C.

Při ochlazování nekrystaluje, krystaluje až v průběhu druhého ohřevu a následně opět taje při stejných parametrech jako při prvním ohřevu. Hodnota tepla tuhnutí je výrazně nižší než hodnoty tepel tání.

Všechny píky jsou oddělené a dobře vyhodnotitelné.

ADEPS NEUTRALIS- DSC charakteristika

Obr. č.84 Záznam měření

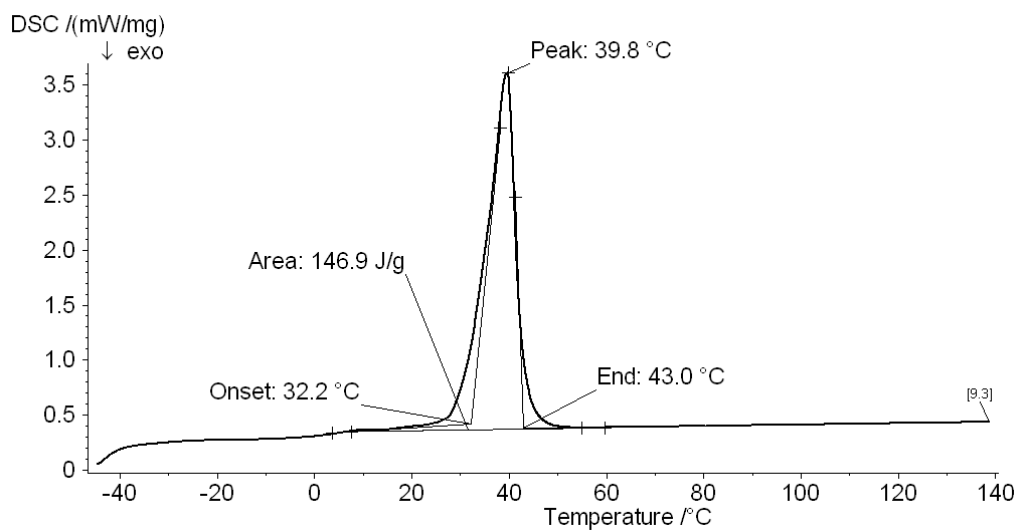


Navážka vzorku: 8,003 mg

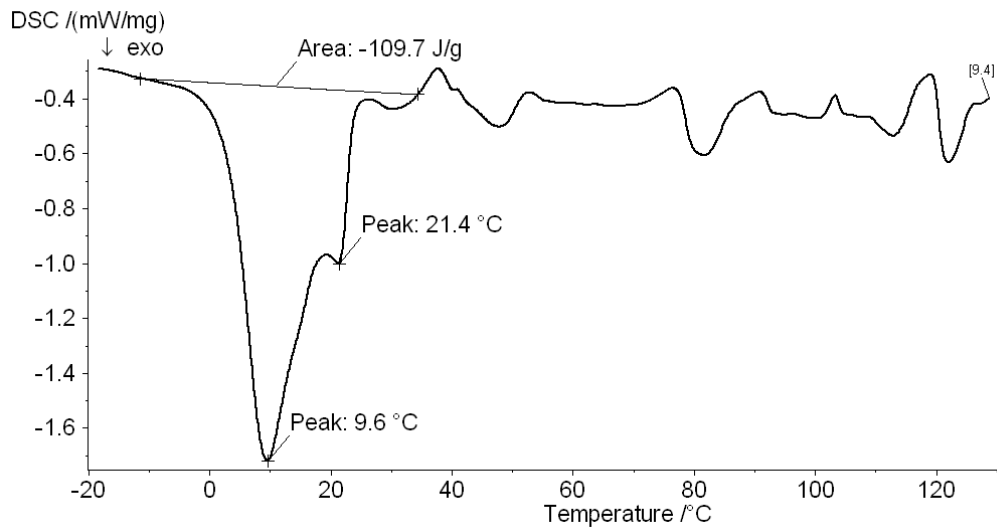
Tab. č.45 Režim měření – adeps neutralis

fáze měření	konečná teplota (°C)	rychlost ohřevu/chlazení (°C/min)
chlazení	-40	20
izoterma – 2 min		
zahřívání	140	10
chlazení	-20	10
izoterma – 2 min		
zahřívání	120	10

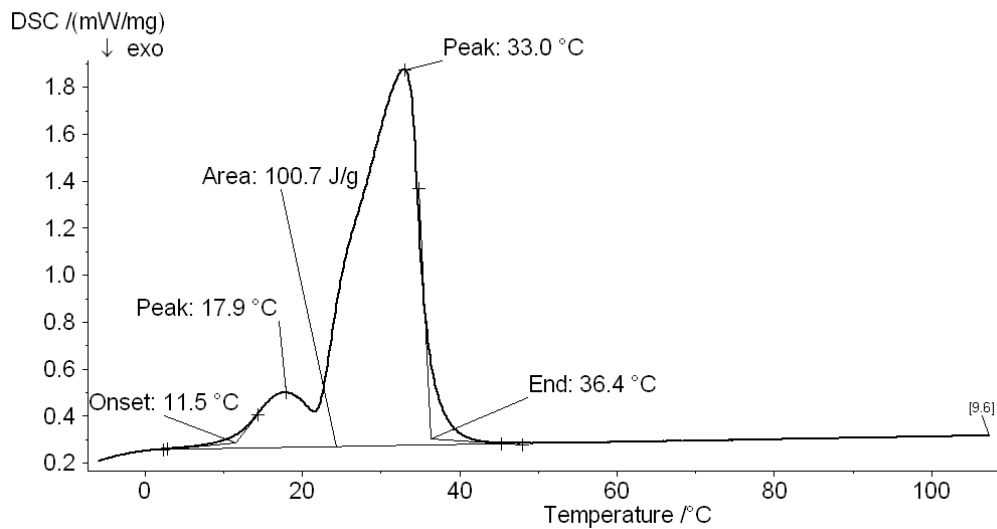
Obr. č.85 Adeps neutralis – první ohřev



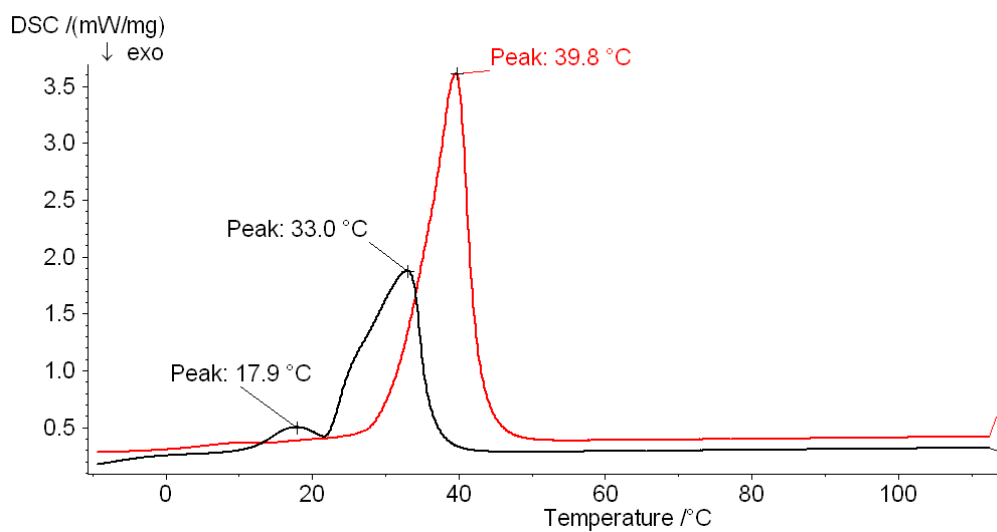
Obr. č.86 Adeps neutralis – chlazení



Obr. č.87 Adeps neutralis – druhý ohřev



Obr. č.88 Adeps neutralis – srovnání prvního a druhého ohřevu



Tab. č.46 Adeps neutralis – charakteristiky DSC křivky

fáze měření	T _o (°C)	T _p (°C)	T _{end} (°C)	Δ H (J/g)
1. ohřev	32,3	39,8	43,0	146,9
chlazení	-	21,4; 9,7	-	- 109,7
2. ohřev	11,5	17,9; 33,0	36,4	100,7

Závěr

Čípkový základ taje při prvním ohřevu s hodnotou T_p 39,8 °C. Při chlazení tuhne v poměrně širokém teplotním rozmezí s T_p 21,4 °C a 9,7 °C. Teplota tání druhého ohřevu je výrazně nižší, o cca 6,8 °C. Na záznamu jsou viditelné dva píky typické pro ohřev bezprostředně následující po tunutí.

4. ZÁVĚR

1. Fenazon, propyfenazon, fenacetin a kyselina salicylová při ohřevu tají, při chlazení krystalují a při následném druhém ohřevu opět tají.
2. Kyselina acetylsalicylová, nimesulid a kyselina tiaprofenová tají pouze při prvním ohřevu, při chlazení ani následném druhém ohřevu nekrystalují.
3. Tribuzon při ohřevu taje, při chlazení nekrystaluje, krystaluje až při následném druhém ohřevu, po krystalizaci opět taje.
4. Látky rozpustné v čípkovém základě snižují hodnoty T_0 čípkového základu. Rozpustnost látek v čípkovém základě s rostoucí teplotou stoupá, u kyseliny salicylové a propyfenazonu v teplotním rozmezí tání těchto látek převyšuje jejich rozpustnost 10 %.

5. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. **Blažek, A.:** Termická analýza, STNL – Nakladatelství technické literatury, Praha 1974, 296 s.
2. **Swäbrick, J., Boylan, J. C.:** Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Volume 15 – Thermal Analysis of Drugs and Drug Products to Unit Processes in Pharmacy: Fundamentals, Marcel Dekker, New York, 1997, 413 s.
3. **Giron, D.:** Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates, *Thermochim. Acta*, 248, 1995, 1-59.
4. **Šimon, P., Veverka, M., Okuliar J.:** New screening method for determination of stability of pharmaceuticals, *Int. J. of Pharm.*, 270, 2004, 21-26.
5. **Gallagher, P. K., Brown, M. E.:** Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry, Volume 1., Elsevier science, Amsterdam, 1998, 691 s.
6. **Höhne, G. W. H., Hemminger, W., Flammersheim J.-H.:** Differential Scanning Calorimetry, An Introduction for Practitioners, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996, 222 s.
7. **Mathof, V. B. F.:** Calorimetry and Thermal Analysis of Polymers, Carl Hanser Verlag, Munich Vienna, New York, 1994, 396 s.
8. **Kök M. V., Letoffe J. M., Claudy P.:** DSC and rheometry investigations of crude oils, *J. Therm. Anal. Cal.*, Vol. 56, 1999, 959–965.
9. **Šesták, J.:** Měření termofyzikálních vlastností pevných látek, Teoretická termická analýza, Academia, Praha, 1982, 348 s.
10. **Sari, A., Sari, H., Önal, A.:** Thermal properties and thermal reliability of eutectic mixtures of some fatty acids as latent heat storage materials, *Energy Conversion and Management*, 45, 2004, 365–376.
11. **Fox, N. J., Simpson, A. K., Stachowiak, G. W.:** Scaled Capsule Differential Scanning Calorimetry – An Effective Method for Screening the Oxidation Stability of Vegetable Oil Formulations, *Lub. Eng.* , 57 (10), 2001, 14–20.
12. **Boldyreva, E. V., et al.:** Effect of High Pressure on the Polymorphs of Paracetamol, *J. Therm. Anal. Cal.*, 68, 2002, 437-452.

13. **Rossi, A., et al.:** Solid-state characterization of paracetamol metastable polymorphs formed in binary mixtures with hydroxypropylmethylcellulose, *Thermochim. Acta*, 406, 2003, 55-67.
14. **Bucci, R., Magri, A. D., Magri, A. L.:** DSC in the Chemical Analysis of Drugs: Determination of diclofenac in pharmaceutical formulations, *J. Therm. Anal. Cal.*, 61, 2000, 369-376.
15. **Takeuchi, H., et al:** Solid dispersion particles of amorphous indometacin with fine porous silica particles by using spray-drying method, *Int. J. Pharm.*, 293, 2005, 155–164 .
16. **Mura, P., et al:** Characterization and dissolution properties of ketoprofen in binary and ternary solid dispersions with polyethylene glycol and surfactants, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 31,2005, 425–434.
17. **Takahashi, H., et al:** Acetaminophen Particle Design Using Chitosan and a Spray-Drying Technique. *Chem. Pharm. Bull.*, 53 (1), 2005, 37–41.
18. **Musilová, M., Černá, J.:** Thermal analysis of cetyl alcohol and adeps neutralis blends by DSC, *Folia Pharm. Univ. Carol. XXIX – XXX*, 2003, 95-99.
19. **Noordin, M. I., Chung, L. Y.:** A Rapid Micro Quantification Method of Paracetamol in Suppositories Using Differential Scanning Calorimetry, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 31, 2004, 925-930.
20. **Musilová, M., Gabrielová, J.:** DSC analysis of Paracetamol suppositories, *Folia Pharm. Univ. Carol XXXIII*, 2005, 87-93.
21. **Český lékopis 2005**, Grada Publishing, Praha, 2005
22. **Ribeiro, Y. A., et al.,** Thermal decomposition of acetylsalicylic acid (aspirin), *Thermochim. Acta*, 279, 1996, 177-181.
23. **Pflegel, P., et al.:** Löslichkeit von Arzneistoffen in gesmolzener Suppositorienmasse, *Pharmazie*, 45, 1990, 266-267.
24. **Pflegel, P., et al.:** Versuchungen von Arzneistoffen lipoiden Vehikeln, *Pharmazie*, 48, 1993, 741-744.
25. **Borka, L., Haleblan, J. K.:** Crystal polymorphism of Pharmaceuticals, *Acta Pharm. Jugosl*, 40, 1990, 71-94.
26. **Burger, A., Koller, K. T.:** The polymorphism of RS-tiaprofenic acid, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2, 1994, 157.
27. **Český lékopis 1997**. Grada Publishing, Praha,1997, 3468s.
28. **Remedia compendium**, 3. vydání. PANAX, 1999, 772s.

- 29. Giron, D.:** Investigation of Polymorphism and Pseudo-polymorphism in Pharmaceuticals by Combined Thermoanalytical Techniques, *J. Therm. Anal. Cal.*, 64, 2001, 37-60.
- 30.** Československý lékopis, 4. vydání, Avicenum – zdravotnické nakladatelství, Praha, 1987
- 31.** Seznam Československých farmaceutických přípravků 1980-1984, Spofa – spojené podniky pro zdravotnickou výrobu, odbor vědeckých informací, Praha 1980