

Studentská vědecká konference 2006

Sekce: VÝROBA, ANALÝZA A VYUŽITÍ LÉČIV

24.11.2006, zahájení v 9:00 hodin, budova A, posluchárna A31

Komise:

Prof. RNDr. Bohumil Kratochvíl, DSc. - předseda

Doc. Ing. Josef Hájíček, CSc. (Zentiva a.s.)

Doc. Ing. Zdeněk Bělohav, CSc.

Ing. Eliška Leitmannová

Ing. Petr Kačer, Ph.D. – organizační tajemník

Přihlášeno: 9 účastníků

Ústav 111:

Eliášová Hana (5.r.)

Fricová Lenka (4.r.)

Krulíkovská Jana (4.r.)

Syslová Kamila (4.r.)

Ústav 108:

Röbstecková Michaela (5.r.)

Kolář Petr (5.r.)

Šádek Vojtěch (3.r.)

Hájková Michaela (3.r.)

Marková Hana (4.r.)

Sekce: Výroba, analýza a využití léčiv

Laboratorní příprava práškové směsi pro výrobu tabletovaného léčiva lisováním

Autor: Hana Eliášová
Ročník: 5.
Ústav: Ústav organické technologie
Školitel: Ing. Lucie Břenková

Jednou z cest výroby tablet je přímé lisování homogenní směsi účinné látky a pomocných látek. Při laboratorních experimentech, které jsou nutné pro návrh výrobního procesu, byla věnována pozornost dvoustupňové homogenizaci práškové směsi. Prvním stupněm homogenizace je triturace (smíchání účinné látky s malou částí pomocných látek), která probíhá ve válcovité nádobě s trojrozměrným otáčivým pohybem. Analýzou vzorků odebraných z různých míst homogenizované směsi kapalinovou chromatografií byla stanovena optimální frekvence otáček nádoby a doba triturace. Následovala vlastní homogenizace (smíchání triturační směsi s dalšími pomocnými látkami) v nádobě jehlanovitého tvaru, která se otáčí v šikmé poloze okolo své osy. Stejně jako u triturace byla i zde analyzována rovnoměrnost koncentrace účinné látky v homogenizované směsi. Ze získaných dat byl navržen kinetický model homogenizace, ze kterého vyplynulo, že účinnost mísení jedné otáčky nádoby je větší při nižší frekvenci otáčení a že je proto nutné současně optimalizovat dobu homogenizace a frekvenci otáčení nádoby.

Sekce: Výroba, analýza a využití léčiv

Mivacurium – cholinergní blokátor: Vývoj stereoselektivního technologického postupu

Autor: Lenka Fricová
Ročník: 4.
Ústav: Ústav organické technologie
Školitel: Ing.Petr Kačer, Ph.D.,
Prof.Ing.Libor Červený, DrSc.

Mivacurium představuje moderní cholinergní blokátor, který se používá jako jedna ze součástí moderní kombinované celkové anestézie. Myorelaxační účinky Mivacuria vyvolané blokadou ACh-receptorů zabraňují svalovým kontrakcím a zabezpečují tak nerušený chirurgický výkon. Mivacurium oproti ostatním farmakům z uvedené skupiny léčiv vykazuje krátkou dobu blokace ACh-receptorů, což umožňuje citlivé řízení myorelaxace, navíc postrádá řadu nežádoucích vedlejších účinků. Předkládaná práce se zabývá vývojem technologického postupu přípravy uvedeného myorelaxancia. Důraz byl kladen na optimalizaci klíčového výrobního stupně – asymetrické hydrogenace cyklického iminového skeletu. Tento krok byl řešen s využitím Ru(II)-komplexů „Noyoriho“ typu, jejichž přípravě, charakterizaci, kinetickému testování a následně jejich heterogenizaci byla věnována značná pozornost. Cílem optimalizačních experimentů bylo vyhodnotit a kvantifikovat celou řadu parametrů s klíčovým vlivem na stereoselektivní průběh reakce. Výsledkem uvedené činnosti bylo navržení výrobního postupu zahrnujícího asymetrickou transfer hydrogenaci na heterogenizovaném Ru-(II)-komplexu Noyoriho typu, který vykazuje dobrou aktivitu, vysokou stereoselektivitu a výtěžek. Jako vedlejší produkt řady optimalizačních experimentů byla získána řada poznatků, které jsou důležitým příspěvkem k popsání zatím neznámého reakčního mechanismu asymetrických hydrogenací na rutheniových komplexech „Noyoriho“ typu.

Sekce: Výroba, analýza a využití léčiv

Studium segregace složek práškové směsi při výrobě tabletovaného léčiva

Autor: Jana Krulíková
Ročník: 4.
Ústav: Ústav organické technologie
Školitel: Ing. Lucie Břenková

V současnosti je přímé lisování jedním z nejpoužívanějších způsobů výroby pevných lékových forem. Tento trend se rozvíjí díky pomocným látkám, které jsou dobře tekoucí a stlačitelné. Potenciálním problémem tohoto procesu může být segregace složek směsi, která zabraňuje vzniku a zejména stabilitě dokonale zhomogenizované práškové směsi. Proto cílem této práce bylo vyvinout metodu testování sklonu sypkých směsí k segregaci. Experimenty probíhaly ve speciální segregáční cele upevněné v laboratorní třepačce. Vzorky směsí byly analyzovány vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Byl testován vliv různých poloh segregáční cely na hlavní mechanismus průběhu segregace účinné látky ve směsi. Těmito mechanismy jsou perkolace (propad částic), fluidizace (vznos částic) a adheze (přilnavost). Při pokusech s vertikálním upevněním cely docházelo k akumulaci účinné látky v její horní části segregáčním mechanismem fluidizace, naopak při horizontálním upevnění k segregaci perkolací. U všech experimentů byl prokázán silný vliv adheze na stěny cely. Vyvinutou metodikou byly hodnoceny také uměle připravené binární směsi obsahující vždy účinnou látku a jednu z pomocných látek. Nejvýraznější tendence k segregaci byla pozorována u směsi složek, které mají největší rozdíl v distribuci velikosti částic.

Sekce: Výroba, analýza a využití léčiv

Vývoj nové neinvazní diagnostiky bronchiálního astmatu

Autor: Kamila Syslová
Ročník: 4.
Ústav: Ústav organické technologie
Školitel: Ing. Petr Kačer Ph.D.

Včasná diagnostika *asthma bronchiale* je důležitá z hlediska zahájení účinné terapie a minimalizace poškození pacienta. V současné době v praxi používané diagnostické metody spočívají v kombinaci invazivních a *semi*-invazivních metod, které jsou pro pacienta zatěžující a v případě dětí až stresující záležitostí. Analýza dechového kondenzátu je poměrně novou metodou, která představuje alternativní cestu, kterou je možné charakterizovat jako zcela neinvazivní a i pro dětského pacienta nezatěžující. Princip metody spočívá v kvantifikaci specifických látek - „biomarkerů“ pro uvedené onemocnění vyskytujících se v kondenzátu vydechovaného vzduchu. Koncentrační hladina biomarkerů je v důsledku probíhající zánětlivé reakce v dýchacích cestách a plicích významně zvýšena.

Výsledkem experimentální činnosti v této oblasti je vypracování zcela originální metody kombinující vysoce specifickou separaci biomarkerů – immunoafinitní extrakci, jejíž principem je reakce monoklonální protilátky s příslušným markerem, s dostatečně citlivou a selektivní detekční metodou – hmotnostně-spektrometrickou analýzou, která umožňuje kvantifikaci těchto specifických látek. Vypracovaná metoda může být charakterizovatelná vysokou citlivostí, nízkou chybou stanovení (<15%) a vysokou reprodukovatelností a v neposlední řadě je možné konstatovat, že uvedená metoda je připravena pro další rozšíření pro paralelní stanovení dalších biomarkerů obsažených v dechovém kondenzátu v jediné analýze, stejně jako v sobě zahrnuje možnost přípravy „bio-chipu“ pro rutinní, časově nenáročné stanovení konkrétního biomarkeru pro rychlou a včasnou diagnózu celé řady plicních onemocnění.

Sekce: Výroba, analýza a využití léčiv

Solvatomorfie dihydroergotamin vinanu

Autor: Michaela Rösteczková
Ročník: 5.
Ústav: Ústav chemie pevných látek
Školitel: Ing. Jan Čejka, Ph.D.

Dihydroergotamin patří do skupiny námelových alkaloidů. Je to farmaceutická látka – antidepresivum, která je podobně jako řada dalších námelových alkaloidů produkována parazitickou houbou paličkovici nachovou (*Claviceps purpurea*). Námelové alkaloidy jsou známé svou neselektivní afinitou k různým typům receptorů (např. dopaminový, serotoninový).

Zabýváme se solvatomorfií dané látky, což je schopnost látky tvořit krystaly zabudováním molekul rozpouštědla do struktury. Z farmaceutického hlediska je hledání solvatomorfních sloučenin důležitým úkolem, neboť různé solvatomorfy mohou mít rozdílný farmakokinetický profil a biologické účinky.

Krystaly ergotaminu připravujeme krystalizací z alkoholů a jejich strukturu vyhodnocujeme pomocí RTG difrakce monokrystalů. Dosud známá krystalová struktura vinanu dihydroergotaminu je nepřesná, molekuly rozpouštědla se nepodařilo lokalizovat. Cílem práce je zmapovat distribuci molekul různých rozpouštědel v rozsáhlých kavitách uvnitř dané struktury.

Ve struktuře vinanu dihydroergotaminu methanol solvátu byly lokalizovány molekuly methanolu ve dvou pozicích s poloviční okupací. Molekula vinanu dihydroergotaminu ethanol solvátu je v této době zpracovávána. Monokrystaly, vhodné pro rtg strukturní analýzu, krystalizované z jiných vyšších alkoholů se prozatím nepodařilo připravit.

Sekce: Výroba, analýza a využití léčiv

Strukturní analýza a charakterizace oxetinů

Autor: Petr Kolář
Ročník: 5.
Ústav: Ústav chemie pevných látek
Školitel: prof. RNDr. Bohumil Kratochvíl, DSc.

Při vývoji nové farmaceutické aktivní substance a finální lékové formy je nedílnou součástí výzkumu znalost krystalové struktury zkoumané látky**. V krystalové struktuře léčiva se odrážejí jeho vlastnosti jako např. bod tání, habitus, stabilita, rozpustnost, farmakokinetický profil nebo biodostupnost. Velice důležitá je také znalost absolutní konfigurace na asymetrických uhlících. Dva různé enantiomery, případně racemická směs mohou mít odlišné (mnohdy i fatální) farmaceutické účinky, příklad Thalidomidu**.

Skupina oxetinů představuje farmaceuticky účinné substance používané k léčbě stresové močové inkontinence, depresivních poruch, poruch pozornosti s hyperaktivitou a neuropatických bolestí. Cílem práce bylo popsat absolutní konfiguraci na asymetrických uhlících ve strukturách N-Me-duloxetinu a N-benzyl-atomoxetinu. Navíc jsme se pokusili změnou krystalizačních podmínek najít další polymorfní formy těchto látek. K identifikaci a charakterizaci byla použita RTG strukturní analýza na monokrystalu a RTG prášková difrakční analýza.

** chem. listy 88, 628-635, 1994
chem. listy 96, 330-335, 2002

Sekce: Výroba, analýza a využití léčiv

Využití technik stereoskopické vizualizace pro zobrazování výsledků RTG strukturní analýzy

Autor: Vojtěch Šádek
Ročník: 3.
Ústav: Ústav chemie pevných látek
Školitel: Dr. Ing. Michal Hušák

Člověk, který vidí dobře oběma očima, vidí prostorově, protože mozek je schopen odhadovat hloubku ze dvou mírně odlišných dvojrozměrných obrazů přijímaných z obou očí. Pro pochopení struktury komplikovaných objektů, kterými jsou například i molekuly je výhodné tohoto efektu nazývaného stereoskopická vizualizace vhodně využít.

Cílem práce je počítačová aplikace napsaná v jazyce C++ umožňující různé metody stereoskopického zobrazení molekul, získaných jako výsledek rentgenové strukturní analýzy. Nejdříve se musí data načíst ze souborů formátu CIF, následně dopočítat případně chybějící údaje a transformovat do kartézských souřadnic. Grafický výstup je potom vytvářen v prostředí OpenGL a GLU s využitím extenze pro mimoobrazovkové vykreslování do textur a skriptování na grafickém procesoru. V programu jsou implementovány následující techniky umožňující 3D stereoskopické zobrazení: anaglyph, aktivní 3D výstup, prokládaný obraz, projekce technologií Infitec a Sharp 3D stereo monitor.

Program by měl sloužit jako ukázka implementace některých stereoskopických zobrazovacích technik, k porovnání rychlostí a výsledků různých technik a také bude použitelný třeba jako pomůcka při navrhování modifikací léčiv a při výuce krystalografie.

Sekce: Výroba, analýza a využití léčiv

Atorvastatin, nejprodávanější lék na světě

Autor: Michaela Hájková
Ročník: 3.
Ústav: Ústav chemie pevných látek
Školitel: Prof. RNDr. Bohumil Kratochvíl, DSc.

Atorvastatin je aktivní farmaceutická substance ze skupiny statinů. Inhibituje klíčový krok syntézy cholesterolu v lidském těle a řadí se tak mezi hyperlipidemika.

Vycházela jsem především z pořadí nejprodávanějších léků, ve kterém je atorvastatin podle agentury IMS Health na prvním místě již od roku 2001. Důvodem je stále se zhoršující životní styl „zemí západního světa“. Světový prodej Lipitoru za rok 2005 činí 12,9 miliard USD. Lipitor je originální lék firmy Pfizer, ale po vypršení patentové ochrany se na trhu objevily další léky s atorvastatinem jako aktivní substancí, tzv. generika.

Patenty chrání jak jednotlivé možnosti syntézy, tak i polymorfy atorvastatinu, kterých je okolo 40.

Farmaceutický průmysl se stále více orientuje na hledání nových možností syntézy a nových polymorfů již existujících substancí vzhledem k nejistotě investice při vývoji nových léků. Tento jev je aktuálně ještě podpořen očekávaným vypršením patentových ochrany řady léků v letech 2006–2007.

Sekce: Výroba, analýza a využití léčiv

Méně rozpustné soli lisuridu

Autor: Hana Marková
Ročník: 4.
Ústav: Ústav chemie pevných látek
Školitel: Ing. Jan Čejka, Ph.D.

Lisurid je semisyntetický námellový alkaloid používaný mimo jiné jako antiparkinsonikum. Při léčbě Parkinsonovy choroby se lisurid používá v první fázi tohoto onemocnění. V organismu působí jako agonista D1 a D2 dopaminových receptorů. Pro terapii je výhodné používat agonisty s delším poločasem rozpadu, proto je cílem práce připravit méně rozpustnou sůl lisuridu.

Optimalizace biodostupnosti zlepší účinek lisuridu, prodlouží dobu jeho užívání a oddálí se tak DOPA terapie, která přináší řadu vedlejších účinků.

V současné době se při terapii používá snadno rozpustná sůl lisurid maleinát.

V rámci práce se prozatím podařilo připravit monokrystaly soli kyseliny hydroxy naftoové. Výsledky a interpretace rentgenové strukturní analýzy budou součástí prezentace.