

OBSAH

1. OBECNÝ ÚVOD	5
1.1 TROCHA HISTORIE	5
1.2 DĚLENÍ ANALYTICKÝCH METOD A TECHNIK	7
1.3. PROCES HARMONIZACE	9
2. VALIDACE ANALYTICKÝCH METOD	12
2.1 ÚVOD	12
2.2 PROČ VALIDOVAT ANALYTICKÉ METODY?	13
2.3 KDY VALIDOVAT?	14
2.4 KTERÉ ANALYTICKÉ METODY MAJÍ BÝT VALIDOVÁNY?	14
2.5 PARAMETRY OVĚŘOVANÉ PŘI VALIDACI	15
2.5.1 Přesnost (<i>precision</i>)	15
2.5.1.1 Opakovatelnost (<i>repeatability</i>).....	16
2.5.1.2 Mezilehlá přesnost (<i>intermediate precision</i>)	16
2.5.1.3 Reprodukovatelnost (<i>reproducibility</i>).....	16
2.5.2 Linearita.....	16
2.5.3 Rozsah	16
2.5.4 Správnost.....	17
2.5.5 Detekční limit (<i>Limit of detection, LOD</i>).....	18
2.5.6 Kvantitativní limit (<i>Limit of quantitation, LOQ</i>)	19
2.5.7 Korekční odezvový faktor (<i>correction response factor, CRF</i>).....	20
2.5.8 Specificita (<i>specificity</i>)	21
2.5.9 Robustnost.....	22
2.5.10 Kritéria přijatelnosti hodnocených parametrů.....	23
2.6 LÉKOPISNÉ METODY	24
2.7 REVALIDACE ANALYTICKÝCH METOD	24
2.8 CROSS-VALIDACE.....	24
2.9 TEST ZPŮSOBILOSTI (SYSTEM SUITABILITY TEST)	25
2.9.1 Reprodukovatelnost (<i>repeatability of injections</i>)	25
2.9.2 Rozlišení (<i>resolution</i>) – <i>RS</i>	25
2.9.3 Faktor chvostování dle USP (<i>USP tailing</i>) – <i>T</i>	26
2.9.4 Účinnost kolony (<i>column performance</i>).....	27
2.9.5 Kapacitní faktor (<i>capacity factor</i>) – <i>k'</i>	27
2.9.6 Retenční čas (<i>retention time</i>) – <i>RT</i>	28
2.10 ÚPRAVY VALIDOVANÉ METODY	29
2.11 TRANSFER (PŘENOS) METODY	29
2.12 PŘÍKLADY	29
2.13 VALIDACE ANALYTICKÝCH METOD V PŘÍPADĚ CHIRÁLNÍCH LÉČIV	40
2.13.1 Hodnocení přítomnosti nežádoucího enantiomeru.....	40
2.14. ZÁVĚR.....	49
2.15 POUŽITÁ A DOPORUČENÁ LITERATURA.....	49
3. ANALÝZA CHIRÁLNÍCH LÉČIV	50
3.1 ÚVOD	50
3.1.1 Struktura organických látek	50
3.1.2 Optická izomerie	51
3.2 CHIRALITA LÉČIV	59
3.2.1 Stereoselektivita ve farmakodynamice	60
3.2.2 Stereoselektivita ve farmakokinetice	61
3.2.3 Vliv stereoselektivity na lékové interakce a toxicitu.....	62
3.3 CHIRÁLNÍ SEPARACE	62
3.3.1 Chirální rozpoznávání.....	63

3.3.2 Principy chirálních separací	65
3.3.2.1 Nepřímé dělení enantiomerů	66
3.3.2.2 Přímé dělení enantiomerů	67
3.4 KAPALINOVÁ CHROMATOGRAFIE	68
3.4.1 Chirální stacionární fáze v kapalinové chromatografii	68
3.4.1.1 Chirální stacionární fáze na bázi polysacharidů	70
3.4.1.2 Cyklodextrinové chirální stacionární fáze	73
3.4.1.3 Chirální stacionární fáze na bázi makrocyclických antibiotik	78
3.4.1.4 Proteinové chirální stacionární fáze	82
3.4.1.5 Chirální stacionární fáze na bázi derivátů chininu	83
3.4.1.6 Ligandově výměnné chirální stacionární fáze	84
3.4.1.7 Syntetické chirální stacionární fáze	85
3.4.1.8 Syntetické polymerní chirální stacionární fáze s vtištěnými templáty	87
3.4.1.9 Pirklovy chirální stacionární fáze	88
3.4.1.10 Nové přístupy k separaci chirálních látek	90
3.4.2 Optimalizace separace v kapalinové chromatografii, příklady	93
3.4.2.1 Výběr chirálního selektoru, resp. kolony	94
3.4.2.2 Vliv mobilní fáze	98
3.4.2.3 Vliv teploty	103
3.4.3 Použitá a doporučená literatura	104
3.6 ELEKTROMIGRAČNÍ SEPARAČNÍ METODY	105
3.6.1 Přehled, základní pojmy	105
3.6.1.1 Kapilární izotachofóréza (CITP)	105
3.6.1.2 Kapilární zónová elektroforéza (CZE)	106
3.6.1.3 Kapilární gelová elektroforéza (CGE)	108
3.6.1.4 Kapilární afinitní elektroforéza (CAE)	108
3.6.1.5 Kapilární izoelektrická fokusace (CIEF)	109
3.6.1.6 Micelární elektrokinetická kapilární chromatografie (MECC)	109
3.6.1.7 Kapilární elektrochromatografie (CEC)	109
3.6.2 Chirální selektory používané v CZE a MECC	110
3.6.2.1 Chirální separace na principu komplex host-hostitel a inkluzních komplexů	110
3.6.2.2 Komplexace s výměnou ligand	119
3.6.2.3 Chirální micely	119
3.6.2.4 Afinitní interakce	120
3.6.3 Použitá a doporučená literatura	121