

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

Diplomová práce

Čípky v současné terapii I
Suppositories in current therapy I

2011

Alena Kočová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem.

Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

**Na tomto místě bych ráda poděkovala RNDr. Marii Musilové, Csc.
za odborné vedení, všestrannou pomoc a ochotu při zpracování této
diplomové práce.**

Obsah

1. Abstrakt	5
2. Abstract	6
3. Zadání	7
4. Úvod	8
5. Teoretická část.....	9
5.1. Důvody k rektální a vaginální aplikaci léčivých látek.	9
5.2. Rektální a vaginální přípravky	9
5.3. Přehled registrovaných rektálních a vaginálních čípků v roce 2010	11
5.4. Srovnání používaných léčivých látek v čípcích v roce 1998 a 2010.	13
5.5. Čípkové základy a další pomocné látky	20
5.6. Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC).....	22
6. Experimentální část	25
6.1. Seznam použitých surovin a seznam výrobců.....	25
6.2. Použité přístroje.....	27
6.3. Pracovní postupy	29
6.4. Základní informace o přípravcích používaných v experimentální části diplomové práce.	30
7. Výsledky.....	34
8. Diskuze.....	78
9. Závěry.....	82
10. Literatura	84

1. Abstrakt

Čípky jsou klasickou lékovou formou, jejíž výzkum již není příliš rozvíjen. Přesto i u této formy dochází občas ke změnám. Používají se nové pomocné látky, vyřazují se starší účinné látky, které jsou nahrazovány novými léčivými látkami. Poslední přehled o rektálních přípravcích byl vytvořen v roce 1998.

Tato práce uvádí přehled hromadně vyráběných rektálních a vaginálních čípků, které byly dostupné na trhu v roce 2010. Je zde uveden seznam těchto přípravků, používané léčivé látky a jejich procentuální zastoupení. Uvádíme také pomocné látky a obalové materiály.

Zjistili jsme hodnoty teploty tání čípků, které jsme skladovali za různých podmínek. Hodnoty teploty tání byly dány do souvislosti s dobou deformace přípravků. Na základě vyhodnocených údajů doporučujeme sledovat změny teploty tání a dobu deformace u přípravků DICLOREUM 100 a KETONAL.

2. Abstract

Suppositories are a conventional dosage form. Although their research is not being developed much further, there are still some changes to be found. Some new adjuvants have been used, the old active substances have been deleted and replaced by new ones. The last survey of rectal preparations was created in 1998.

This paper provides an overview of proprietary rectal and vaginal suppositories, which were available on the market in 2010. There is a list of such products, medicinal substances used and their percentage. There are adjuvants and packaging materials, too.

We found values of the melting temperature of those suppositories, which were stored under different conditions. These values were correlated to times of deformation of the preparations.

On the basis of the evaluated data we recommend monitoring of changes in the melting temperature and the time of deformation of the products DICLOREUM 100 and KETONAL.

3. Zadání

Tato práce se týká registrovaných a distribuovaných rektálních a vaginálních čípků v ČR. Hodnocení bude vztaženo na údaje z roku 2010.

V teoretické části bude uveden přehled registrovaných rektálních a vaginálních přípravků a bude provedeno jejich srovnání s údaji, zjišťovanými v roce 1998.

V experimentální části budou hodnoceny na trhu dostupné čípky. Hodnocení bude probíhat ve dvou krocích. Nejprve bude provedeno vyhodnocení údajů, které o přípravcích uvádějí jednotliví výrobci. Hodnocení bude zaměřeno na počet léčivých látek v jednotlivých přípravcích a na indikační skupiny, které čípky pokrývají. Bude zjištěn seznam konkrétních léčiv, dále bude uvedeno procentuální zastoupení léčivých látek v čípcích. Budou zjišťovány používané pomocné látky, doba použitelnosti, primární obaly, případně i jiné skutečnosti uváděné výrobcem.

Na tyto údaje naváže měření teploty tání jednotlivých přípravků. Horní hranice teploty tání je u čípků limitována, navíc v průběhu skladování dochází ke zvyšování teploty tání. Některé přípravky by se proto nemusely dostatečně rychle deformovat a hrozilo by vyvolání defekačního reflexu. Nemuselo by také docházet k uvolňování léčivých látek. Naměřené hodnoty budou v práci kriticky vyhodnoceny ve vztahu k teplotě tání, době použitelnosti a době deformace.

4. Úvod

V celkovém objemu hromadně vyráběných léčivých přípravků nezaujímají čípky velkou část. Řádově se jedná o procenta. Čípky bývají často pacienti odmítány z estetických důvodů. Nemocní pak sahají po alternativní lékové formě.

Přesto se ale nedá říci, že rektální aplikace je pouze otázkou volby. V některých případech má své nezastupitelné postavení a lze ji jen obtížně, pokud vůbec, nahradit. Jako příklad lze jmenovat čípky a masti k léčbě hemoroidů nebo použití čípků u malých dětí nebo nespolupracujících osob.

Procentuální zastoupení hromadně vyráběných rektálních přípravků se dlouhodobě výrazně nemění. Může však docházet k obměně používaných léčivých a pomocných látek. Z tohoto důvodu je vhodné čas od času udělat přehled týkající se této problematiky.

Protože poslední mapování trhu z hlediska hromadně vyráběných rektálních přípravků proběhlo v roce 1998, je třeba aktualizovat tyto údaje. Tato práce je proto zaměřena na zjištění situace na trhu a vyhodnocení dostupných přípravků z hlediska různých parametrů.

5. Teoretická část

5.1. Důvody k rektální a vaginální aplikaci léčivých látek.

Rektální resp. vaginální podání léčivé látky může být za jistých okolností výhodné, i když není u pacientů příliš v oblibě, zejména proto, že jej považují za nepříjemné a také neestetické. Toto podání má však opodstatnění v těch případech, kdy potřebujeme léčit přímo sliznici rekta resp. sliznici vaginální.

Rektálně můžeme podávat i léčiva, která se z konečníku vstřebávají do krve a vyvolávají systémový účinek. Můžeme je tudíž aplikovat i jiným způsobem, např. orálně. Rektální aplikace je výhodná především tehdy, pokud je zvýšený dávicí efekt. To nastává při horečnatém onemocnění hlavně u dětí, ale i u dospělých. Pediatrii má rektální podání nezastupitelné místo, protože je jednoduché, šetří psychiku dítěte a nevyžaduje jeho spolupráci. Dalším důvodem je snížení rizika alergických reakcí na léčivo a také snížení „first-pass“ efektu.¹

Rektální aplikace má své opodstatnění také tehdy, když je orální podání kontraindikováno z důvodu obstrukce, dysfunkce nebo obtížného polykání, nebo pokud léčivo dráždí žaludeční sliznici. Dále se dává přednost rektálnímu podání, pokud pacient zažívá těžké nevolnosti anebo zvracení, a proto není schopen jíst a pít, případně pokud je pacient v bezvědomí.²

5.2. Rektální a vaginální přípravky

Rektální přípravky (RECTALIA) jsou přípravky určené k rektálnímu podání s místním nebo systémovým účinkem. Lze je také podat k diagnostickým účelům.

Čípky (Suppositoria) jsou jedním z druhů rektálních přípravků. Jsou to tuhé jednodávkové přípravky. Jejich tvar, velikost a konzistence umožňuje rektální aplikaci. Čípky obsahují jednu nebo více léčivých látek dispergovaných nebo

rozpuštěných ve vhodném čípkovém základu. Tento základ je rozpustný nebo dispergovatelný ve vodě nebo taje při teplotě těla. Pokud je třeba, mohou být přidány různé pomocné látky, jako jsou např. rozpouštědla, látky s adsorpčními vlastnostmi, povrchově aktivní látky, kluzné látky, protimikrobní látky nebo barviva schválená oprávněnou autoritou.³

Tvar čípků může být torpédovitý, kuželovitý nebo oválný. Pro dospělé se vyrábějí čípky o hmotnosti 2-3 g, pro děti pak o hmotnosti 1 g.⁴

Vaginální přípravky (VAGINALIA) jsou tekuté, polotuhé nebo tuhé přípravky určené k podání do pochvy, kde vyvolávají lokální efekt. Obsahují jednu nebo více léčivých látek ve vhodném základu. Jedním z druhů vaginalií jsou poševní kuličky.

Vaginální kuličky (Globuli vaginales, syn. Globuli, poševní kuličky, Suppositoria vaginalia) jsou tuhé jednodávkové přípravky různého tvaru, který může být kulovitý, vejčitý nebo mandlovitý. Svým objemem a konzistencí jsou vhodné k vaginálnímu podání. Obsahují jednu nebo i více léčivých látek, které jsou dispergované nebo rozpuštěné ve vhodném základu. Tento základ může být rozpustný nebo dispergovatelný ve vodě, nebo může tát při teplotě těla. I zde se mohou přidat různé pomocné látky, např. rozpouštědla, adsorbenty, povrchově aktivní látky, kluzné látky, látky protimikrobní nebo barviva schválená oprávněnou autoritou.³ Hmotnost vaginálních kuliček bývá zpravidla 3 g.⁴

5.3. Přehled registrovaných rektálních a vaginálních čípků v roce 2010

Tab. č. 1: Rektální a vaginální čípky registrované v roce 2010.⁵

Rektální přípravky.

Indikační skupina	Účinná látka	Název přípravku
analgetika- antipyretika	Paracetamolum	Ben-u-ron 1000
		Mexalen 125
		Mexalen 250
		Mexalen 500
		Mexalen 1000
		Panadol Baby
		Panadol Junior
		Paralen 100 Paralen 500
analgetika-anodyna	Tramadoli hydrochloridum	PROTRADON čípky 100 mg
		TRAMADOL LANNACHER
		TRAMAL ČÍPKY 100 mg
antirevmatika, antiflogistika, antiuratika	Diclofenacum natricum	Dicloream 50
		Dicloream 100
		Monoflam 50
		Monoflam 100
		Veral 100 mg
	Ibuprofenum	Nurofen pro děti čípky 60 mg
		Nurofen pro děti čípky 125 mg
	Indometacinum	Indometacin 50 Berlin-Chemie
		Indometacin 100 Berlin-Chemie
	Ketoprofenum	Ketonal čípky 100 mg
		Profenid čípky 100 mg
	Meloxicamum	Movalis 15 mg
	Mesalazinum	Asacol sup 500 mg
		Pentasa 1 g
		Salofalk 250 mg
Salofalk 500 mg Salofalk 1 g		

		Samezil
antiemetika, prokinetika	Thiethylperazinum	Torecan
	Ondansetronum	Zofran 16 mg
antihemoroidalia	Calcii dobesilas, Lidocaini hydrochloridum	Dobexil H [®]
	Policresulenum, Cinchocaini hydrochloridum	Faktu
	Faecis extractum fluidum, Selachiorum hepatis oleum	Preparation H
	Tribenosidum, Lidocaini hydrochloridum	Procto-Glyvenol
	Carboxycellulosum calcicum, Bismuti subgallas, Cinchocaini hydrochloridum	Spofax
spasmolytika	Metamizolum natricum, Pitofenoni hydrochloridum, Fenpiverinii bromidum	Algifen sup
	Paracetamololum, Codeini phosphas, Pitofenoni hydrochloridum, Fenpiverinii bromidum	Spasmopan
laxativa	Glycerolum	Suppositoria Glycerini LÉČIVA
hormony	Prednisonum	Rectodelt

Vaginální přípravky.

Název přípravku	LL	Léková forma
Betadine	Povidonum iodinatum	vag sup
Dafnegin	Ciclopiroxolaminum	vag glb
Globulus cum natrio tetraborico	Natrium tetraboricum	vag glb
Gyno-Pevaryl 50, 150, combipack	Econazoli nitras	vag sup
Macmiror komplex 500	Nifuratelum, Nystatinum	vag glb
Pimafucin	Natamycinum	vag glb
Orthogynest D	Estriolum	vag glb
Ovestin	Estriolum	vag sup

5.4. Srovnání používaných léčivých látek v čípcích v roce 1998 a 2010.

Tab. č. 2: Léčivé látky v čípcích v roce 1998 a 2010.^{5,6}

Indikační skupina ANALGETIKA–ANTIPYRETIKA

LL	1998	2010
Aminophenazonum	+	-
Allobarbitalum	+	-
Paracetamololum	+	+
Codeini phosphas	+	*

Indikační skupina ANALGETIKA–ANODYNA

LL	1998	2010
Morphini sulfas	+	-
Tramadoli hydrochloridum	+	+

Indikační skupina ANTIREVMATIKA, ANTIFLOGISTIKA, ANTIURATIKA

LL	1998	2010
Acidum thiaprofenicum	+	*
Clofenazonum	+	-
Diclofenacum natricum	+	+
Flurbiprofenum	+	*
Ibuprofenum	+	+
Indometacinum	+	+
Ketoprofenum	+	+
Meloxicamum	+	+
Mesalazinum	+	+
Naproxenum	+	*
Nimesulidum	+	*
Oxyphenbutazonum	+	-
Piroxicamum	+	*
Tolmetinum	+	-

Indikační skupina ANTIEMETIKA, PROKINETIKA

LL	1998	2010
Bromopridum	+	-
Domperidonum	+	*
Metoclopramidum	+	*
Cisapridum	+	-
Moxastin-teoklát	+	*
Thiethylperazinum	+	+
Ondansetronum	+	+

Indikační skupina ANTIHEMOROIDALIA

LL	1998	2010
Bismuthi subgallas	+	+
Bufexamacum	+	-
Calcii dobesilas	+	+
Carboxycellulosum calcicum	+	+
Carrageenanum	+	-
Cinchocaini hydrochloridum	+	+
Clemizoli undecylenas	+	-
Dexamethazoni acetat	+	*
Faex medicinalis	+	!
Fluocortoloni pivalas	+	-
Fluocortoloni caproas	+	-
Hexachlorophenum	+	-
Hydrocortisonum	+	*
Lidocaini hydrochloridum	+	+
Lysatum bacteriale mixtum	+	*
Oxini kalii sulfas	+	-
Policresulenum	+	+
Ruscogeninum	+	-
Squali oleum	+	!
Titanii dioxidum	+	-
Tribenosidum	+	+
Trimebutini hydrogenomaleas	+	-
Zinci oxidum	+	*

Indikační skupina ANXIOLYTIKA

LL	1998	2010
Diazepamum	+	*

Indikační skupina SPASMOLYTIKA

LL	1998	2010
Aminophenazonum	+	-
Allobarbitalum	+	-
Belladonnae radiceis alcaloidea	+	-
Codeini phosphas	+	+
Ethenzamidum	+	-
Fenpiverinii bromidum	+	+
Metamizolum natricum	+	+
Papaverini hydrochloridum	+	*
Paracetamolum	+	+
Pitofenoni hydrochloridum	+	+

Indikační skupina LAXATIVA

LL	1998	2010
Bisacodylum	+	*
Glycerolum	+	+

Indikační skupina ANTITUSIKA

LL	1998	2010
Pentoxyverin	+	-

Indikační skupina ANTIEPILEPTIKA

LL	1998	2010
Carbamazepinum	+	*

Indikační skupina BRONCHODILATANTIA, ANTIASMATIKA

LL	1998	2010
Aminophyllinum	+	-

Indikační skupina CHEMOTERAPEUTIKA

LL	1998	2010
Metronidazolium	+	*

Indikační skupina EXPECTORANTIA, MUKOLYTIKA

LL	1998	2010
Ambroxoli hydrochloridum	+	*

Tab. 3N: Indikační skupina HORMONY

LL	1998	2010
Prednisonum	+	+

Legenda:

* Léčivé látky se vyskytují v jiných lékových formách, v čípcích již ne.

! Složení přípravku Preparation H v roce 2010: Faecis extractum fluidum,
Selachiorum hepatis oleum.

Tab. č. 3: Počet registrovaných LP v r 1998 a 2010 v jednotlivých indikačních skupinách.^{5,6}

Indikační skupina	1998	2010
analgetika-antipyretika	26	9
analgetika-anodyna	12	3
antirevmatika, antiflogistika, antiuratika	64	18
antiemetika, prokinetika	11	2
antihemoroidalia	12	5
spasmolytika	5	2
laxativa	5	1
hormony	4	1
antitusika	2	0
antiepileptika	1	0
bronchodilatantia, antiastmatika	1	0
expectorantia, mukolytika	2	0

Tyto tabulky poskytují přehled všech v ČR registrovaných rektálních a vaginálních léčivých přípravků. V tab.č. 1 je přehled všech v roce 2010 registrovaných rektálních a vaginálních přípravků, které jsou seřazeny dle indikačních skupin. V tab.č. 2 je uvedeno srovnání léčivých látek, které byly používány v čípcích v r. 1998 a v r. 2010.^{5, 6} Léčivé látky jsou rozděleny dle indikačních skupin. V tabulce č.3 je uvedeno srovnání počtu registrovaných léčivých přípravků v roce 1998 a 2010 v indikačních skupinách analgetika-antipyretika; analgetika-anodyna; antirevmatika, antiflogistika, antiuratika; antiemetika, prokinetika; antihemoroidalia; spasmolytika; laxativa; hormony; antitusika; antiepileptika; bronchodilatantia, antiastmatika; expectorantia, mukolytika. Z tohoto přehledu vyplývá, že během posledních 12 let došlo k výrazné redukci v počtu registrovaných přípravků. Co se týče indikačních skupin, zatímco v roce 1998 registrujeme 12 indikačních skupin, v roce 2010 je to již jen 9 skupin. Zcela zmizely přípravky ze skupiny antitusika, antiepileptika, expectorantia, mukolytika a bronchodilatantia, antiastmatika.

Další výraznou redukci vidíme v počtu registrovaných přípravků v jednotlivých indikačních skupinách. Nejvýrazněji redukce postihla skupiny analgetika-antipyretika; analgetika-anodyna; antirevmatika, antiflogistika, antiuratika a antiemetika, prokinetika. Nejmarkantnější snížení počtu léčivých přípravků nalzáme ve skupině antirevmatika, antiflogistika, antiuratika, v níž v roce 1998 bylo registrováno 64 přípravků, zatímco v roce 2010 pouhých 18 přípravků. Ve skupině analgetika-antipyretika se počet snížil z 26 přípravků na 9, ve skupině analgetika-anodyna z 12 na 3 a ve skupině antiemetika, prokinetika z 11 na 2. Ostatní uvedené indikační skupiny byly v roce 1998 zastoupeny řidčeji, proto se redukce nejeví tak zásadní. Např. indikační skupina spasmolytika čítala v roce 1998 pouze 5 přípravků, které byly v průběhu 12 let redukovány na 2, skupina laxativa měla rovněž pět přípravků a tento počet se o 4 snížil. V roce 1998 byly registrovány

4 přípravky obsahující hormony, o dvanáct let později, tedy v roce 2010, byl registrován přípravek jeden.

Jiná je ovšem situace, když se podíváme na zastoupení účinných látek. Ve skupině antirevmatika, antiflogistika, antiuratika bylo v roce 1998 14 léčivých látek, které byly celkem v 64 přípravcích. V roce 2010 zbylo 10 účinných látek, které byly v 18 přípravcích. Z tohoto tedy vyplývá, že redukovány byly především přípravky obsahující stejnou léčivou látku. Např. léčivá látka Diclofenacum natricum se v roce 1998 vyskytovala v 24 přípravcích, zatímco v roce 2010 byla už jen v 5 přípravcích. V roce 2010 již nemají zastoupení v rektálním podání skupiny antitusika, antiepileptika, expectorantia, mukolytika a bronchodilatantia, antiastmatika.

Z uvedených údajů vyplývá, že v roce 2010 bylo registrováno celkem 51 rektálních a vaginálních přípravků v 9 indikačních skupinách. Zastoupení mají v roce 2010 indikační skupiny analgetika-antipyretika; analgetika- anodyna; antirevmatika, antiflogistika, antiuratika; antiemetika, prokinetika; antihemoroidalia; spasmolytika; laxativa; hormony a gynekologika.

Ve skupině analgetika-antipyretika je registrováno 9 přípravků, které obsahují Paracetamolum jako léčivou látku. Skupina analgetika-anodyna čítá 3 přípravky obsahující Tramadoli hydrochloridum jako účinnou látku. Nejvíce je zastoupena indikační skupina antiflogistika, antirevmatika, antiuratika, která obsahuje 18 přípravků. Pět z těchto přípravků obsahuje Diclofenacum natricum, dva Ibuprofenum, dva Indometacinum, dva Ketoprofenum, pouze jeden přípravek obsahuje Meloxicamum a šest přípravků obsahuje účinnou látku Mesalazinum.

Indikační skupina antiemetika, prokinetika obsahuje 2 přípravky, skupina antihemoroidalia čítá 5 přípravků. Ve skupině spasmolytik jsou 2 přípravky a ve skupině laxativa je pouze jeden přípravek. Indikační skupina hormony obsahuje jeden přípravek s léčivou látkou Prednisonum a skupina gynekologika obsahuje přípravků 10.

5.5. Čípkové základy a další pomocné látky

Důležitou součástí čípků jsou čípkové základy, které mají funkci nosiče léčiva. Čípkové základy mohou také ovlivnit fyzikálně chemické a biofarmaceutické vlastnosti léčivého přípravku.

Čípkové základy lze rozdělit podle několika kritérií. Pro výrobu čípků používáme základy lipofilní nebo hydrofilní. Příkladem lipofilního čípkového základu je kakaový olej nebo adeps neutralis, mezi hydrofilní základy patří např. polyethylenglykol.

Čípkové základy musí splňovat technologické a biofarmaceutické požadavky.^{1,7} Technologické požadavky zajišťují snadné zpracování čípkoviny. Patří sem viskozita roztaveného základu, která by měla být dostatečně vysoká, aby se zabránilo sedimentaci léčiva, a tím vlastně k nerovnoměrnému rozdělení léčiva v čípku. Viskozita by ale na druhou stranu neměla být vysoká příliš, protože by se vylévání čípku mohlo stát obtížným. Dalšími technologickými požadavky jsou krátký interval teploty tání a krátký interval teploty tuhnutí.

Dále je zapotřebí, aby byl čípkový základ s danými léčivy kompatibilní, aby byl fyzikálně, chemicky a mikrobiologicky stabilní a také aby měl dostatečnou objemovou kontrakci.

Co se týká biofarmaceutických požadavků, zde je důležité, aby měl základ rychlou dobu rozpadu a fyziologickou snášenlivost. Léčivo by se z něj mělo rychle uvolňovat. Základ nesmí ani vyvolávat alergické projevy na sliznicích, ani vykazovat farmakologickou aktivitu.^{1,7}

Z lipofilních čípkových základů se dnes již používá téměř výhradně základy typu adeps neutralis, které jsou dnes k dispozici v širokém rozmezí různých vlastností, především teploty tání a hydroxylového čísla, což jsou jedny z nejdůležitějších charakteristik čípkových základů. Nejčastěji používaným čípkovým základem ve světě je Witepsol H 15.

Čípky mohou obsahovat další pomocné látky, které se přidávají z nejrůznějších důvodů. Pozvolné uvolňování a tání čípku způsobují např. polyglycerolestery mastných kyselin (PGEFs), jejichž zástupcem je hexaglycerolpentastearát. Také včelí vosk má tuto schopnost. Včelí vosk má, stejně jako PGEFs, relativně vysoký bod tání. Tyto látky zvyšují zdánlivou viskozitu čípkového základu při 37 °C, přitom nijak nezmění bod tání Witepsolu H 15.⁸

Některé pomocné látky mohou zlepšovat rektální absorpci, např. salicyláty, inhibitory kalmodulinu, chelatační činidla, fenylalanin a fenylglycin, povrchově aktivní látky, mastné kyseliny nebo lektin.⁹

Zlepšit rektální absorpci těžce vstřebatelných léčiv může také sodium laurát a taurin nebo L-glutamin. Tyto pomocné látky se používají pro zlepšení absorpce rebamipidu, špatně absorbovatelné antiulcerosní látky.¹⁰

Dalšími pomocnými látkami, které jsou využívány při výrobě čípků, mohou být emulgátory. Příkladem emulgátoru je Solutol HS15, který byl použit při přípravě čípků obsahujících valproát sodný. Byly vytvořeny čtyři druhy čípků, které obsahovaly valproát sodný jako léčivou látku, různý čípkový základ (Suppocire NAI, Witepsol W 35, Massa Estarinum 299 a Lipex 403 a 3% Solutol HS15 jako emulgátor. Byl posuzován vliv chemických vlastností čípkových základů a emulgátoru na uvolňování valproátu sodného v čípcích. Nejlépe se uvolňovala léčivá látka z čípků obsahujících čípkový základ Lipex 403.¹¹

V poslední době se rozvíjí také výzkum mukoadhezivních tekutých čípků tvořících in situ gelovou vrstvu. Takto byly vytvořeny čípky obsahující ondansetron. Jako základ byl použit poloxamer 407. Pro jejich výrobu byly dále použity mukoadhezivní polymery, např. alginát sodný, methylcelulosa a polyvinylpyrrolidon. Tyto pomocné látky zvyšují tloušťku in situ vytvořeného gelu a mukoadhezivní sílu roztoku poloxameru.¹²

V průběhu skladování dochází ke zvýšení teploty tání čípkového základu. Tuto vlastnost mají všechny čípkové základy.

Pro správný účinek je třeba, aby se účinná látka z čípku kompletně uvolnila. Proto je důležité racionálně vybrat takový základ, který by byl pro danou látku co nejvhodnější. Požadavky na bod tání a celkovou dobu deformace negarantují, že bude mít látka vysokou biodostupnost.¹³

5.6. Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC).

Synonyma pro tuto metodu jsou diferenční skenová kalorimetrie, diferenční výkonová analýza, diferenční entalpická analýza.

DSC patří k metodám termické analýzy. Ve farmacii je široce využívána, neboť má řadu výhod. Mezi tyto výhody patří především použití velmi malého množství vzorku (miligramy, s přesností na 4 až 5 desetinných míst), značná přesnost měření a široký teplotní interval, který se pohybuje od záporných hodnot k teplotám 1 200-1 500 °C.

Uplatnění této metody je široké. Používá se ke stanovení rozdílu v toku tepla (s ohledem na teplotu) uvolňovaného nebo absorbovaného zkoušeným vzorkem ve srovnání s referenční celou v závislosti na teplotě. Pomocí této termoanalytické metody lze charakterizovat výchozí suroviny, léčivé a pomocné látky, jakož i výsledné lékové formy. DSC se využívá při výrobě léčivých a pomocných látek, při kontrole jejich kvality a čistoty. Touto metodou lze identifikovat látky resp. směsi látek. Využívá se též při studiích stability či kompatibility.^{14, 15, 16}

Dostupné jsou dva typy přístrojů. Jeden typ používá kompenzaci napětí k udržení nulového teplotního rozdílu mezi vzorkem a referencí. Druhý typ používá konstantní rychlost ohřevu a detekuje teplotní rozdíl mezi tokem tepla mezi vzorkem a referenční celou.³

Princip DSC vychází z plynulého porovnávání měřené teploty vzorku s teplotou vzorku referenčního. DSC přístroj je kalorimetr, který měří příkon potřebný k udržení isothermních podmínek zkoumaného a referenčního vzorku a hodnotí teplo uvolněné nebo přijaté vzorkem při sledované přeměně.

DSC obsahuje dvě pánvičky, jež jsou lineárně vyhřívány. Jedna z nich obsahuje vzorek a druhá je prázdná, slouží tudíž jako referenční (srovnávací). Pokud ve vzorku nedochází ke změnám, teplota obou misek je stejná. Jakmile však dojde ve vzorku ke změně, kterou může být např. skelný přechod, tání nebo tuhnutí, vzorek teplo buď spotřebovává, nebo uvolňuje. Endotermický děj, při němž je teplo třeba dodat, je např. tání, var či skelný přechod, naopak dějem exotermickým, při němž se teplo uvolňuje, je např. oxidace či krystalizace. Energetická potřeba vzorku tedy ruší rovnováhu mezi vzorkem a referencí. Vzorek se připravuje následujícím způsobem. Navážka vzorku je velmi malá, jedná se o miligramy. Toto množství vzorku se umístí do malého hliníkového kelímku s víčkem, který se uzavře slisováním a vloží se na pánvičku do termostatu, který je součástí kalorimetru. Vzorek i reference jsou umístěny v tepelně izolovaném prostředí, jehož teplota se mění řízenou rychlostí. Rychlost ohřevu vzorku je v K/min nebo °C/min. Teplota vzorku je udržována izotermně se vzorkem referenčním. Pokud dochází ve vzorku k chemické či fyzikální změně, teplo se buď uvolňuje, nebo spotřebovává, a dochází k porušení teplotní rovnováhy mezi vzorkem a referencí. Poté je sledováno množství tepla, které je potřebné k navození izotermických podmínek, v závislosti na čase nebo na teplotě. Toto teplo je úměrné množství elektrické energie spotřebované na ohřátí vzorku nebo srovnávací látky. Měřenou veličinou je tedy diferenční kompenzační příkon, který je kvantitativně registrován přístrojem a je vždy úměrný spotřebovanému resp. uvolněnému teplu měřeným vzorkem.^{14, 15, 16}

DSC záznam (syn. termogram, kalorimetrická křivka) je výstup měření, který vyjadřuje tepelný tok jako funkci teploty nebo času. Z jeho průběhu lze získat informace o chování daného vzorku ve zvoleném teplotním programu.

Když chceme vyhodnotit křivku, je třeba se zaměřit na polohu, tvar a velikost píku neboli teplotního efektu. Součástí píku je vzestupná část, maximum a sestupná část, nebo sestupná část, minimum a vzestupná část. Na termogramu rozlišujeme dále tzv. základní linii, což je oblast mimo pík, která

nezaznamenává žádnou reakci. DSC záznamy mohou být ovlivněny různými faktory, jako je např. rychlost ohřevu, množství vzorku, vlastnosti vzorku nebo typem kelímku.^{14, 15, 16}

6. Experimentální část

6.1. Seznam použitých surovin a seznam výrobců.

*Léčivé přípravky:*⁵

Název přípravku	Šarže	Zkratka výrobce
ALGIFEN SUP	3010209	ZNP
BEN-U-RON 125	522105	BNC
BEN-U-RON 250	501105	BNC
BEN-U-RON 1000	523036	BNC
DICLOREUM 50	L00309	ASW
DICLOREUM100	L00109	ASW
DOBEXIL H	2010609	VUR
FAKTU	292126	NGS
GYNO-PEVARYL	9BSOP00	JAN
KETONAL	AG0270	LEK
MONOFLAM	3720303E	AAN
PANADOL BABY	8035	GWH
PANADOL JUNIOR	A016	GWH
PARALEN 100	2040909	ZNP
PARALEN 500	2020309	ZNP
PROCTO-GLYVENOL	45132	NAI
SPASMOPAN	2010309	ZNP
SPOFAX	2020409	ZNP
TALVOSILEN FORTE	514K08	NBC
VERAL 100 mg	2030909	HPE

*čípkový základ:*⁵ Adeps solidus, Dr. Kulich Pharma s. r. o. Hradec Králové,
č. šarže 904078

1. ALFA Wassermann S. p. A., Alanno, Itálie **ASW**
2. AMCAPHARM PHARMACEUTICAL GmbH, Rosbach, SRN **AAN**
3. Bene-Arzneimittel GmbH, Mnichov, SRN **BNC**
4. Glaxo Wellcome Production, Herouville Saint Clair, Francie
GWH
5. Herbacos-Recordati s. r. o., Pardubice, ČR **HPE**
6. Janssen Pharmaceutica, N. V. Beerse, Belgie **JAN**
7. Lek Pharmaceuticals d. d., Ljubljana, Slovinsko **LEK**
8. Novartis s.r.o., Praha, ČR **NAI**
9. Nycomed GmbH, Singen, SRN **NGS**
10. VUAB Pharma, a. s., Roztoky, ČR **VUR**
11. Zentiva, k. s., Praha, ČR **ZNP**

6.2. Použité přístroje.

DSC 200 PC Phox^{® 17}

- výrobce: Netzsch-Gerätebau GmbH, Selb, Germany
- sériové číslo: 2406129H
- teplotní rozsah: -150 °C až 600 °C
- zahřívání: cirkulačně topné těleso kolem senzoru (typ E) vyloženo stříbrem
- rychlost ohřevu: 0,1 až 99,9 K/min
- signálová časová konstanta: approx. 3 sek.
- kalorimetrický rozsah: ± 750 mW
- citlivost kalorimetru: approx. 4 až 4,5 μ V/mV
- 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 μ l
- reprodukovatelnost teplotního signálu: $\pm 0,2$ K (Indium)
- reprodukovatelnost signálu tepelného toku: ± 1 % (Indium)

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

DSC 200 F3 Maia^{® 17}

- výrobce: Netzsch-Gerätebau GmbH, Selb, Germany
- teplotní rozsah: -170 °C až 600 °C
- rychlost zahřívání: 0,001 K/min až 100 K/min
- rychlost chlazení: 0,001 K/min až 100 K/min (v závislosti na teplotě)
- senzor: systém tepelného toku
- rozsah měření: 0 mW až ± 600 mW
- reprodukovatelnost teplotního signálu: 0,1 K

- reprodukovatelnost signálu tepelného toku: $\pm 0,5 \%$
- Možnosti chlazení: stlačený vzduch (dolů k RT), LN_2 (dolů k $-150 \text{ }^\circ\text{C}$),
vnitřní chladič: -40 až $600 \text{ }^\circ\text{C}$, vnitřní chladič pro rozšířený
rozsah: -70 až $600 \text{ }^\circ\text{C}$
- Automatický měnič vzorků (ASC) pro 20 kelímků (vzorek a reference)

6.3. Pracovní postupy

a) příprava vzorků pro měření:

Měření proběhlo zhruba 3 měsíce po obdržení vzorků. Všechny vzorky jsme rozdělili na dvě skupiny. Jednu skupinu jsme skladovali za pokojové teploty, která kolísala, ale nepřekročila 21 °C a druhou skupinu v klima boxu Biological Thermostat BT 50 při teplotě 26 °C. Další měření jsme provedli po jednom roce skladování za pokojové teploty. Toto měření jsme provedli pouze u vzorků, které měly ve srovnání s ostatními podstatně delší dobu použitelnosti, nebo u vzorků, které měly vysokou teplotu tání a u nichž hrozilo riziko, že během skladování překročí požadovaný limit.

b) postup měření:

Měření proběhlo na DSC kalorimetru. Navážky vzorků se pohybovaly v rozmezí od 5 mg do 8 mg. Vlastní měření probíhalo po vychlazení vzorku od teploty 5 °C do 48 °C. Rychlost zahřívání byla 1 °C za min. Vyhodnocení proběhlo podle software příslušného kalorimetru.

6.4. Základní informace o přípravcích používaných v experimentální části diplomové práce.

1. Výrobce: ALFA Wassermann, S. p. A., (ASW)⁵

Název přípravku: *DICLOREUM 50; DICLOREUM 100*

Léčivé látky: Diclofenacum natricum 50 mg v jednom čípku; Diclofenacum natricum 100 mg v jednom čípku

Pomocné látky: Mikrokrystalická celulosa, frakcionovaný kokosový olej, ztužený tuk

Doba použitelnosti: 5 let

2. Výrobce: AMCAPHARM PHARMACEUTICAL GmbH, (AAN)⁵

Název přípravku: *MONOFLAM*

Léčivé látky: Diclofenacum natrium 100 mg v jednom čípku

Pomocné látky: ztužený tuk

Doba použitelnosti: 3 roky

3. Výrobce: bene-Arzneizmittel GmbH, (BNC)⁵

Název přípravku: *BEN-U-RON 125; BEN-U-RON 250; BEN-U-RON 1000*

Léčivé látky: Paracetamolium 125 mg v jednom čípku; Paracetamolium 250 mg v jednom čípku; Paracetamolium 1000 mg v jednom čípku

Pomocné látky: ztužený tuk, sojový lecitin

Doba použitelnosti: 5 let

Název přípravku: *TALVOSILEN FORTE*

Léčivé látky: Paracetamolium 1000 mg v jednom čípku, Codeini phosphas hemihydricus 60 mg v jednom čípku

Pomocné látky: ztužený tuk, sojový lecitin

Doba použitelnosti: 5 let

4. Výrobce: Glaxo Wellcome Production (GWH)⁵

Název přípravku: *PANADOL BABY; PANADOL JUNIOR*

Léčivé látky: Paracetamolium 125 mg v jednom čípku; Paracetamolium 250 mg v jednom čípku

Pomocné látky: ztužený tuk

Doba použitelnosti: 5 let

5. Výrobce: Herbacos - Recordati, s. r. o., (HPE)⁵

Název přípravku: *VERAL 100 mg*

Léčivé látky: Diclofenacum natricum 100 mg v jednom čípku

Pomocné látky: ztužený tuk

Doba použitelnosti: 2 roky

6. Výrobce: Janssen Pharmaceutica N. V. Beerse, (JAN)⁵

Název přípravku: *GYNO-PEVARYL 150*

Léčivé látky: Ekonazoli nitras 150 mg v jednom vaginálním čípku

Pomocné látky: čípkový základ Wecobee, čípkový základ Wecobee FS

Doba použitelnosti: 2 roky

7. Výrobce: Lek Pharmaceuticals, d. d. (LEK)⁵

Název přípravku: KETONAL

Léčivé látky: Ketoprofenum 100 mg v jednom čípku

Pomocné látky: ztužený tuk, střední nasycené triacylglyceroly

Doba použitelnosti: 5 let

8. Výrobce: Novartis s. r. o, Praha, (NAI)⁵

Název přípravku: PROCTO-GLYVENOL

Léčivé látky: Tribenosidum 400 mg v jednom čípku, Lidocaini hydrochloridum monohydricum 40 mg v jednom čípku

Pomocné látky: čípkový základ E 85, W 35

Doba použitelnosti: 5 let

9. Výrobce: Nycomed GmbH, (NGS)⁵

Název přípravku: FAKTU

Léčivé látky: Policresulenum 100 mg v jednom čípku, Cinchocaini hydrochloridum 2,5 mg v jednom čípku

Pomocné látky: Ztužený tuk, mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sojový lecitin, kyselina edetová, hydroxid sodný

Doba použitelnosti: 3 roky

10. Výrobce: VUAB Pharma a. s., (VUR)⁵

Název přípravku: DOBEXIL H

Léčivé látky: Calcii dobesilas monohydricus 250 mg v jednom čípku, Lidocaini hydrochloridum monohydricum 40 mg v jednom čípku

Pomocné látky: Antioxidant pro tuky s BHT, čípkový základ H 15, W 35

Doba použitelnosti: 2 roky

11. Výrobce: Zentiva k. s. (ZNP)⁵

Název přípravku: *ALGIFEN SUP*

Léčivé látky: Metamizolum natriicum monohydricum 1 g v jednom čípku, Pitofenoni hydrochloridum 10 mg v jednom čípku, Fenpiverinii bromidum 0,1 mg v jednom čípku

Pomocné látky: sojový lecitin, čípkový základ H 15, W 35

Doba použitelnosti: 3 roky

Název přípravku: *PARALEN 100; PARALEN 500*

Léčivé látky: Paracetamolium 100 mg v jednom čípku; Paracetamolium 500 mg v jednom čípku

Pomocné látky: čípkový základ H 15, W 35

Doba použitelnosti: 2 roky

Název přípravku: *SPASMOPAN*

Léčivé látky: Paracetamolium 500 mg v jednom čípku, Codeini dihydrogenophosphas hemihydricus 19,2 mg v jednom čípku, Pitofenoni hydrochloridum 10 mg v jednom čípku, Fenpiverinii bromidum 0,1 mg v jednom čípku

Pomocné látky: ztužený tuk, alkoholy C¹² - C¹⁶ oxyethylované

Doba použitelnosti: 2 roky

Název přípravku: *SPOFAX*

Léčivé látky: Carboxycellulosum calcicum 300 mg v jednom čípku, Bismuthi subgallas 100 mg v jednom čípku, Cinchocaini hydrochloridum 5 mg v jednom čípku

Pomocné látky: čípkový základ H 15, W 35

Doba použitelnosti: 2 roky

7. Výsledky

Tab. č. 4: Charakteristika vzorků. ⁵
(Řazeno abecedně dle názvu přípravku.)

Název LP	Výrobce	Čas do vypršení exspirace (měsíce)	Čípkový základ	Hmotnost čípku [g]	LL	Obsah v 1 čípku [mg]	Obsah [%]
ALGIFEN SUP	ZNP	23	H15, W35	2,3518	Metamizolum Pitofenoni hydrochloridum Fenpiverinii bromidum	1000 10 0,1	42,52 0,43 0,0043
BEN-U-RON 125	BNC	7	Adeps solidus	1,1762	Paracetamolium	125	10,63
BEN-U-RON 250	BNC	7	Adeps solidus	1,2362	Paracetamolium	250	20,22
BEN-U-RON 1000	BNC	11	Adeps solidus	2,2110	Paracetamolium	1000	45,23
DICLOREUM 50	ASW	51	Adeps solidus	2,7752	Diclofenacum natricum	50	1,80
DICLOREUM 100	ASW	48	Adeps solidus	2,7256	Diclofenacum natricum	100	3,67
DOBEXIL H	VUR	15	H15, W35	2,1427	Calcii dobesilas Lidocaini hydrochloridum	250 40	11,67 1,87
FAKTU	NGS	28	Adeps solidus	2,1084	Policresulenum Cinchocaini hydrochloridum	100 2,5	4,74 0,12
GYNO- PEVARYL	JAN	47	Wecobee, WecobeeFS	2,5467	Ekonazoli nitras	150	5,89
KETONAL	LEK	49	Adeps solidus	2,1689	Ketoprofenum	100	4,61

MONOFLAM	AAN	23	Adeps solidus	1,9886	Diclofenacum natriicum	100	5,03
PANADOL BABY	GWH	41	Adeps solidus	0,9894	Paracetamolium	125	12,63
PANADOL JUNIOR	GWH	52	Adeps solidus	1,0558	Paracetamolium	250	23,68
PARALEN 100	ZNP	18	H15, W35	1,0865	Paracetamolium	100	9,20
PARALEN 500	ZNP	12	H15, W35	3,08	Paracetamolium	500	16,23
PROCTO- GLYVENOL	NAI	49	E85, W35, D	1,9477	Tribenosidum Lidocaini hydrochloridum	400 40	20,54 2,05
SPASMOPAN	ZNP	12	Adeps solidus	2,1057	Paracetamolium Codeini phosphas Pitofenoni hydrochloridum Fenpiverinii bromidum	500 19,2 10 0,1	23,75 0,91 0,47 0,0047
SPOFAX	ZNP	13	H15, W35	2,1895	Carboxycellulosum calcicum Bismuti subgallas Cinchocaini hydrochloridum	300 100 5	13,70 4,57 0,23
TALVOSILEN FORTE	BNC	43	Adeps solidus	2,4036	Paracetamolium Codeini phosphas	1000 60	41,60 2,50
VERAL 100 mg	HPE	19	Adeps solidus	2,1275	Diclofenacum natriicum	100	4,70

Tab. č. 5: Rozdělení přípravků podle počtu léčivých látek.⁵

Tab. č. 5 A: Přípravky s jednou léčivou látkou.

Název LP	Výrobce	Název LL (obsah v mg)	Indikační skupina
BEN-U-RON 125	BNC	Paracetamolium (125)	analgetika- antipyretika
BEN-U-RON 250	BNC	Paracetamolium (250)	analgetika- antipyretika
BEN-U-RON 1000	BNC	Paracetamolium (1000)	analgetika- antipyretika
DICLOREUM 50	ASW	Diclofenacum natricum (50)	antirevmatika, antiflogistika
DICLOREUM 100	ASW	Diclofenacum natricum (100)	antirevmatika, antiflogistika
GYNO- PEVARYL	JAN	Econazoli nitras (150)	antimykotika
KETONAL	LEK	Ketoprofenum (100)	antirevmatika, antiflogistika
MONOFLAM	AAN	Diclofenacum natricum (100)	antirevmatika, antiflogistika
PANADOL BABY	GWH	Paracetamolium (125)	analgetika- antipyretika
PANADOL JUNIOR	GWH	Paracetamolium (250)	analgetika- antipyretika
PARALEN 100	ZNP	Paracetamolium (100)	analgetika- antipyretika
PARALEN 500	ZNP	Paracetamolium (500)	analgetika- antipyretika
VERAL 100 mg	HPE	Diclofenacum natricum (100)	antirevmatika, antiflogistika

Tab.č. 5 B: Přípravky se dvěma léčivými látkami.

Název LP	Výrobce	Název LL (obsah v mg)	Indikační skupina
DOBEXIL H	VUR	Calcii dobesilas (250) Lidocaini hydrochloridum (40)	antihemoroidalia
FAKTU	NGS	Policresulenium (100) Cinchocaini hydrochloridum (2,5)	antihemoroidalia
PROCTO-GLYVENOL	NAI	Tribenosidum (400) Lidocaini hydrochloridum (40)	antihemoroidalia
TALVOSILEN FORTE	BNC	Paracetamolium (1000) Codeini phosphas (60)	analgetika-anodyna

Tab.č. 5 C: Přípravky se třemi léčivými látkami.

Název LP	Výrobce	Název LL (obsah v mg)	Indikační skupina
ALGIFEN SUP	ZNP	Metamizolum (1000) Pitofenoni hydrochloridum (10) Fenpiverinii bromidum (0,1)	spasmolytika
SPOFAX	ZNP	Carboxycellulosum calcicum (300) Bismuthi subgallas (100) Cinchocaini hydrochloridum (5)	antihemoroidalia

Tab. č. 5 D: Přípravky se čtyřmi léčivými látkami.

Název LP	Výrobce	Název LL (obsah v mg)	Indikační skupina
SPASMOPAN	ZNP	Paracetamolium (500) Codeini phosphas (19,2) Pitofenoni hydrochloridum (10) Fenpiverinii bromidum (0,1)	spasmolytika

Tab.č. 6: Léčivé látky a indikační skupiny. ⁵

Název LL	Název LP	Výrobce	Obsah LL [mg]	Obsah LL [%]	Indikační skupina	Další LL v LP	Čípkový základ
Bismuthi subgallas	SPOFAX	ZNP	100	4,57	antihemoroidalia	Carboxycellulosum calcicum, Cinchocaini hydrochloridum	H15, W35
Calcii dobesilas	DOBEXIL H	VUR	250	11,67	antihemoroidalia	Lidocaini hydrochloridum	H15, W35
Carboxycellulosum calcicum	SPOFAX	ZNP	300	13,70	antihemoroidalia	Bismuthi subgallas, Cinchocaini hydrochloridum	H15, W35
Cinchocaini hydrochloridum	FAKTU	NGS	2,5	0,12	antihemoroidalia	Policresulenum, Cinchocaini hydrochloridum	Adeps solidus
	SPOFAX	ZNP	5	0,23	antihemoroidalia	Bismuthi subgallas Carboxycellulosum calcicum	Adeps solidus
Codeini phosphas	SPASMOPAN	ZNP	19,2	0,91	spasmolytika	Paracetamolum, Pitofenoni hydrochloridum, Fenpiverinii bromidum	Adeps solidus
	TALVOSILEN FORTE	BNC	60	2,5	analgetika-anodyna	Paracetamolum	Adeps solidus
Diclofenacum natricum	DICLOREUM 50	ASW	50	1,80	antirevmatika, antiflogistika	-	Adeps solidus
	DICLOREUM 100	ASW	100	3,67	antirevmatika, antiflogistika	-	Adeps solidus

	MONOFLAM	AAN	100	5,03	antirevmatika, antiflogistika	-	Adeps solidus
	VERAL 100 mg	HPE	100	4,70	antirevmatika, antiflogistika	-	Adeps solidus
Ekonazoli nitras	GYNO- PEVARYL	JAN	150	5,89	antimykotika	-	Wecobee, Wecobee FS
Fenpiverinii bromidum	ALGIFEN SUP	ZNP	0,1	0,0043	spasmolytika	Metamizolum, Pitofenoni hydrochloridum	H15, W35
	SPASMOPAN	ZNP	0,1	0,0047	spasmolytika	Paracetamolium, Codeini phosphas Pitofenoni hydrochloridum	Adeps solidus
Ketoprofenum	KETONAL	LEK	100	4,61	antirevmatika, antiflogistika	-	Adeps solidus
Lidocaini hydrochloridum	DOBEXIL H	VUR	40	1,87	antihemoroidalia	Calcii dobesilas	H15, W35
	PROCTO- GLYVENOL	NAI	40	2,05	antihemoroidalia	Tribenosidum	E85, W35, D
Metamizolum	ALGIFEN SUP	ZNP	1000	42,52	spasmolytika	Fenpiverinii bromidum, Pitofenoni hydrochloridum	H15, W35
Paracetamolium	BEN-U-RON 125	BNC	125	10,63	analgetika- antipyretika	-	Adeps solidus
	BEN-U-RON 250	BNC	250	20,22	analgetika- antipyretika	-	Adeps solidus
	BEN-U-RON 1000	BNC	1000	45,23	analgetika- antipyretika	-	Adeps solidus
	PANADOL BABY	GWH	125	12,63	analgetika- antipyretika	-	Adeps solidus

	PANADOL JUNIOR	GWH	250	23,68	analgetika-antipyretika	-	Adeps solidus
	PARALEN 100	ZNP	100	9,20	analgetika-antipyretika	-	H15, W35
	PARALEN 500	ZNP	500	16,23	analgetikum-antipyretika	-	H15, W35
	SPASMOPAN	ZNP	500	23,75	spasmolytika	Codeini phosphas Fenpiverinii bromidum, Pitofenoni hydrochloridum	Adeps solidus
	TALVOSILEN FORTE	BNC	1000	41,60	analgetika-anodyna	Codeini phosphas	Adeps solidus
Pitofenoni hydrochloridum	ALGIFEN SUP	ZNP	10	0,43	spasmolytika	Metamizolum, Fenpiverinii bromidum	H15, W35
	SPASMOPAN	ZNP	10	0,47	spasmolytika	paracetamololum, Fenpiverinii bromidum, Codeini phosphas	Adeps solidus
Policresulenum	FAKTU	NGS	100	4,74	antihemoroidalia	Cinchocaini hydrochloridum	Adeps solidus
Tribenosidum	PROCTO-GLYVENOL	NAI	400	20,54	antihemoroidalia	Lidocaini hydrochloridum	E85, W35,D

Tab. č. 7: Čípkové základy.⁵
(Řazeno dle výrobce.)

Výrobce	Název LP	LL [mg]	Obsah LL [%]	Čípkový základ
ASW	DICLOREUM 50	Diclofenacum natricum (50)	1,80	Adeps solidus
	DICLOREUM 100	Diclofenacum natricum (100)	3,67	Adeps solidus
AAN	MONOFLAM	Diclofenacum natricum (100)	5,03	Adeps solidus
BNC	BEN-U-RON 125	Paracetamolium (125)	10,63	Adeps solidus
	BEN-U-RON 250	Paracetamolium (250)	20,22	Adeps solidus
	BEN-U-RON 1000	Paracetamolium (1000)	45,23	Adeps solidus
	TALVOSILEN FORTE	Paracetamolium (1000) Codeini phosphas (60)	41,60 2,50	Adeps solidus
GWH	PANADOL BABY	Paracetamolium (125)	12,63	Adeps solidus
	PANADOL JUNIOR	Pracetamolium (250)	23,68	Adeps solidus
HPE	VERAL 100 mg	Diclofenacum natricum (100)	4,70	Adeps solidus
JAN	GYNO-PEVARYL	Econazoli nitras (150)	5,89	Wecobee, Wecobee FS
LEK	KETONAL	Ketoprofenum (100)	4,61	Adeps solidus
NAI	PROCTO-GLYVENOL	Tribenosidum (400) Lidocaini hydrochloridum (40)	20,54 2,05	E 85, W 35, D
NGS	FAKTU	Policresulenum (100) Cinchocaini hydrochloridum (2,5)	4,74 0,12	Adeps solidus
VUR	DOBEXIL H	Calcii dobesilas (250) Lidocaini hydrochloridum (40)	11,67 1,87	H 15, W 35
ZNP	ALGIFEN SUP	Metamizolum (1000) Pitofenoni hydrochloridum (10) Fenpiverinii bromidum (0,1)	42,52 0,43 0,0043	H 15, W 35

	PARALEN100	Paracetamolum (100)	9,20	H 15, W 35
	PARALEN 500	Paracetamolum (500)	16,23	H 15, W 35
	SPASMOPAN	Paracetamolum (500) Codeini phosphas (19,2) Pitofenoni hydrochloridum (10) Fenpiverinii bromidum (0,1)	23,75 0,91 0,47 0,0047	Adeps solidus
	SPOFAX	Carboxycellulosum calcicum (300) Bismuthi subgallas (100) Cinchocaini hydrochloridum (5)	13,70 4,57 0,23	H 15, W 35

Tab. č. 8: Další pomocné látky.⁵**1.Čípkový základ ADEPS SOLIDUS**

Název LP	Výrobce	Další PL (SPC)	Hmotnost čípku [g]
BEN-U-RON 125	BNC	sojový lecitin	1,1762
BEN-U-RON 250	BNC	sojový lecitin	1,2363
BEN-U-RON 1000	BNC	sojový lecitin	2,2110
DICLOREUM 50	ASW	frakcionovaný kokosový olej, mikrokrytalická celulosa	2,7752
DICLOREUM 100	ASW	frakcionovaný kokosový olej, mikrokrytalická celulosa	2,7256
FAKTU	NGS	mikrokrytalická celulosa, sojový lecitin, bezvodý oxid křemičitý, hydroxid sodný	2,1084
KETONAL	LEK	střední nasycené triglyceridy	2,1689
MONOFLAM	AAN	-	1,9886
PANADOL BABY	GWH	-	0,9894
PANADOL JUNIOR	GWH	-	1,0558
SPASMOPAN	ZNP	Alkoholy C ¹² - C ¹⁶ oxyethylované	2,1057
TALVOSILEN FORTE	BNC	sojový lecitin	2,4036
VERAL 100 mg	HPE	-	2,1275

2.Čípkový základ H 15, W 35

Název LP	Výrobce	Další PL (SPC)	Hmotnost čípku [g]
ALGIFEN SUP	ZNP	sojový lecitin	2,3518
DOBEXIL H	VUR	antioxidant pro tuky s BHT	2,1427
PARALEN 100	ZNP	-	1,0865
PARALEN 500	ZNP	-	3,08
SPOFAX	ZNP	-	2,1895

3. Čípkový základ Wecobee, Wecobee FS

Název LP	Výrobce	Další PL (SPC)	Hmotnost čípku [g]
GYNO- PEVARYL	JAN	-	2,5467

4. Čípkový základ E 85, W 35, D

Název LP	Výrobce	Další PL (SPC)	Hmotnost čípku [g]
PROCTO- GLYVENOL	NAI	-	1,9477

Tab. č. 9: Doba použitelnosti jednotlivých přípravků.⁵

Výrobce	Název LP	Čípkový základ	Doba použitelnosti [roky]
ASW	DICLOREUM 50	Adeps solidus	5
	DICLOREUM 100	Adeps solidus	5
AAN	MONOFLAM	Adeps solidus	3
BNC	BEN-U-RON 125	Adeps solidus	5
	BEN-U-RON 250	Adeps solidus	5
	BEN-U-RON 1000	Adeps solidus	5
	TALVOSILEN FORTE	Adeps solidus	5
GWH	PANADOL BABY	Adeps solidus	5
	PANADOL JUNIOR	Adeps solidus	
HPE	VERAL 100 mg	Adeps solidus	2
JAN	GYNO-PEVARYL	Wecobee, Wecobee FS	3
LEK	KETONAL	Adeps solidus	5
NAI	PROCTO-GLYVENOL	E 85, W 35	5
NGS	FAKTU	Adeps solidus	3
VUR	DOBEXIL H	H 15, W 35	3
ZNP	ALGIFEN SUP	H 15, W 35	3
	PARALEN 100	H 15, W 35	2
	PARALEN 500	H 15, W 35	2
	SPASMOPAN	Adeps solidus	2
	SPOFAX	H 15, W 35	2

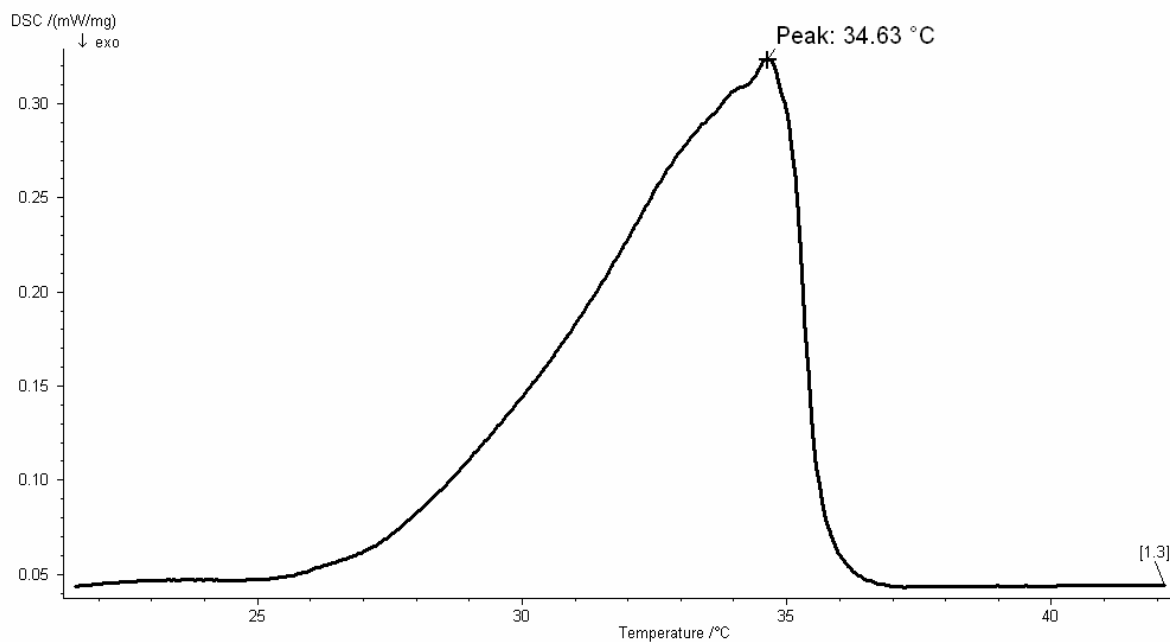
Tab. č. 10: Primární obaly. ⁵

Název LP	Výrobce	Primární obal (SPC)	Hmotnost čípku [g]	Čípkový základ
ALGIFEN SUP	ZNP	hliníkový strip	2,3518	H 15, W 35
BEN-U-RON 1000	BNC	strip	2,2110	Adeps solidus
DICLOREUM 50 DICLOREUM 100	ASW	PVC/PE blistr	2,7752 2,7256	Adeps solidus
DOBEXIL H	VUR	strip (dvojrstevná hliníková folie potažená PE)	2,1427	W 35, H 15
FAKTU	NGS	zatavená PVC/PE folie	2,1084	Adeps solidus
GYNO- PEVARYL	JAN	PVC/PE blistr	2,5467	Wecobee, Wecobee FS
KETONAL	LEK	hliníkový strip	2,1689	Adeps solidus
MONOFLAM	AAN	PVC/LDPE folie	1,9866	Adeps solidus
PANADOL BABY PANADOL JUNIOR	GWH	bílý neprůhledný PVC/PE strip	0,9894 1,0558	Adeps solidus
PARALEN 100 PARALEN 500	ZNP	hliníková folie	1,0865 3,08	H 15, W 35
PROCTO- GLYVENOL	NAI	hliníková folie, popř. folie z plastické hmoty	1,9477	E 85, W 35, D
SPASMOPAN	ZNP	hliníková folie	2,1057	Adeps solidus
SPOFAX	ZNP	hliníková folie	2,1895	H 15, W 35
TALVOSILEN FORTE	BNC	strip	2,4036	Adeps solidus
VERAL 100 mg	HPE	PVC/PE folie	2,1275	Adeps solidus

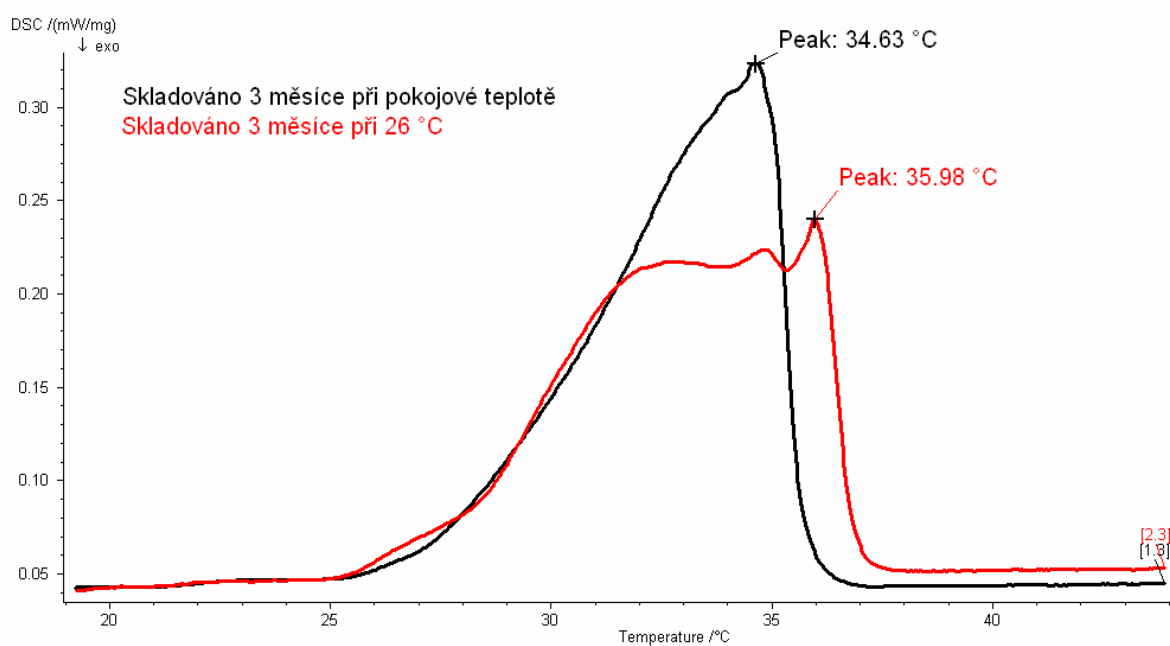
DSC hodnocení vzorků.

Graf č. 1: ALGIFEN SUP

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

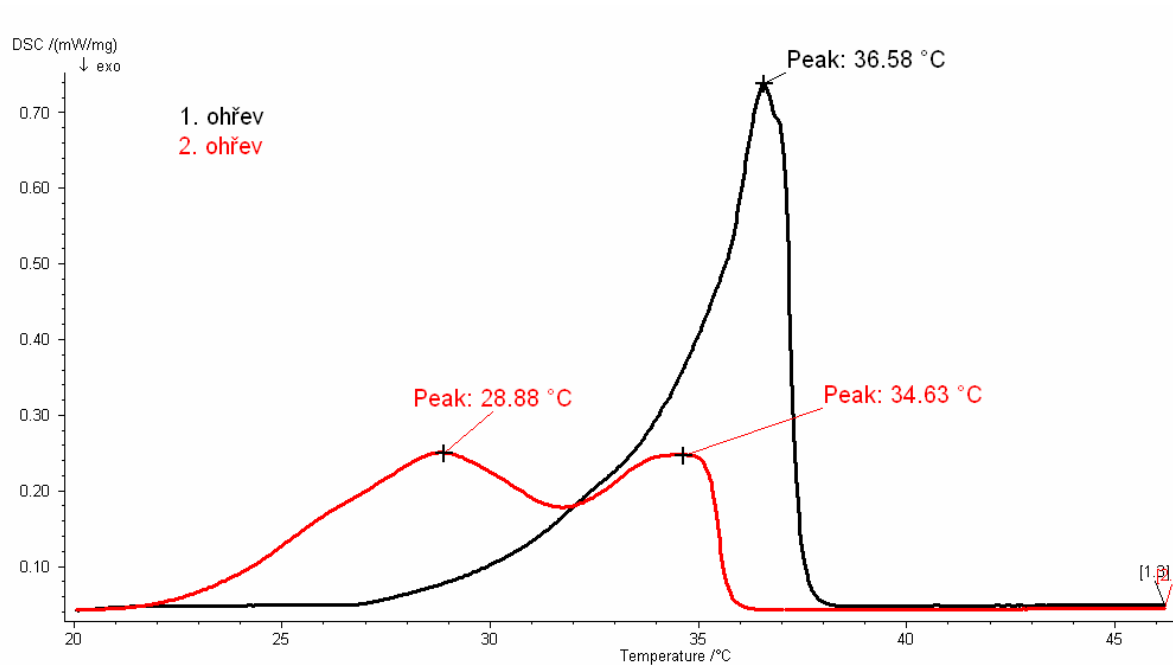


b) Porovnání tání vzorků skladovaných při pokojové teplotě a při 26°C.

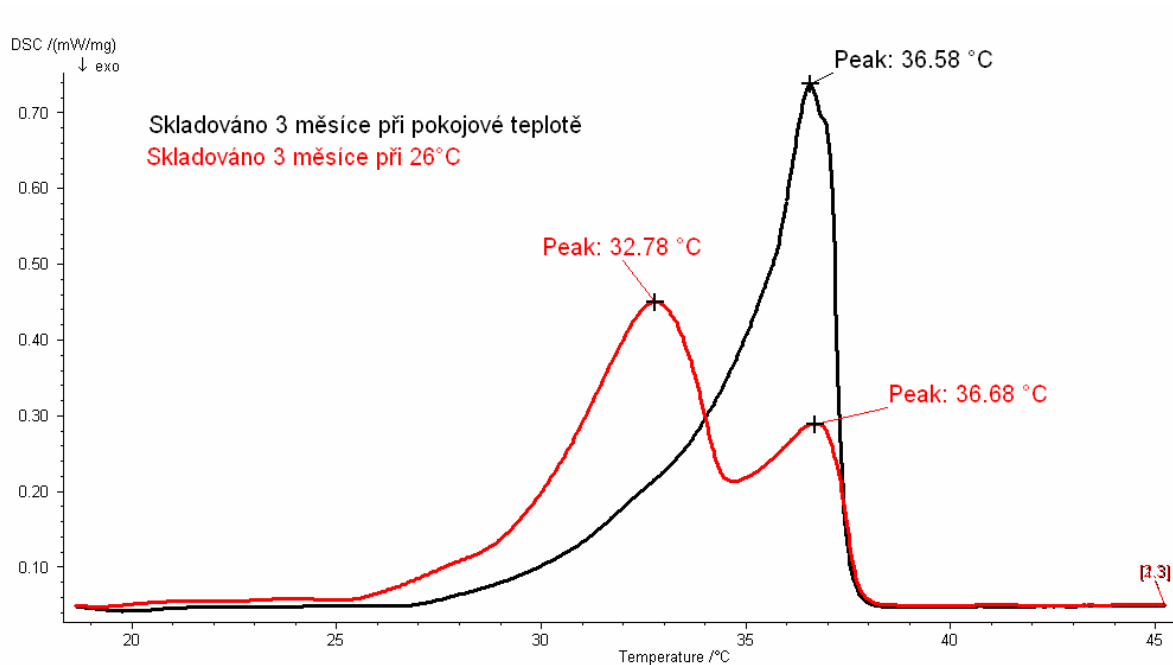


Graf č. 2: BEN-U-RON 125

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

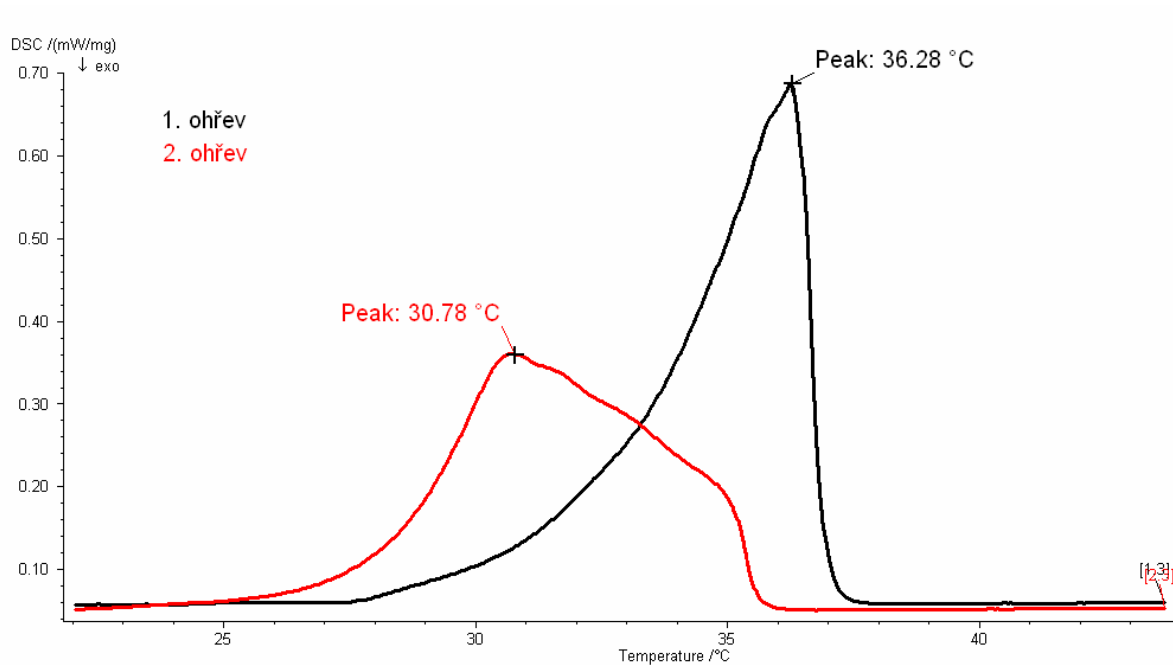


b) Porovnání tání vzorků skladovaných při pokojové teplotě a při 26°C.

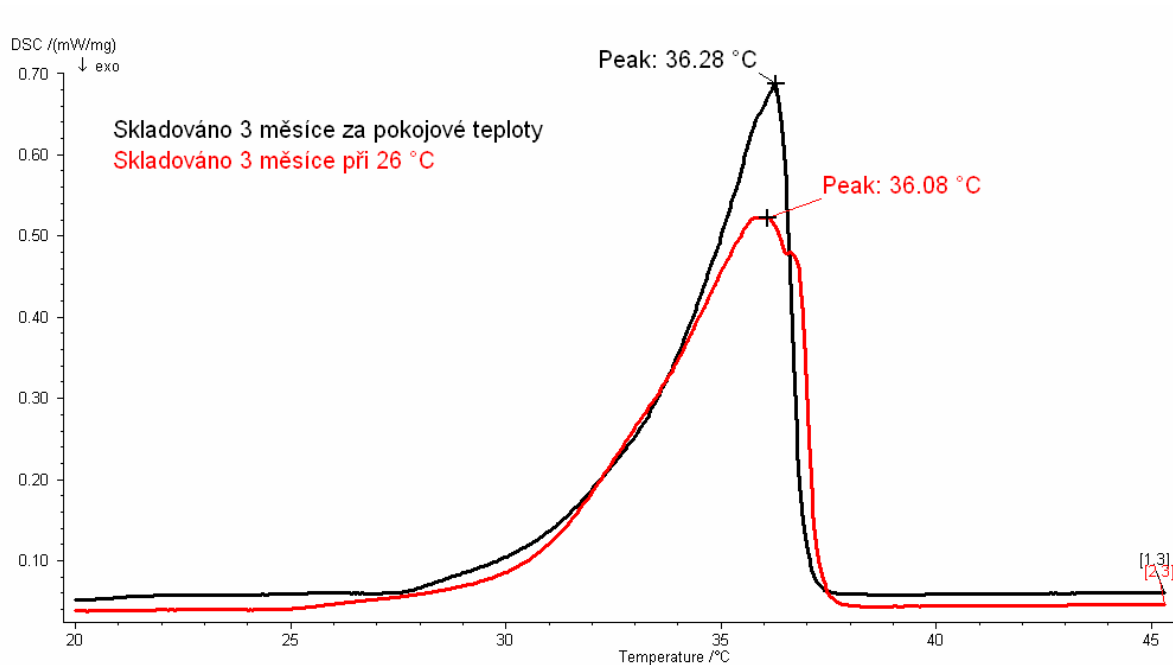


Graf č. 3: BEN-U-RON 250

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

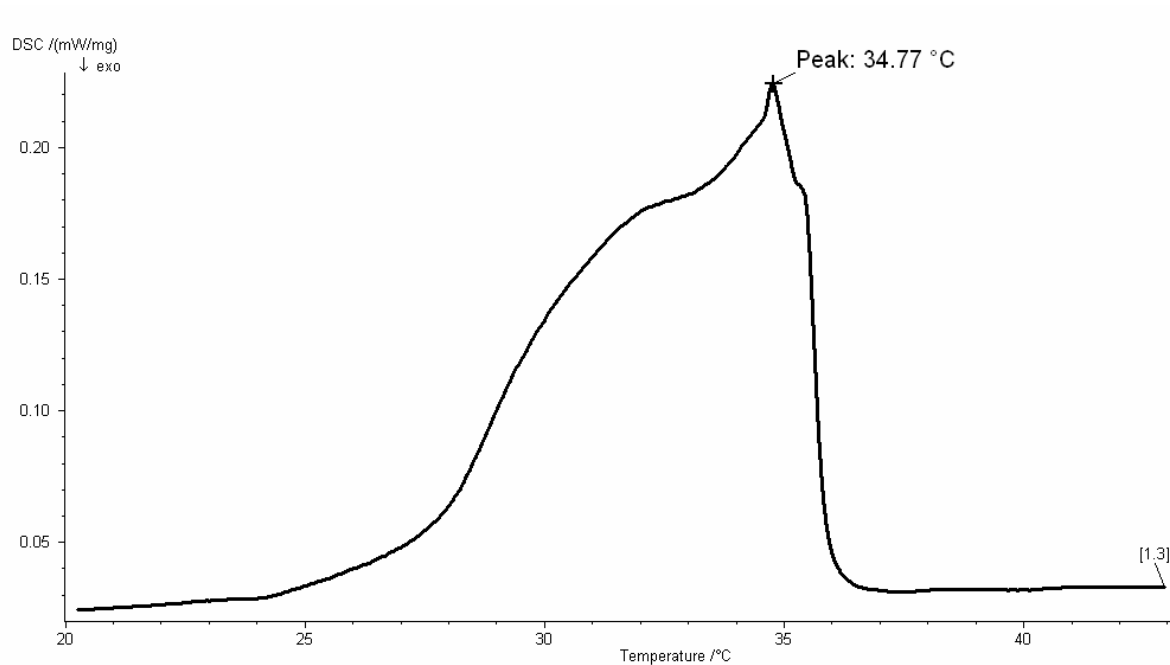


b) Porovnání tání vzorků skladovaných při pokojové teplotě a při 26 °C.

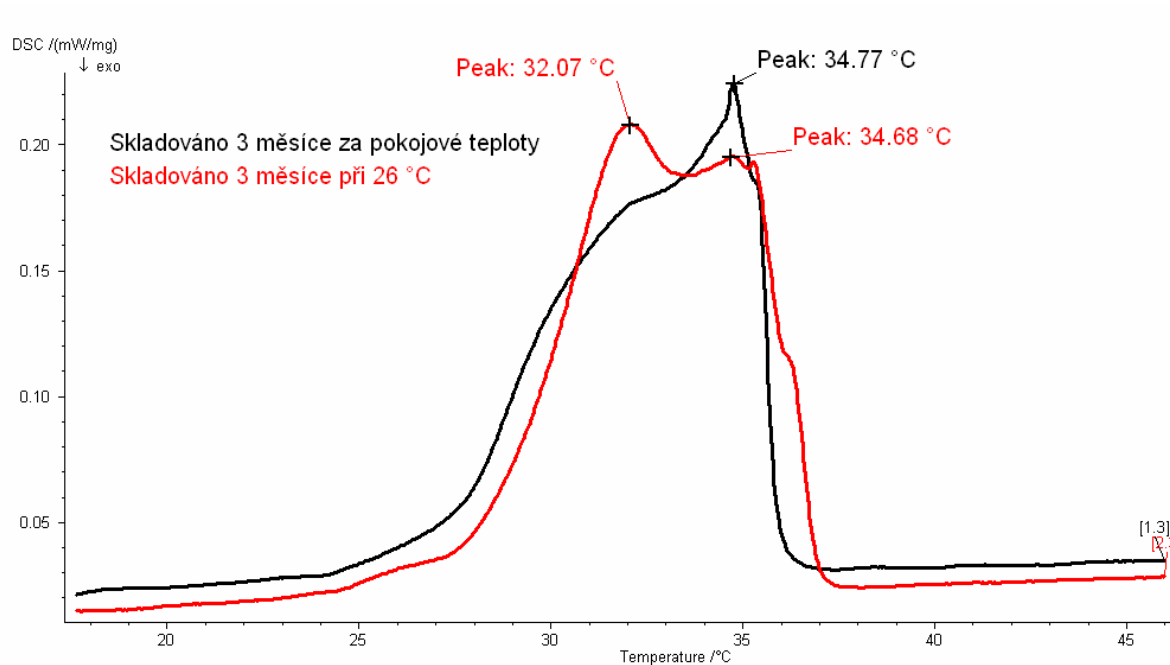


Graf č. 4: BEN-U-RON 1000

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

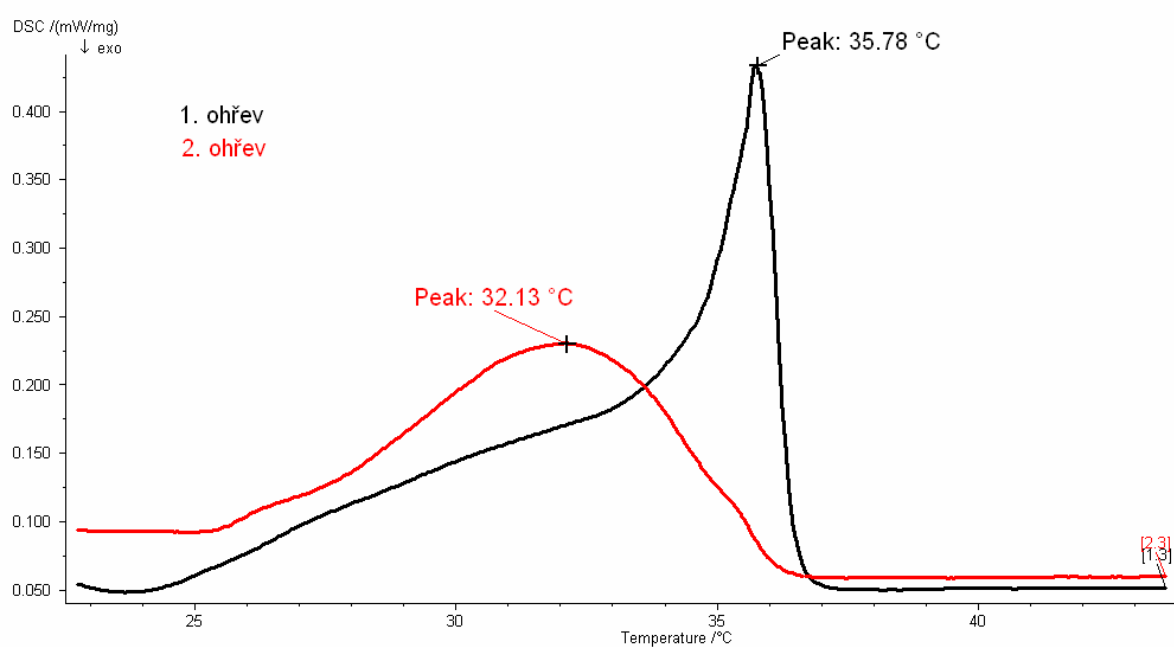


b) Porovnání tání vzorků skladovaných při pokojové teplotě a při 26 °C.

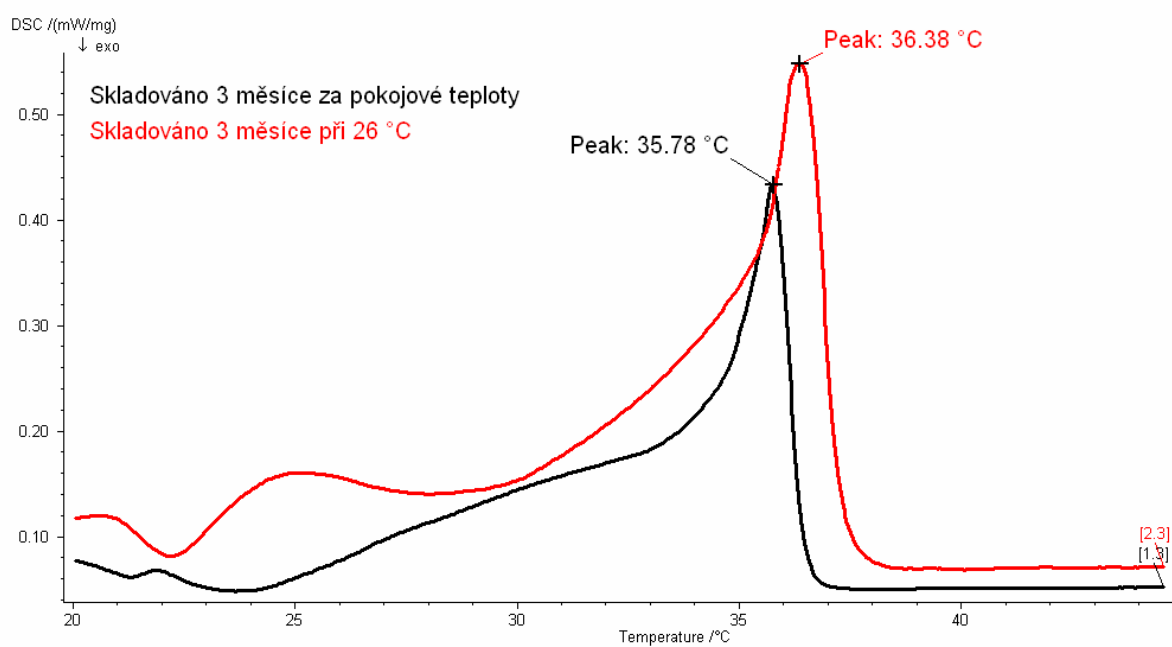


Graf č. 5: DICLOREUM 50

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

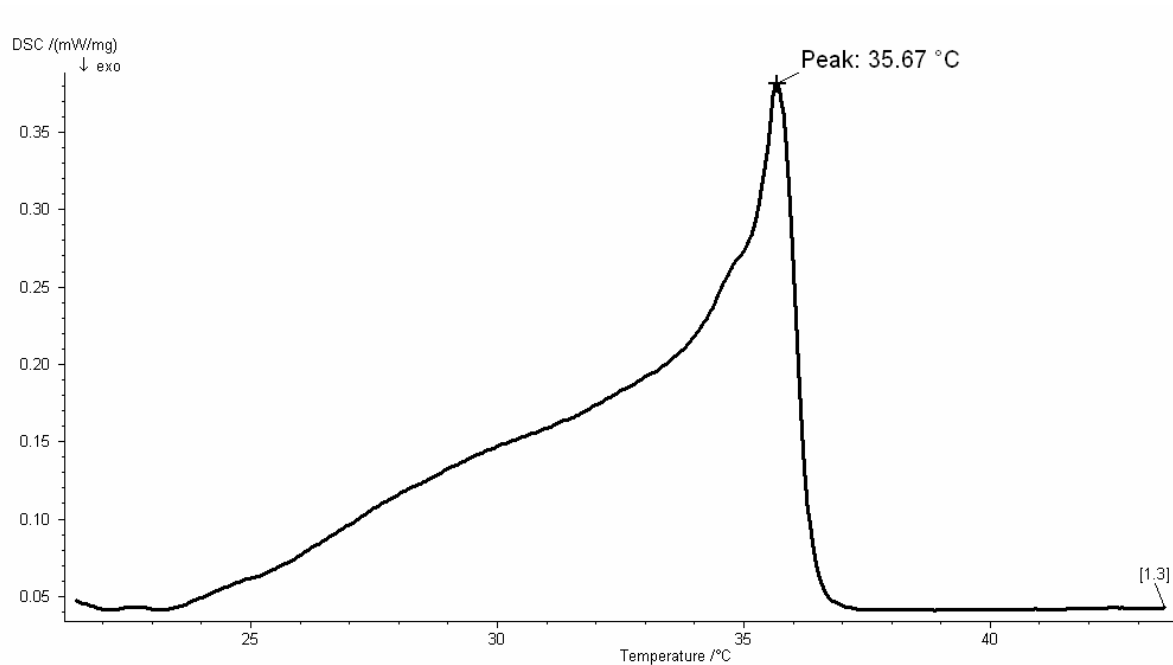


b) Porovnání tání vzorků skladovaných při pokojové teplotě a při 26°C.

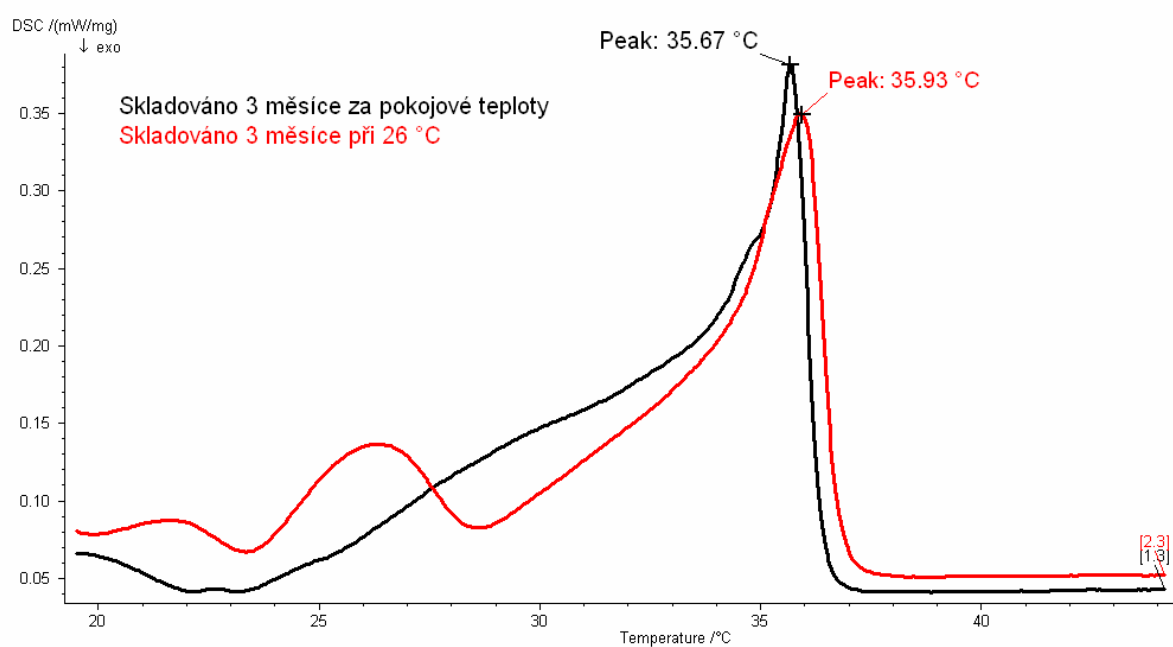


Graf č. 6: DICLOREUM 100

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

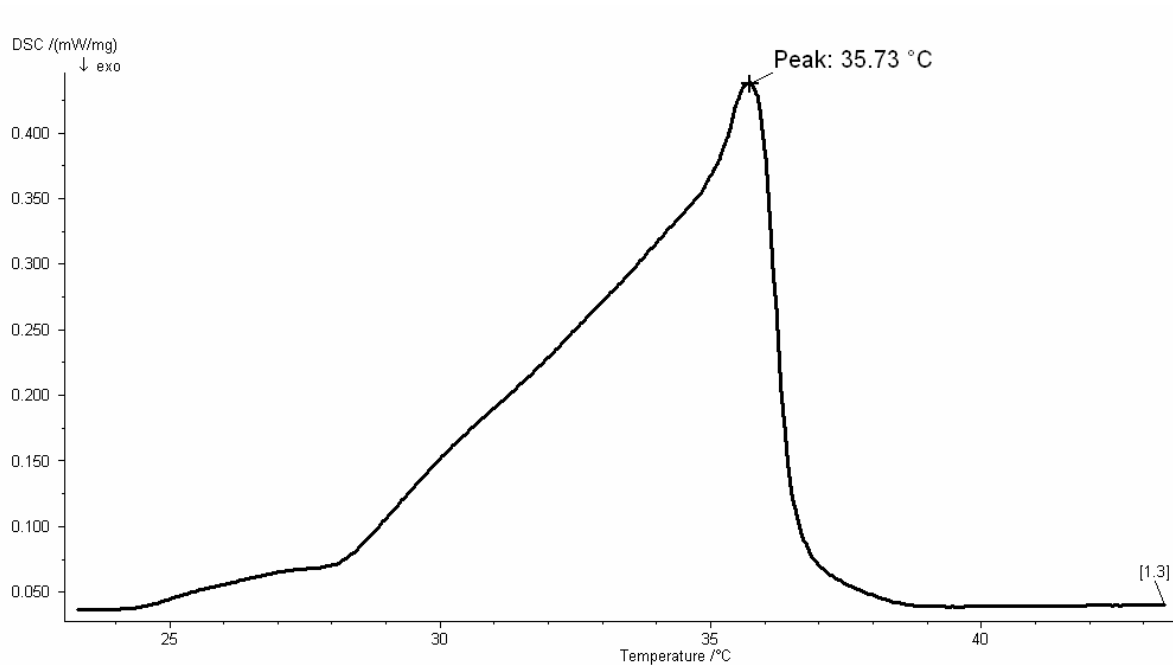


b) Porovnání tání vzorků skladovaných při pokojové teplotě a při 26°C.

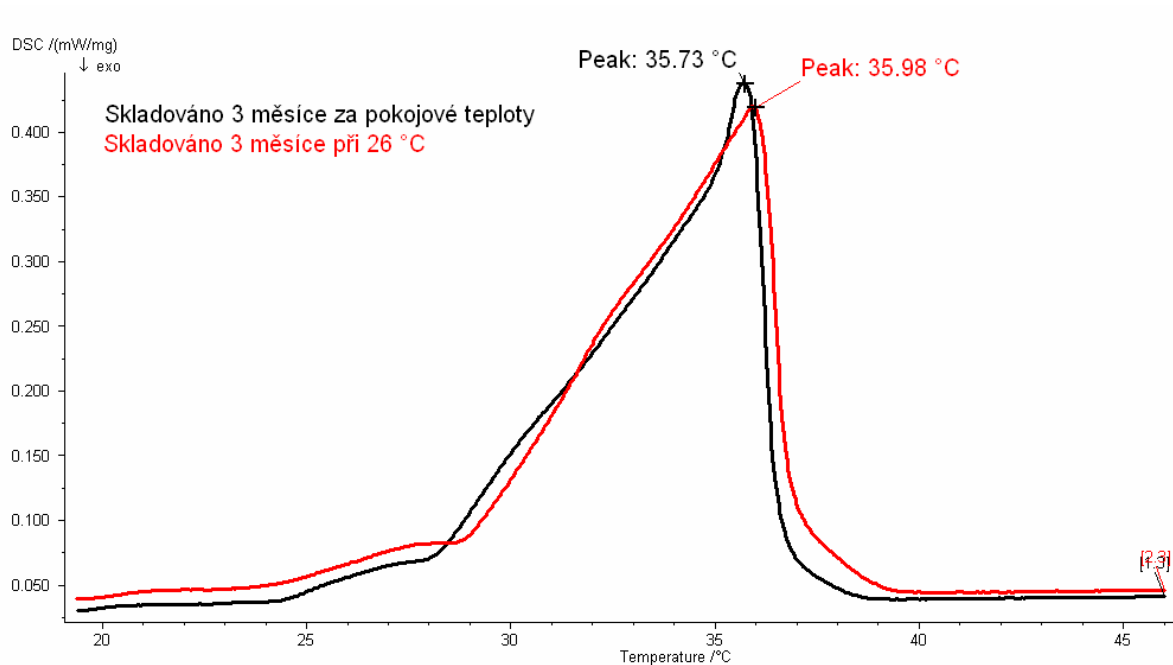


Graf č. 7: DOBEXIL H

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

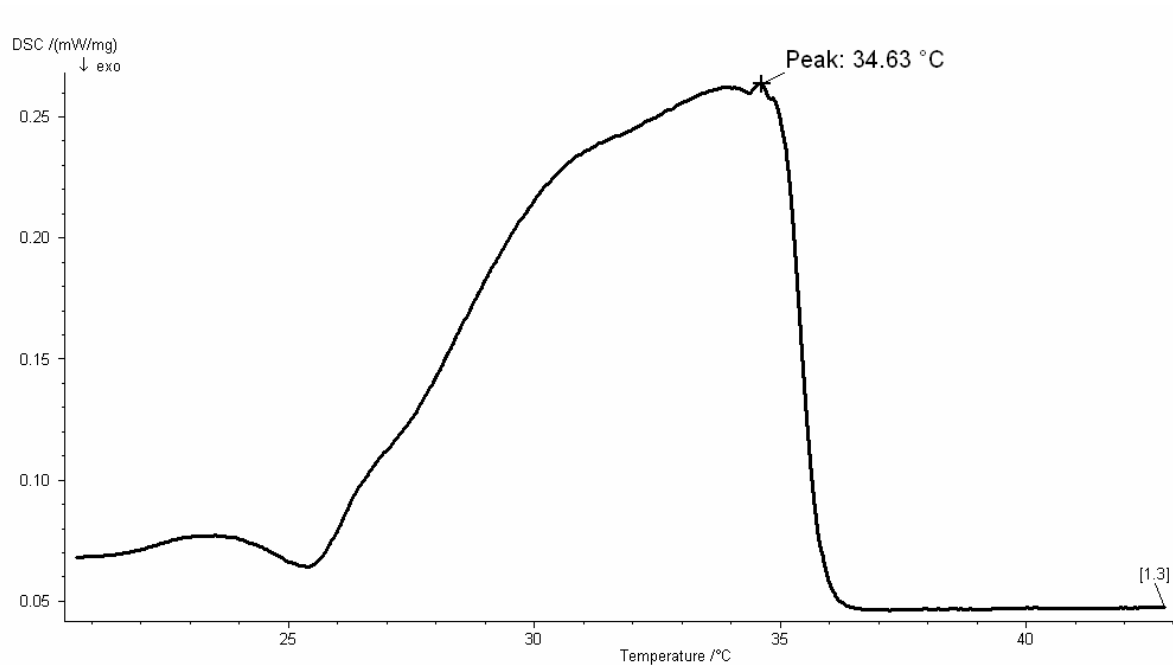


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

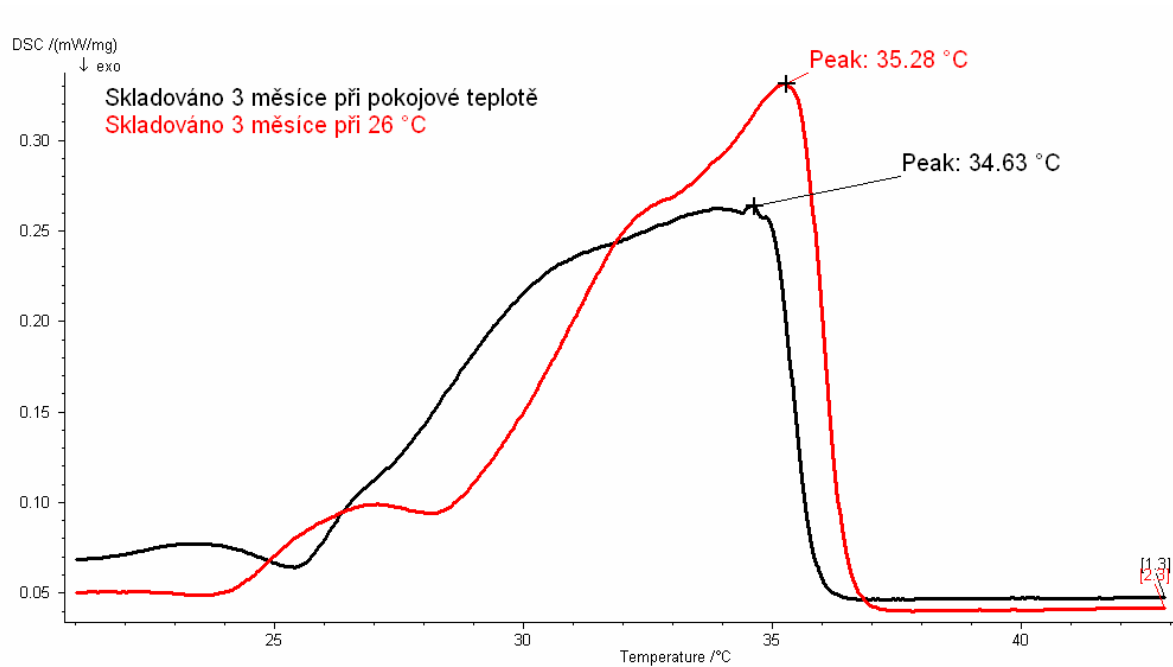


Graf. č. 8: FAKTU

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

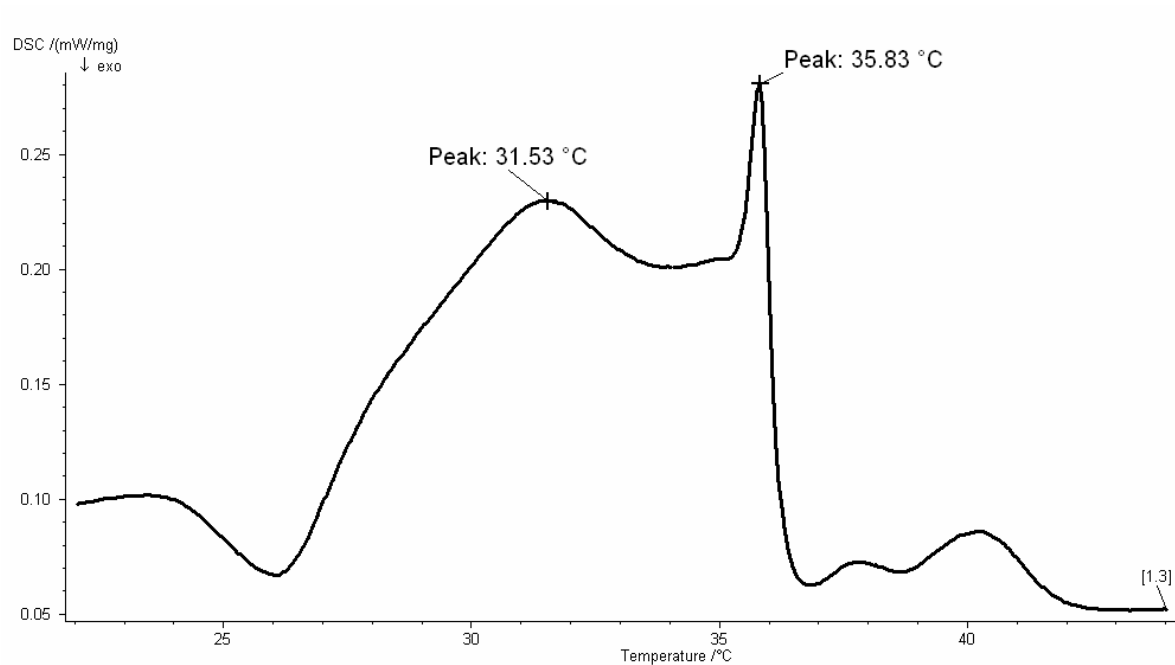


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

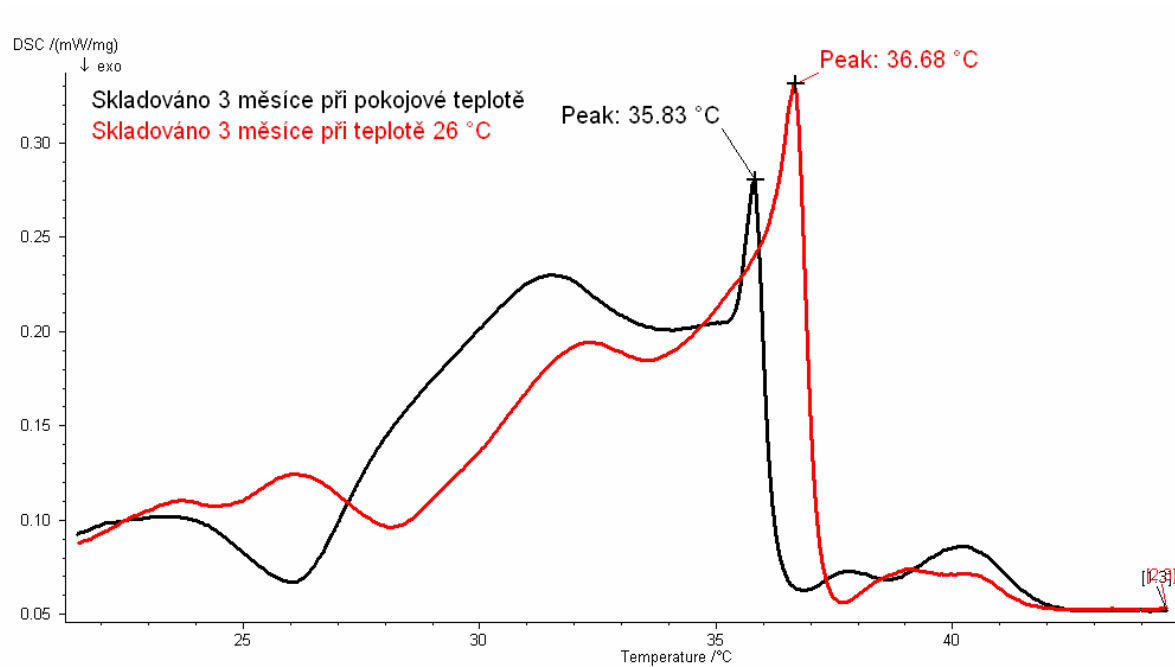


Graf č. 9: GYNO-PEVARYL

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

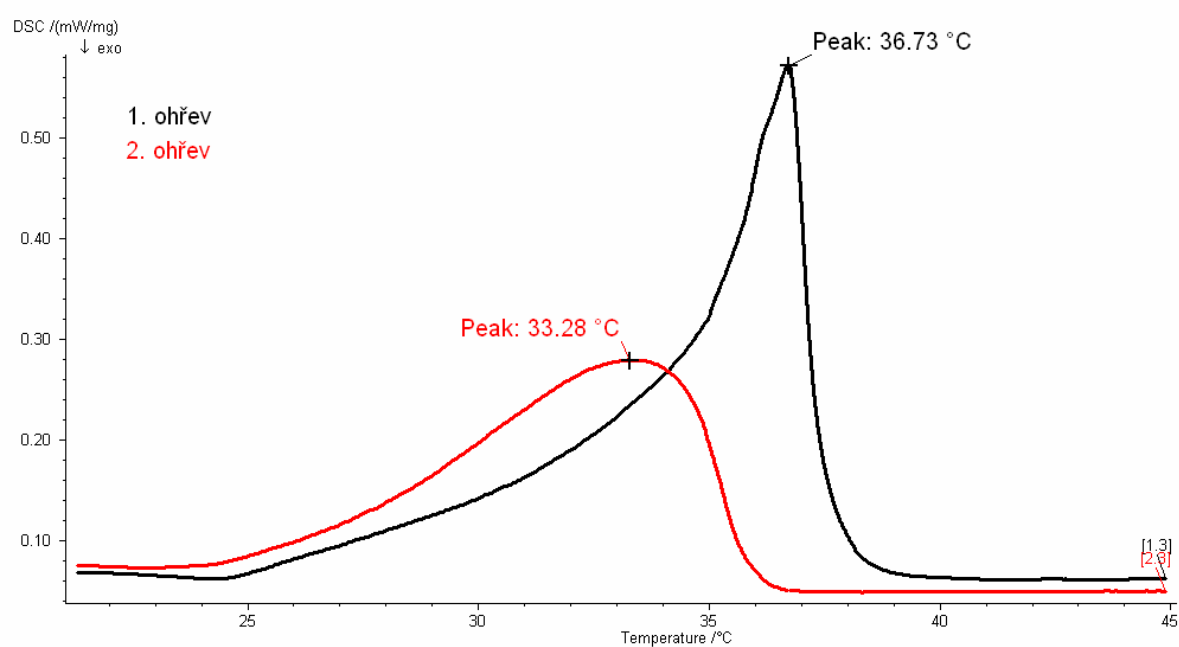


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

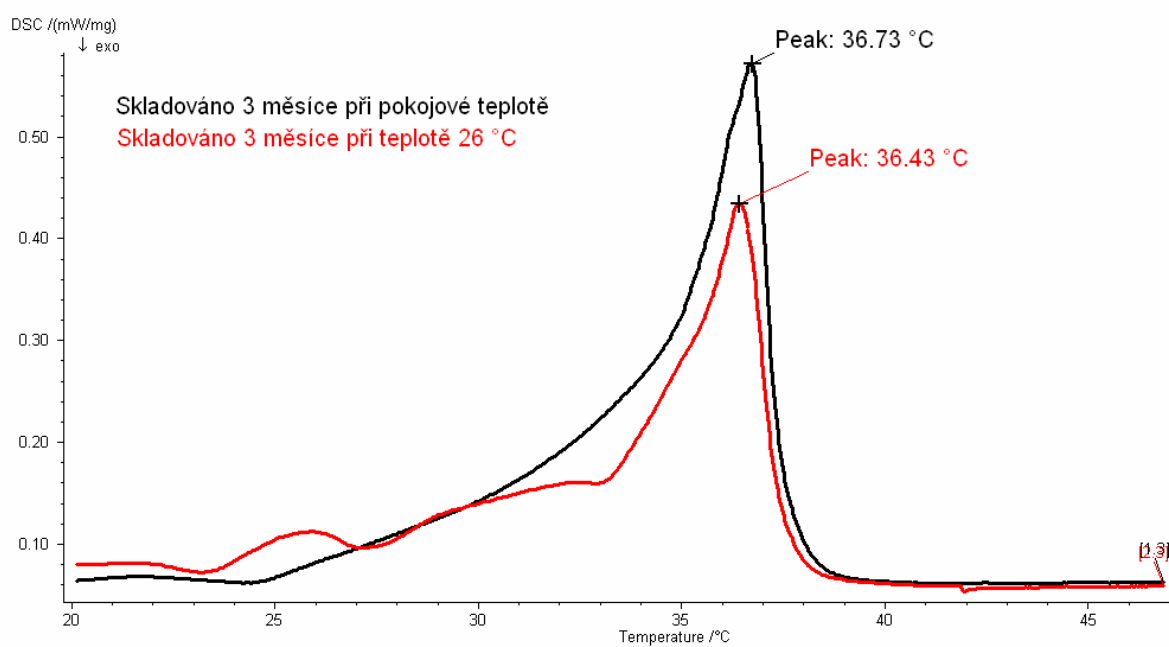


Graf č. 10: KETONAL

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

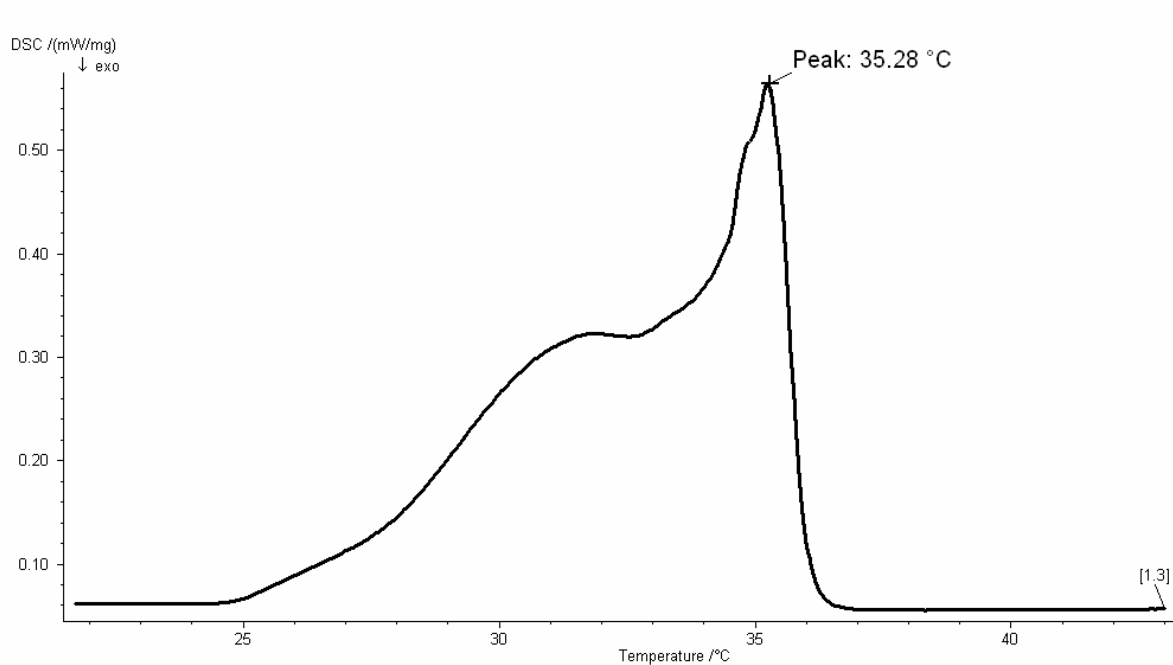


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

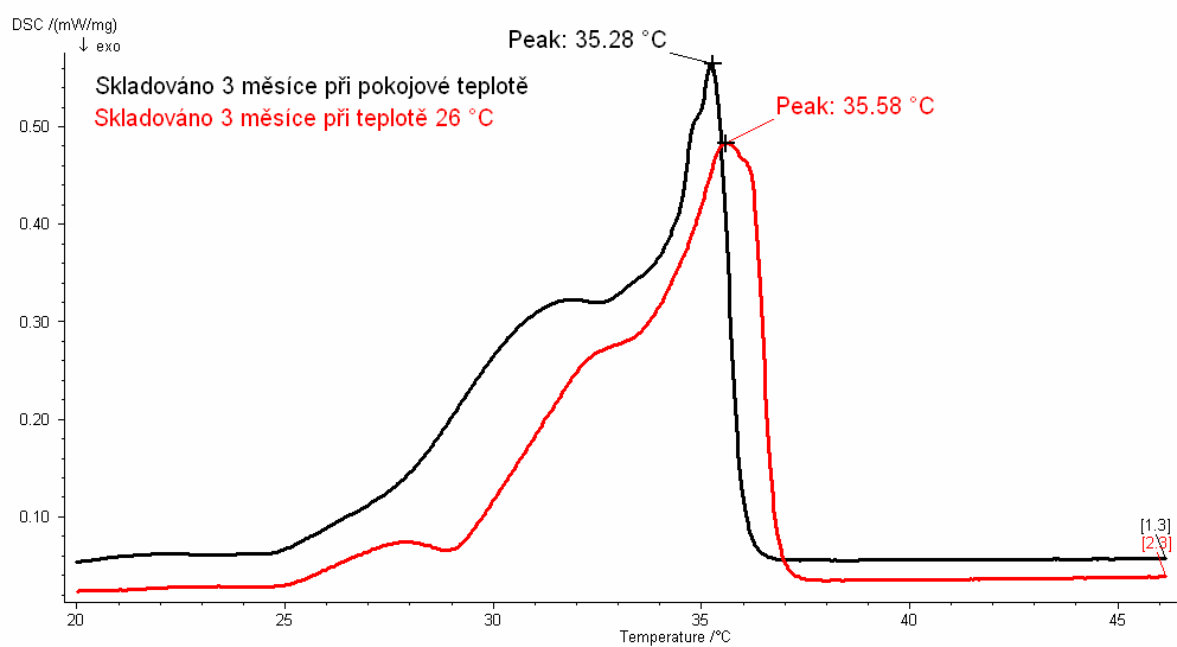


Graf č. 11: MONOFLAM

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

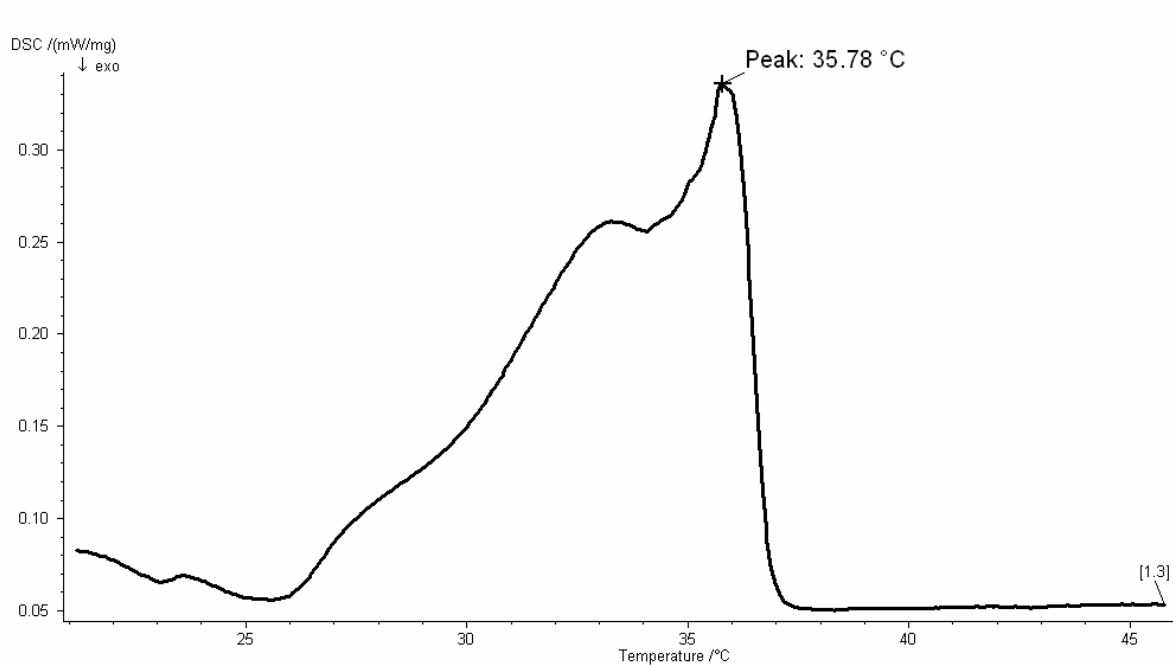


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

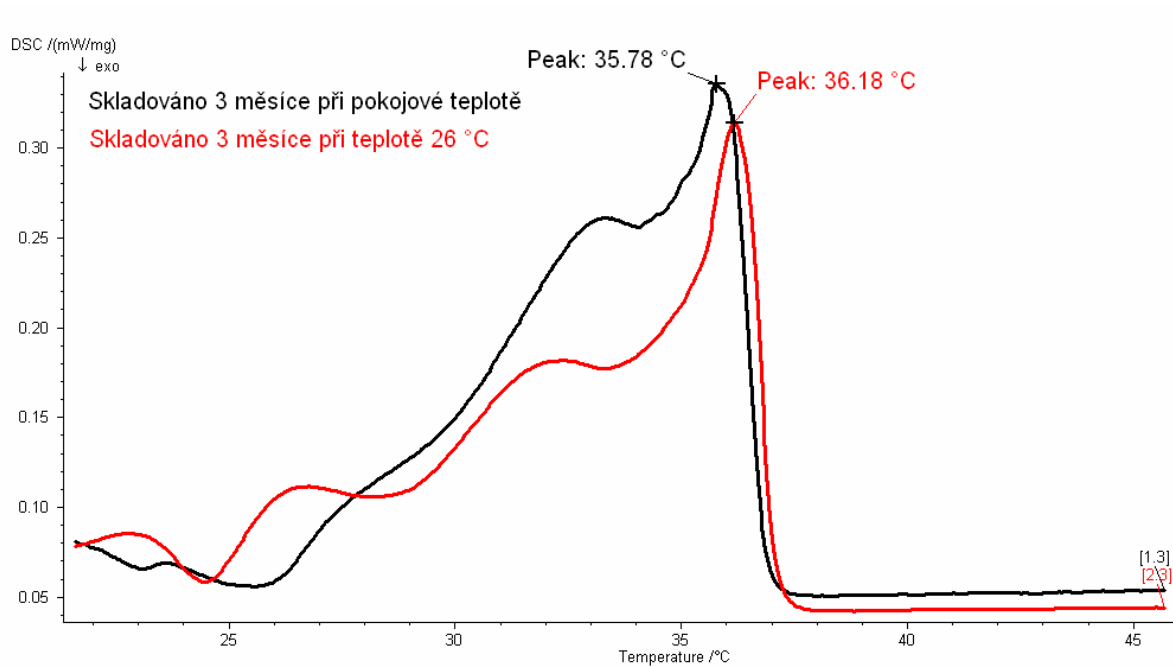


Graf č. 12: PANADOL BABY

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

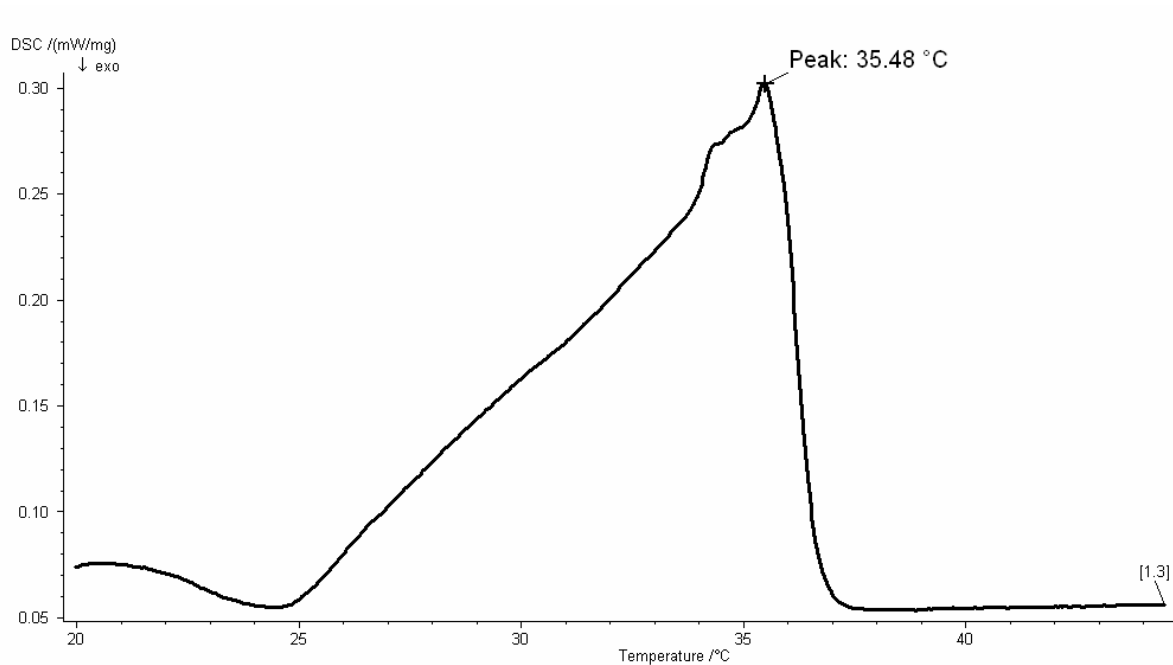


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

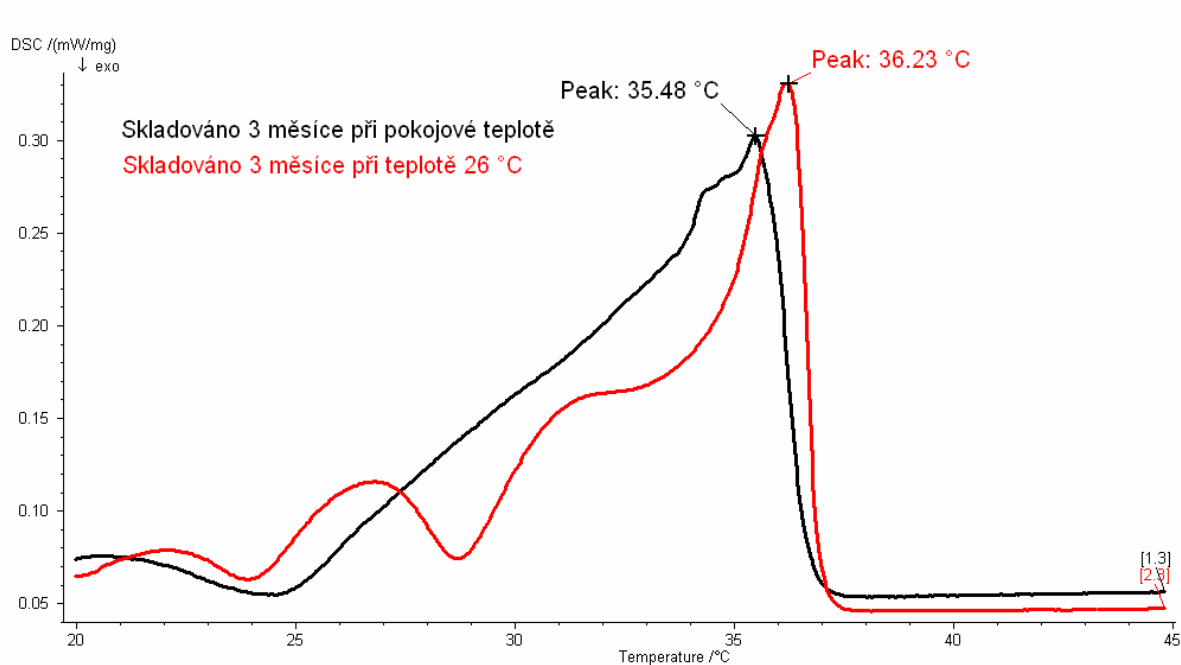


Graf č. 13: PANADOL JUNIOR

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

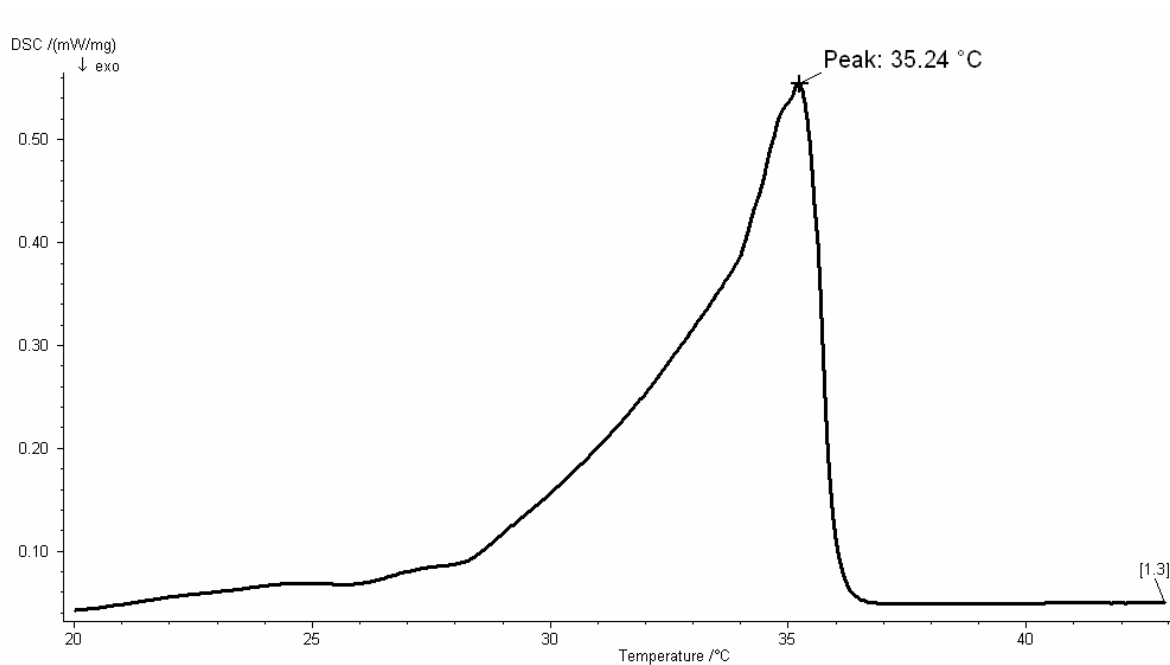


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

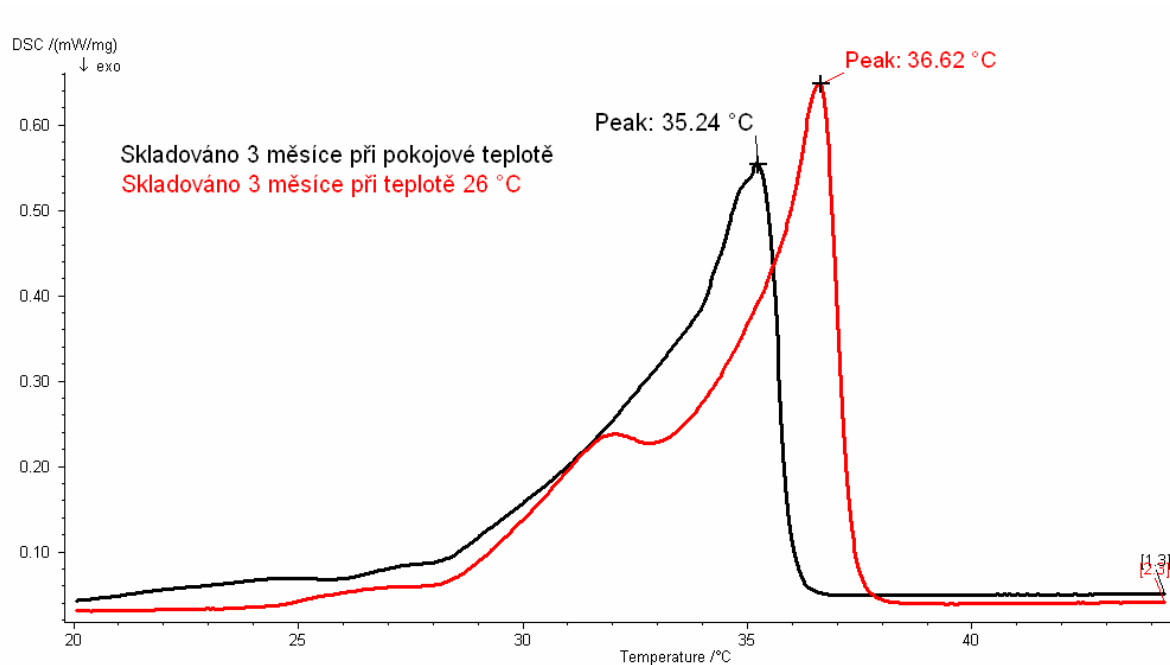


Graf č. 14: PARALEN 100

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

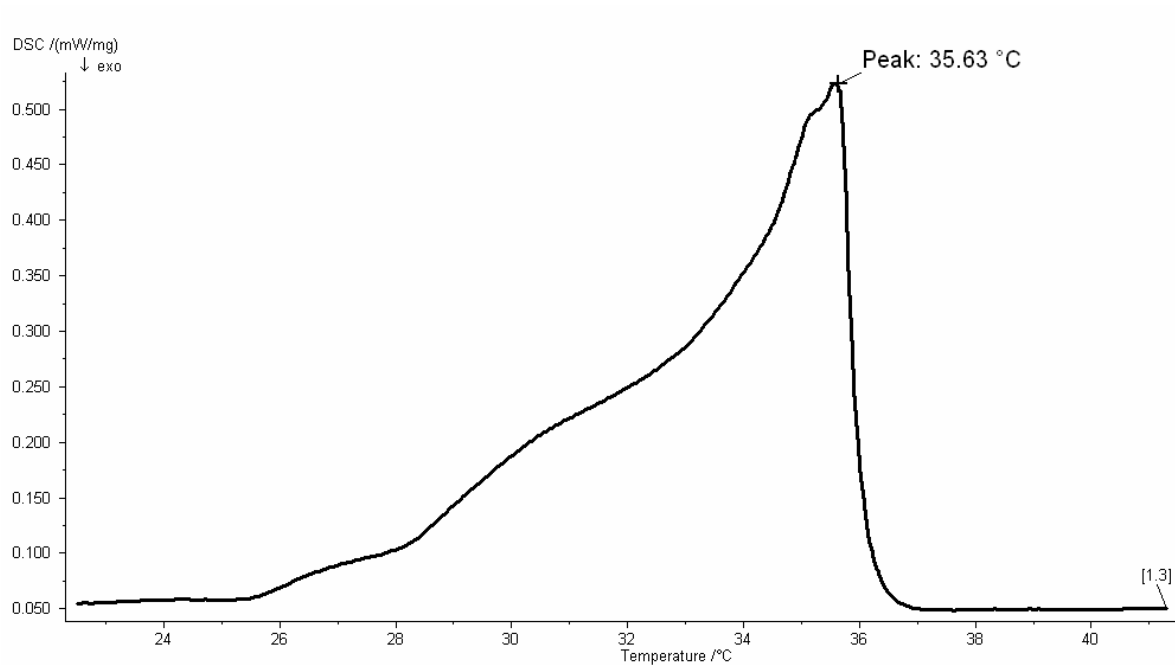


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

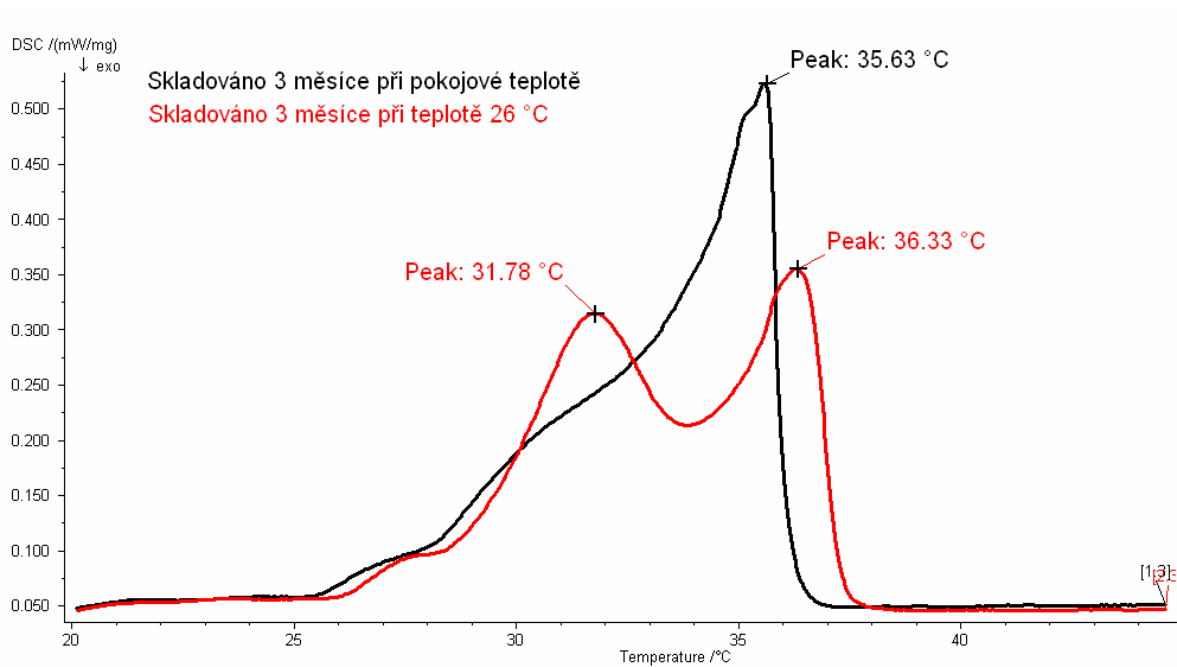


Graf č. 15: PARALEN 500

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

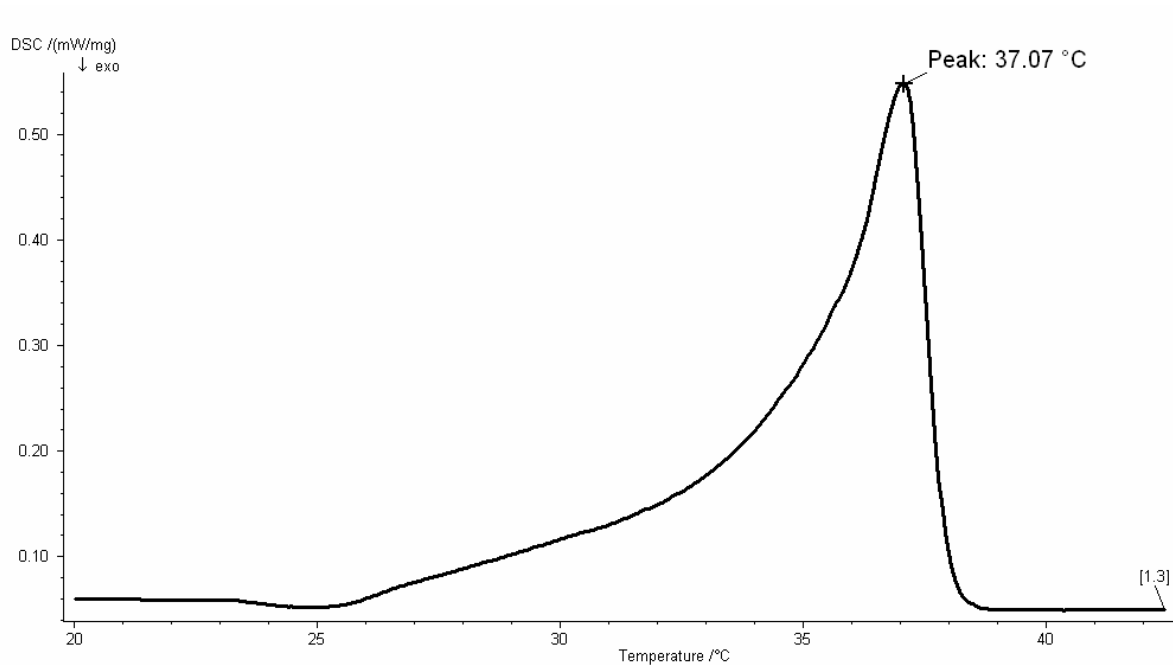


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

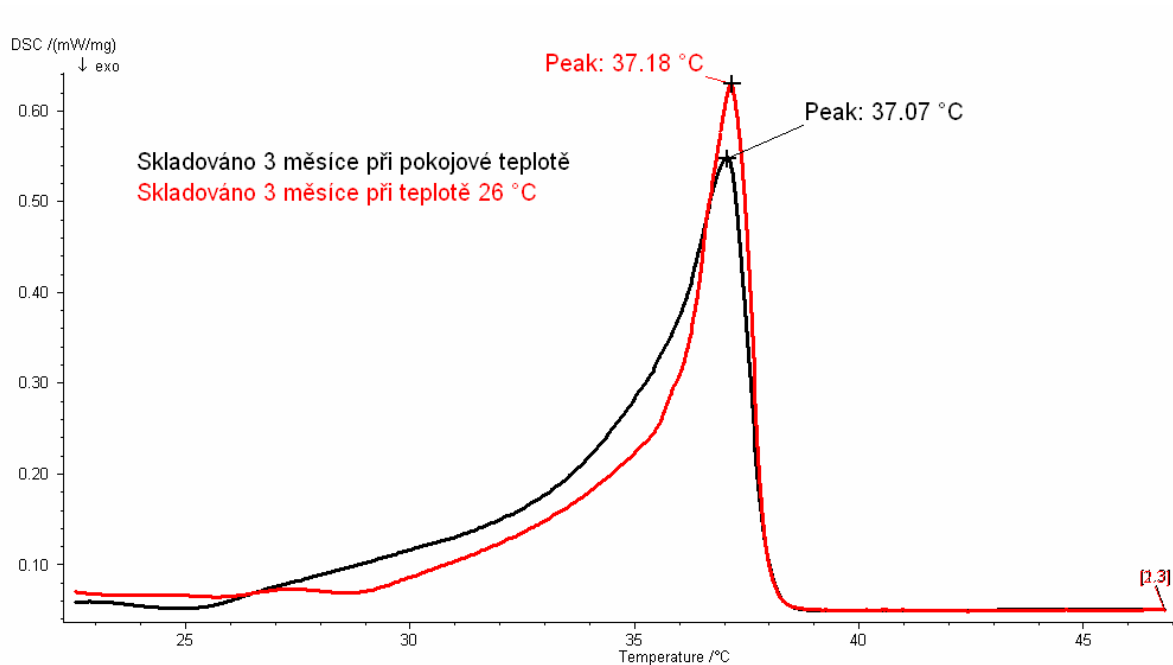


Graf č. 16: PROCTO-GLYVENOL

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

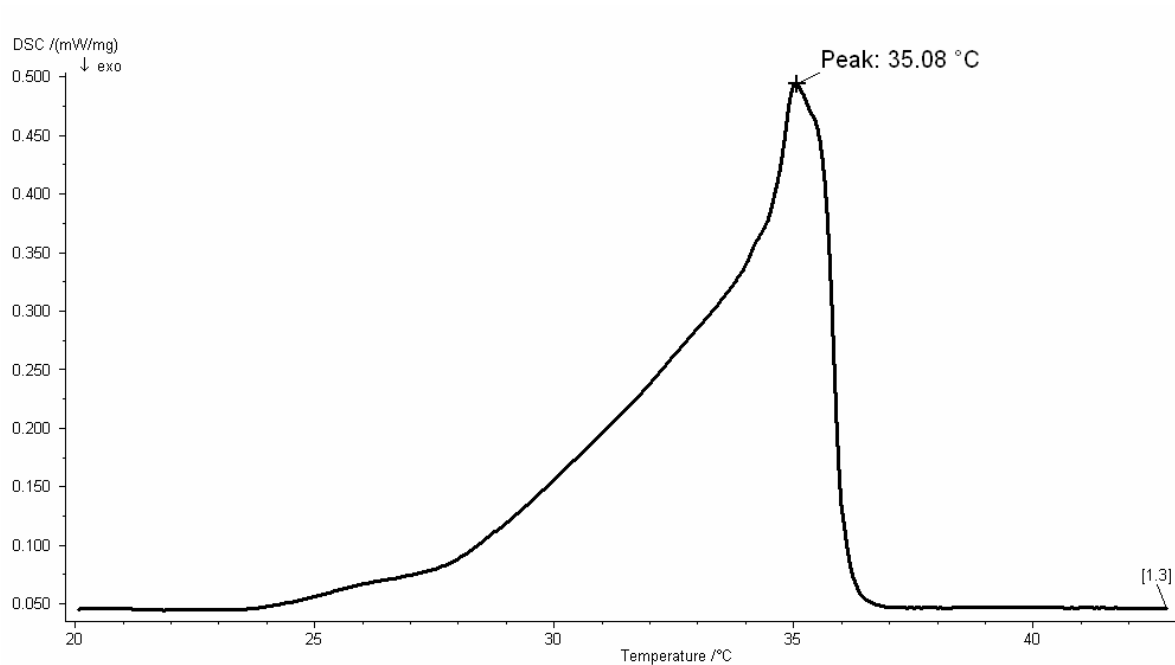


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

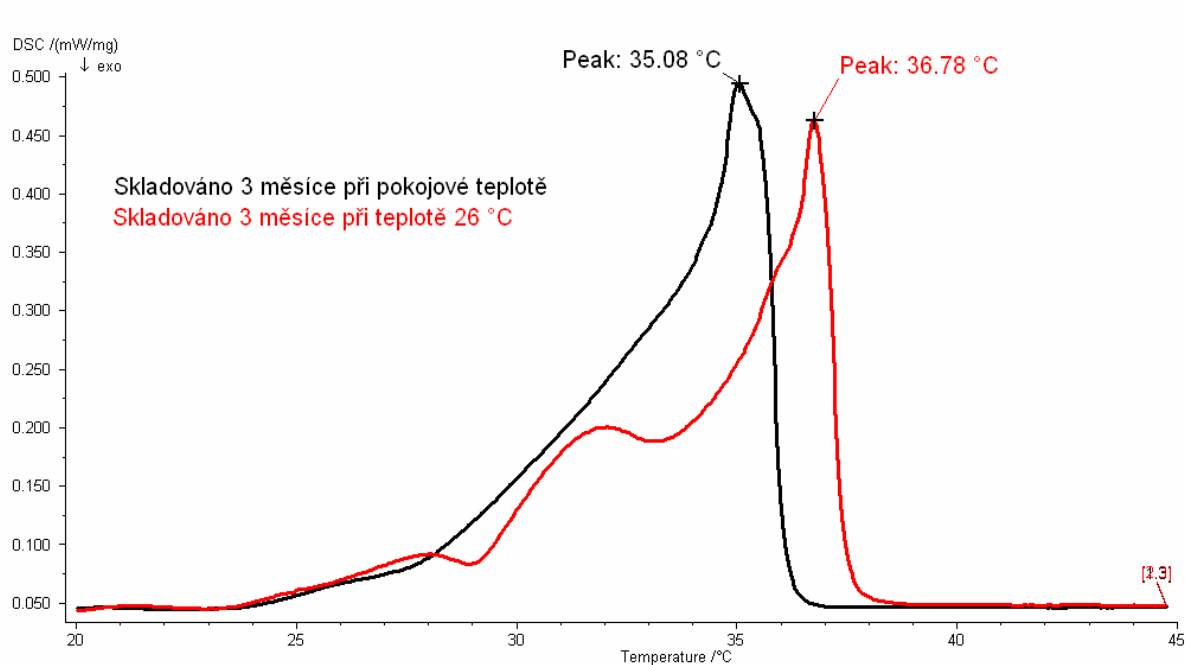


Graf č. 17: SPASMOPAN

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

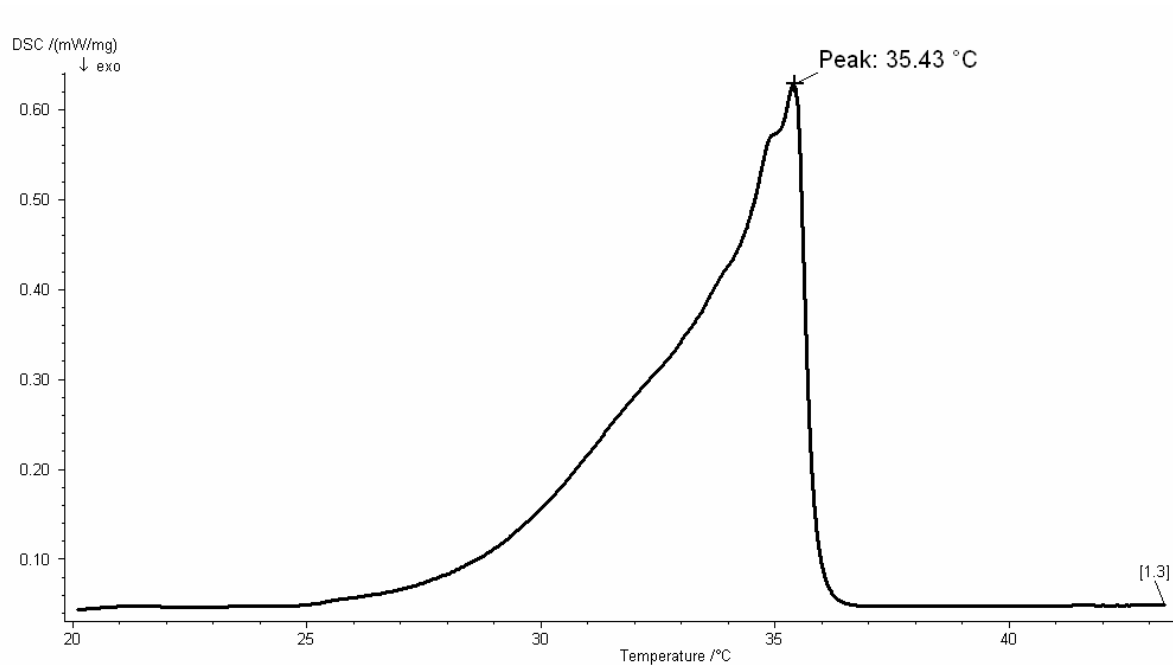


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

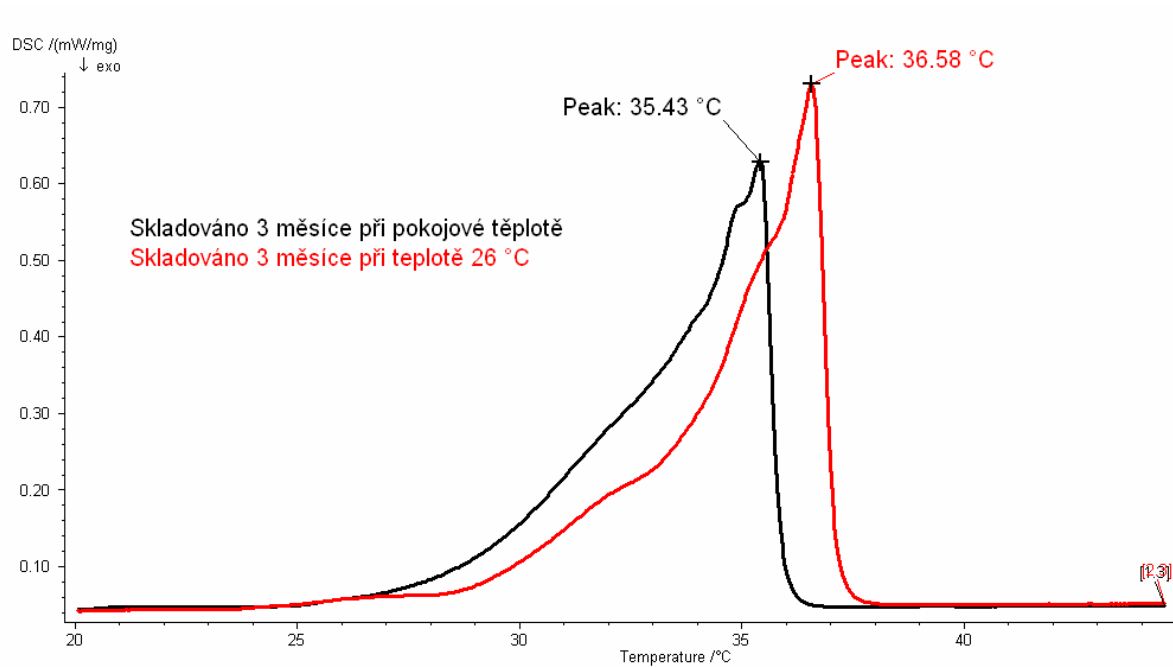


Graf č. 18: SPOFAX

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

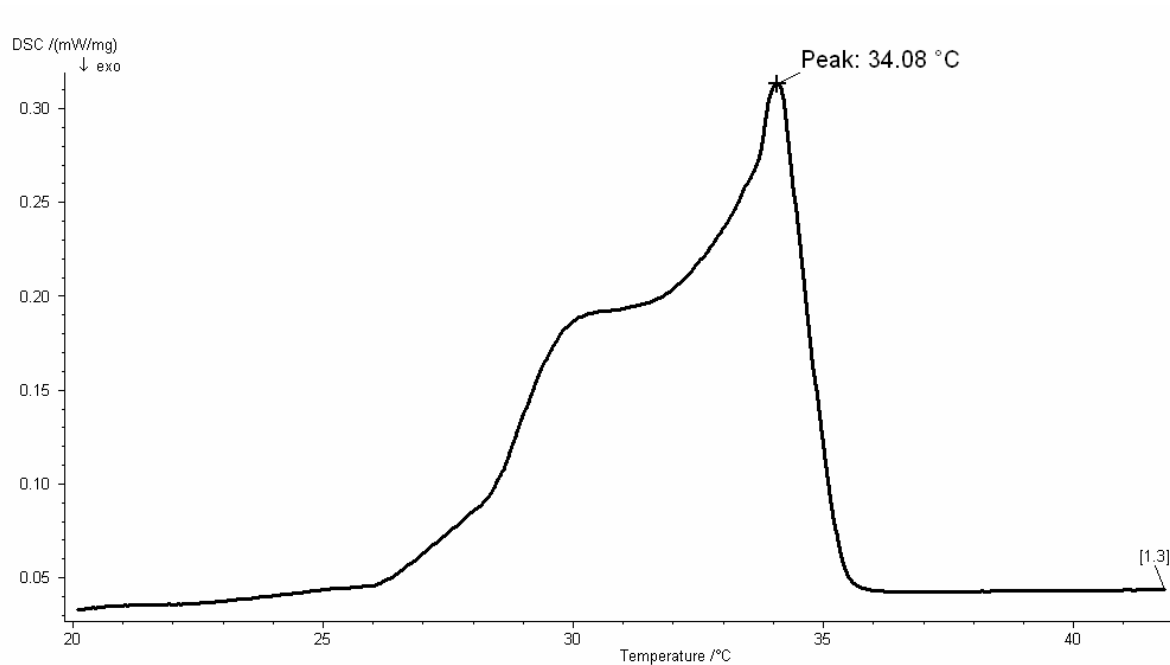


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

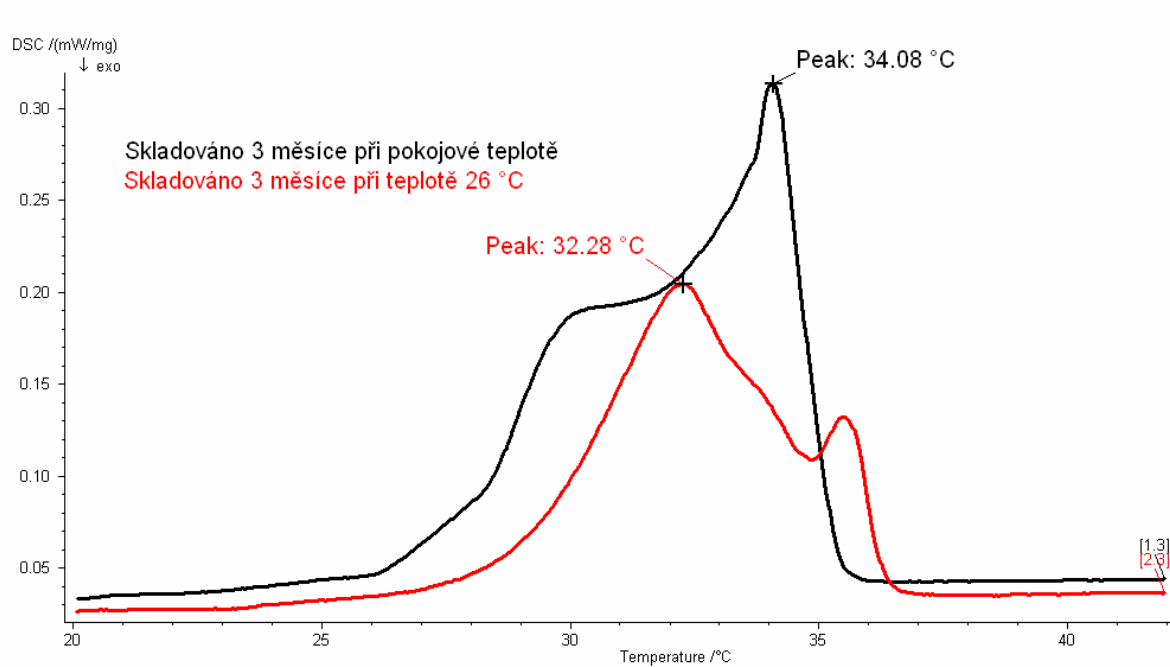


Graf č. 19: TALVOSILEN FORTE

a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.

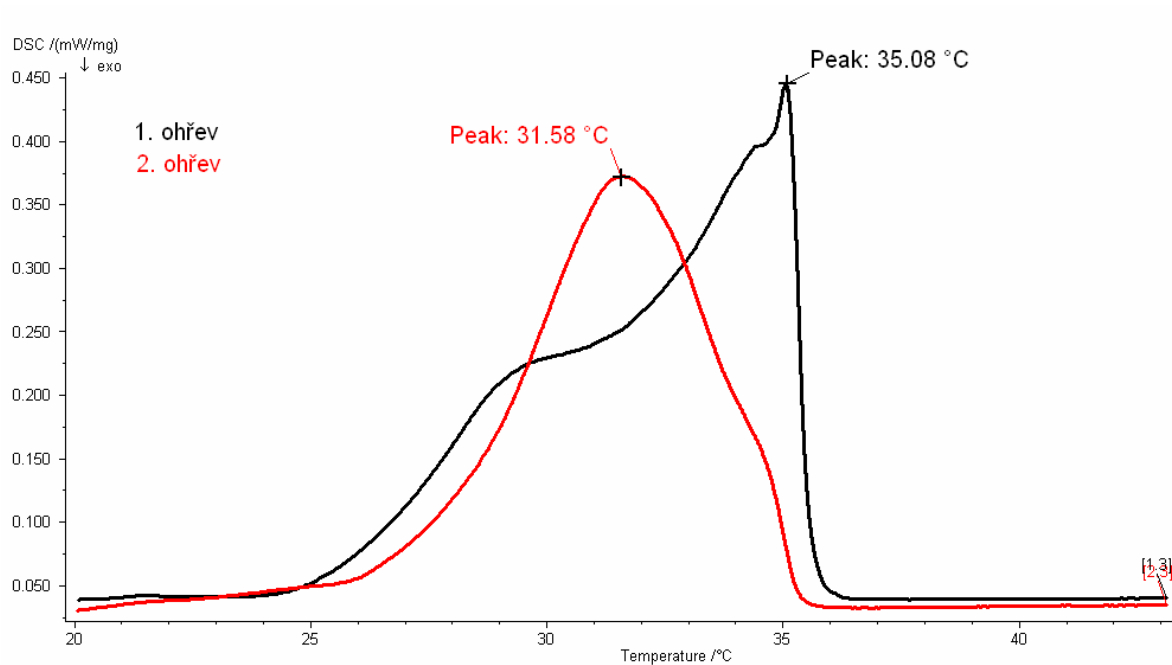


b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

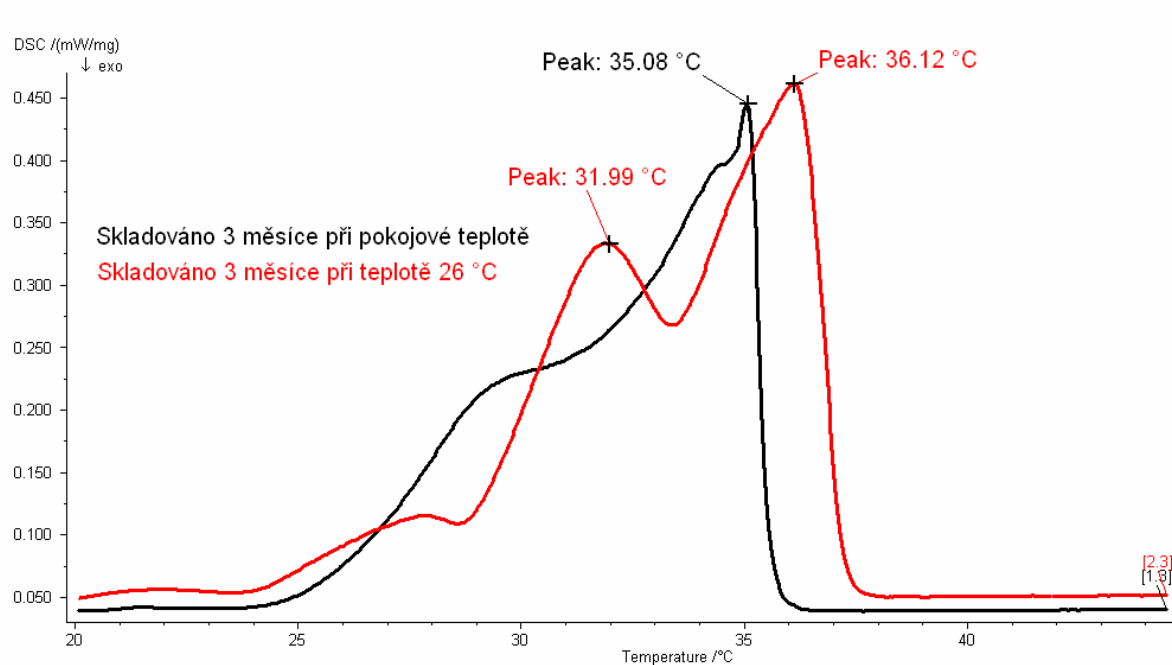


Graf č. 20: VERAL 100 mg

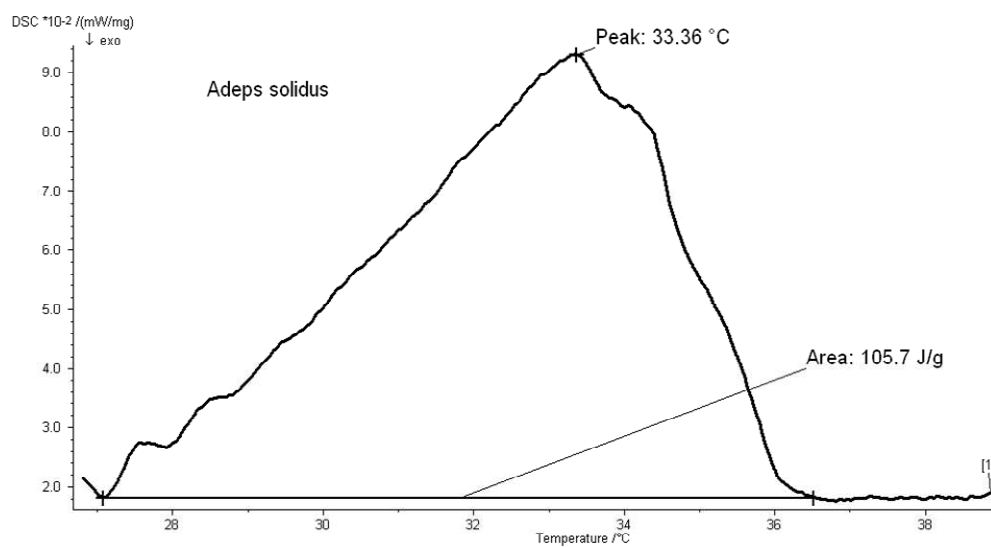
a) Skladováno 3 měsíce při pokojové teplotě.



b) Porovnání tání vzorků při pokojové teplotě a při 26 °C.

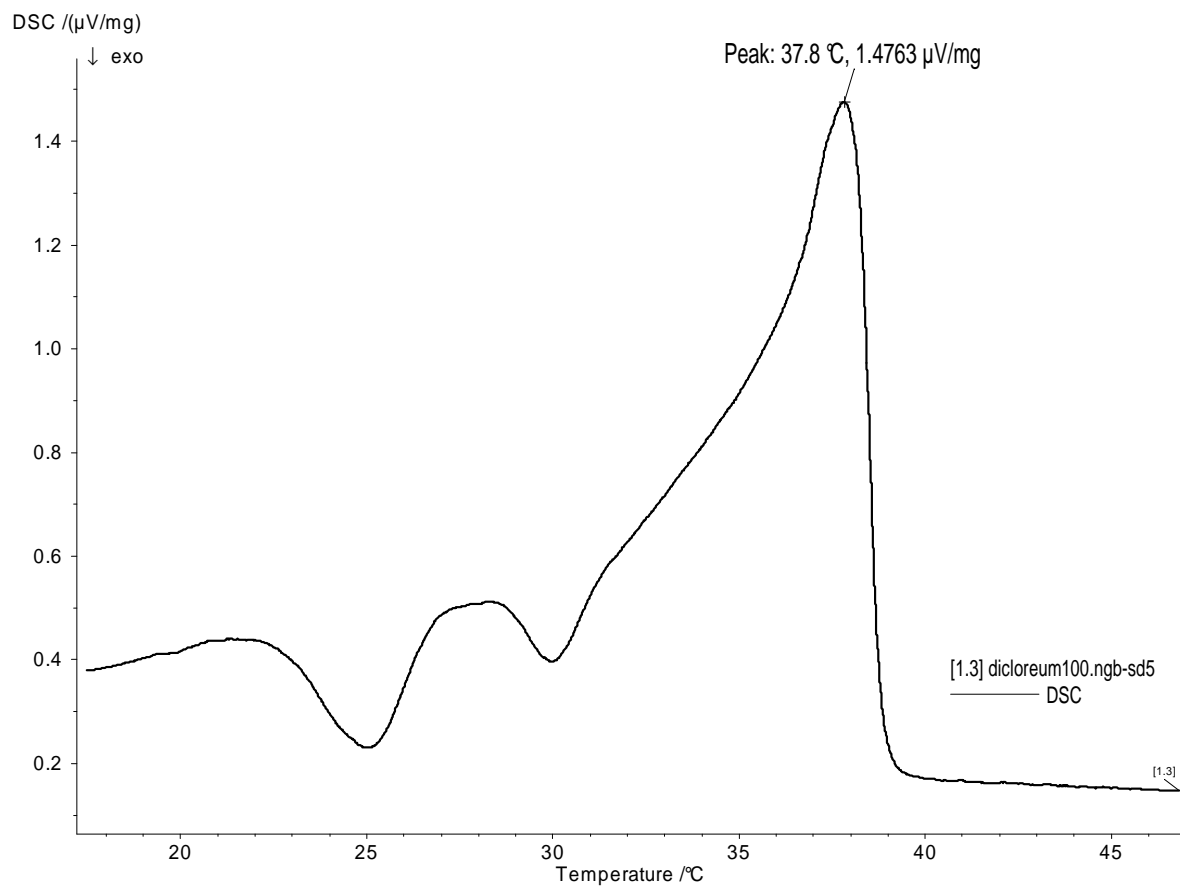


Graf č. 21: Adeps solidus

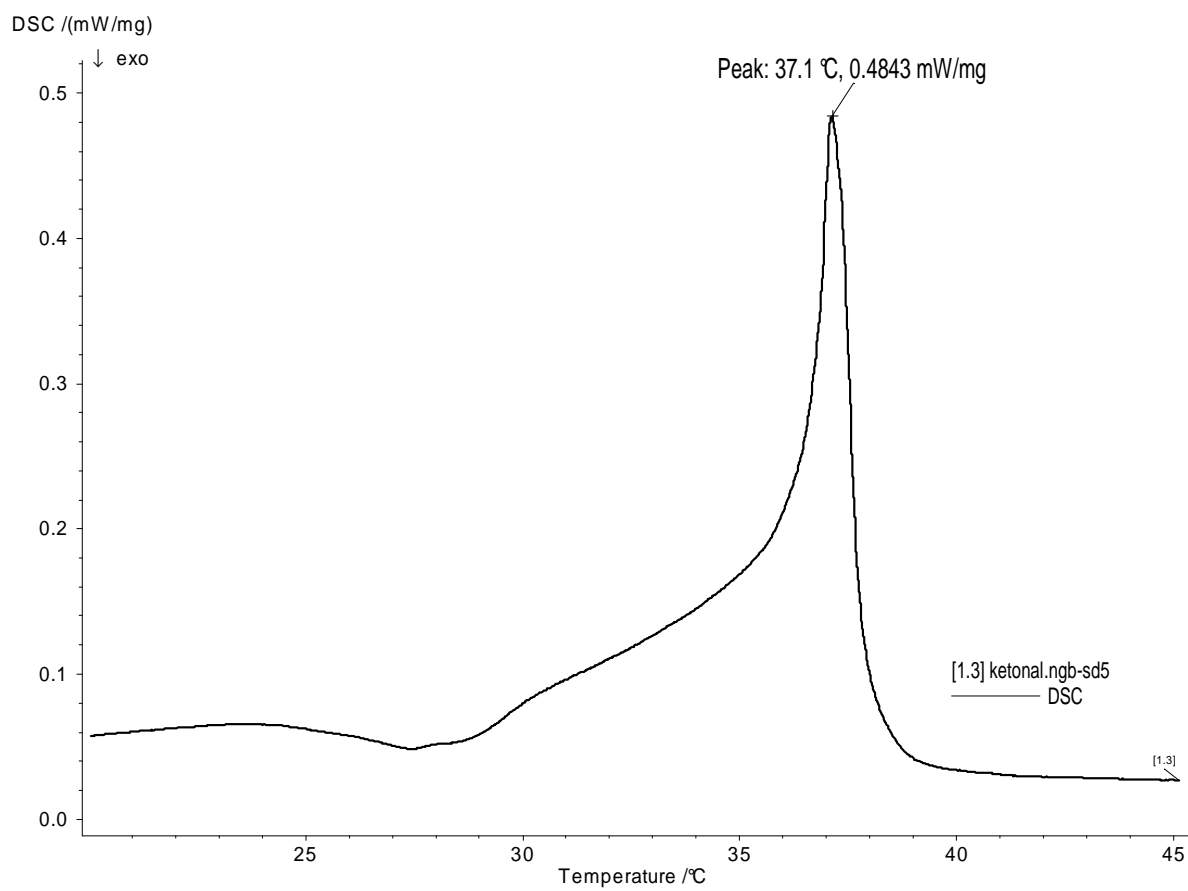


DSC záznam vzorků skladovaných 12 měsíců při pokojové teplotě.

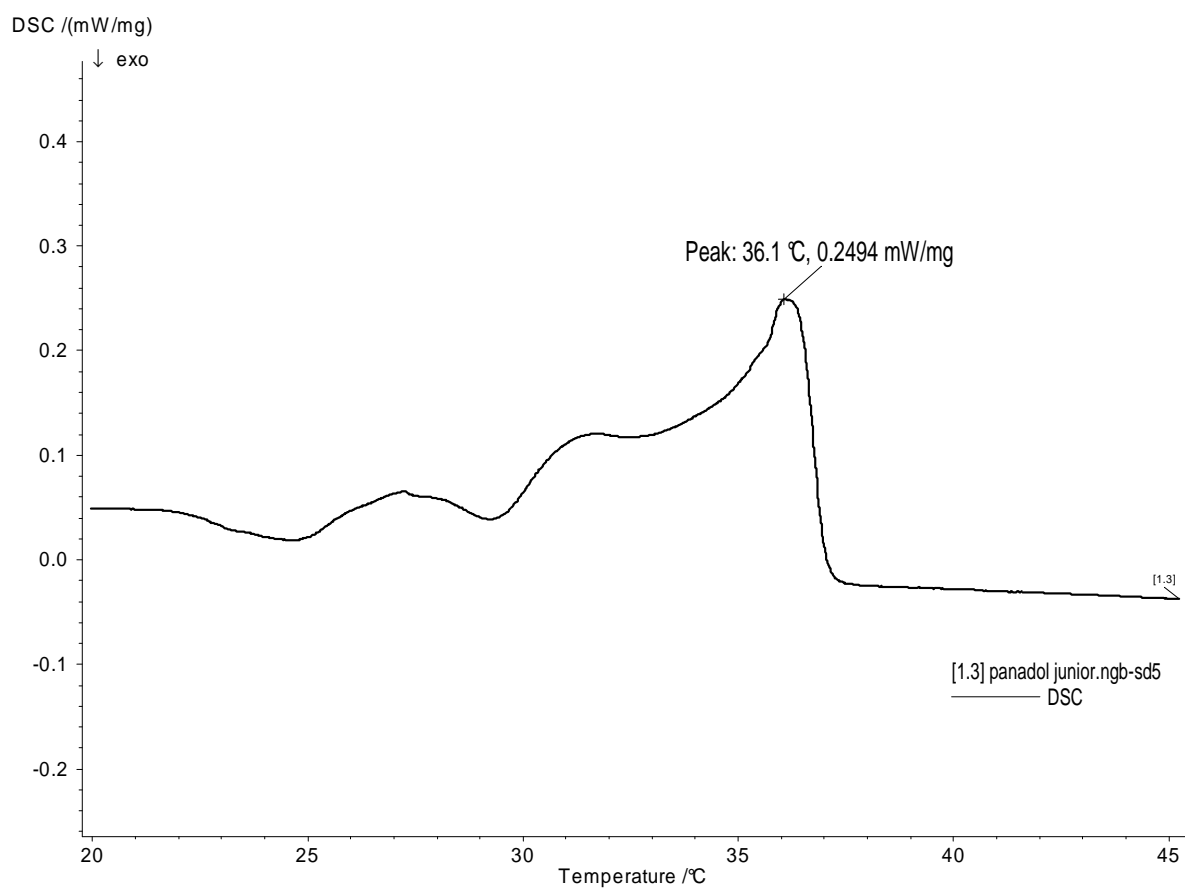
Graf č 22: DICLOREUM 100



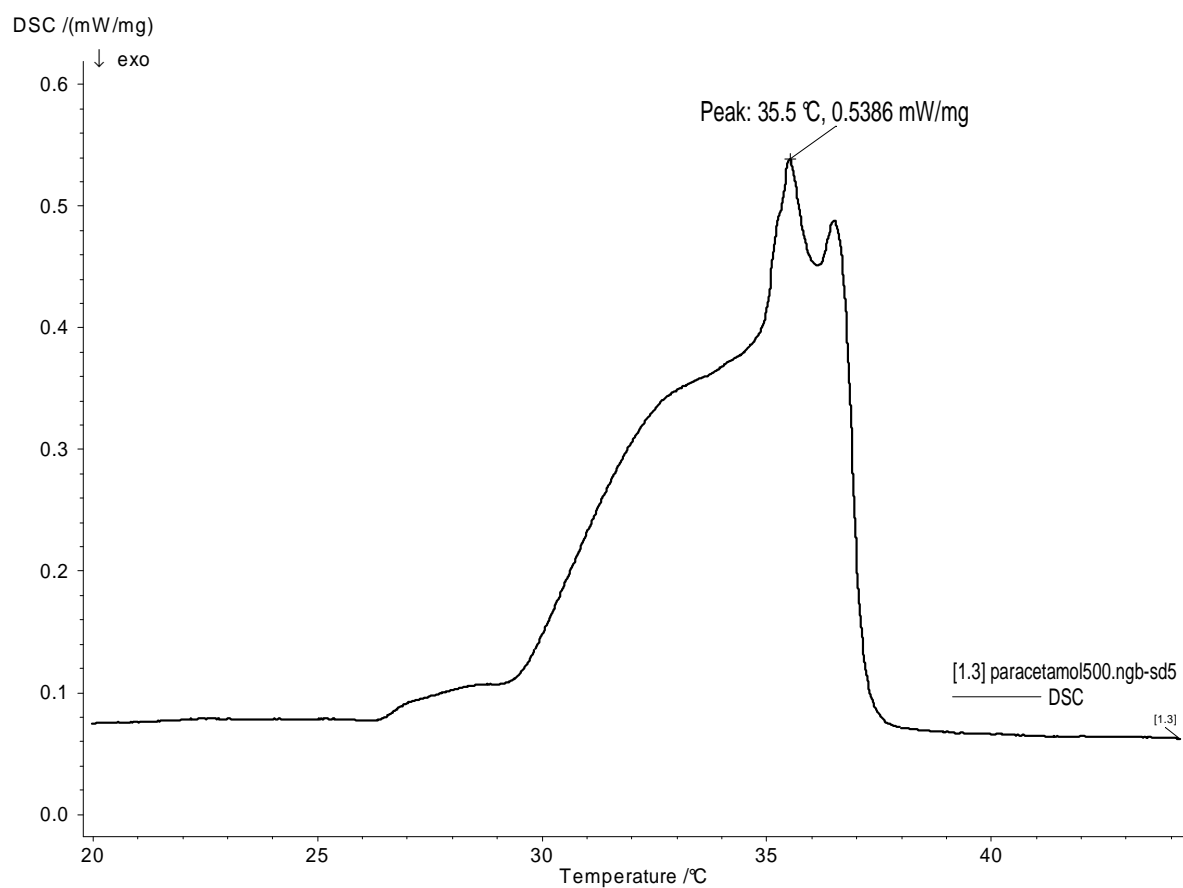
Graf č. 23: KETONAL



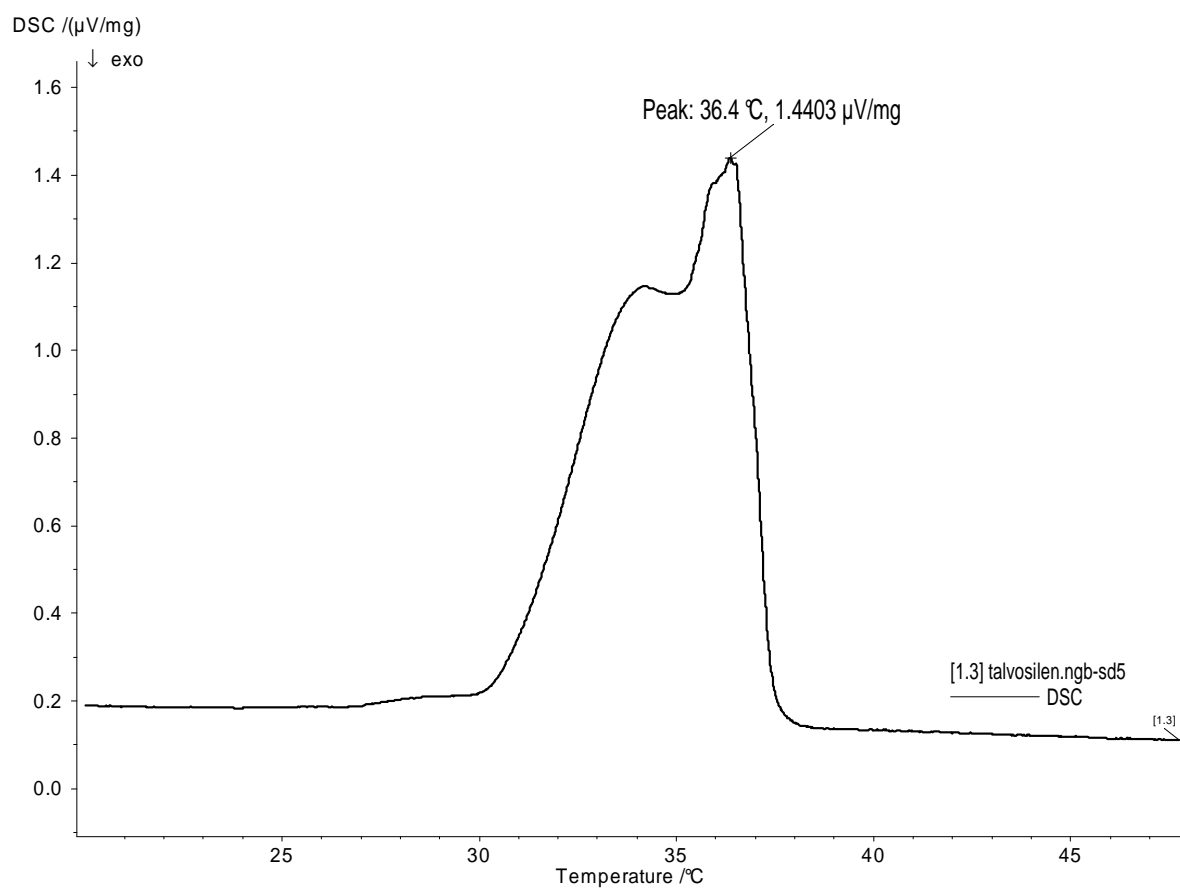
Graf č. 24: PANADOL JUNIOR



Graf č. 25: PARALEN 500



Graf. č. 26: TALVOSILEN FORTE



Tab.č. 11: Hodnoty T_{max} .**Tab. č. 11 A: Přehledná tabulka hodnot T_{max} pro analgetické-antipyretické a antirevmatické, antiflogistické čípky.**

T_{max} [°C]			
Název vzorku	Skladování 3 měsíce při pokojové teplotě (15-25°C)	Skladování 3 měsíce při 26 °C	Skladování 12 měsíců při pokojové teplotě (15-25°C)
BEN-U-RON 125	36,58	36,68	-
BEN-U-RON 250	36,28	36,08	-
BEN-U-RON 1000	34,77	34,68	-
PANADOL BABY	35,78	36,18	-
PANADOL JUNIOR	35,48	36,23	36,1
PARALEN 100	35,17	36,62	-
PARALEN 500	35,63	36,33	35,5
DICLOREUM 50	35,78	36,38	-
DICLOREUM 100	35,67	35,93	37,8
MONOFLAM	35,28	35,58	-
VERAL 100 mg	38,08	36,12	-
KETONAL	36,73	36,43	37,1
TALVOSILEN FORTE	34,08	32,28	36,4

Tab. č. 11 B: Přehledná tabulka hodnot T_{max} pro antihemoroidální čípky.

T_{max} [°C]			
Název vzorku	Skladování při pokojové teplotě (15-25°C)	Skladování 3 měsíce při 26 °C	Skladování 12 měsíců při pokojové teplotě (15-25°C)
DOBEXIL H	35,73	35,98	-
FAKTU	34,63	35,28	-
PROCTO-GLYVENOL	37,07	37,18	-
SPOFAX	35,43	36,58	-

Tab. č. 11 C: Přehledná tabulka hodnot T_{\max} pro spasmolytické čípky.

T_{\max} [°C]			
Název vzorku	Skladování při pokojové teplotě (15-25°C)	Skladování 3 měsíce při 26 °C	Skladování 12 měsíců při pokojové teplotě (15-25°C)
ALGIFEN SUP	34,63	35,98	-
SPASMOPAN	35,08	36,78	-

Tab. č. 11 D: Přehledná tabulka hodnot T_{\max} pro antimykotické čípky.

T_{\max} [°C]			
Název vzorku	Skladování při pokojové teplotě (15-25°C)	Skladování 3 měsíce při 26 °C	Skladování 12 měsíců při pokojové teplotě (15-25°C)
GYNO-PEVARYL	35,83	36,68	-

Tab. č. 12: Množství roztátého čípkového základu v % podle podmínek skladování.

Tab. č. 12 A: Analgetika

Název vzorku	Doba do vypršení expirace (měsíce)	Podíl roztátého čípkového základu [%] (při 36,5 °C)			Podíl roztátého čípkového základu [%] (při 37,0 °C)			Podíl roztátého čípkového základu [%] (při 37,5 °C)		
		<i>Sklad při pokojové teplotě</i>	<i>Sklad při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>	<i>Sklad při pokojové teplotě</i>	<i>Sklad při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>	<i>Sklad při pokojové teplotě</i>	<i>Sklad při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>
Ben-u-ron 125	7	75,742	89,342	-	91,041	94,881	-	99,275	99,051	-
Ben-u-ron 250	7	92,464	86,936	-	99,439	97,313	-	99,976	99,841	-
Ben-u-ron 1000	11	99,941	98,386	-	99,977	99,858	-	100	99,994	-
Panadol Baby	41	97,686	93,680	-	99,843	99,340	-	99,991	99,973	-
Panadol Junior	52	98,991	93,874	94,197	99,899	99,705	99,645	99,996	100	100
Paralen 100	18	99,964	83,281	-	100	95,812	-	100	99,544	-
Paralen 500	12	99,832	91,260	90,762	99,997	98,131	98,646	100	99,814	99,871

Dicloream 50	51	99,443	88,064	-	99,974	97,049	-	100	99,483	-
Dicloream 100	48	99,618	96,724	54,598	99,973	99,723	72,780	99,998	99,998	75,157
Monoflam	23	99,957	97,215	-	100	99,778	-	100	99,986	-
Veral 100 mg	19	99,999	93,668	-	100	98,966	-	100	99,932	-
Ketonal	49	78,710	79,997	59,644	91,380	92,775	72,956	97,214	97,958	91,022
Talvosilen Forte	43	100	99,861	87,219	100	99,994	96,591	100	100	99,673

Tab. č. 12 B: Antihemoroidalia

Název vzorku	Doba do vypršení expirace (měsíce)	Podíl roztátého čípkového základu [%] (36,5 °C)			Podíl roztátého čípkového základu [%] (37,0 °C)			Podíl roztátého čípkového základu [%] (37,5 °C)		
		<i>Sklad při pokojové teplotě</i>	<i>Sklad při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>	<i>Sklad při pokojové teplotě</i>	<i>Sklad při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>	<i>Sklad při pokojové teplotě</i>	<i>Sklad při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>
Dobexil H	15	97,294	93,414	-	98,796	96,731	-	99,463	98,174	-
Faktu	28	100	99,588	-	100	99,974	-	100	100	-
Procto-Glyvenol	49	69,032	54,948	-	82,019	71,773	-	94,573	91,444	-
Spofax	13	99,969	84,370	-	100	98,114	-	100	99,876	-

Tab. č. 12 C: Spasmolytika

Název vzorku	Doba do vypršení expirace (měsíce)	Podíl roztátého čípkového základu [%] (36,5 °C)			Podíl roztátého čípkového základu [%] (37,0 °C)			Podíl roztátého čípkového základu [%] (37,5 °C)		
		<i>Skład při pokojové teplotě</i>	<i>Skład při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>	<i>Skład při pokojové teplotě</i>	<i>Skład při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>	<i>Skład při pokojové teplotě</i>	<i>Skład při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>
Algifen sup	23	99,948	97,801	-	100	99,731	-	100	99,978	-
Spasmopan	12	99,910	81,476	-	99,997	93,466	-	100	99,392	-

Tab. č. 12 D: Antimykotika

Název vzorku	Doba do vypršení expirace (měsíce)	Podíl roztátého čípkového základu [%] (36,5 °C)			Podíl roztátého čípkového základu [%] (37,0 °C)			Podíl roztátého čípkového základu [%] (37,5 °C)		
		<i>Skład při pokojové teplotě</i>	<i>Skład při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>	<i>Skład při pokojové teplotě</i>	<i>Skład při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>	<i>Skład při pokojové teplotě</i>	<i>Skład při 26°C</i>	<i>Měření po 12 měsících</i>
Gyno-Pevaryl	47	99,942	86,051	-	100	98,188	-	100	99,989	-

8. Diskuze

V této práci je experimentálně hodnoceno 19 druhů rektálních a jeden druh vaginálních čípků, které byly k dispozici na trhu v roce 2010. Jejich seznam je uveden v kapitole Seznam použitých surovin a seznam výrobců. V první části práce jsme se zabývali hodnocením údajů uváděných výrobcí čípků. Tyto údaje jsou uvedeny v kapitole Základní informace o přípravcích používaných v experimentální části diplomové práce.

Tyto údaje, doplněné o zjištěnou hmotnost čípků, vypočítaný procentuální obsah léčivých látek v čípku a dopočítanou dobu do vypršení expirace, jsou uvedeny v tabulce č. 4. Tyto základní, výše uvedené podklady dále v práci používáme pro prezentaci jednotlivých faktorů.

Tabulce č. 5 jsou přípravky rozděleny podle počtu léčivých látek. Přehled léčivých látek je pak uveden v tabulce č. 6.

Z těchto tabulek vyplývá, že jsme měli k dispozici rektální čípky z pěti indikačních skupin, a sice analgetika-antipyretik, antirevmatik, antiflogistik, antiuratik, antihemoroidalií, spasmolytik a antimykotik. Ve skupině analgetik-antipyretik je jedinou účinnou látkou Paracetamol, vyskytuje se v 7 druzích léčivých přípravků. Dávkování je nejčastěji 100–250 mg pro děti, 500–1000 mg pro dospělé.

Skupina antiflogistik, antirevmatik, antiuratik obsahuje 5 druhů léčivých přípravků, které obsahují především diklofenak (4x) a ketoprofen (1x). Dávka diklofenaku je u třech přípravků 100 mg, u jednoho je tato dávka poloviční.

Skupina antihemoroidalia zahrnuje 4 druhy léčivých přípravků, skupina spasmolytik čítá druhy dva. Přípravky v těchto indikačních skupinách obsahují vždy více než jednu léčivou látku. Navzájem se liší složením i dávkováním.

Procentuální obsah léčivých látek v čípcích se pohybuje od 1,80 % (DICLOREUM 50) do 45,23 % (BEN-U-RON 1000).

Dále jsme se zabývali použitými pomocnými látkami. Přehled používaných čípkových základů je uveden v tabulce č. 8.

Používají se základy typu adeps neutralis, většina výrobců však neuvádí konkrétní typ tohoto základu. Tam, kde je konkrétní typ uveden, se vždy jedná o směs dvou základů.

V tabulce č. 8 jsou pak uvedeny další pomocné látky. U zhruba poloviny vyráběných druhů se další pomocné látky nepoužívají. V přípravcích obsahujících další pomocné látky se používají emulgátory (sojový lecitin), látky zvyšující viskozitu, např. mikrokystalická celulóza nebo bezvodý oxid křemičitý.

V tabulce č. 9 je uvedena doba použitelnosti jednotlivých léčivých přípravků. Tato doba se pohybuje od dvou do pěti let. V tabulce č. 10 jsou uvedeny primární obaly tak, jak jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku jednotlivých léčivých přípravků. Nejčastěji je uváděna hliníková folie nebo hliníkový strip. Dalším materiálem je plastická hmota PVC/PE.

Na grafech č 1 – 20 jsou uvedeny záznamy DSC měření jednotlivých vzorků. Vzorky jsou uváděny v abecedním pořadí. U jednotlivých vzorků jsou vždy dva záznamy. První záznam pod označením a) představuje ohřev skladování při pokojové teplotě. U některých vzorků jsme provedli ještě druhý, bezprostředně následující ohřev. Druhý záznam pod označením b) prezentuje srovnání prvních ohřevů vzorků za odlišných podmínek.

Na grafu č. 21 je DSC záznam vzorku Adeps solidus, který jsme ale měřili pouze po tříměsíčním skladování za pokojové teploty. Porovnáme-li získaný údaj s údaji konkrétních čípků, vidíme, že všechny přípravky mají vyšší hodnoty T_{max} . Z toho tedy zřejmě vyplývá, že se musí při výrobě počítat s tím, že léčivá látka bude zvyšovat hodnoty teploty tání.

Na grafech č. 22 – 26 jsou záznamy DSC měření vzorků, které jsme měřili po dvanácti měsících skladování za pokojové teploty na novém DSC kalorimetru DSC 200 F3 Maia®.

Námi sledované údaje jsou přehledně uvedeny v tabulkách 11 a 12. Údaje v těchto tabulkách jsou seřazeny podle indikačních skupin. V tabulce č. 11 A jsou uvedeny údaje pro analgetické-antipyretické a antirevmatické,

antiflogistické čípky. Z výsledků vyplývá, maximální teplota tání žádného přípravku nepřekročila teplotu 37,0 °C, a to ani při tříměsíčním skladování při 26 °C. Porovnáme-li vliv teploty na skladované přípravky, je vidět, že vyšší teplota zvýšila T_{\max} .

U pěti přípravků z této skupiny jsme provedli hodnocení po 12 měsících skladování. Jedná se o přípravky, u kterých v brzkém čase vyprší doba použitelnosti. Dva z těchto přípravků překročily hodnotu T_{\max} 37,0 °C.

Hodnoty pro antihemoroidální čípky jsou uvedeny v tabulce 11 B. Hodnoty T_{\max} na hranici přijatelnosti má pouze přípravek PROCTO-GLYVENOL.

Spasmolytické a antimykotické čípky jsou uvedeny v tabulkách 11 C a 11 D. Jejich hodnoty T_{\max} jsou v akceptovatelné rovině.

Samotná teplota tání, a tedy ani hodnota T_{\max} ovšem sama o sobě nemusí být dostatečná pro posouzení, zda čípek po aplikaci roztaje nebo rozměkne a uvolní léčivou látku. Za daleko závažnější považujeme údaj o procentuálním podílu roztátého čípkového základu při hodnocené teplotě. Aby čípek po aplikaci nevyvolal defekační reflex, měl by se do 15 minut při teplotě 37,0 °C zdeformovat. Byla zjištěna závislost mezi dobou deformace a podílem roztaveného základu. Aby se čípky dostatečně rychle zdeformovaly, nesmí mít při dané teplotě vyšší podíl tuhého čípkového základu než 26 %. ¹⁸

Proto v tabulce 12 uvádíme zjištěné podíly roztátého čípkového základu při teplotě 36,5 °C, 37,0 °C a 37,5 °C.

Na základě údajů z těchto tabulek můžeme konstatovat, že problematická doba deformace by byla u přípravku DICLOREUM 100, kde jsme zjistili, že po 12 měsících skladování by bylo přítomno při 37,0 °C ještě 23 % neroztátých podílů, při 37,5 °C 25 % neroztátých podílů. Jedná se o přípravek, kterému do vypršení doby použitelnosti zbývají ještě 4 roky, přičemž pomocnými látkami tohoto přípravku jsou adeps neutralis, kokosový olej a mikrokrytalická celulóza. Počáteční měření vykazovalo při těchto teplotách téměř veškeré množství roztátého základu.

Na základě námi zjištěných údajů bychom považovaly použité pomocné látky za nevhodné a čípky po delším skladování za nepoužitelné. Toto zjištění je v rozporu s údaji u přípravku DICLOREUM 50, které obsahuje stejné pomocné látky a má zhruba stejnou dobu použitelnosti.

V zájmu objektivnosti musíme konstatovat, že konečný závěr by bylo možné učinit po provedení několika opakovaných měření, my jsme měřili jen jednou.

Přípravek KETONAL, kterému zbývá do vypršení doby použitelnosti 49 měsíců, má po 12 měsících skladování kritické množství neroztátých podílů při teplotě 37,0 °C, při 37,5 °C však již roztál dostatečně. Pomocné látky tohoto přípravku jsou střední nasycené triglyceridy, které zřejmě zvyšují teplotu tání čípkoviny. I u tohoto přípravku máme pochybnosti o správné volbě pomocných látek a čípkového základu. Ostatní přípravky mají parametry týkající se množství roztátých základů při teplotě 37,5 °C odpovídající.

9. Závěry

Na základě této práce můžeme konstatovat tato fakta:

- 1) Počet registrovaných přípravků je podstatně vyšší než počet přípravků dostupných na trhu.
- 2) V roce 2010 bylo registrováno 41 rektálních a 10 vaginálních přípravků, které jsou ve formě čípků. Tyto čípky pokrývají indikační skupiny analgetika-antipyretika; analgetika-anodyna; antirevmatika, antiflogistika, antiuratika; antiemetika, prokinetika; antihemoroidalia; spasmolytika; laxativa; hormony a gynekologika. Ve skupině analgetik-antipyretik zaujímá výhradní postavení léčivá látka Paracetamolium.
- 3) V experimentální části je hodnoceno 19 rektálních přípravků z těchto indikačních skupin: analgetika-antipyretika (8), antirevmatika, antiflogistika, antiuratika (5), antihemoroidalia (4) a spasmolytika (2) a jeden přípravek vaginální z indikační skupiny antimykotika (GYNO-PEVARYL). Ve skupině analgetik-antipyretik je účinnou látkou Paracetamolium, za skupiny antirevmatik, antiflogistik, antiuratik jsme hodnotili přípravky obsahující jako léčivou látku Diclofenacum natrium (4x) a Ketoprofenum (1x). Přípravky ze skupiny antihemoroidalia obsahovaly vždy několik léčivých látek, stejně jako ze skupiny spasmolytika.
- 4) Obsah léčivých látek se pohyboval od 1,80 % do 45,23 % hmotnosti čípku.
- 5) Důležitou pomocnou látkou je adeps neutralis. Většina výrobců neuvádí typ čípkového základu, pokud je typ uveden, vždy se jedná o směs dvou základů. Asi polovina přípravků obsahuje další pomocné látky. Výrobci uvádějí emulgátory, látky zvyšující viskozitu a jiné pomocné látky.

- 6) Doba použitelnosti přípravků se pohybuje od dvou do pěti let.
- 7) Jako primární obal, byla čtyřikrát uvedena hliníková folie, dvakrát hliníkový strip. Dalším materiálem je plastická hmota, nejčastěji směs PVC/PE.
- 8) U přípravku DICLOREUM 100 bylo zjištěno kritické množství neroztátého čípkového základu při teplotě 37,0 °C a při 37,5 °C, u přípravku KETONAL při teplotě 37,0 °C. U těchto čípků předpokládáme, že na konci doby použitelnosti budou mít příliš dlouhou dobu deformace. Vzhledem k dlouhé době použitelnosti doporučujeme toto kontrolovat.

10.Literatura

- 1 MÜLLER, B. W.: *Suppositorien. Pharmakologie, Biopharmazie und Galenik rektal und vaginal anzuwendender Arzneiformen.* 1986. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 298 s., ISBN 3-8047-0806-4
- 2 PEGRAM, A., BLOOMFIELD, J., JONES, A.: *Safe use of rectal suppositories and enemas with adult patients.* Nurs. Stand., 2008. Vol. 22, (38) s. 39-41
- 3 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009.* 2009. Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN 978-80-247-2994-7
- 4 VÉGH, R.: *Farmaceutická technologie.* 2011. Computer Press a. s., Brno, 232 s., ISBN 978-80-251-3319-4
- 5 Mikro - verze AISLP - ČR. Verze 2011. 2 pro MS Windows, Praha. © Bohuslav Škop, 2011 a údaje jednotlivých výrobců na obalech.
- 6 HEFKOVÁ, A.: *Studium fyzikálně chemických vlastností čípkových základů II.* Diplomová práce. 1999. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové. 94 s.
- 7 CHALABALA, M., et al.: *Technologie léků.* 1997. Galén, Praha, 711 s., ISBN 80-85-824-68-X
- 8 TAKATORI, T., SHIMONO, N., HIGAKI, K., KIMURA, T.: *Evaluation of Sustained Release Suppositories prepared with fatty base including solid fats with high melting points.* Int. J. Pharm., 2004. Vol 278, (2) s. 275-282
- 9 NISHIHATA, T., RYTTING, H. J.: *Absorption – promoting adjuvants: enhancing action on rectal absorption.* Adv. Drug. Del. Rev., 1997. Vol. 28, (2) s. 205-282

-
- 10 MIYAKE, M., KAMADA, N., OKA, Y., MUKAI, T., MINAMI, T., TOGUCHI, H., OGAWARA, K. I., HIGAKI, K., KIMURA, T.: *Development of suppository formulation safely improving rectal absorption of rebamipide, a poorly absorbable drug by utilizing sodium laurate and taurine.* J. Controll. Rel., 2004. Vol. 99, s. 63-71
- 11 TĂUREAN, A., CIURBA, A., TODORAN, N., BUMB, D., CAZACINCU, R.: *In vitro Studies on the Release of Sodium Valproate from Suppositories.* Acta Medica Marisiensis. 2010. Vol. 56, (6) s. 563-565
- 12 JADHAR, U. G., DIAS, R. J., MALI, K. K., HAVALDAR, V. D.: *Development of In situ-Gelling and Mucoadhesive Liquid Suppository of Ondansetron.* Int. J. ChemTech. Res., 2009. Vol. 1, (4), s. 953-961
- 13 ORLOVA, T. V., PANKRUSHEVA, T. A., NESTEROVA, A. V., OGNESHCHIKOVA, N. D.: *Biopharmaceutical study of suppositories containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Pharmaceut. Chem. J., 2010. Vol. 44, (5), s. 265-267
- 14 BROWN, M. E. (Ed.): *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry, Principles and Practise.* 1998. Vol. 1, Elsevier Science B. V., 681 s.
- 15 SWARBRICK, J., BOYLAN, J. C. (Ed.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Thermal analysis of drug and drug products to unit process in pharmacy.* 1997. Vol. 15, New York, 79 s., ISBN 0-8247-2814-9
- 16 BROWN, M. E. (Ed.): *Introduction to Thermal Analysis, Techniques and Applications.* 2001. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 91 s., ISBN 1-4020-0211-4
- 17 Instrument Manual Netzsch
- 18 MUSILOVÁ, M., ŘEHULA, M., ŽÁČEK, H., KALOČOVÁ, A.: *Gesetzmäßigkeiten von Deformation von Zäpchengrundlagen durch Wärme.* Folia Pharm. Univ. Carol. XXIV. 1999, s. 33-39