

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

**Využití DSC ke stanovení obsahové stejnoměrnosti
metronidazolu v čípcích**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Hradec Králové, 2006

Lucie Maršálková

Dovoluji si poděkovat RNDr. Marii Musilové, Csc. za odborné vedení, ochotu, cenné rady, připomínky a všestrannou pomoc při vypracování této diplomové práce.

OBSAH

1. ÚVOD	5
2. TEORETICKÁ ČÁST	7
2.1. Zkoušky jakosti rektálních přípravků.....	8
2.1.1. Zkouška rozpadavosti rektálních a vaginálních přípravků.....	8
2.1.2. Zkouška disoluce pevných lékových forem.....	10
2.1.3. Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem.....	13
2.1.4. Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem.....	13
2.1.5. Zkouška na využitelnou hmotnost nebo objem tekutých a polotuhých přípravků.....	14
2.1.6. Stejnoměrnost dávkových jednotek.....	14
2.1.7. Stanovení doby deformace lipofilních čípků.....	15
2.1.8. Pevnost čípků a vaginálních kuliček.....	17
2.2. Důvody k rektální aplikaci.....	19
3. PRACOVNÍ ÚKOL	21
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	23
4.1. Pracovní postup.....	24
4.2. Použité přístroje.....	30
4.3. Podmínky kalorimetrického měření.....	31
4.4. Seznam použitých surovin.....	31
5. HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ	32
5.1. Kalorimetrické charakteristiky základu a použité léčivé látky.....	33
5.2. Závislost mezi obsahem léčivé látky v přípravku a jeho kalorimetrickými charakteristikami.....	35
5.3. Hmotnostní stejnoměrnost čípků.....	44
5.4. Obsahová stejnoměrnost čípků.....	47
5.5. Hodnocení čípků z hlediska deklarovaného obsahu léčivé látky.....	70
5.6. Hodnocení čípků z hlediska disperze účinné látky.....	73
5.7. Hodnocení čípků na stejnoměrnost dávkových jednotek.....	76
6. DISKUZE	77
7. ZÁVĚR	81
8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	83

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

T_o	onset teplota odpovídající počátku tání nebo tuhnutí
T_p	peak teplota odpovídající tání nebo tuhnutí převážného množství látky.
T_{end}	end teplota odpovídající konci tání nebo tuhnutí
ΔH	teplo tání nebo tuhnutí – odpovídá ploše vymezené píkem DSC křivky
ČsL3.....	Československý lékopis, vydání třetí
ČsL4.....	Československý lékopis, vydání čtvrté
DSC.....	diferenciální skanovací kalorimetrie
ČL 2002..	Český lékopis 2002
ČL 2005..	Český lékopis 2005
ΔH	teplo tání, odpovídá ploše vymezené píkem DSC křivky
R^2	hodnota spolehlivosti, spolehlivost proložených bodů, („R-kvadrát“)

1. ÚVOD

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Zkoušky jakosti rektálních přípravků

Zkoušky jakosti se u rektálních přípravků provádějí v podstatě ze dvou důvodů. Jedním z nich je kontrola jakosti vyrobeného přípravku při níž se posuzuje zda přípravek vyhovuje jakostním požadavkům lékopisu. Zde se používají v lékopise uvedené zkoušky a závěrem většinou bývá konstatování, zda přípravek vyhověl či nevyhověl požadavkům lékopisu.

Druhou skupinu tvoří hodnocení vlastností přípravku, při kterém posuzujeme vliv určitých faktorů na výsledné parametry. V těchto případech se většinou již nemůžeme spokojit s konstatováním vyhověl či nevyhověl, ale žádáme konkrétnější údaje, které navzájem porovnáváme. Množství zkoušek, které v tomto případě máme k dispozici je větší než uvádí lékopis a tyto zkoušky jsou běžně používané a v odborné literatuře uváděné.

Podle současně platného lékopisu ČL 2005 rozlišujeme několik druhů rektálních přípravků:

- čípky;
- rektální tobolky;
- rektální roztoky, emulze a suspenze;
- prášky a tablety pro rektální roztoky a suspenze;
- polotuhé rektální přípravky;
- rektální pěny;
- rektální tampony s léčivy.

V současnosti platný lékopis ČL 2005 uvádí tyto zkoušky k hodnocení jakosti čípků.

2.1.1. Zkouška rozpadavosti rektálních a vaginálních přípravků¹⁾²⁾

Zkouškou se zjišťuje, zda rektální přípravek (čípek, tobolka) nebo vaginální přípravek (globule, tobolka, tableta) umístěný v tekutém prostředí za níže popsaných podmínek se rozpadne nebo změkne během předepsané doby.

Postup. Zkouší se tři jednotky sledované lékové formy. Každá jednotka se umístí na spodní disk kovové části, která se upevní do trubice. Přístroje se každých 10 min obrátí a po uplynutí předepsané doby se hodnotí rozpad jednotlivých jednotek zkoušené lékové formy. Rozpad zkoušené lékové formy je vyhovující, jestliže se všechny tři jednotky rozpadly nebo změkly.

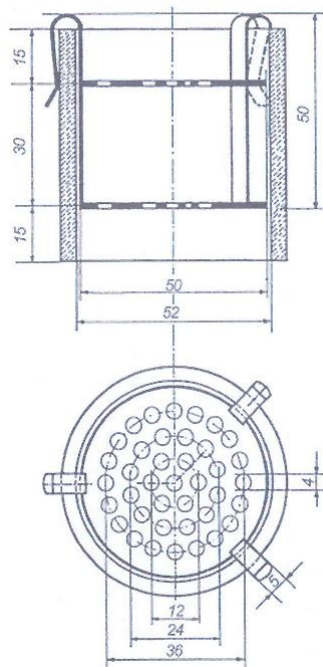
Přístroj. (viz. obr.č.1 a obr.č.2) je tvořen trubicí ze skla nebo vhodné plastické průhledné hmoty, na niž se uvnitř připevňuje kovová část skládající se ze dvou děrovaných disků z nerezavějícího kovu. Disky jsou od sebe vzdáleny přibližně 30 mm. Ke zkoušce se použijí tři

přístroje, z nichž každý obsahuje jednu jednotku zkoušené lékové formy. Každý přístroj je umístěn samostatně v nádobě nebo všechny tři přístroje jsou umístěny v jedné nádobě. Nádoba je naplněna vodou, pokud není předepsáno jinak. Nádoba je vybavena pomaloběžným míchadlem a držákem, který udržuje trubice ve svislé poloze pod hladinou vody a umožňuje jejich převrácení bez vynoření z vody.

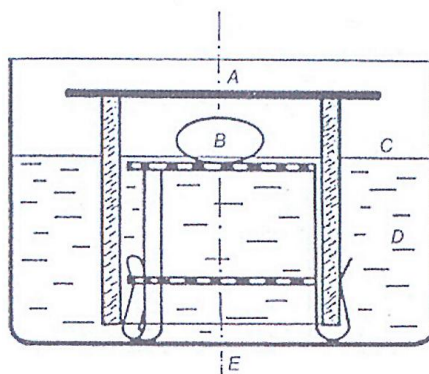
Hodnocení. Rozpadu je dosaženo, jestliže:

- a) přípravek se rozpustil,
- b) složky přípravku se oddělily; roztavené hydrofobní složky se hromadí na hladině kapaliny, nerozpustné tuhé složky klesají ke dnu a rozpustné složky se rozpouštějí; podle typu přípravku se mohou složky rozdělit jedním nebo více uvedenými způsoby,
- c) nastalo změknutí přípravku, které může být provázeno patrnou změnou tvaru bez úplného rozdělení složek; u zkoušené jednotky lékové formy nesmí zůstat pevné jádro, které klade odpor tlaku skleněné tyčinky,
- d) došlo u želatinových tobolek k uvolnění jejich obsahu,
- e) na disku nezůstal žádný zbytek vaginální tablety nebo byl tento zbytek tvořen pouze měkkou nebo pěnovou hmotou bez pevného jádra kladoucího odpor tlaku skleněné tyčinky.

Čípky s lipofilním základem se kontrolují po 30 min a čípky se základem rozpustným ve vodě se kontrolují po 60 min, není-li zdůvodněno a schváleno jinak.



Obr. č. 1 Přístroj pro stanovení rozpadavosti rektálních a vaginálních přípravků
(rozměry v milimetrech)



Obr. č. 2

A – skleněná deska C – hladina vody E – nádoba
 B – vaginální tableta D – voda

2.1.2. Zkouška disoluce pevných lékových forem¹⁾³⁾

Zkouškou disoluce se stanoví množství uvolněné léčivé látky z pevné lékové formy (např. tablet, tobolek a čípků).

Není-li předepsána a schválena určitá metoda, lze použít přístroje s míchadly nebo přístroje s košíčky, nebo ve zvláštních případech přístroje s průtokovou celou.

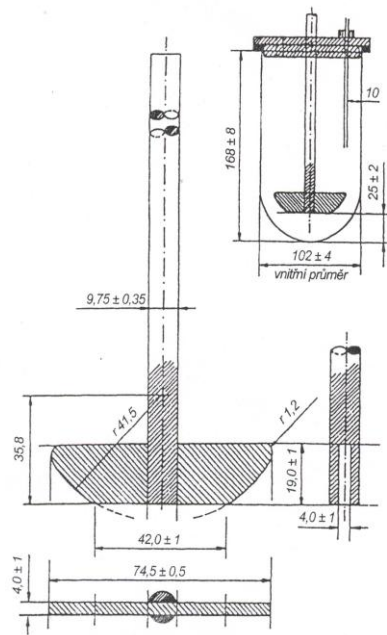
Pro každý léčivý přípravek, u něhož je předepsána zkouška disoluce, jsou stanoveny následující podmínky k provedení zkoušky:

- přístroj, který má být použit; pokud je ve výjimečných případech použit přístroj s průtokovou celou, je nutno uvést typ použité cely
- složení, objem a teplota disoluční kapaliny;
- počet otáček, případně průtoková rychlost disoluční kapaliny;
- čas, způsob a množství odebraného roztoku ke stanovení obsahu účinné látky, případně podmínky pro automatické vyhodnocování;
- metoda stanovení obsahu účinné látky;
- požadavek na uvolňování účinné(ých) látky(ek) z přípravku v předepsaném čase.

Přístroje: Přístroj ke zkoušce se vybírá podle fyzikálně-chemických charakteristik zkoušené lékové formy.

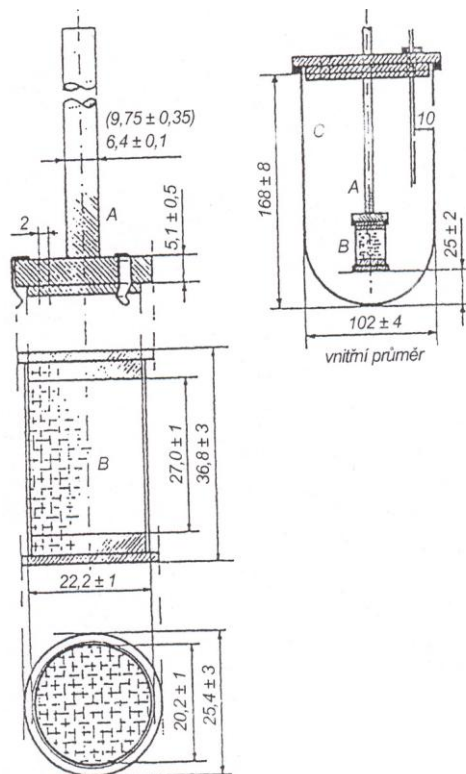
Přednostně je vhodné použít přístroj, který umožňuje pozorování přípravku a míchání během zkoušky.

Přístroj s míchadlem:



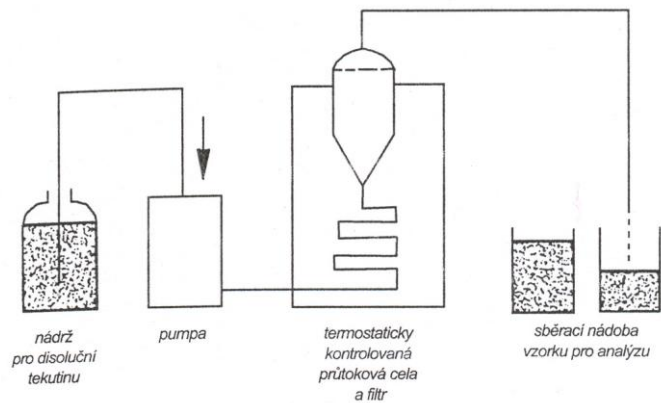
Obr. č.3 – Přístroj s míchadlem (rozměry v milimetrech)

Přístroj s košíčkem:



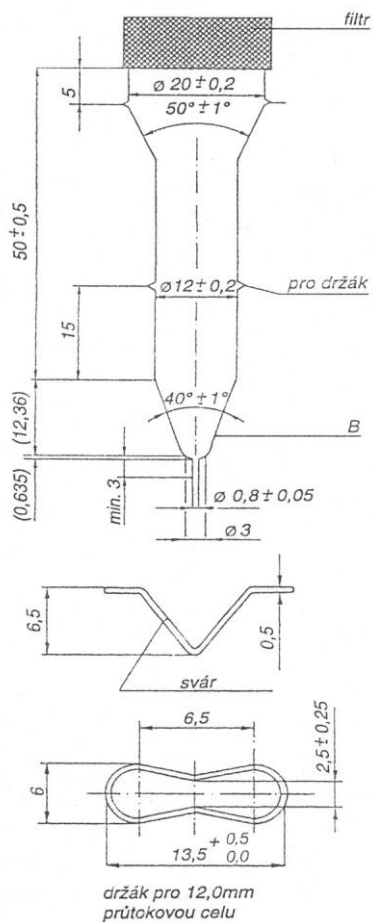
Obr. č.4 - Přístroj s košíčkem (rozměry v milimetrech)

Přístroj s průtokovou celou:



Obr. č.5 - Přístroj s průtokovou celou

Průtoková cela:



Obr. č.6 – Průtoková cela (rozměry v milimetrech)

2.1.3. Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem¹⁾³⁾

Dvacet náhodně odebraných jednotek zkoušeného přípravku se jednotlivě zváží, nebo u jednodávkových přípravků v samostatných obalech se jednotlivě zváží obsah 20 jednotek a stanoví se jejich průměrná hmotnost.

Z dvaceti jednotlivě stanovených hmotností jednotek pevné lékové formy se smí nejvýše dvě hmotnosti lišit od povolené odchylky. Žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek této odchylky. Povolená odchylka jednotlivých hmotností čípků a globulí všech hmotností je 5%.

2.1.4. Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem¹⁾³⁾

Zkouška na obsahovou stejnoměrnost jednodávkových lékových forem je založena na stanovení jednotlivých obsahů léčivé látky v předepsaném počtu jednotek zkoušeného přípravku a určení, zda jednotlivé obsahy jsou v povolených mezích vzhledem k průměrné hodnotě obsahu. Tato zkouška se provádí u všech jednodávkových forem. Vyšší riziko, že přípravky nebudou vyhovovat dané zkoušce je právě u čípků. Toto riziko souvisí se způsobem jejich přípravy. Při hodnocení hromadně vyráběných tablet, čípků, sirupů, injekcí, bylo zjištěno, že sice všechny přípravky vyhovují této zkoušce, ale největší rozdíly byly zjištěny právě u čípků.⁴⁾

Zkouška se neprovádí u polyvitaminových přípravků, u přípravků se stopovými prvky nebo v jiných zdůvodněných a povolených případech.

Postup zkoušky. Za použití vhodné analytické metody se stanoví jednotlivé obsahy léčivé látky u deseti namátkově vybraných jednotek zkoušeného přípravku. Za použití běžných analytických metod, musí většinou vlastní analýze předcházet extrakce léčiva ze základu.⁵⁾ Již v roce 1189 upozornili, že metodou DSC lze ověřit distribuci suspendovaných léčiv v jednotlivých částech čípku.⁵⁾

Metoda DSC má tu výhodu, že umožňuje stanovení obsahu léčiva i v přítomnosti dalších látek jak léčivých tak i pomocných látek, pokud se tyto látky v tuhém ani tekutém stavu vzájemně nemísí.⁶⁾

Ve srovnání s jinou analytickou metodou spektrofotometrií byli metodou DSC získány statisticky shodné výsledky při hodnocení paracetamolu⁷⁾ a diclofenaku.⁸⁾

Mezi obsahem léčivé látky v čípcích a jejím teplem tání byla zjištěna lineární závislost.⁹⁾

Ke zhodnocení se dle lékopisu pro čípky používají následující kritéria: Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže nejvýše jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 85% až 115% průměrného obsahu a žádný není mimo rozmezí 75% až 125% průměrného obsahu účinné

látky. Přípravek nevyhovuje zkoušce, jestliže více než tři jednotlivé obsahy jsou mimo rozmezí 85% až 115% průměrného obsahu nebo jestliže je jeden nebo více jednotlivých obsahů mimo rozmezí 75% až 125% průměrného obsahu.

Jestliže dva nebo tři jednotlivé obsahy účinné látky jsou mimo rozmezí 85% až 115% a žádný není mimo rozmezí 75% až 125%, stanoví se jednotlivě obsah účinné látky u náhodně vybraných dalších 20 jednotek zkoušeného přípravku. Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže nejvýše tři jednotlivé obsahy ze 30 jednotek zkoušeného přípravku jsou mimo rozmezí 85% až 115% průměrného obsahu a žádný jednotlivý obsah účinné látky není mimo rozmezí 75% až 125% průměrného obsahu účinné látky.

2.1.5. Zkouška na využitelnou hmotnost nebo objem tekutých a polotuhých přípravků.¹⁾²⁾

Tato zkouška je určena pro tekutiny (roztoky, emulze a suspenze) a polotuhé přípravky dodávané v jednodávkových obalech, kde se používá pouze část obsahu.

Tekuté přípravky

Obsah jednoho obalu se vyprázdní tak úplně, jak je to možné a stanoví se, jak je vhodné, hmotnost nebo objem obsahu. V případě emulzí a suspenzí se obal před vyprázdněním protřepe. Hmotnost nebo objem nesmí být menší než údaj uvedený v označení na obalu.

Polotuhé přípravky

Obsah jednoho obalu se vyprázdní tak úplně, jak je to možné. Hmotnost obsahu nesmí být menší, než je uvedeno v označení na obalu.

2.1.6. Stejnomenství dávkových jednotek¹⁾

K zajištění konzistence dávkových jednotek by měla každá jednotka v šarži mít obsah léčivé látky v úzkém rozmezí kolem údaje uvedeného v označení na obalu. Dávkové jednotky jsou definovány jako lékové formy obsahující jednu dávku nebo část dávky léčivé látky v každé jednotce. Specifikace stejnoměrnosti dávkových jednotek se nepoužívá u suspenzí, emulzí nebo gelů v jednodávkových obalech určených k dermálnímu podání.

Termín „Stejnomenství dávkových jednotek“ je definován jako míra stejnoměrnosti množství léčivé látky mezi dávkovými jednotkami. Požadavky se vztahují na každou léčivou látku přítomnou v dávkových jednotkách obsahujících jednu nebo více léčivých látek, pokud není určeno jinak.

Stejnomenství dávkových jednotek se může prokazovat některou ze dvou metod: obsahovou stejnoměrností nebo hmotnostní proměnlivostí. Viz. tabulka.

Léková forma	Typ	Podtyp	Dávka a podíl léčivé látky	
			$\geq 25\text{mg}$ a $\geq 25\%$	$< 25\text{mg}$ nebo $< 25\%$
tablety	neobalené		hmotnostní proměnlivost	obsahová stejnoměrnost
	obalené	filmem potažené	hmotnostní proměnlivost	obsahová stejnoměrnost
		jiné	obsahová stejnoměrnost	obsahová stejnoměrnost
tobolky	tvrdé		hmotnostní proměnlivost	obsahová stejnoměrnost
	měkké	suspenze, emulze, gely	obsahová stejnoměrnost	obsahová stejnoměrnost
		roztoky	hmotnostní proměnlivost	hmotnostní proměnlivost
Pevné v jednodávkovém obalu	Monokomponentní		hmotnostní proměnlivost	hmotnostní proměnlivost
	Vícekomponentní	Roztok lyofilizátu v konečném obalu	hmotnostní proměnlivost	hmotnostní proměnlivost
		jiné	obsahová stejnoměrnost	obsahová stejnoměrnost
Roztoky v jednodávkovém obalu			hmotnostní proměnlivost	hmotnostní proměnlivost
Jiné			obsahová stejnoměrnost	obsahová stejnoměrnost

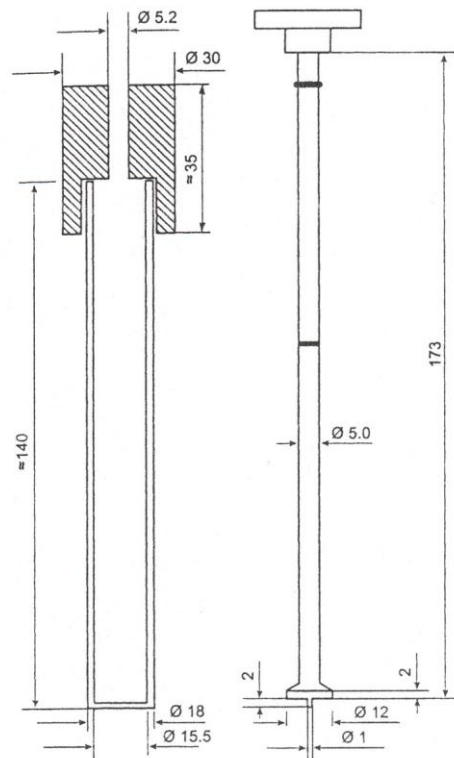
2.1.7. Stanovení doby deformace lipofilních čípků¹⁾³⁾

Účelem zkoušky je za definovaných podmínek stanovit čas potřebný k deformaci čípku umístěného ve vodném prostředí a vystaveného definované zátěži, která na něj působí.

Přístroj A: (viz obr.č.7)

Přístroj se skládá ze skleněné trubice s plochým dnem. Trubice je nahoře uzavřena snímatelným krytem s otvorem. Součástí přístroje je tyč, která je u svého dolního konce rozšířená. V jejím plochém dnu je upevněna kovová jehla délky 2 mm a o průměru 1 mm.

Tyč se skládá ze dvou částí, dolní část je z plastu a horní část je z plastu nebo kovu s diskem působícím jako zatížení. Hmotnost celé tyče je $(30 \pm 0,1)$ g. Na horní části tyče je posuvná prstencová značka. Když se tyč zasune do skleněné trubice tak, aby se dotkla dna, prstencová značka se kryje s horním okrajem krytu z plastu.

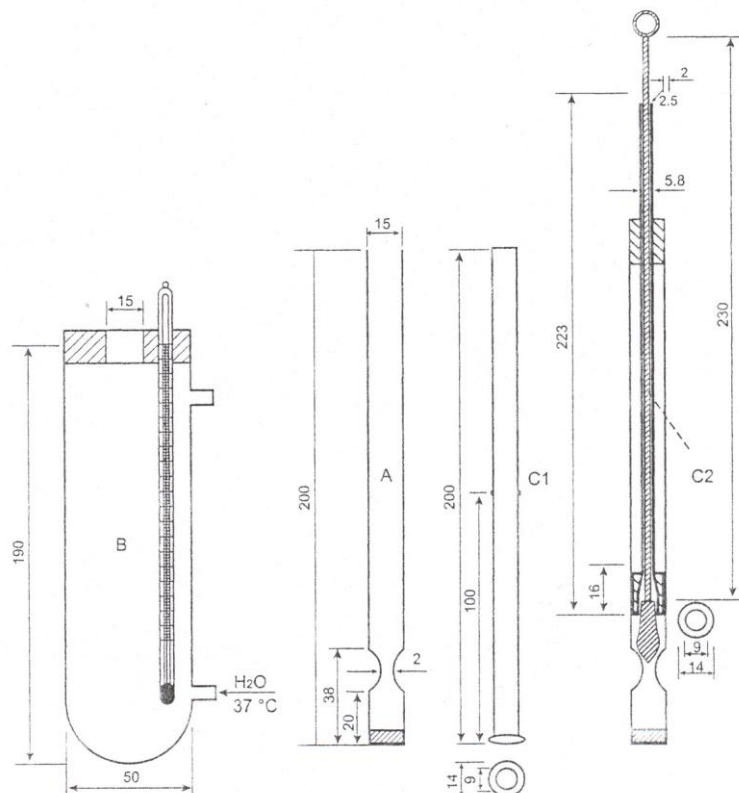


Obr. č.7 - Přístroj A pro stanovení doby deformace lipofilních čípků (rozměry v milimetrech)

Přístroj B: (viz obr.č.8)

Přístroj se skládá z vodní lázně (B) a vnitřní trubice (A) vložené do lázně a upevněné v zátce. Vnitřní trubice má dolní otvor uzavřený zátkou. Zařízení je doplněno teploměrem. K zatížení čípku ve vnitřní trubici se použije jedna ze dvou vložek:

- skleněná tyč (C1) hmotnost tyče je pomocí olověných broků upravena na $(30 \pm 0,1)$ g;
- průchozí vložka (C2) tvořená tyčí o hmotnosti $(7,5 \pm 0,1)$ g v trubici s rozšířením pro čípek; tyč i trubice jsou z nerezové oceli.



Obr. č.8 - Přístroj B pro stanovení doby deformace lipofilních čípků (rozměry v milimetrech)

2.1.8. Pevnost čípků a vaginálních kuliček¹⁾²⁾

Zkouška za definovaných podmínek stanoví hmotnost zatížení, při kterém dochází u čípků a vaginálních kuliček k mechanickému porušení.

Používá se pro hydrofobní čípky a hydrofobní vaginální kuličky. Není vhodná pro hydrofilní čípky a hydrofilní vaginální kuličky, např. ze směsi želatiny a glycerolu.

Přístroj. Viz obr. Přístroj se skládá z těchto částí:

- temperovaná komora obsahující zařízení k upevnění čípku nebo vaginální kuličky;
- dvě proti sobě postavené čelisti, z nichž horní klesá vertikálně k dolní.

Postup. Čípek nebo vaginální kulička se vloží mezi čelisti špičkou vzhůru..

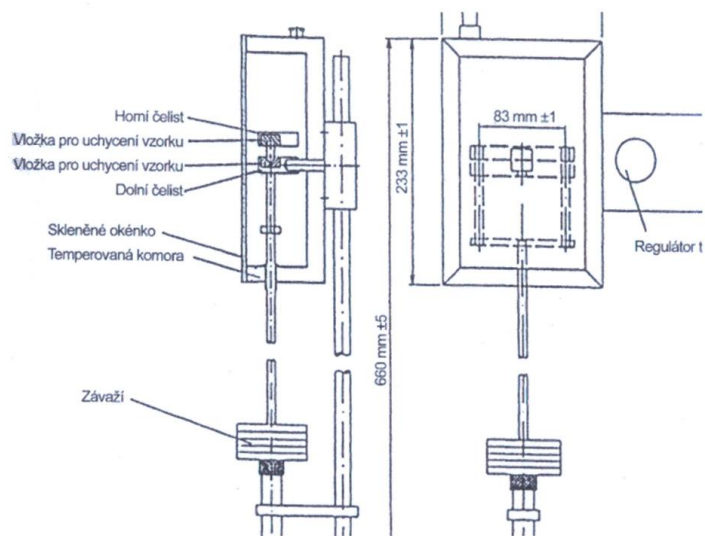
Po 1 min se přidá první kotouč o hmotnosti 200 g. Opět se počká 1 min a přidá se další kotouč. Tento postup se opakuje, až se čípek nebo vaginální kulička zdeformuje.

Hmotnost potřebná k mechanickému porušení čípku nebo vaginální kuličky se vypočítá jako součet hmotností závaží působících na čípek nebo vaginální kuličku v okamžiku, kdy došlo k

mechanickému porušení (včetně výchozí hmotnosti zátěže), podle následujícího postupu:

- jestliže u čípku nebo vaginální kuličky došlo k porušení do 20 s po umístění posledního kotouče, nebere se jeho hmotnost v úvahu;
- jestliže u čípku nebo vaginální kuličky došlo k porušení v době od 20 s do 40 s po umístění posledního kotouče, použije se pro výpočet pouze poloviční hodnota jeho hmotnosti, tj. 100 g;
- jestliže u čípku nebo vaginální kuličky nedošlo k porušení do 40 s po umístění posledního kotouče, použije se pro výpočet celá jeho hmotnost.

Každé stanovení se provede s deseti čípkou nebo vaginálními kuličkami a před každým stanovením se odstraní zbytky.



Obr. č.9 - Příklad pro měření pevnosti čípků a vaginálních kuliček

2.2. *Důvody k rektální aplikaci*

Rektální aplikace má ve srovnání s jinými aplikačními způsoby (perorálním, injekčním) některé přednosti. Na druhé straně je však všeobecně uznávána za málo příjemnou a často je i z estetických důvodů odmítána. Avšak i přesto je použití rektálních přípravků v současné době poměrně široké a to nejen proto, že tento způsob aplikace nelze žádným jiným způsobem nahradit, ale i proto, že se nám jeví v řadě případů jako výhodnější.¹⁰⁾

Velká část rektálních přípravků obsahuje místně působící látky, méně je pak přípravků, které obsahují látky se systémovým účinkem. Další skupinu tvoří látky, které jsou určeny pro diagnostické účely.¹¹⁾

Výhody rektální aplikace

- Přímý účinek na rektální sliznici (antihemoroidalia, laxativa)
- Možnost aplikace dětem a nespolupracujícím pacientům¹¹⁾
- V akutních případech, kdy není možné použít jiný způsob podání (např. epileptický záchvat)¹¹⁾
- Pacienti s onemocněním jater
- V případě, kdy léčivá látka dráždí žaludek, perorálně je špatně snášeno.(např. Aminofylin)¹²⁾
- Je-li alergická reakce na léčivou látku (při rektálním podání se reakce nemusí projevit nebo je mnohem slabší)¹¹⁾
- Mírnění nežádoucích reakcí při dlouhodobém perorálním podávání některých léčiv (např. Nesteroidní antiflogistika – dráždí žaludek, proto se u těchto látek doporučuje střídání perorální a rektální aplikace.)
- U všech onemocnění, kde je zvýšen dávicí reflex (např. zvracení, horečky..)¹¹⁾
- Rektální aplikace může nahradit injekční aplikaci v případech, kdy není možnost jiného podání než injekčního (olejové roztoky)¹¹⁾
- Rychlejší nástup účinku oproti perorálnímu podání (analgetické, protikřečové látky)
- Podávání léčiv, které při perorální aplikaci vykazují vysoký tzv. „First pass efekt“.¹³⁾
- Alternativa k jinému podání (obliba rektální aplikace převážně v jižních zemích)
- Podání léčiv, které jsou v žaludku inaktivována.

V současné době probíhají řady studií, které se zabývají využitelností rektální aplikace.

Velmi často se setkáváme se studii zabývajícími se podáváním diclofenaku jako nesteroidní protizánětlivé látky se středně silným protizánětlivým a dobrým analgetickým účinkem.¹³⁾ A to jak samotného, tak v kombinaci s jinými látkami.

Bylo zjištěno, že podávání diclofenaku v čípku spolu s lidokainem ve stejné, ale i jiné lékové formě (př. gelu)^{14) 15)} při transrektální biopsii prostaty, poskytuje pacientům větší úlevu od procedurální a poprocedurální bolesti.

Naopak při laparoskopické sterilizaci se vyšší účinek diclofenaku podávaného rektální cestou oproti perorálně podávanému neprokázal.¹⁶⁾

Další studie se zabývala rektálním podáváním misoprostolu, prostaglandinu třídy E používaného především jako prevence poškození sliznice trávicího ústrojí,¹³⁾ jeho aplikace nevedla ke snížení výskytu a četnosti radiací vyvolaného akutního zánětu konečníku. Naopak může zvyšovat výskyt akutního krvácení.¹⁷⁾

Mesalamin používaný k léčbě neinfekčně podmíněných zánětů střev, ulcerózní kolitidy¹³⁾ byl podáván přímo v podobě klyzma-alternativa rektálních roztoků a suspenzí¹⁸⁾ nebo čípků u zánětů distální části tlustého střeva.¹⁹⁾

Jiné studii se zabývají například epidurálním podáním indometacínu k lokální anestezii²⁰⁾

3. PRACOVNÍ ÚKOL

Tato práce je zaměřena na hodnocení obsahové a hmotnostní proměnlivosti čípků připravených v lékárně. Obsah léčiva v jednotlivých čípcích bude hodnocen pomocí diferenční skanovací kalorimetrie.

Celý pracovní úkol je rozdělen do několika částí:

1. Zjištění kalorimetrických charakteristik základu a použité léčivé látky.
2. Zjištění závislosti mezi obsahem léčivé látky v přípravku a jeho kalorimetrickými charakteristikami.
3. Zjištění hmotnostní stejnoměrnosti čípků.
4. Zjištění obsahové stejnoměrnosti čípků.
5. Hodnocení čípků z hlediska deklarovaného obsahu léčivé látky.
6. Hodnocení čípků z hlediska disperze účinné látky.
7. Hodnocení čípků na stejnoměrnost dávkových jednotek.

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1. Pracovní postup

Nejdříve jsme si připravili čípky s různým obsahem léčivé látky. Čípky byly připraveny v 5%, 10%, 15%, 20%, 25% a 30% koncentraci. Jedná se o suspenzní čípky a při přípravě musí být zajištěna 100% homogenita vzorku a jeho rychlé tuhnutí. Je lepší když je léčivo v čípku suspendované. Pokud je látka dobře rozpustná v základě, může být snižená teplota tání čípku a je tu také možnost krystalizace léčiva.²¹⁾

Čípky byly připraveny tak, že k požadovanému množství léčivé látky, naváženém na analytických vahách, byl po částech přidáván, na vahách s citlivostí na dvě desetinná místa, roztavený základ. Směs byla zhomogenizována a v polotuhé konzistenci odlita do čípkové formy. Po ztuhnutí byly čípky uchovávány při teplotě 25°C v klimatizované skříni po dobu 3 týdnů.

Pak jsem si připravili, vždy dva, vzorky od každé koncentrace. Oba vzorky byly vzaty z jiného čípku stejné koncentrace. Čípky jsme rozřízli v polovině, kolmo k podélné ose a z místa rozpůlení odebrali vzorek. Odebraný vzorek byl rozdrcen na velmi drobné kousky. Z rozdrcené části jsem navážili cca 6 - 8mg s přesností 0,002mg do hliníkových kelímků o objemu 25 μ l. Kelímky se uzavřely víčkem s dírkou v ručním lisu a byly umístěny do komory měřicího přístroje spolu s referenčním kelímkem. Kelímek se vzorkem vpravo, referenční kelímek vlevo.

Dále jsme zvolili teplotní program. Prvním kritériem byla teplota tání léčivé látky. Stanovili jsme si podmínku, že teplota tání by neměla překročit teplotu 190°C.

Vzorky jsme nejdříve zchladili na teplotu -20°C, pak následovala 5 minutová izoterma, teplota byla udržována na -20°C. Následně byly vzorky ohřívány na 190°C. Jelikož léčivá látka taje v rozmezí 159°C-163°C, zvolili jsme rychlost ohřevu 10°C/min.

Údaje získané termickou analýzou byly hodnoceny podle softwaru, který dodává výrobce kalorimetru. Pro grafické zpracování výsledků byl použit počítačový program Microsoft Excel.

Čípky připravené v rámci diplomové práce, jsme použili na ověření možnosti využít diferenciální skanovací kalorimetrii pro stanovení obsahové stejnoměrnosti magistreliter připravených čípků.

V další fázi jsme začali pracovat s 10-ti čípkami, které byly individuálně připraveny v lékárně a obsahovali 0,5g léčivé látky - metronidazolu. Čípky jsem nejprve zvážila jednotlivě na analytických vahách. Poté jsme je rozpůlili v polovině, kolmo k podélné ose a opět zvážili každou část jednotlivě na vahách na čtyři desetinná místa. Takto jsme získali z čípku část označovanou jako špička a část označovanou jako základna. Pak jsme odebrali z každé špičky i základny vzorek pro kalorimetrické měření. Postupovali jsme stejně jako u předešlých čípků.

Teplotní program byl zvolen také stejný, tj. Nejprve zchlazení na teplotu 20°C, následovala 5-ti minutová izoterma a ohřev na 190°C, rychlostí 10°C/min.

Spolu s těmito vzorky jsme stejným způsobem proměřili samotnou léčivou látku – čistý metronidazol a čípkový základ –

kakaový olej. Důležité bylo zjištění ΔH (J/g) metronidazolu a kakaového oleje pro výpočet obsahu metronidazolu v jednotlivých špičkách a základnách.

Čípky připravené v lékárně byly použity na hodnocení obsahové, hmotnostní stejnoměrnosti, stejnoměrnosti disperze, hodnocení deklarovaného obsahu a stejnoměrnost dávkových jednotek.

Hodnocení čípků z hlediska hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti jsme provedli podle příslušných zkoušek uvedených v – Českém lékopise 2005 „Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem“ a „Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem“. Stanovení disperze účinné látky jsme provedli podle zkoušky uvedené v ČsL3. Stejnoměrnost dávkových jednotek jsme provedli podle současně platného lékopisu -Český lékopis 2005.

Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem.¹⁾³⁾

Dvacet náhodně odebraných jednotek zkoušeného přípravku se jednotlivě zváží, nebo u jednodávkových přípravků v samostatných obalech se jednotlivě zváží obsah 20 jednotek a stanoví se jejich průměrná hmotnost.

Z dvaceti jednotlivě stanovených hmotností jednotek pevné lékové formy se smí nejvýše dvě hmotnosti lišit od povolené odchylky. Žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek této odchylky. Povolená odchylka jednotlivých hmotností čípků a globulí všech hmotností je 5%.

Protože jsme měli k dispozici jen 10 kusů individuálně připravených čípků, hodnotili jsme hmotnostní proměnlivost pouze u těchto čípků.

Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem¹⁾³⁾

Zkouška na obsahovou stejnoměrnost jednodávkových lékových forem je založena na stanovení jednotlivých obsahů léčivé látky v předepsaném počtu jednotek zkoušeného přípravku a určení, zda jednotlivé obsahy jsou v povolených mezích vzhledem k průměrné hodnotě obsahu.

Zkouška se neprovádí u polyvitamínových přípravků, u přípravků se stopovými prvky nebo v jiných zdůvodněných a povolených případech.

Postup zkoušky: za použití vhodné analytické metody se stanoví jednotlivé obsahy léčivé látky u deseti náhodně vybraných jednotek zkoušeného přípravku.

Ke zhodnocení se dle lékopisu pro čípky používají následující kritéria:

Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže obsah účinné látky v každé jednotlivé jednotce je v rozmezí 85% až 115% průměrného obsahu.

Přípravek nevyhovuje zkoušce, jestliže více než jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo toto rozmezí, nebo jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 75% až 125% průměrného obsahu účinné látky. Jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 85% až 115% a žádný není mimo rozmezí 75% až 125%, stanoví se jednotlivě obsah účinné látky ve 20 jiných, náhodně vybraných jednotkách. Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky ze 30 jednotek zkoušeného přípravku je mimo rozmezí 85% až 115% průměrného obsahu a není mimo rozmezí 75% až 125% průměrného obsahu účinné látky.

U hodnocení čípků z hlediska disperze účinné látky jsme postupovali podle zkoušky uvedené v Československém lékopise, třetím vydání (ČsL3). Zkouška se objevuje ještě v ČsL4. V dalších dílech lékopisu se tato zkouška již neobjevuje.

Stejnoměrnost disperze účinné látky¹⁶⁾

Nejméně 10 čípků se rozřízne přesně v polovině kolmo k podélné ose a zváží se část se špičkou a část s kruhovou základnou s přesností na 1 mg. Pak se stanoví celkový obsah účinné látky v obou částech čípků.

Obsah účinné látky v částech se špičkou v % (A) se vypočte podle vzorce:

$$A = \frac{100 \cdot a}{b}$$

a – nalezené množství účinné látky v částech se špičkou v g

b – váha částí se špičkou v g

Obsah účinné látky v částech s kruhovou základnou v % (B) se vypočte podle vzorce:

$$B = \frac{100 \cdot c}{d}$$

c – nalezené množství účinné látky v částech s kruhovou základnou v g

d – váha částí s kruhovou základnou v g

Průměrný obsah účinné látky v celých čípcích v % (C) se vypočte podle vzorce:

$$C = \frac{A + B}{2}$$

Obsah účinné látky v částech čípků se špičkou (A) se nesmí lišit od vypočteného průměrného obsahu účinné látky v celých čípcích (C) o více než $\pm 10\%$.

Vedle hodnocení disperze dle Čsl 3 jsme provedli též stanovení disperze léčivé látky pro každý čípek zvlášť. Způsob výpočtu byl obdobný pouze aplikovaný vždy na jeden konkrétní čípek.

Obsah účinné látky v části se špičkou v % (A') se vypočte podle vzorce:

$$A' = \frac{100 \cdot a'}{b'}$$

a' - nalezené množství účinné látky v části se špičkou v g
b' – váha části se špičkou v g

obsah účinné látky v části čípku s kruhovou základnou v % (B') se vypočte podle vzorce:

$$B' = \frac{100 \cdot c'}{d'}$$

c' – nalezené množství účinné látky v části s kruhovou základnou v g
d' – váha části s kruhovou základnou v g

Průměrný obsah účinné látky v celém čípku v % (C') se vypočte podle vzorce:

$$C' = \frac{A' + B'}{2}$$

Obsah účinné látky v části čípku se špičkou (A') se nesmí lišit od nalezeného průměrného obsahu účinné látky v čípku (C') o více než $\pm 10\%$.

Podobný popis zkoušky nalezneme také v ČsL 4.²³⁾

Hodnocení čípků z hlediska deklarovaného obsahu léčivé látky

K hodnocení čípků z hlediska deklarovaného obsahu léčivé látky byly použity výsledky získané při stanovování obsahu účinné látky v čípcích v rámci hodnocení obsahové stejnoměrnosti. Uvedené hodnoty byly porovnány s deklarovaným obsahem metronidazolu 0,50g v 1 čípku.

Stejnomenost dávkových jednotek¹⁾

Stejnomenost dávkových jednotek se může prokazovat některou ze dvou metod: obsahovou stejnoměrností nebo hmotnostní proměnlivostí.

Zkouška na obsahovou stejnoměrnost dávkových přípravků je založena na stanovení jednotlivých obsahů léčivé látky (léčivých látek) v určitém počtu dávkových jednotek a určení, zda jsou jednotlivé obsahy ve stanovených limitech. Metodu obsahové stejnoměrnosti lze použít ve všech případech.

OBSAHOVÁ STEJNOMĚRNOST

Vybere se nejméně 30 jednotek a postupuje se následovně pro jednotlivé jmenované lékové formy. Použijí-li se rozdílné postupy pro stanovení obsahu přípravku a pro zkoušku obsahové stejnoměrnosti, může být nezbytné zavedení korekčního faktoru a jeho použití na posledně jmenované výsledky.

Pevné lékové formy. Pomocí vhodné analytické metody se jednotlivě stanoví obsahy deseti jednotek. Vypočítá se hodnota přijatelnosti.

Výpočet hodnoty přijatelnosti

Hodnota přijatelnosti (AV) se vypočítá podle vzorce:

$$AV = /M - X/ + ks$$

X	průměr jednotlivých obsahů (x_1, x_2, \dots, x_n), vyjádřený v procentech hodnoty v označení na obalu
x_1, x_2, \dots, x_n	jednotlivé obsahy zkoušených dávkových jednotek, vyjádřené v procentech hodnoty v označení na obalu
n	velikost vzorku (počet dávkových výrobků ve vzorku)
k	konstanta přijatelnosti Je-li $n=10$, pak 2,4 Je-li $n=30$, pak 2,0
s	směrodatná odchylka vzorku
M (případ 1).....	referenční hodnota Je-li $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$, pak $M=X$ Je-li $X < 98,5\%$, pak $M=98,5\%$ Je-li $X > 101,5\%$, pak $M=101,5\%$
M (případ 2).....	referenční hodnota

	Je-li $98,5\% \leq X \leq T$, pak $M=X$
	Je-li $X < 98,5\%$, pak $M=98,5\%$
	Je-li $X > T$, pak $M=T\%$
$L1$	nejvyšší přípustná hodnota přijatelnosti $L1=15,0$, není-li uvedeno jinak
$L2$	nejvyšší povolené rozpětí odchylky pro každou zkoušenou dávkovou jednotku od vypočítané hodnoty M $L2=25,0$, není-li uvedeno jinak
T	Cílová (nebo: plánovaná) hodnota obsahu ve zkoušeném vzorku v čase výroby

Požadavky na stejnoměrnost dávkových jednotek jsou splněny, je-li hodnota přijatelnosti u prvních deseti hodnocených jednotek menší nebo rovna $L1$. Je-li hodnota přijatelnosti větší než $L1$, zkouší se dalších dvacet dávkových jednotek a vypočítá se hodnota přijatelnosti. Požadavky jsou splněny, je-li konečná hodnota přijatelnosti třiceti dávkových jednotek menší nebo rovna $L1$ a žádný jednotlivý obsah dávkových jednotek není menší než $(1-L2 \cdot 0,01)M$ nebo větší než $(1+L2 \cdot 0,01)M$ při výpočtu hodnoty přijatelnosti u obsahové stejnoměrnosti nebo hmotnostní proměnlivosti. Není-li uvedeno jinak, $L1$ je 15,0 a $L2$ je 25,0.

4.2. Použité přístroje

DSC 200 PC Phox®, Netzsch-Geratebau GmbH, Selb, Germany
(sériové číslo 2406129 H)²⁴⁾

Jedná se o diferenciální skanovací kalorimetr s tepelným tokem. Rozdíl energie dodané do vzorku a srovnávacího materiálu je měřen jako funkce teploty, zatímco vzorek a srovnávací materiál jsou vystaveny kontrolovanému teplotnímu programu. Tepelný rozsah je od -150 do +600°C. Rychlost ohřevu je -0,1 až 99,9 kJ/min, kalorimetrický rozsah je ±750mW. Citlivost kalorimetru je 4-4,5μV/mW (pro Indium). Ke kalibraci se používá Hg, In, Sn, Bi, Zn a CsCl₂. K chlazení se používá tekutý dusík. Jako proplachovací plyn se používá čistý dusík, rychlost proplachování je 20ml/s.

Zařízení se skládá:

1. Dewarova nádoba na tekutý dusík
2. Měřicí jednotka
Její součástí je pec, kterou tvoří kovový blok s topným tělesem s dvojitými stěnami. Dále termočlánek na měření teploty zabudovaný ve stěně pece a komora se senzorem tepelného toku, do které se vkládají vzorky. Komora se zavírá dvěma kovovými víčky a vrchním víkem. Měřicí jednotka je chlazená tekutým dusíkem a dále plynný dusík je veden do komory se vzorkem, kde má čistící efekt, a do stěny vyhřívací pece, kde má ochranný efekt.
3. Zařízení na kontrolu průtoku plynů
4. LN₂ chladič s automatickým ovládním přívodu plynu
5. DSC 200 PC Phox® software s PC

Ruční lis Netzsch (6.239.3-801)

Elektronické analytické váhy KERN &Sohn GmbH, typ ABS 220-4, sériové číslo WB021 0080.

Digitální analytické váhy CAHN 26, CAHN Instruments, sériové číslo 39562, USA.

4.3. Podmínky kalorimetrického měření

Měření našich vzorků na diferenciálním skanovacím kalorimetru DSC 200 PC Phox® probíhalo za následujících podmínek:

Začátek měření: 20° - 23°C (pokojová teplota).

Zchlazení vzorku rychlostí 40°C/min na teplotu -20°C.

Izoterma, teplota vzorku je udržována na teplotě -20°C po dobu 5 minut

Vzorek byl zahříván na +190°C rychlostí 10°C/min

Ruční ochlazení na pokojovou teplotu.

Pracovní atmosféra a proplachovací plyn: tekutý dusík

Rychlost proplachovacího plynu: 25ml/s

4.4. Seznam použitých surovin

Cacao oleum, RNDr. Jan Kulich, Hradec Králové – Říčany,

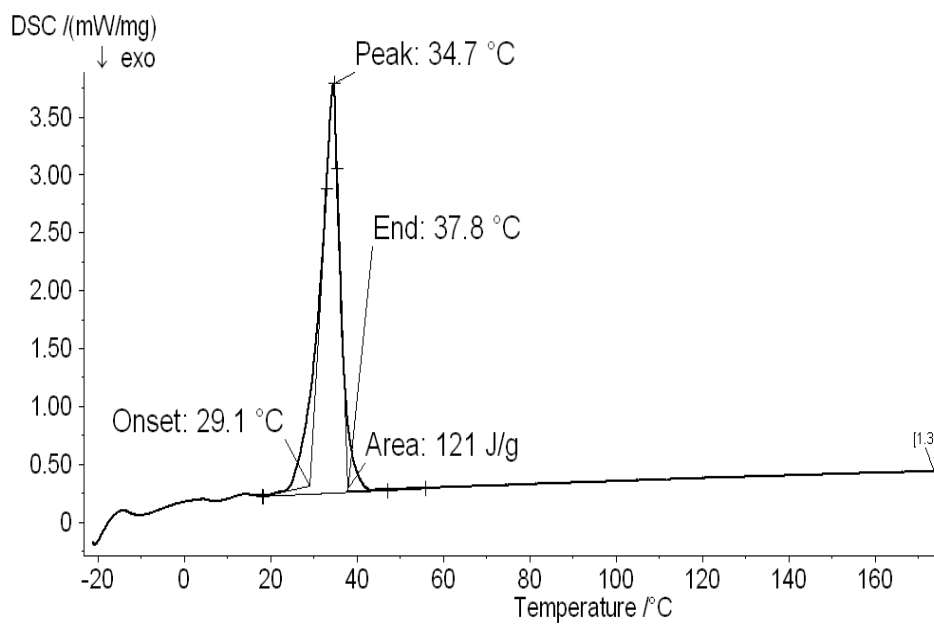
Metronidazolium, RNDr. Jan Kulich, Hradec Králové – Říčany,

Jakost použitých surovin je deklarována výrobcem.

5. HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ

5.1. Kalorimetrické charakteristiky základu a použité léčivé látky

Graf č.1: DSC křivka čípkového základu Oleum cacao



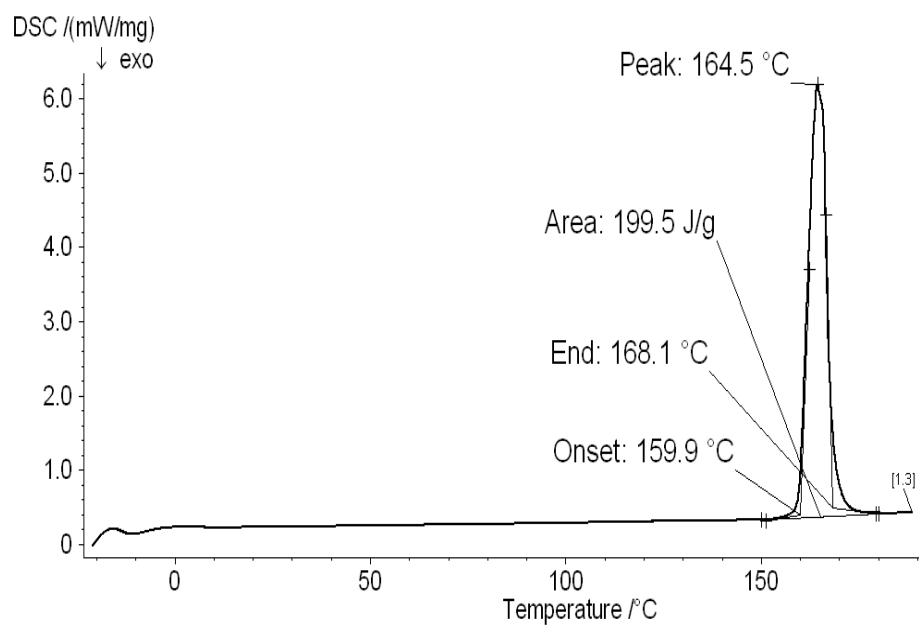
Kalorimetrické charakteristiky:

T_o (°C)	29,1
T_p (°C)	34,7
T_{end} (°C)	37,8
ΔH (J/g)	121,0

Vyhodnocení:

Při ohřevu tál samotný čípkový základ v teplotním rozmezí 29,1°C až 37,8°C s maximem při teplotě 34,7°C. Hodnota tepla tání je 121,0 J/g.

Graf č. 2: DSC křivka metronidazolu



Kalorimetrické charakteristiky:

T_o (°C).....	159,9
T_p (°C).....	164,5
T_{end} (°C).....	168,1
ΔH (J/g).....	199,5

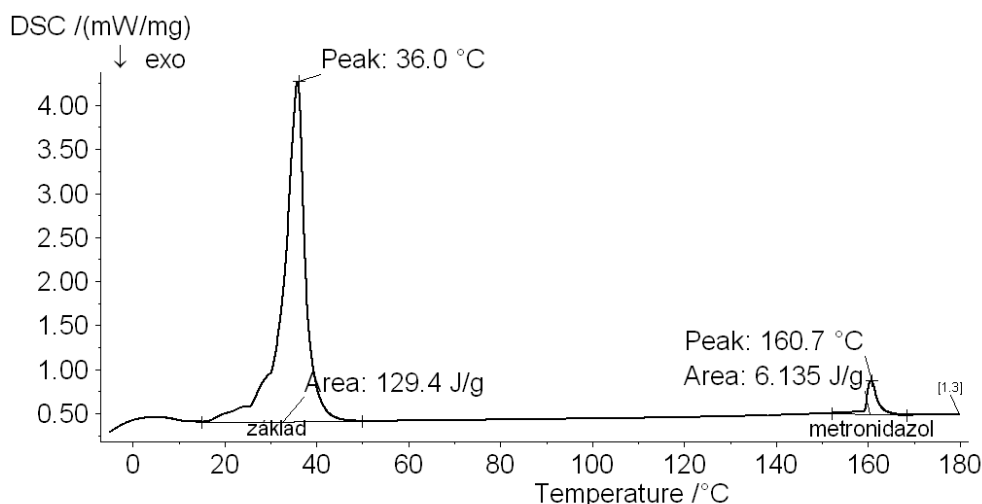
Vyhodnocení:

Při ohřevu tál samotný čípkový základ v teplotním rozmezí 159,9°C až 168,1°C s maximem při teplotě 164,5°C. Hodnota tepla tání je 199,5 J/g.

5.2. Závislost mezi obsahem léčivé látky v přípravku a jeho kalorimetrickými charakteristikami

ČÍPKOVÝ ZÁKLAD S OBSAHEM 5,03% METRONIDAZOLU

Graf č. 3: DSC křivka čípkového základu s obsahem 5,03% metronidazolu.



U vzorku bylo provedeno ještě druhé měření, (DSC křivka není vyobrazena), jako kalorimetrické charakteristiky jsou uvedeny průměrné hodnoty dvou měření.

Navážka základu: 9,50g

Navážka metronidazolu: 0,5025g

Koncentrace metronidazolu ve vzorku: 5,03%

Kalorimetrické charakteristiky základu:

T_o (°C)32,0 (31,8; 32,1)

T_p (°C)36,5 (36,0; 37,0)

T_{end} (°C)39,5 (38,6; 40,3)

ΔH (J/g)129,3 (129,4; 129,2)

Kalorimetrické charakteristiky metronidazolu:

T_o (°C)159,5 (159,5; 159,5)

T_p (°C)161,0 (160,7; 161,2)

T_{end} (°C)163,0 (162,9; 163,1)

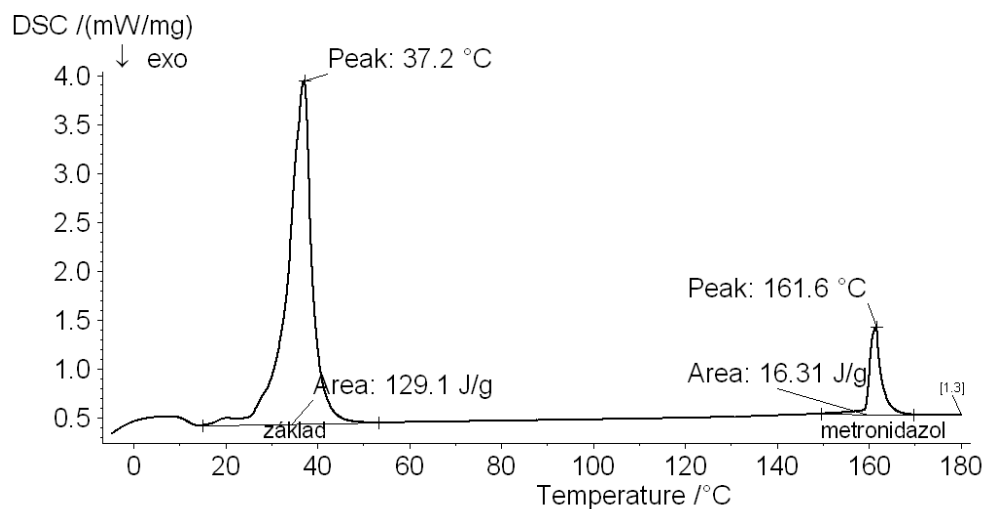
ΔH (J/g)6,0 (6,135; 5,78)

Naměřené hodnoty ΔH (J/g) odpovídají 3,01% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

Navážené hodnoty odpovídají 5,03% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

ČÍPKOVÝ ZÁKLAD S OBSAHEM 10,17% METRONIDAZOLU

Graf č. 4: DSC křivka čípkového základu s obsahem 10,17% metronidazolu



U vzorku bylo provedeno ještě druhé měření, (DSC křivka není vyobrazena), jako kalorimetrické charakteristiky jsou uvedeny průměrné hodnoty dvou měření.

Navážka základu: 9,00g

Navážka metronidazolu: 1,0172g

Koncentrace metronidazolu ve vzorku: 10,17%

Kalorimetrické charakteristiky základu:

T_o (°C)32,1 (32,2; 32,0)

T_p (°C)37,4 (37,6; 37,2)

T_{end} (°C)40,2 (40,4; 40,0)

ΔH (J/g)123,6 (118,0; 129,1)

Kalorimetrické charakteristiky metronidazolu:

T_o (°C)159,6 (159,6; 159,6)

T_p (°C)161,8 (161,9; 161,6)

T_{end} (°C)163,6 (163,7; 163,4)

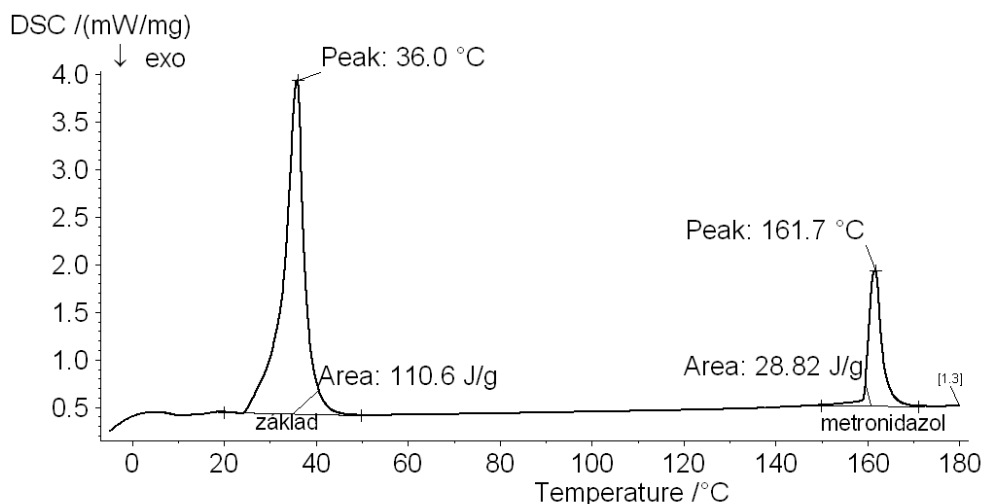
ΔH (J/g)15,03 (13,75; 16,31)

Naměřené hodnoty ΔH (J/g) odpovídají 7,54% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

Navážené hodnoty odpovídají 10,17% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

ČÍPKOVÝ ZÁKLAD S OBSAHEM 15,07% METRONIDAZOLU

Graf č. 5: DSC křivka čípkového základu s obsahem 15,07% metronidazolu



U vzorku bylo provedeno ještě druhé měření, (DSC křivka není vyobrazena), jako kalorimetrické charakteristiky jsou uvedeny průměrné hodnoty dvou měření.

Navážka základu: 8,50g

Navážka metronidazolu: 1,5070g

Koncentrace metronidazolu ve vzorku: 15,07%

Kalorimetrické charakteristiky základu:

T_o (°C)31,8 (32,0; 31,6)

T_p (°C)35,6 (36,0; 35,1)

T_{end} (°C)38,3 (38,6; 37,9)

ΔH (J/g)111,2 (110,6; 111,7)

Kalorimetrické charakteristiky metronidazolu:

T_o (°C)159,5 (159,5; 159,5)

T_p (°C)161,5 (161,7; 161,3)

T_{end} (°C)163,5 (163,9; 163,0)

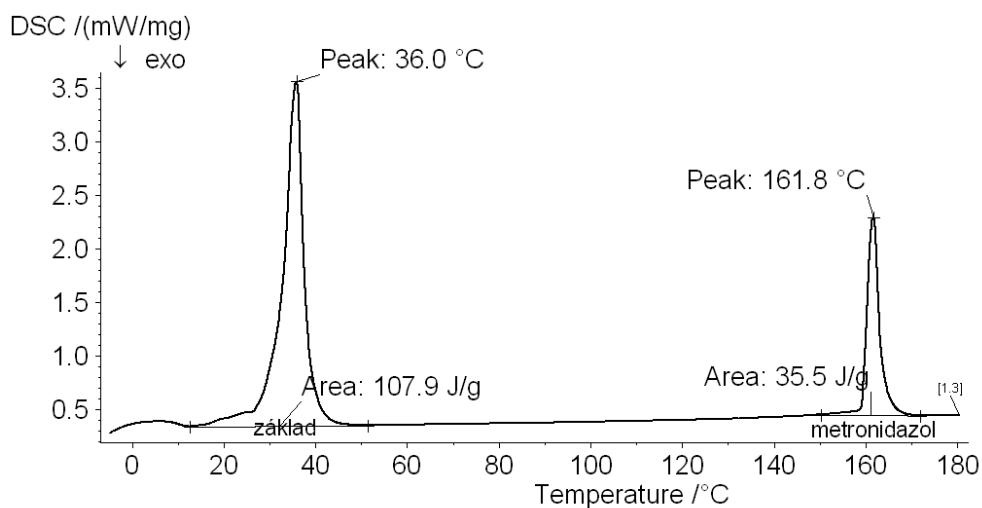
ΔH (J/g)26,6 (28,82; 24,37)

Naměřené hodnoty ΔH (J/g) odpovídají 13,33% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

Navážené hodnoty odpovídají 15,07% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

ČÍPKOVÝ ZÁKLAD S OBSAHEM 20,01% METRONIDAZOLU

Graf č. 6: DSC křivka čípkového základu s obsahem 20,01% metronidazolu



U vzorku bylo provedeno ještě druhé měření, (DSC křivka není vyobrazena), jako kalorimetrické charakteristiky jsou uvedeny průměrné hodnoty dvou měření.

Navážka základu: 8,00g

Navážka metronidazolu: 2,0007g

Koncentrace metronidazolu ve vzorku: 20,01%

Kalorimetrické charakteristiky základu:

T_o (°C)32,3 (32,1; 32,4)

T_p (°C)36,2 (36,0; 36,3)

T_{end} (°C)38,8 (38,6; 38,9)

ΔH (J/g)106,4 (107,9; 104,9)

Kalorimetrické charakteristiky metronidazolu:

T_o (°C)159,6 (159,5; 159,6)

T_p (°C)161,9 (161,8; 162,0)

T_{end} (°C)164,0 (163,8; 164,2)

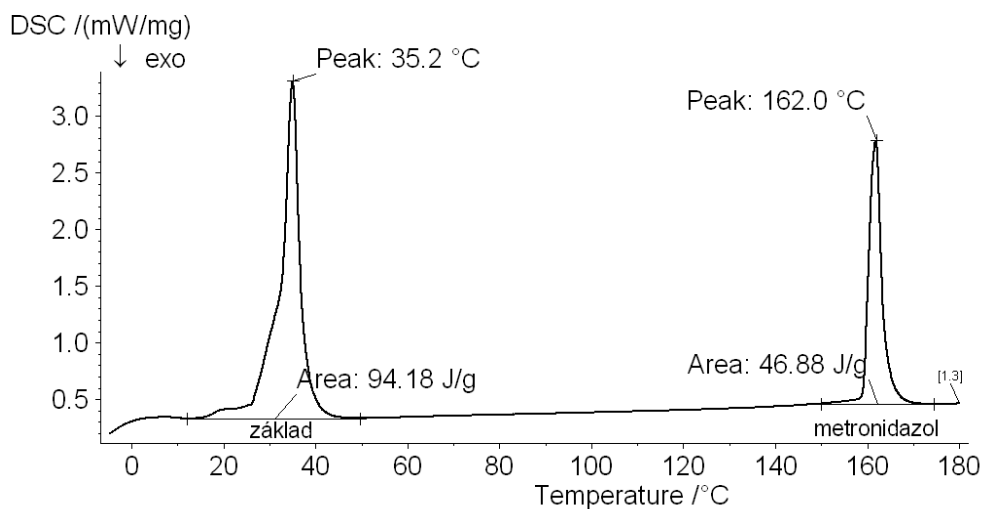
ΔH (J/g)35,0 (35,5; 34,42)

Naměřené hodnoty ΔH (J/g) odpovídají 17,55% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

Navážené hodnoty odpovídají 20,01% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

ČÍPKOVÝ ZÁKLAD S OBSAHEM 25,03% METRONIDAZOLU

Graf č. 7: DSC křivka čípkového základu s obsahem 25,03% metronidazolu



U vzorku bylo provedeno ještě druhé měření, (DSC křivka není vyobrazena), jako kalorimetrické charakteristiky jsou uvedeny průměrné hodnoty dvou měření.

Navážka základu: 7,50g

Navážka metronidazolu: 2,5034g

Koncentrace metronidazolu ve vzorku: 25,03%

Kalorimetrické charakteristiky základu:

T_o (°C)32,0 (32,4; 31,5)

T_p (°C)35,2 (35,2; 35,2)

T_{end} (°C)38,3 (37,7; 38,8)

ΔH (J/g)94,8 (94,2; 95,4)

Kalorimetrické charakteristiky metronidazolu:

T_o (°C)159,5 (159,5; 159,4)

T_p (°C)162,1 (162,0; 162,1)

T_{end} (°C)164,4 (164,1; 164,7)

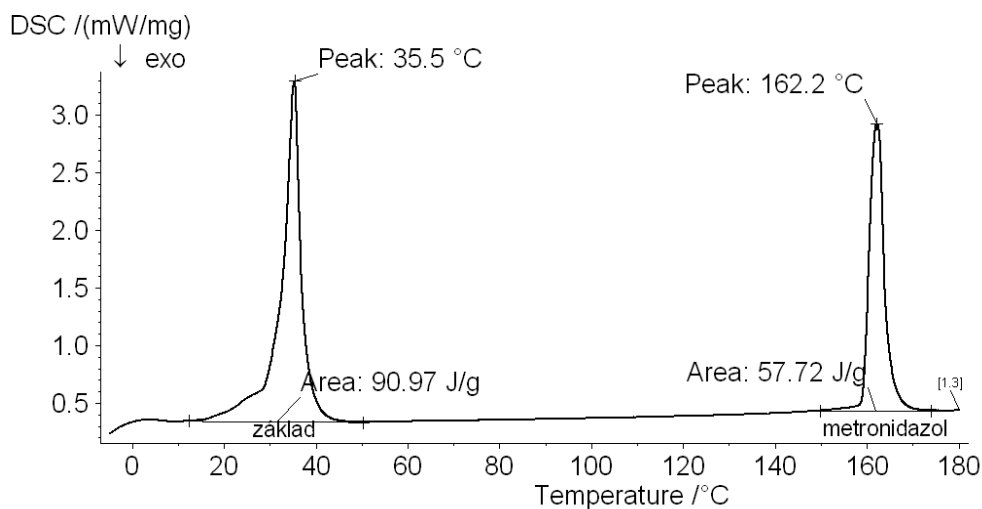
ΔH (J/g)47,3 (46,9; 47,7)

Naměřené hodnoty ΔH (J/g) odpovídají 23,71% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

Navážené hodnoty odpovídají 25,03% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

ČÍPKOVÝ ZÁKLAD S OBSAHEM 30,01% METRONIDAZOLU

Graf č. 8: DSC křivka čípkového základu s obsahem 30,01% metronidazolu



U vzorku bylo provedeno ještě druhé měření, (DSC křivka není vyobrazena), jako kalorimetrické charakteristiky jsou uvedeny průměrné hodnoty dvou měření.

Navážka základu: 7,00g

Navážka metronidazolu: 3,0011g

Koncentrace metronidazolu ve vzorku: 30,01%

Kalorimetrické charakteristiky základu:

T_o (°C)32,4 (32,4; 32,3)

T_p (°C)35,5 (35,5; 35,5)

T_{end} (°C)37,8 (37,8; 37,8)

ΔH (J/g)89,6 (91,0; 88,3)

Kalorimetrické charakteristiky metronidazolu:

T_o (°C)159,5 (159,5; 159,5)

T_p (°C)162,4 (162,2; 162,5)

T_{end} (°C)169,7 (164,8; 164,5)

ΔH (J/g)59,0 (57,7; 60,4)

Naměřené hodnoty ΔH (J/g) odpovídají 29,57% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

Navážené hodnoty odpovídají 30,01% koncentraci metronidazolu ve vzorku.

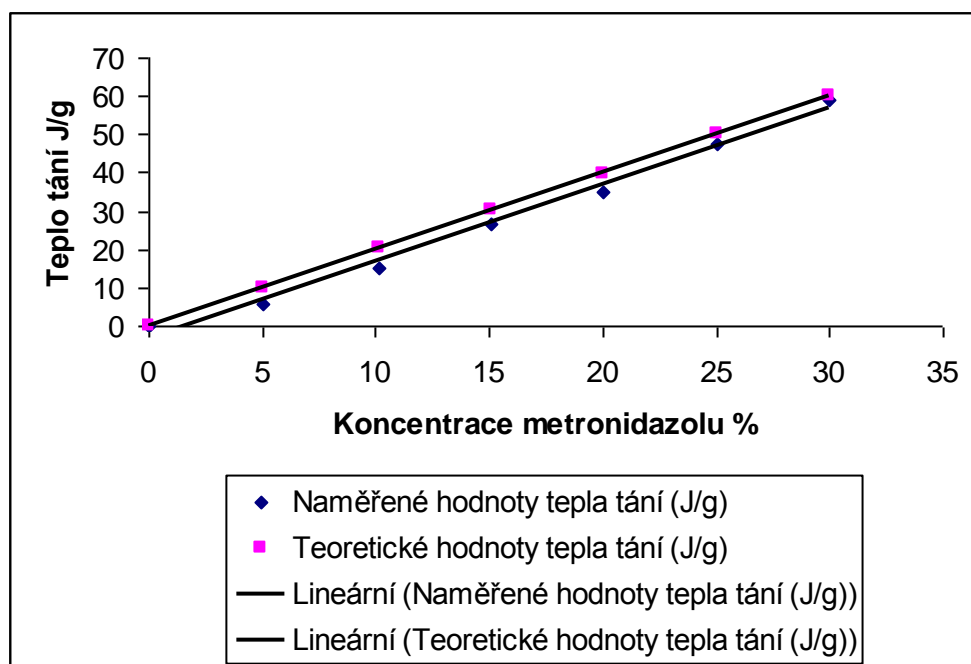
Tab.č.1. Souhrnná tabulka naměřeného a teoretického tepla tání ΔH (J/g) metronidazolu v čípcích o různé % koncentraci.

Koncentrace (%)	ΔH (J/g) 1. měření	ΔH (J/g) 2. měření	ΔH (J/g) x	ΔH (J/g) teoretické
5,03	6,14	5,78	5,96	10,02
10,17	13,75	16,31	15,03	20,29
15,07	24,37	28,82	26,60	30,06
20,01	35,50	34,42	34,96	39,90
25,03	46,88	47,72	47,30	49,94
30,01	60,35	57,72	59,04	59,87

Tab.č.2. Souhrnná tabulka naměřeného a teoretického tepla tání ΔH (J/g) kakaového oleje v čípcích o různé % koncentraci.

Koncentrace (%)	ΔH (J/g) 1. měření	ΔH (J/g) 2. měření	ΔH (J/g) x	ΔH (J/g) teoretické
94,97	129,4	129,2	129,3	115,4
89,83	118,0	129,1	123,6	109,1
84,93	111,7	110,6	111,2	103,2
79,99	107,9	104,9	106,4	97,2
74,97	94,18	95,4	94,8	91,1
69,99	88,27	90,9	89,6	85,0

Graf č.9: Závislost tepla tání ΔH metronidazolu na jeho koncentraci (%) v čípkovém základě.



Závislost naměřeného tepla tání ΔH (J/g) metronidazolu na jeho koncentraci.

Rovnice regrese:

$$y = 1,9993x - 3,097$$

Hodnota spolehlivosti:

$$R^2 = 0,9914$$

Závislost teoretického tepla tání ΔH (J/g) metronidazolu na jeho koncentraci.

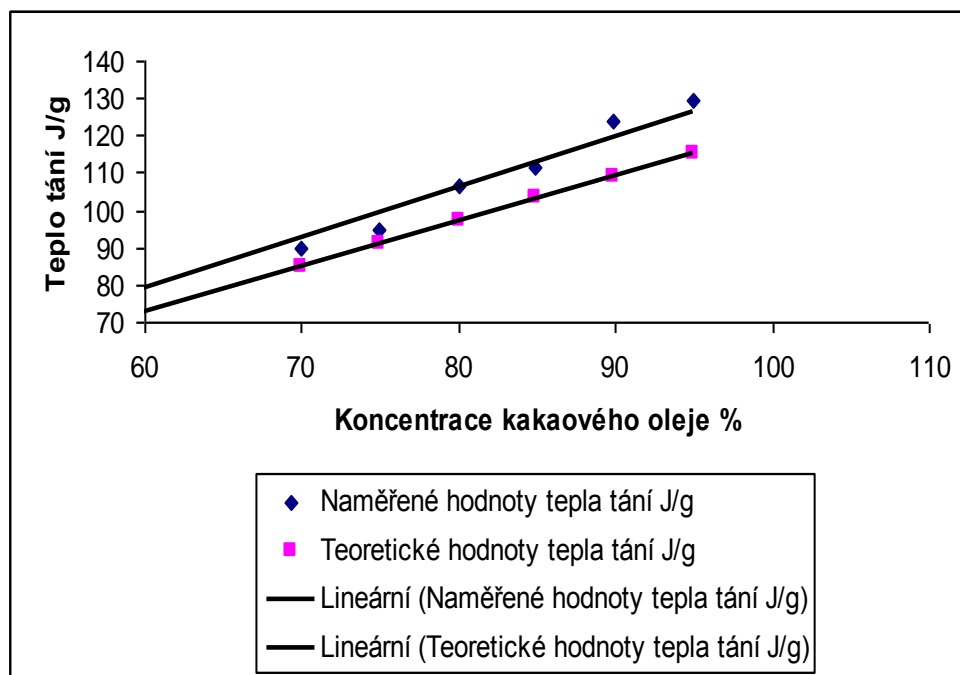
Rovnice regrese:

$$y = 1,9951x - 0,0069$$

Hodnota spolehlivosti:

$$R^2 = 1$$

Graf č.10: Závislost tepla tání ΔH kakaového oleje na jeho koncentraci (%) v čípku s obsahem metronidazolu.



Závislost naměřeného tepla tání ΔH (J/g) kakaového oleje na jeho koncentraci v čípku s obsahem metronidazolu.

Rovnice regrese:

$$y = 1,3472x - 1,6503$$

Hodnota spolehlivosti:

$$R^2 = 0,9946$$

Závislost teoretického tepla tání ΔH (J/g) kakaového oleje na jeho koncentraci v čípku s obsahem metronidazolu.

Rovnice regrese:

$$y = 1,215x - 0,0068$$

Hodnota spolehlivosti:

$$R^2 = 1$$

5.3. Hmotnostní stejnoměrnost čípků

Tab.č.3: Souhrnná tabulka jednotlivých hmotností zkoušených čípků s obsahem metronidazolu a odchylek od průměrné hmotnosti čípku.

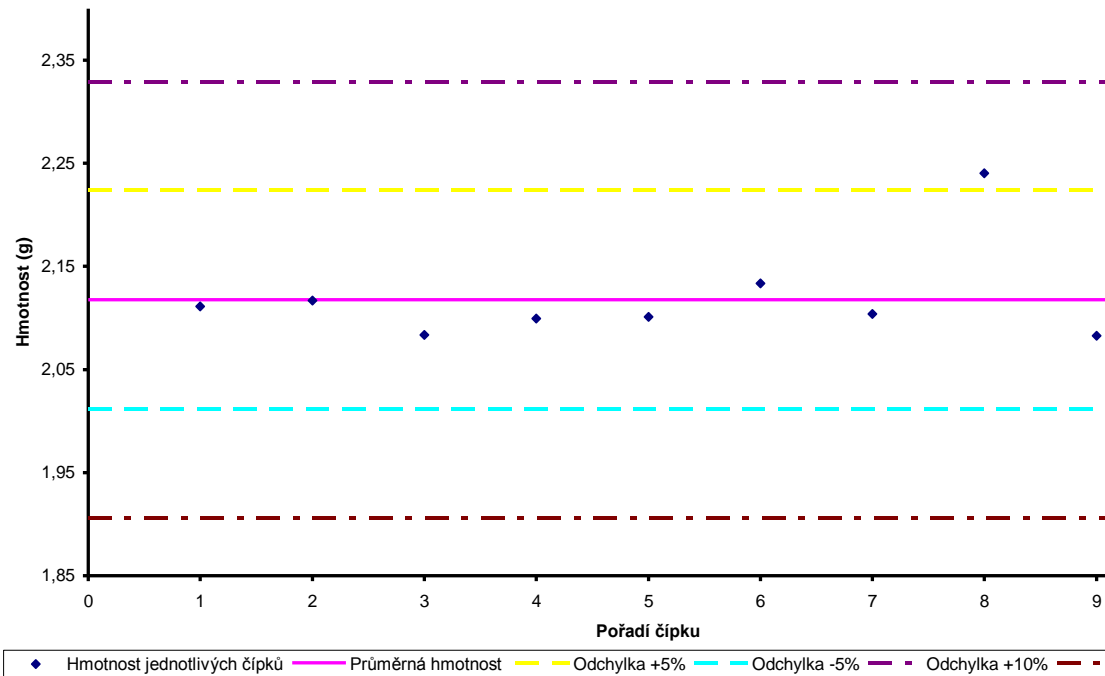
Číslo čípku	Hmotnost čípku (g)	Odchylka od průměru x (g)	Odchylka od průměru x (%)
1	2,1113	-0,0064	-0,30
2	2,1170	-0,0007	-0,03
3	2,0836	-0,0341	-1,61
4	2,0994	-0,0183	-0,86
5	2,1009	-0,0168	-0,79
6	2,1335	0,0158	0,75
7	2,1040	-0,0137	-0,65
8	2,2404	0,1227	5,80
9	2,0829	-0,0348	-1,64
10	2,1037	-0,0140	-0,66
Průměr x	2,1177	-	-

Povolené lékopisné odchylky pro obsahovou stejnoměrnost dle Českého lékopisu 2005 jsou:

- +5%.....2,2236 g
- -5%.....2,0118 g
- +10%.....2,3295 g
- -10%.....1,9060 g

Čípky požadavkům lékopisu vyhovují.

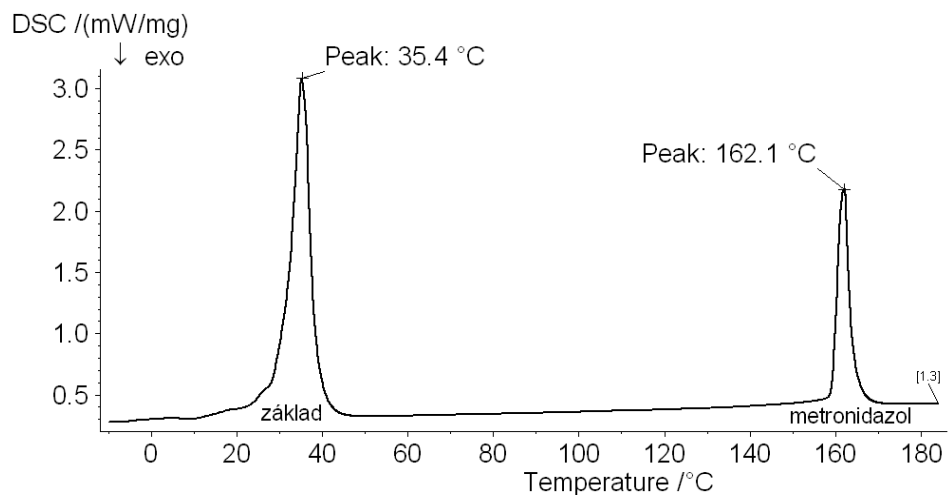
Graf.č.11 : Hmotnostní proměnlivost čípků s obsahem metronidazolu.



5.4. Obsahová stejnoměrnost čípků

Čípek s metronidazolem č.1 - špička.

Graf. č.12. DSC křivka čípku č.1 s metronidazolem-špička.



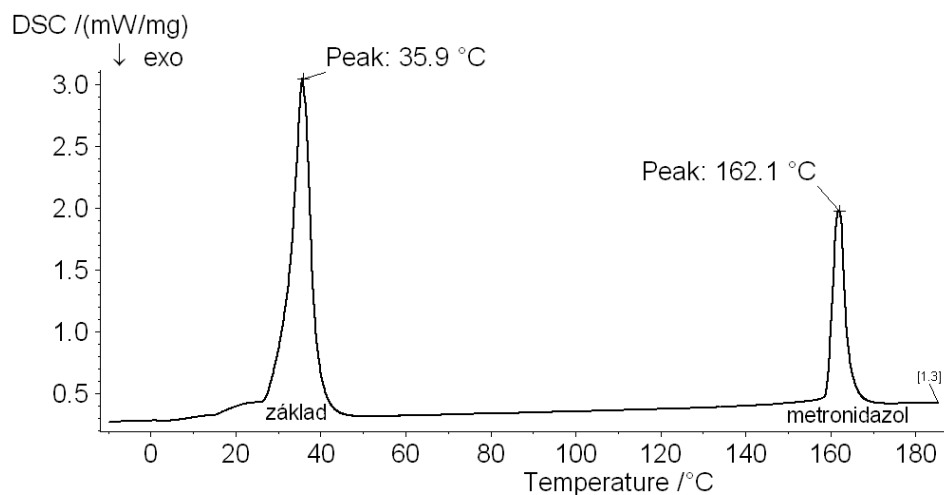
Hmotnost špičky:	1,1713g
Hmotnost navážky:	7,394mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,68%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2148g	18,34%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 5,34% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.1 – základna.

Graf č.13. DSC křivka čípku č.1 s metronidazolem-základna.



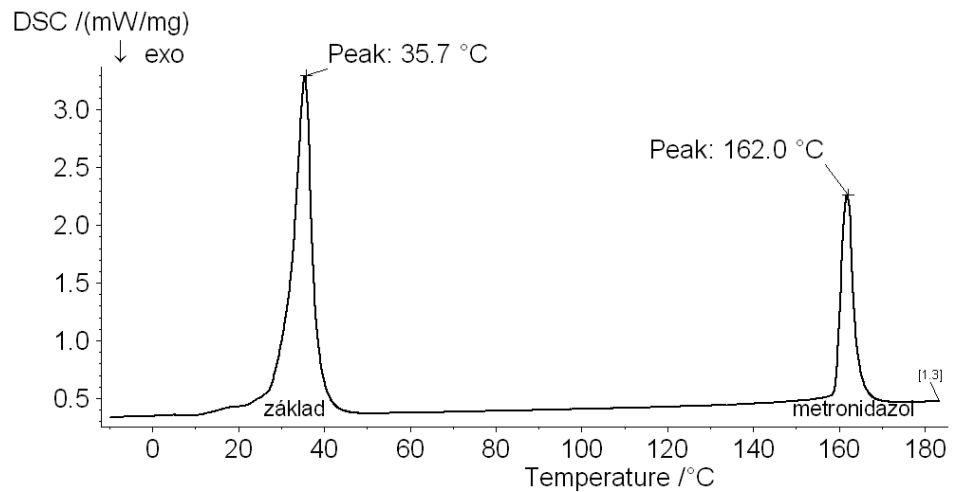
Hmotnost základny:	0,9330g
Hmotnost navážky:	7,975mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,68%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2148g	21,30%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 2,38% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.2 – špička.

Graf č.14. DSC křivka čípku č.2 s metronidazolem-špička.



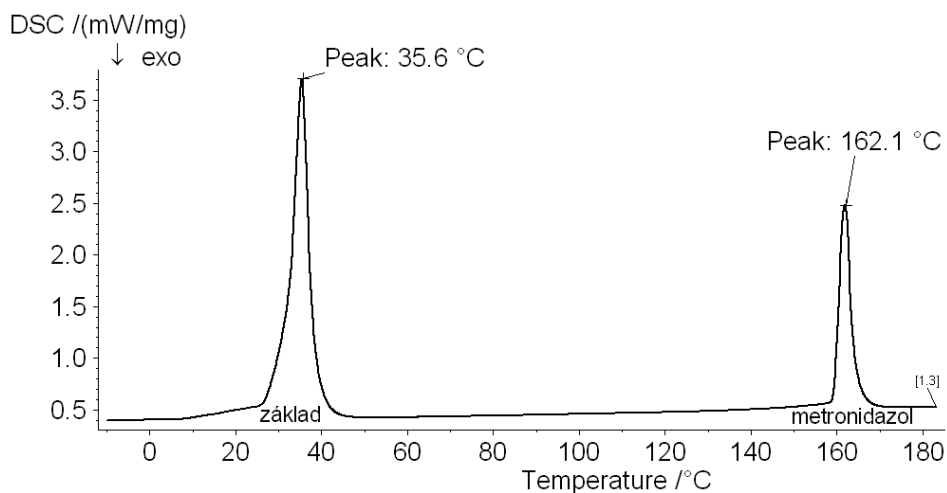
Hmotnost špičky:	1,1258g
Hmotnost navážky:	7,068mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,62%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2238g	19,88%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 3,74% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.2 – základna.

Graf č.15. DSC křivka čípku č.2 s metronidazolem-základna.



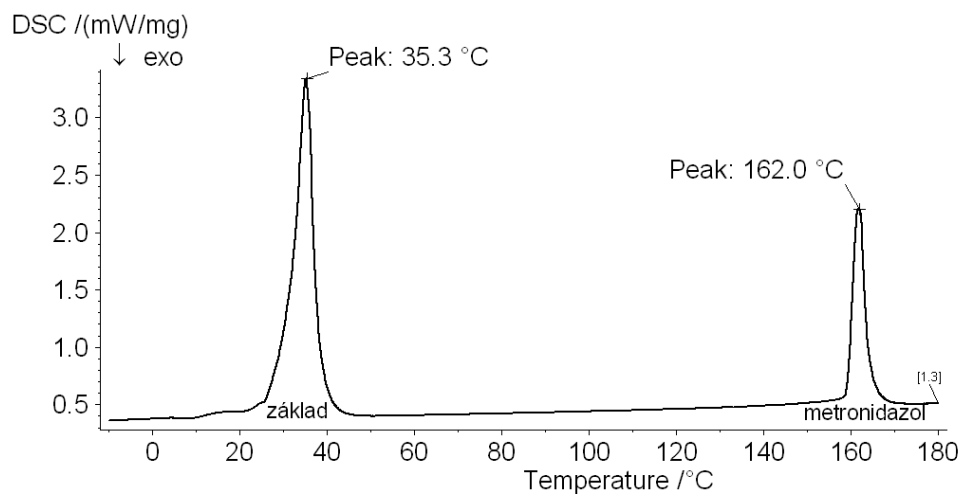
Hmotnost základny: 0,9879g
Hmotnost navážky: 7,048mg

Deklarovaný obsah metronidazolu: 0,5000g 23,62%
Zjištěný obsah metronidazolu: 0,2258g 22,86%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 0,76% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.3 – špička.

Graf č.16. DSC křivka čípku č.3 s metronidazolem-špička.



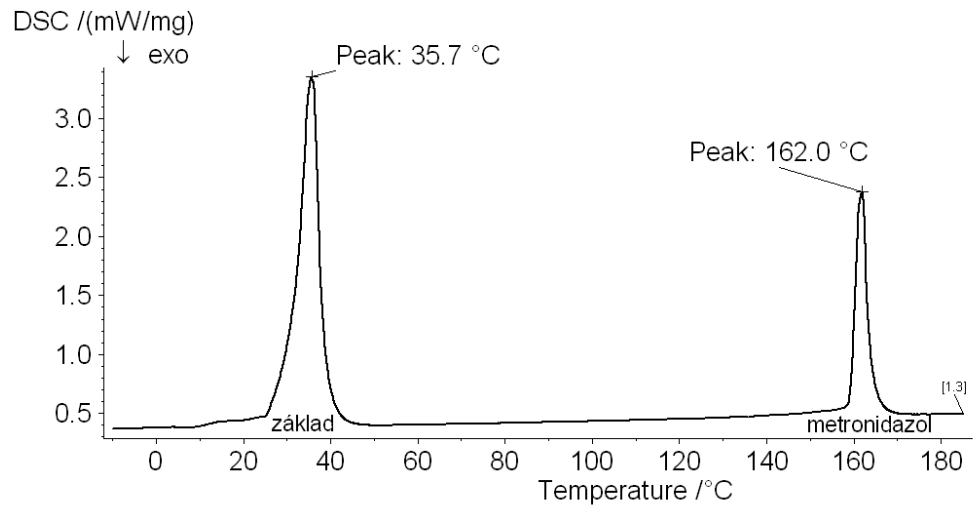
Hmotnost špičky:	1,1096g
Hmotnost navážky:	7,156mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,99%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2138g	19,27%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 4,72% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.3 – základna.

Graf č.17. DSC křivka čípku č.3 s metronidazolem-základna.



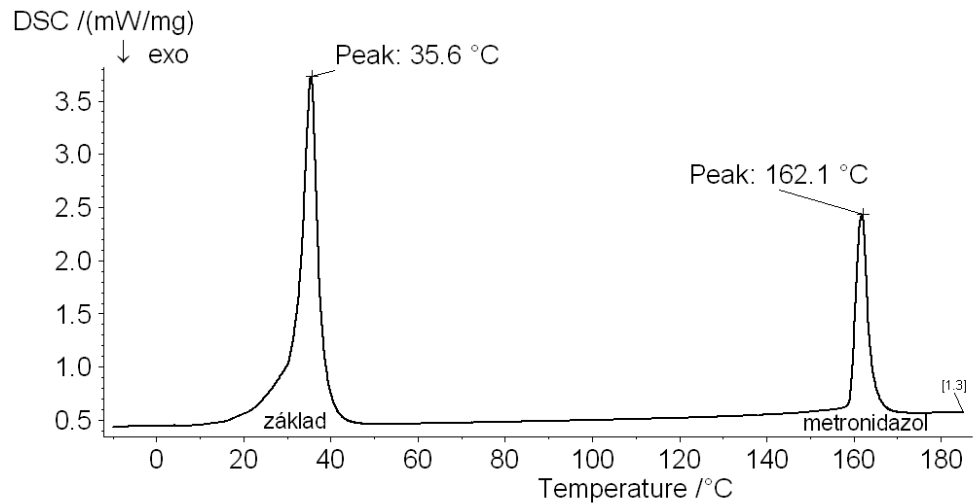
Hmotnost základny: 0,9692g
Hmotnost navážky: 6,355mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,99%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2288g	23,61%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 0,38% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.4 – špička.

Graf č.18. DSC křivka čípku č.4 s metronidazolem-špička.



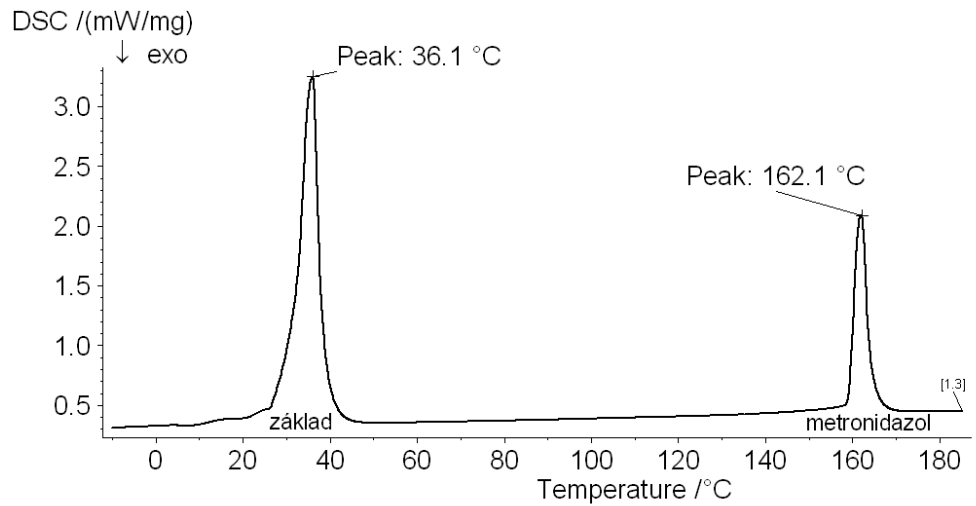
Hmotnost špičky:	1,0955g
Hmotnost navážky:	6,718mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,81%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2273g	20,75%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 3,06% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.4 – základna.

Graf č.19. DSC křivka čípku č.4 s metronidazolem-základna.



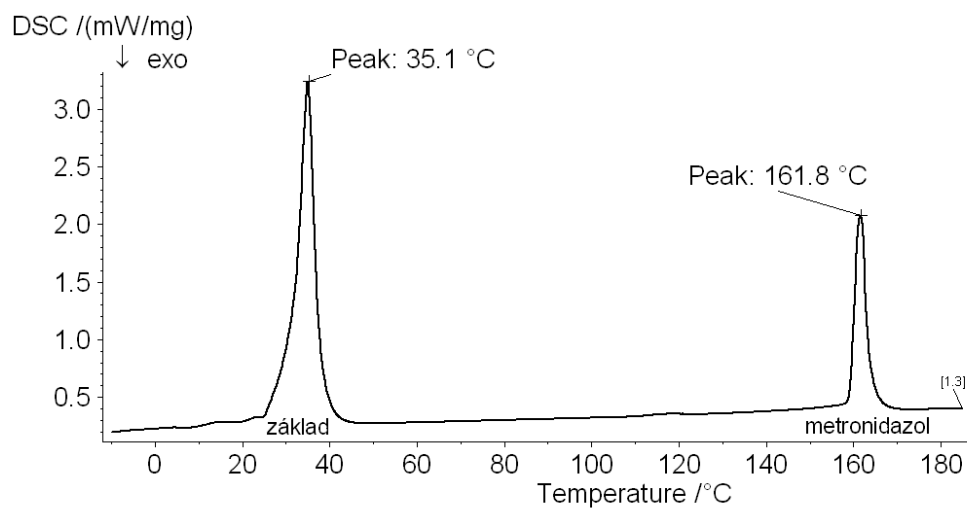
Hmotnost základny:	1,0021g
Hmotnost navážky:	7,271mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,81%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2121g	21,17%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 2,64% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.5 – špička.

Graf č.20. DSC křivka čípku č.5 s metronidazolem-špička.



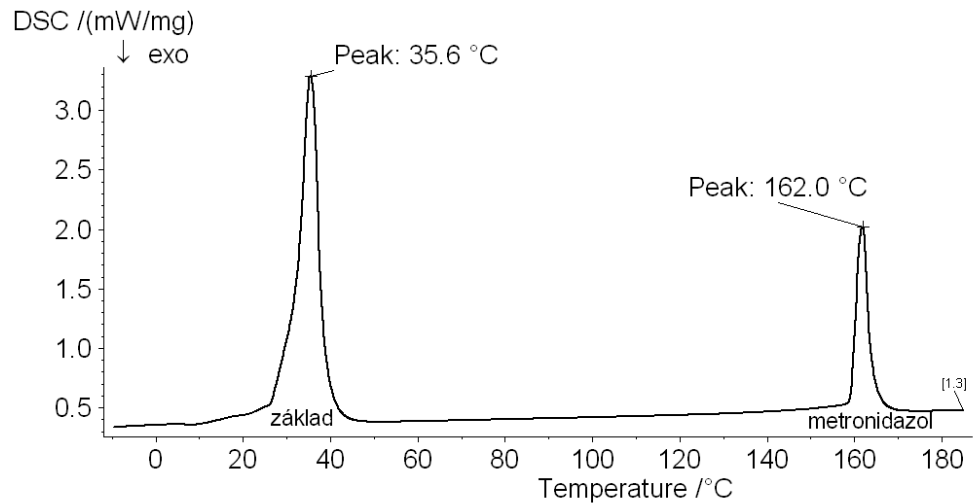
Hmotnost špičky:	1,1039g
Hmotnost navážky:	6,030mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,80%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,1996g	18,08%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 5,72% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.5 – základna.

Graf č.21. DSC křivka čípku č.5 s metronidazolem-základna.



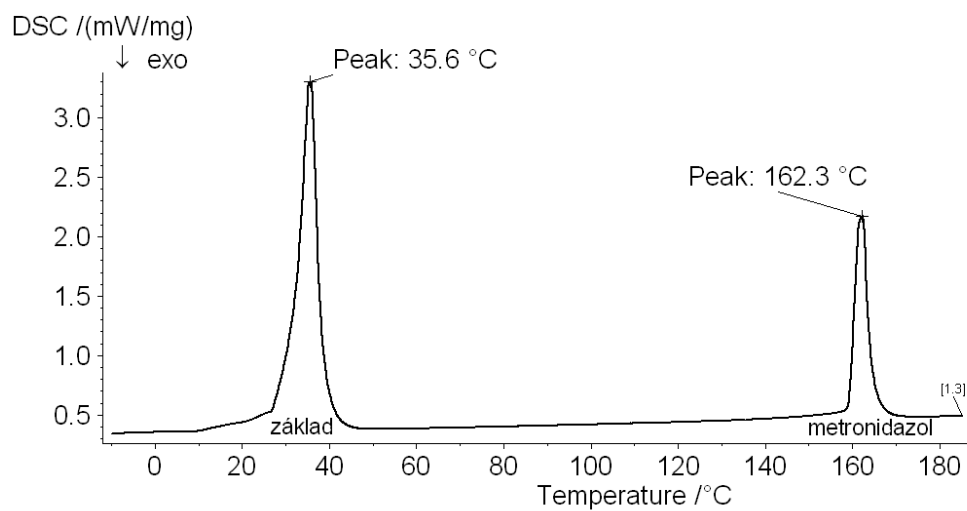
Hmotnost základny:	0,9967g
Hmotnost navážky:	7,087mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,80%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2015g	20,22%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 3,22% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.6 – špička

Graf č.22. DSC křivka čípku č.6 s metronidazolem-špička.



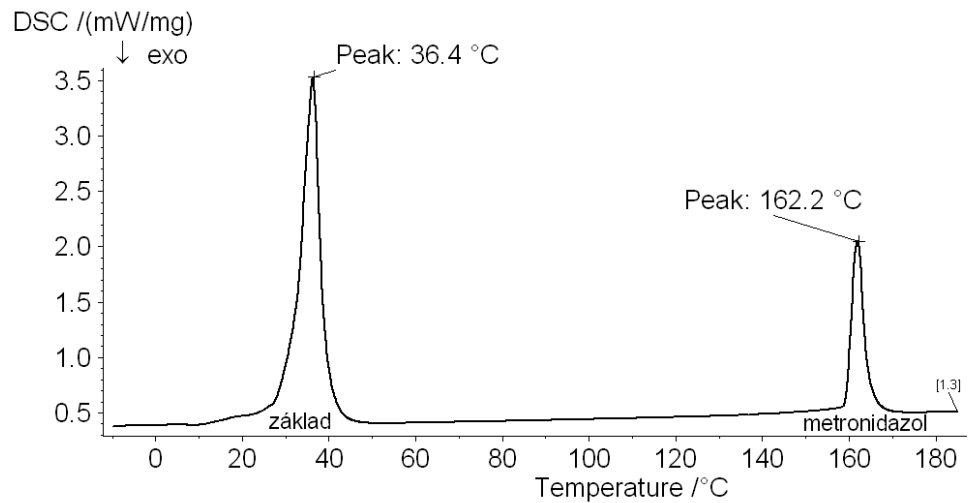
Hmotnost špičky:	1,0916g
Hmotnost navážky:	7,344mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,44%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2224g	20,37%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 3,07% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.6 – základna.

Graf č.23. DSC křivka čípku č.6 s metronidazolem-základna.



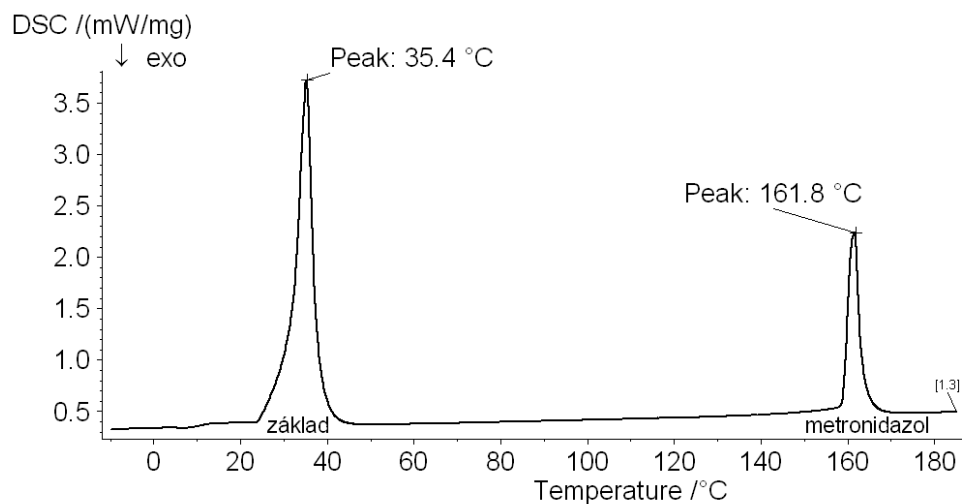
Hmotnost základny:	1,0402g
Hmotnost navážky:	7,976mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,44%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,1945g	18,70%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 4,74% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.7 – špička.

Graf č.24. DSC křivka čípku č.7 s metronidazolem-špička.



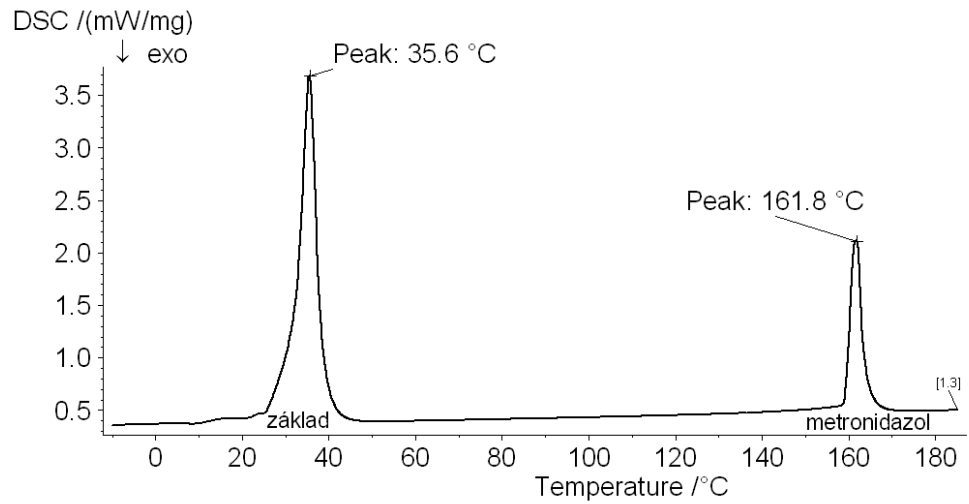
Hmotnost špičky:	1,1082g
Hmotnost navážky:	6,216mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,76%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2062g	18,61%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 5,15% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.7 – základna.

Graf č.25. DSC křivka čípku č.7 s metronidazolem-základna.



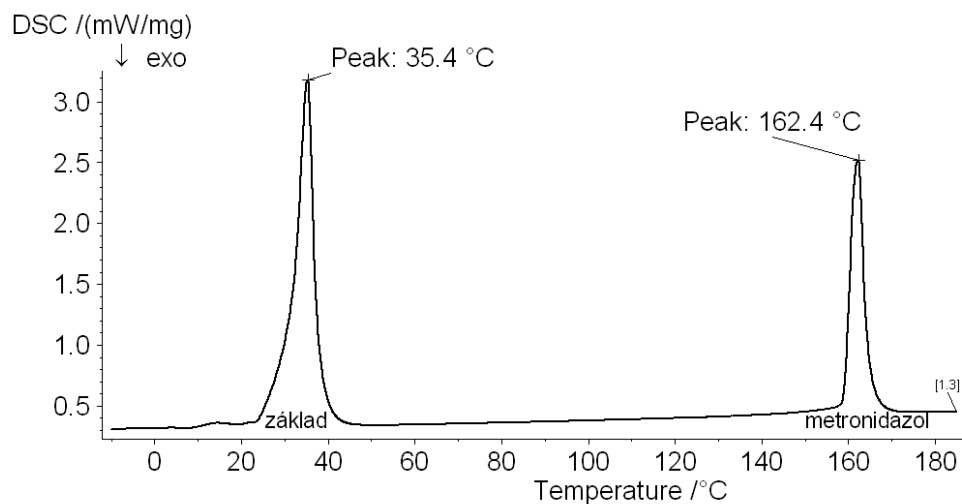
Hmotnost základny:	0,9950g
Hmotnost navážky:	6,451mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,76%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,1981g	19,91%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 3,85% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.8 – špička.

Graf č.26. DSC křivka čípku č.8 s metronidazolem-špička.



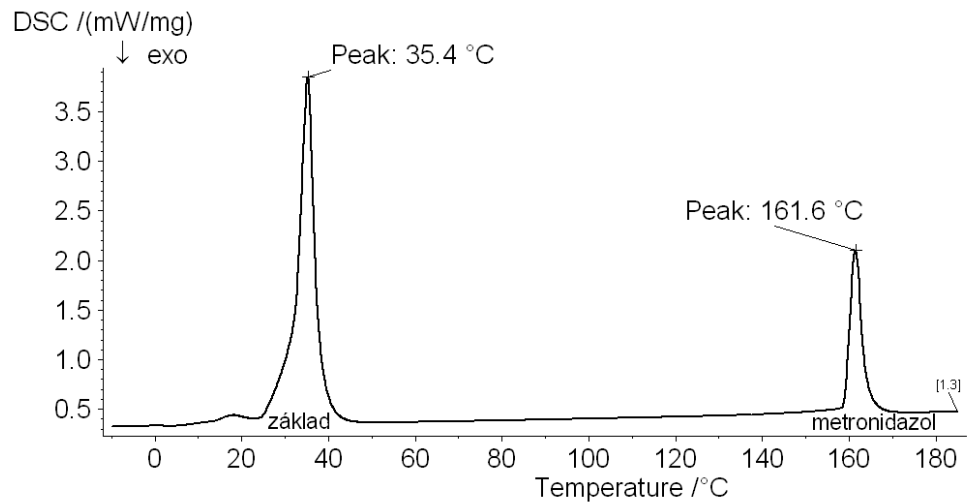
Hmotnost špičky:	1,1962g
Hmotnost navážky:	7,506mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	22,32%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2724g	22,77%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 0,45% vyšší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.8 – základna.

Graf č.27. DSC křivka čípku č.8 s metronidazolem-základna.



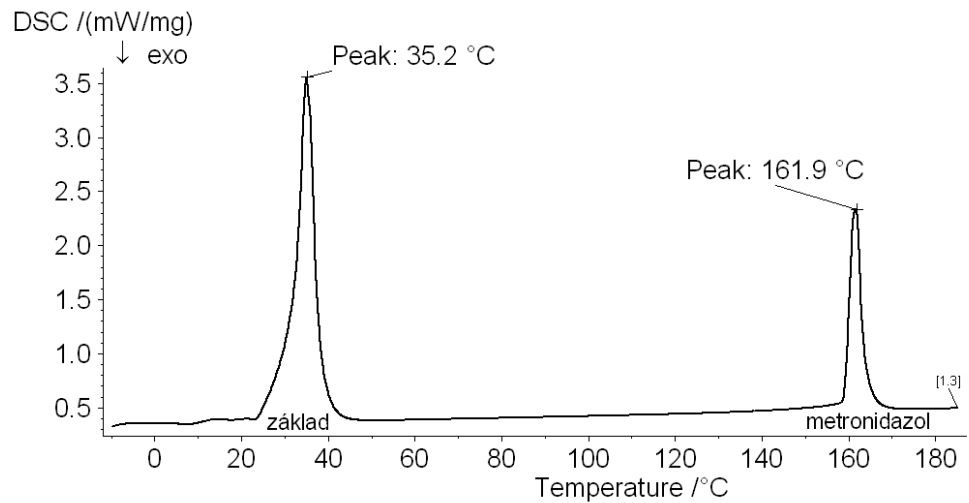
Hmotnost základny:	1,0426g
Hmotnost navážky:	7,337mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	22,32%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,1918g	18,40%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 3,92% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.9 – špička

Graf č.28. DSC křivka čípku č.9 s metronidazolem-špička.



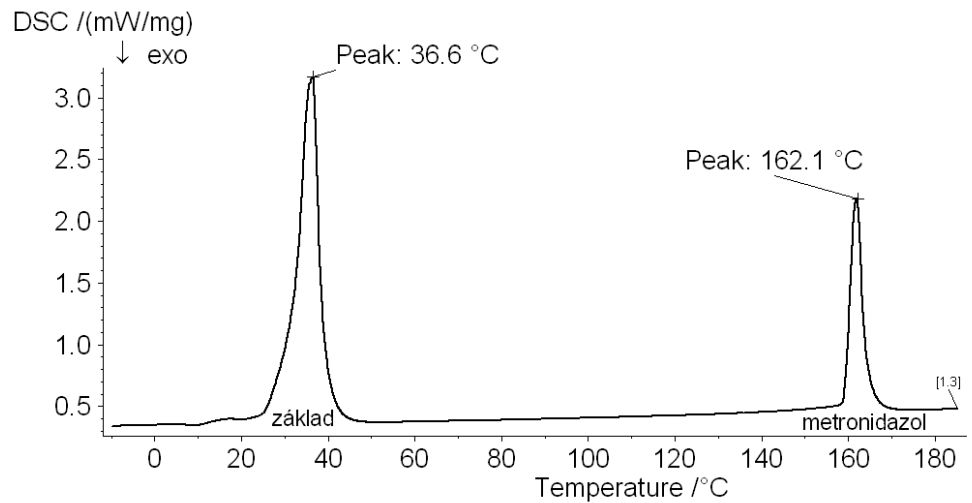
Hmotnost špičky:	1,0691g
Hmotnost navážky:	6,653mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	24,00%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2202g	20,60%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 3,40% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.9 – základna.

Graf č.29. DSC křivka čípku č.9 s metronidazolem-základna.



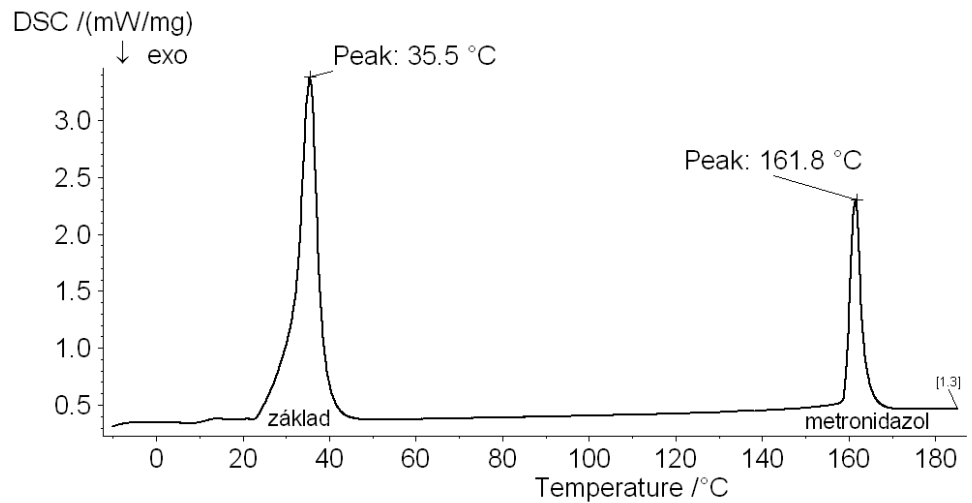
Hmotnost základny:	1,0130g
Hmotnost navážky:	8,093mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	24,00%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,2082g	20,55%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 3,45% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.10 – špička

Graf č.30. DSC křivka čípku č.10 s metronidazolem-špička.



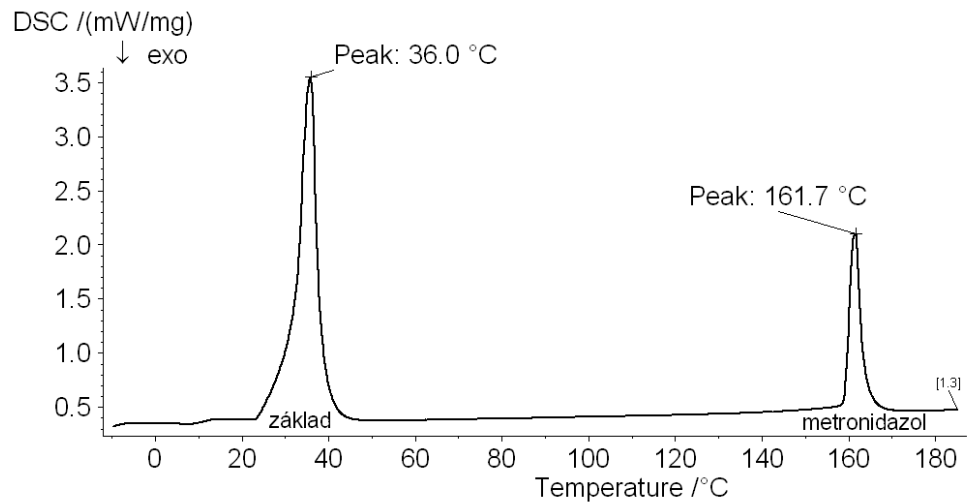
Hmotnost špičky: 1,1997g
Hmotnost navážky: 6.919mg

Deklarovaný obsah metronidazolu: 0,5000g 23,77%
Zjištěný obsah metronidazolu: 0,2152g 17,94%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 5,83% nižší než je jeho deklarované množství.

Čípek s metronidazolem č.10 – základna.

Graf č.31. DSC křivka čípku č.10 s metronidazolem-základna.



Hmotnost základny:	0,9038g
Hmotnost navážky:	7,316mg

Deklarovaný obsah metronidazolu:	0,5000g	23,77%
Zjištěný obsah metronidazolu:	0,1885g	20,86%

Zjištěný obsah metronidazolu je o 2,91% nižší než je jeho deklarované množství

Tab.č.4:Souhrnná tabulka naměřených tepel tání metronidazolu ve špičkách ,hmotnost špiček a vypočítaný obsah metronidazolu.

Číslo čípku	Hmotnost špičky (g)	ΔH (J/g)	Množství metronidazolu ve špičce (g)	Množství metronidazolu ve špičce (%)
1	1,1713	41,76	0,2628	22,43
2	1,1258	43,52	0,2625	23,32
3	1,1096	41,57	0,2479	22,34
4	1,0955	44,19	0,2591	23,65
5	1,1039	39,81	0,2369	21,46
6	1,0916	43,24	0,2530	23,17
7	1,1082	40,08	0,2393	21,59
8	1,1962	52,95	0,3353	28,03
9	1,0691	42,81	0,2455	22,96
10	1,1997	41,83	0,2696	22,47
Průměr	1,1271	43,18	-	-

Tab.č.5 Souhrnná tabulka naměřených tepel tání metronidazolu v základnách ,hmotnost základen a vypočítaný obsah metronidazolu.

Číslo čípku	Hmotnost základny (g)	ΔH (J/g)	Množství metronidazolu v základně (g)	Množství metronidazolu v základně (%)
1	0,9330	38,64	0,1948	20,87
2	0,9879	43,89	0,2321	23,50
3	0,9692	44,47	0,2306	23,79
4	1,0021	41,23	0,2222	22,17
5	0,9967	39,18	0,2108	21,15
6	1,0402	37,81	0,2128	20,46
7	0,9950	38,51	0,2071	20,81
8	1,0426	37,29	0,2106	20,20
9	1,0130	40,47	0,2207	21,79
10	0,9038	36,65	0,1797	19,88
Průměr	0,9983	39,81	-	-

Tab.č.6.:Souhrnná tabulka množství metronidazolu v jednotlivých částech čípků, celých čípcích s obsahem metronidazolu a odchylky od průměrného obsahu v gramech a procentech.

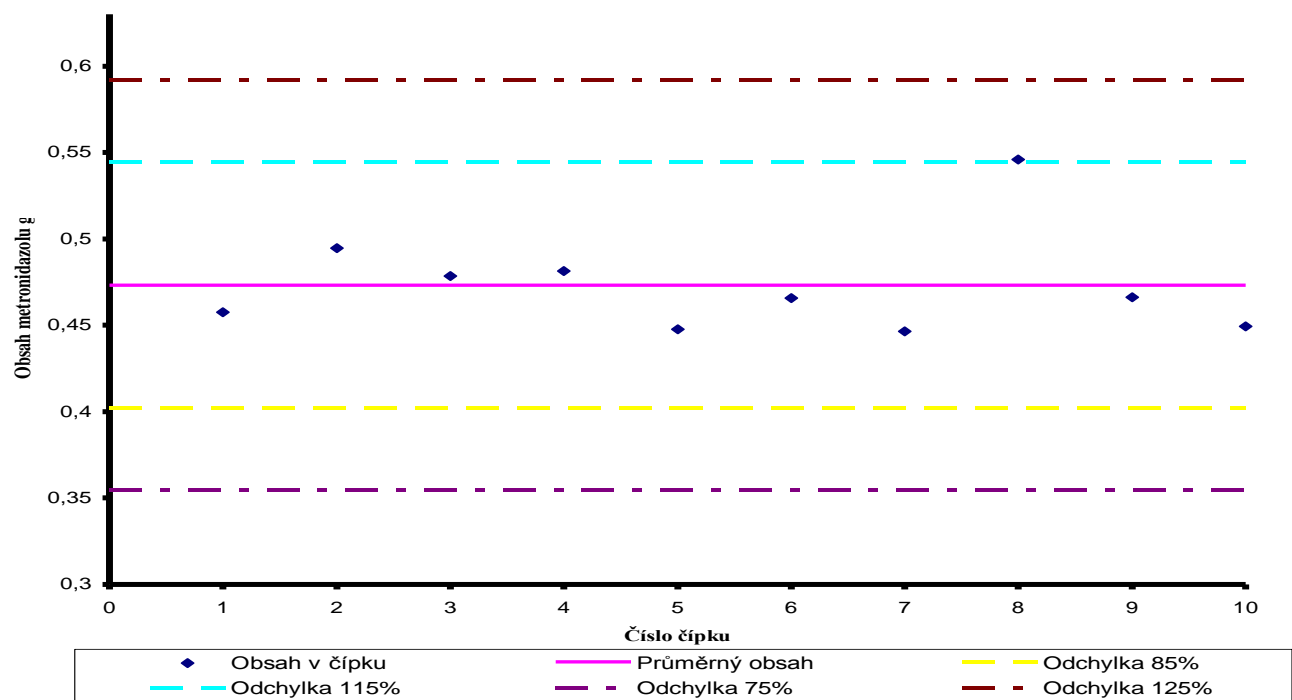
Číslo čípku	Množství léčiva ve špičce (g)	Množství léčiva v základně (g)	Množství léčiva v celém čípku (g)	Množství léčiva v celém čípku (%)	Odchylka od průměrného obsahu x (g)	Odchylka od průměrného obsahu x (%)
1	0,2628	0,1948	0,4576	21,67	-0,0157	-3,32
2	0,2625	0,2321	0,4946	23,36	0,0213	4,50
3	0,2479	0,2306	0,4785	22,97	0,0052	1,10
4	0,2591	0,2222	0,4813	22,93	0,0080	1,69
5	0,2369	0,2108	0,4477	21,31	-0,0256	-5,41
6	0,2530	0,2128	0,4658	21,83	-0,0075	-1,58
7	0,2393	0,2071	0,4464	21,22	-0,0269	-5,68
8	0,3353	0,2106	0,5459	24,37	0,0726	15,34
9	0,2455	0,2207	0,4662	22,38	-0,0071	-1,50
10	0,2696	0,1797	0,4493	21,36	-0,0240	-5,07
Průměr	0,2612	0,2121	0,4733	-	-	-

Povolené lékopisné odchylky pro obsahovou stejnoměrnost dle Českého lékopisu 2005 jsou:

- 75%.....0,3549 g
- 85%.....0,4023 g
- 115%.....0,5442 g
- 125%.....0,5916 g

Čípky vyhovují požadavkům lékopisu.

Graf č.32:Obsahová proměnlivost čípků s obsahem metronidazolu.

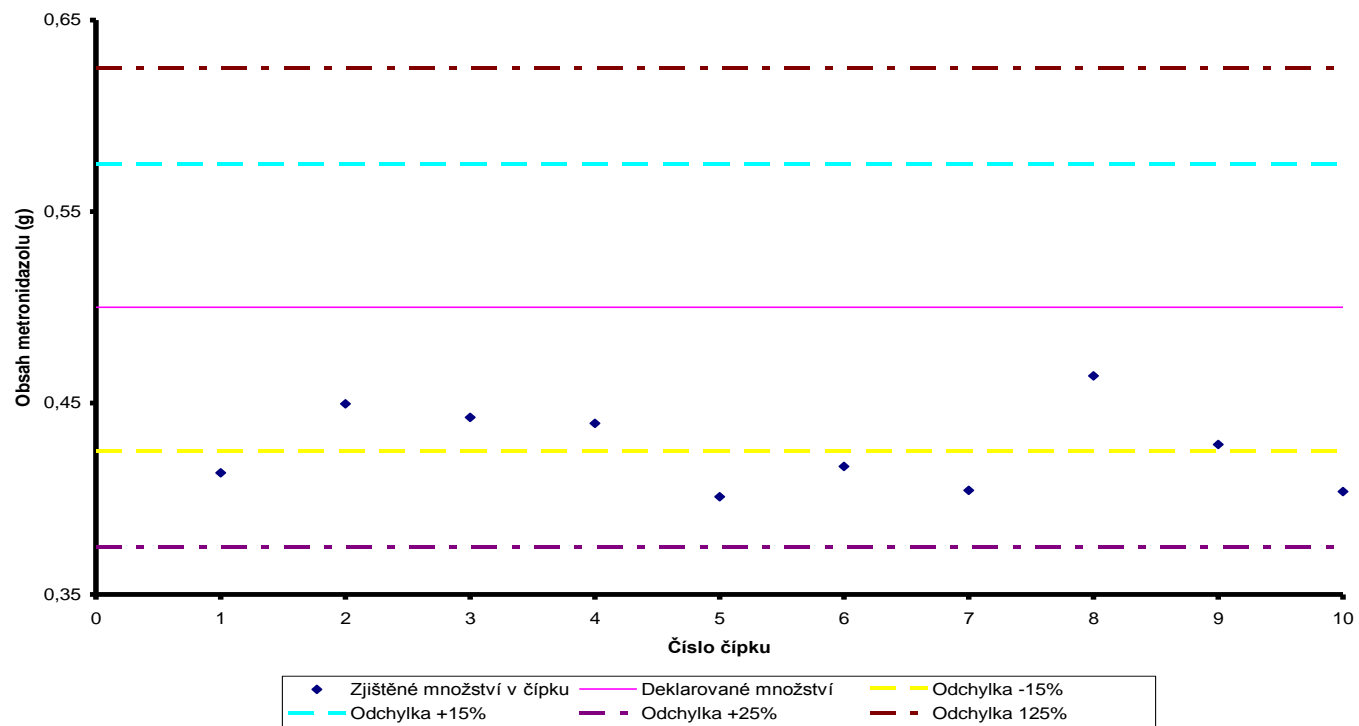


**5.5. Hodnocení čípků z hlediska
deklarovaného obsahu léčivé látky**

Tab.č.7: Hodnocení čípků z hlediska deklarovaného obsahu metronidazolu.

Číslo čípku	Zjištěné množství metronidazolu v čípku (g)	Deklarované množství metronidazolu v čípku (g)	Odchylka od deklarovaného obsahu (g)	Odchylka od deklarovaného obsahu (%)
1	0,4576	0,50	-0,0424	-8,48
2	0,4946	0,50	-0,0054	-1,08
3	0,4785	0,50	-0,0215	-4,30
4	0,4813	0,50	-0,0187	-3,74
5	0,4477	0,50	-0,0523	-10,46
6	0,4658	0,50	-0,0342	-6,84
7	0,4464	0,50	-0,0536	-10,72
8	0,5459	0,50	0,0459	9,18
9	0,4662	0,50	-0,0338	-6,76
10	0,4493	0,50	-0,0507	-10,14
Průměr	0,4733	0,50	-	-

Graf č.33: Hodnocení čípků z hlediska deklarovaného obsahu metronidazolu,



5.6. Hodnocení čípků z hlediska disperze účinné látky

Tab.č.8: Souhrnná tabulka pro hodnocení čípků z hlediska disperze účinné látky.

Číslo čípku	Nalezené množství léčiva ve špičce (g) [a]	Hmotnost špičky (g) [b]	Nalezené množství léčiva v základně (g) [c]	Hmotnost základny (g) [d]
1	0,2628	1,1713	0,1948	0,9330
2	0,2625	1,1258	0,2321	0,9879
3	0,2479	1,1096	0,2306	0,9692
4	0,2591	1,0955	0,2222	1,0021
5	0,2369	1,1039	0,2108	0,9967
6	0,2530	1,0916	0,2128	1,0402
7	0,2393	1,1082	0,2071	0,9950
8	0,3353	1,1962	0,2106	1,0426
9	0,2455	1,0691	0,2207	1,0130
10	0,2696	1,1997	0,1797	0,9038
Průměr	0,2612	1,1271	0,2121	0,9883

Výpočet disperze účinné látky dle ČsL 3:

Nalezené množství účinné látky v částech se špičkou v g [a].....0,2612
Váha částí se špičkou v g [b]1,1271
Nalezené množství úč. látky v částech s kruhovou základnou [c].0,2121
Váha částí s kruhovou základnou v g [d].....0,9883

Obsah účinné látky v částech se špičkou v % [A]

$$A = \frac{100 \cdot 0,2612}{1,1271} = \mathbf{23,17\%}$$

Obsah účinné látky v částech s kruhovou základnou v % [B]

$$B = \frac{100 \cdot 0,2121}{0,9883} = \mathbf{21,46\%}$$

Průměrný obsah účinné látky v celých čípcích v % [C]

$$C = \frac{23,17 + 21,46}{2} = \mathbf{22,32\%}$$

ČsL 3 povoluje odchylku obsahu účinné látky v částech čípku se špičkou [A] od průměrného obsahu účinné látky v čípcích [C] maximálně $\pm 10\%$.

Pro hodnotu [C] 22,32% jsou limitní meze v částech čípků se špičkou:

+10%.....24,552% metronidazolu

-10%.....20,088% metronidazolu

Čípky vyhovují lékopisné zkoušce na stanovení disperze účinné látky.

5.7. Hodnocení čípků na stejnoměrnost dávkových jednotek.

Tab.č.9: Souhrnná tabulka pro hodnocení čípků na stejnoměrnost dávkových jednotek.

Číslo čípku	Zjištěné množství léčiva v čípku (g)	Deklarované množství léčiva v čípku (g)	Obsah dávkových jednotek vyjádřený v % hodnoty v označení na obalu
1	0,4576	0,50	91,52
2	0,4946	0,50	98,92
3	0,4785	0,50	95,70
4	0,4813	0,50	96,26
5	0,4477	0,50	89,54
6	0,4658	0,50	93,16
7	0,4464	0,50	89,28
8	0,5459	0,50	109,18
9	0,4662	0,50	93,24
10	0,4493	0,50	89,86
Průměr X	0,4733	0,50	94,66
s	-	-	5,70

Výpočet hodnoty přijatelnosti dle ČL 2005

$$AV = /M-X/ + ks$$

AV.....hodnota přijatelnosti
M.....referenční hodnota
X.....průměr jednotlivých obsahů, vyjádřený v % hodnoty v označení na obalu
k.....konstanta přijatelnosti (pro n=10, 2,4)
s.....směrodatná odchylka vzorku
n.....velikost vzorku

$$AV = /98,5\% - 94,66\% / + 2,4 \cdot 5,70$$

$$AV = 17,52$$

Čípky nevyhovují požadavkům lékopisu na stejnoměrnost dávkových jednotek.

6. DISKUZE

K pracovnímu úkolu č.1: Zjištění kalorimetrických charakteristik čípkového základu a pomocné látky

Tato práce vychází z předpokladů, že množství tepla léčivé látky suspendované v čípkovém základu bude záviset na koncentraci této látky ve směsi. Podmínkou pro využití je to, že obě výchozí suroviny tj. čípkový základ i hodnocená léčivá látka, budou mít tak rozdílné teploty tání, že nedojde k překrývání píků na křivce DSC.

Průběh chování čípkového základu při řízeném ohřevu je znázorněn na grafu č.1, pro metronidazol na grafu č.2. Z údajů vyplývá, že obě látky mají velice výrazně rozdílnou teplotu tání a ve směsi lze proto předpokládat, že nedojde k překrývání píků jednotlivých látek.

K pracovnímu úkolu č.2: Zjištění závislosti mezi obsahem léčivé látky v přípravku a jeho kalorimetrickými charakteristikami.

Pro zjištění této závislosti jsme připravili šest druhů čípků, lišící se obsahem metronidazolu. Koncentraci metronidazolu jsme v těchto čípcích volili tak, aby odpovídala běžným koncentracím léčiva, které se do čípků suspendují tj. v rozmezí od 5% do 30% obsahu léčivé látky.

Záznamy DSC křivek jednotlivých koncentrací jsou uvedeny na grafech č.3 až č.8. Na těchto grafech jsou současně uvedeny i kalorimetrické charakteristiky týkající se metronidazolu i čípkového základu.

Souhrnné tabulky č.1. a č.2. uvádí naměřená a vypočítaná tepla tání, která by odpovídala koncentraci dané látky ve vzorku. Grafické závislosti jsou uvedeny na grafech č.9.a č.10. Z uvedených grafů vyplývá, že mezi teplem tání metronidazolu a jeho koncentrací ve vzorku existuje lineární závislost s hodnotou spolehlivosti $R^2=0,9914$, na základě těchto výsledků můžeme konstatovat, že metodu lze použít pro zjišťování obsahové stejnoměrnosti suspendovaného metronidazolu v kakaovém oleji. Ze srovnání naměřených a teoreticky vypočítaných hodnot tepel tání metronidazolu vyplývá, že teoreticky vypočítané hodnoty jsou téměř ve všech případech vyšší. Největší zjištěný rozdíl je u nejnižší 5% koncentrace. V ostatních koncentracích je rozdíl mezi teoreticky vypočítanými a naměřenými hodnotami v rozmezí cca 0,6 – 5,5 J/g. Lineární závislost byla prokázána i u závislosti mezi obsahem čípkového základu a jeho teplem tání ve vzorku. Hodnota spolehlivosti $R^2=0,9946$.

K pracovnímu úkolu č.3: Zjištění hmotnostní proměnlivosti čípků.

Údaje o hmotnosti hodnocených čípků jsou uvedeny v tabulce č.3. Grafické znázornění hmotnostní stejnoměrnosti včetně požadavků lékopisu je uvedeno na grafu č.11. Z údajů vyplývá, že hodnocené čípky vyhovují požadavkům lékopisu na hmotnostní stejnoměrnost.

K pracovnímu úkolu č.4: Zjištění obsahové stejnoměrnosti čípků.

Na grafech č.12. až č.31. jsou znázorněny DSC křivky jednotlivých částí hodnocených čípků. Údaje o teplotě tání jednotlivých vzorků jsou uvedeny přímo na křivce DSC. Hodnoty o teple tání ve vzorku metronidazolu jsou uvedeny v tabulce č.4. a č.5. Tyto údaje o teple tání jsme použili pro hodnocení obsahu léčiva ve vzorku. Základní údaje týkající se hmotností a obsahu metronidazolu jsou uvedeny pod příslušnými grafy. Souhrnné údaje o obsahu metronidazolu v jednotlivých částech hodnocených čípků jsou uvedeny v tabulce č.6. Grafické znázornění je na grafu č.32. Na tomto grafu jsou znázorněny i meze, mezi kterými se musí vyhovující přípravek pohybovat. Z uvedeného záznamu vyplývá, že hodnocené čípky vyhovují lékopisné zkoušce na obsahovou stejnoměrnost.

Všechny hodnocené čípky se neodchýlili od průměrné hodnoty o více jak 15%. Přičemž odchylky většiny čípků byli do 5-ti procent odchylky od průměrného obsahu.

K pracovnímu úkolu č.5: Hodnocení čípků z hlediska deklarovaného obsahu léčivé látky

Poněvadž námi provedená zkouška na obsahovou stejnoměrnost dle ČL 2005 nebere do úvahy deklarované množství, které v přípravku má být, ale posuzuje pouze jak se obsahy jednotlivých čípků liší. Proto jsme provedli i hodnocení obsahu čípků z hlediska deklarovaného obsahu. Deklarovaná hodnota pro nás, byla hodnota, kterou měli čípky podle předpisu obsahovat. V našem případě je to 0,50 g metronidazolu na jeden čípek.

V tabulce č.7. jsou uvedeny hodnoty zjištěného a deklarovaného množství metronidazolu v čípcích a odchylky jednotlivých čípků od deklarované hodnoty.

Grafické znázornění je na grafu č 33. Z uvedeného hodnocení vyplývá, že použijeme-li pro hodnocení stejné meze jako pro stanovení obsahové stejnoměrnosti, pak je možné čípky považovat za vyhovující.

S výjimkou jediného přípravku, se však všechny námi zjištěné hodnoty pohybují pod hranicí deklarovaného obsahu.

K pracovnímu úkolu č.6: Hodnocení čípků z hlediska disperze účinné látky

Současně platný lékopis již neuvádí požadavek na disperzi účinné látky. Poslední lékopis, který tuto zkoušku požadoval, byl ČsL 4.

Cílem této zkoušky je zjistit, zda během přípravy nedošlo k sedimentaci léčiva do špičky čípku. Potřebné údaje jsou uvedeny v tabulce č.8 a potřebné výpočty na straně...Z hodnocení vyplývá, že čípky z hlediska disperze lze považovat za vyhovující a tudíž postup použitý při jejich přípravě za správný.

K pracovnímu úkolu č.7: Hodnocení čípků na stejnoměrnost dávkových jednotek.

Vzhledem k tomu, že ČL 2005 uvádí další zkoušku, kterou je možné použít pro stanovení stejnoměrnosti, prověřili jsme, zda přípravky vyhovují i této zkoušce. Tato zkouška na rozdíl od zkoušky stanovení obsahové stejnoměrnosti, dle platného lékopisu je též platná, bere v úvahu i deklarované množství léčivé látky.

Z tohoto důvodu se nám zdá pro posouzení jakosti čípků objektivnější.

Potřebné údaje jsou uvedeny v tabulce č.9. a výsledky tohoto hodnocení jsou uvedeny na straně 57. Z výsledků vyplývá, že naše čípky nevyhovují.

Tuto zkoušku lze považovat jen za orientační, protože jako cílovou (plánovanou) hodnotu obsahu jsme vzaly hodnotu deklarovanou.

Nemáme dosud žádný přepočítávací koeficient, který by korigoval výsledky námi použité analytické metody na skutečný obsah.

7. ZÁVĚR

- 1) Teplota tání metronidazolu a kakaového oleje jsou tak výrazně rozdílné lze tedy předpokládat, že ve směsi se na záznamu DSC nebudou píky jednotlivých složek ve směsi překrývat.
- 2) Mezi obsahem léčiva ve vzorku a jejím teplem tání (ΔH J/g) byla prokázána lineární závislost s hodnotou spolehlivosti $R^2=0,9914$
- 3) Hodnocené čípky vyhovují zkoušce na hmotnostní proměnlivost.

Hodnocené čípky vyhověly požadavkům lékopisu na stanovení obsahové stejnoměrnosti.

Zjištěné hodnoty obsahu metronidazolu v jednotlivých čípcích byly průměrně o 5,99% nižší než deklarovaný obsah.

Hodnocené čípky lze z hlediska disperze považovat za vyhovující

Čípky nevyhovují požadavkům lékopisu na stejnoměrnost dávkových jednotek.

8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Český lékopis 2005, Grada Publishing, Praha, 2005, 1.díl
2. Český lékopis 2002, Grada Publishing, Praha, 2002, 1.díl
3. Český lékopis 2002 – doplněk 2003, Grada Publishing, Praha, 2003
4. JANICKI, S., et al: Evaluation of paracetamol suppositories by a pharmacopoeial dissolution test – comments on methodology. Eur. J. Pharm. Biopharm., 52, 2001, 249-254
5. El-Yazigi A., Sahan F.A., Afrane B.: Stability study and content uniformity of prochlorperazine in pharmaceutical preparations by liquid chromatography, Journal of Chromatography A, 690, 1995, s.71-76
6. Vrečer F., Kristl J., Korba-Šmid J.: Uporaba dinamične diferenčne kalorimetrie (DSC) za ugotavljanje porazdelitve paracetamola v svečkah, Farm Vest 1989, 40, s.107-112
7. Giron D.: Thermal analysis, microcalorimetry and combined techniques for the study of pharmaceuticals, J. Therm. Anal. Calorim., 56, 1999, s.1285-1304
8. Noordin M. I., Chung L. Y.: A Rapid Micro Quantification Method of Paracetamol in Suppositories using Differential Scanning Calorimetry Drug, Dev. Ind., Pharm., 30, 9, 2004, s.925-930
9. 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, s. 369-376
10. MUSILOVÁ, M., GABRIELOVÁ, J.: Department of Pharmaceutical Technology, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Czech Republic, Folia Pharm. Univ. Carol. XXXIII, 2005, s. 87-93
11. BLAEY, C. J.de, RUTTEN – KINGMA, J. J.: Biopharmaceutics of aminophylline suppositories I. Introduction and in vitro melting behaviour. Pharm.Acta Helv. 51, 1976, 6, s.186 – 192
12. LINCOVÁ, D., FARGHALI, H., et al: Základní a aplikovaná farmakologie, 1.vydání, Galén a Universita Karlova v Praze, Praha, 2002, s.10

13. HAN-GON CHoi, et al: Effect of additives on the physicochemical properties of liquid suppository bases, *Int. J. Pharm.*, 190, 1999, 13-19
14. Ragavan N., Philips J., Balasubramanian S. P., DeSOUZA J., Marr C., Javle P.: A randomised, controlled trial comparing lidocaine periprostatic nerve block, diclofenac suppository and both for transrectal ultrasound guided and both for transrectal ultrasound guided biopsy of prostate, *Journal of Urology*, The, Ročník 174, číslo 2, 2005, s.510-513
15. Iver B., Gulen A., Aslan G., Goktay Y., Celebi I.: Diclofenac suppository administration in conjunction with lidocaine gel during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Prospective, randomized, placebo-controlled study, *Urology*, ročník 66, číslo 4, 2005, s.799-802
16. Conner A., Lightfoot R., Janes D.: Oral or rectal diclofenac for laparoscopic sterilization, *Ambulatory Surgery*, ročník 12, číslo 3, 2006, s. 139-142
17. Hille A., Schmidberger H, Herman R. M., Christiansen H., Saile B., Pradier O., Hess C. F.: A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of misoprostol rectal suppositories to prevent acute radiation proctitis in patients with prostate cancer, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, ročník 63, číslo 5, 2005, s. 1488-1493
18. CHALABALA, M. et al.: *Technologie léků*, 2. přepracované a doplněné vydání, Galén, Praha, 2001, s. 309
19. ALTAMASH, I., QUERESHI, A. I., COHEN, R. D.: Mesalamine delivery systems: Do they really make much difference?, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, 2, 2005, s. 281-302
20. BARAK, K., ZISER, A., KATZ, A.: Thoracic epidural local anesthetics are not effective in alleviating post-thoracotomy ipsilateral shoulder pain, *Journal of cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 18, 4, 2004, s. 458-460
21. REALDON, N., RAGAZZI, E.: Effect of Drug Solubility on the in Vitro Availability Rate from Suppositories With Lipophilic Excipients; *Pharmazie*, May 2000, 55: (5), 372-377
22. *Československý lékopis*, 3.vydání, Praha, Avicenum 1970
23. *Československý lékopis*, 4.vydání, Praha, Avicenum 1987
24. *Instrument Manual Netzsch*

