

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKEJ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCA

HODNOTENIE DISOLUČNÝCH PROFILOV ČAPIKOV SO SODNOU SOĽOU DIKLOFENAKU

ZUZANA STAŠKOVÁ

Vedúci diplomovej práce: PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2018

Pod'akovanie

Týmto by som sa chcela poďakovať PharmDr. Pavlovi Ondrejčekovi, Ph.D. za odborné vedenie tejto práce a za pomoc pri jej spisovaní, ktorú si veľmi vážim.

Moja vďaka patrí aj mojej rodine, ktorá ma podporovala nie len pri písaní tejto práce, ale aj počas celého môjho štúdia.

Čestné vyhlásenie

„Čestne vyhlasujem, že táto práca je mojim pôvodným autorským dielom, ktoré som vypracovala samostatne, pod vedením môjho školiteľa. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovávaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové 26.4.2018

Stašková Zuzana

1. OBSAH

2.	ABSTRAKT.....	6
3.	ABSTRACT.....	7
4.	POUŽITÉ SKRATKY A ZNAKY.....	8
5.	ZADANIE.....	10
6.	ÚVOD.....	11
7.	TEORETICKÁ ČASŤ.....	12
7.1	Disolúcia.....	12
7.1.1	Skúška disolúcie pevných liekových foriem.....	14
7.1.2	Skúška disolúcie transdermálnych prípravkov.....	23
7.1.3	Skúška disolúcie liečivých žuvacích gúm.....	26
7.1.4	Skúška disolúcie lipofilných tuhých liekových foriem.....	29
7.1.5	Pravá disolúcia.....	32
7.1.6	Zdanlivá disolúcia.....	33
7.2	Čapíky a špecifiká rektálneho podania liečiv.....	35
7.2.1	Pomocné látky pri príprave a výrobe čapíkov.....	35
7.2.2	Príprava a výroba čapíkov.....	36
7.2.3	Unguator.....	39
7.2.4	Fyziológia rekta.....	41
7.3	Diklofenak.....	43
8.	EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....	46
8.1	Použité suroviny.....	46
8.2	Použité prístroje.....	46
8.3	Použité metódy.....	47

8.3.1	Optimalizácia prípravy a príprava čapíkov ručne	47
8.3.2	Optimalizácia prípravy a príprava čapíkov na prístroji UNGUATOR Q... ..	48
8.3.3	Príprava fosfátového pufru o hodnote pH 7,4.....	49
8.3.4	Príprava kalibračných roztokov	49
8.3.5	Meranie absorbancie	49
8.3.6	Disolučný test.....	50
8.3.7	Spracovanie výsledkov.....	52
9.	VÝSLEDKY	53
9.1	Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 10 ml/min	53
9.2	Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 20 ml/min	55
9.3	Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 30 ml/min	58
9.4	Disolúcia jednotlivých typov čapíkov.....	61
10.	DISKUSIA	66
10.1	Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 10 ml/min	66
10.2	Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 20 ml/min	67
10.3	Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 30 ml/min	68
10.4	Disolúcia jednotlivých typov čapíkov.....	69
11.	ZÁVERY.....	71
12.	POUŽITÁ LITERATÚRA.....	72

2. ABSTRAKT

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutickej technológie

Meno a priezvisko: Zuzana Stašková

Názov diplomovej práce: Hodnotenie disolučných profilov čapíkov so sodnou soľou diklofenaku

Školiteľ: PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D.

Čapíky sú perspektívnou liekovou formou, ktorá je s výhodou používaná v prípadoch, že nie je možné iné podanie liečiva (napr. u detí, nespolupracujúcich pacientov, pri neschopnosti prehĺtať). Testy disolúcie slúžia jednak ku kvalitatívnemu hodnoteniu liečivých prípravkov, a poskytujú aj cenné informácie pri formulovaní nových prípravkov. Cieľom tejto diplomovej práce bolo štúdium procesu disolúcie liečivej látky – diklofenaku sodného z čapíkov. Teoretická časť je zameraná na popis disolučných metód, prípravu čapíkov a použitú účinnú látku. V experimentálnej časti boli tromi metódami – ručne, na prístroji Unguator a priemyselne, pripravené čapíky, zhodne obsahujúce 100 mg diklofenaku, suspendovaného v základe, ktorým bol tuhý tuk. Pri skúšaní bola použitá liekopisná metóda disolúcie lipofilných tuhých liekových foriem – metóda s disolučnou celou a testované boli celkom tri rýchlosti prietoku disolučného média.

Zo zisteného vyplýva, že k uvoľneniu maximálneho množstva diklofenaku u všetkých čapíkov došlo do troch hodín, dĺžka na to potrebného času sa skracovala s narastajúcou rýchlosťou prietoku média a k najvyšším zmenám koncentrácie došlo v prvých 10. minútach testu. Pri najmenšej rýchlosti prietoku bol počiatkový nárast koncentrácie pomalší a celkové uvoľnené množstvo diklofenaku bolo štatisticky najnižšie. To bolo, pravdepodobne spôsobené nedostatočným vymývaním diklofenaku z topiacej sa čapíkoviny. Smerodajné odchýlky výsledkov boli najväčšie u ručne vyrábaných čapíkov a podstatne menšie u priemyselných a unguátorových. Na základe týchto zistení je možné vysloviť predpoklad, že rozptyl výsledkov a rýchlosť uvoľňovania diklofenaku závisia od rýchlosti prietoku média a spôsobu prípravy čapíkov.

Kľúčové slová: disolúcia, disolučné testy, diklofenak, čapíky

3. ABSTRACT

CHARLES UNIVERSITY

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Student: Zuzana Stašková

Title: Evaluation of dissolution profile of suppositories containing diclofenac sodium salt

Consultant: PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D.

Suppositories are a promising dosage form, which is advantageously used in cases where it is not possible to use other dosage form (e.g. in children, non-cooperating patients or patients with swallow inability). Dissolution tests serve both as qualitative tests of medicinal products and on the other hand, provide valuable information during formulation of new ones.

The aim of this work was to study the dissolution process of diclofenac sodium from suppositories. The theoretical part focuses on the description of dissolution methods, the preparation of suppositories and the active substance used. The tested suppositories were prepared by three methods (manually, by Unguator technology and industry made ones), in experimental part. All suppositories contained 100mg of the active ingredient suspended in the solid fat base. Dissolution tests for lipophilic solid dosage forms by flow-through apparatus containing suppository cell according to the Czech Pharmacopoeia were performed at three media flow rates.

It was found that the maximum release of diclofenac in all suppositories occurred within three hours. The time required for maximal active substance release shortened with the increasing flow rate of the medium and the most significant changes in concentration occurred in first ten minutes of dissolution test. At the lowest flow rate, the initial increase in concentration was slow and the total amount of released diclofenac was statistically lower. This was probably caused by insufficient flushing of diclofenac from molten suppository mass in the chamber of flow-through cell. The standard deviations of the results were the greatest in handmade suppositories and much smaller in industrial and Unguator-made ones. According to these findings, it can be assumed that the variance of the results and the rate of diclofenac release depend on the dissolution medium flow rate and also on the suppository preparation method.

Key words: dissolution, dissolution testing, diclofenac, suppositories

4. POUŽITÉ SKRATKY A ZNAKY

A	Absorbancia
c	Koncentrácia
cca	Cirka, okolo
COX	Cyklooxygenáza
CPS MOL	Mäkká tobolka
CPS PRO	Tvrdá tobolka s predĺženým uvoľňovaním
CPS RDR	Tvrdá tobolka s riadeným uvoľňovaním
č.	Číslo
ČL	Český liekopis
DS	Diklofenak sodný
EL	Európsky liekopis
EMP MED	Liečivá náplast'
FDA	Správa potravín a liečiv Spojených štátov amerických
GEL	Gél
GIT	Gastrointestinálny trakt
HPLC	Vysokoúčinná kvapalinová chromatografia
INF SOL	Infúzny roztok
INJ SOL	Injekčný roztok
kol.	Kolektív
LL	Liečivá látka / látky
LP	Liečivý prípravok / prípravky
NSAIDs	Nesteroidné antiflogistiká
OPH GTT SOL	Očné kvapky, roztok

POR GRA SOL SCC	Granule pre perorálny roztok v sáčku
sd	Smerodajná odchýlka
SUP	Čapík
tab. č.	Tabuľka číslo
TBL ENT	Enterosolventná tableta
TBL FLM	Poťahovaná tableta
TBL OBD	Obalená tableta
TBL PRO	Tableta s predĺženým uvoľňovaním
TBL RET	Tableta s riadeným uvoľňovaním
TDR EMP	Transdermálna náplast'
TT	Tuhý tuk
tzv.	Takzvaný
USP	Liekopis spojených štátov amerických
UV	Ultrafialové žiarenie
UZ	Ultrazvukový
α	Hladina významnosti
\emptyset	Aritmetický priemer

5. ZADANIE

Tato práce bude zaměřena na přípravu a hodnocení disolučních profilů rektálních čípků obsahujících sodnou sůl diklofenaku.

Nejdříve bude potřeba připravit vzorky čípků obsahující sodnou sůl diklofenaku. Čípky budou připravovány ručně dvěma metodami a následně budou srovnávány s průmyslově vyráběnými čípků. Prvním způsobem bude klasická ruční příprava jako v případě lékárenské individuální přípravy. Při druhém způsobu přípravy čípků bude využit přístroj Unguator Q, pro který bude nejprve nutné optimalizovat způsob a podmínky přípravy.

Hlavní část této práce poté bude zaměřená na porovnání připravených a průmyslově vyráběných čípků. K tomu bude využita průtoková disoluční jednotka s disoluční celou lékopisné specifikace. Jako disoluční médium se použije fosfátový pufr o pH 7,4. Měření bude probíhat při různých rychlostech průtoku disolučního média celou. Z výsledků měření bude hodnocen vliv rychlosti průtoku disolučního média a způsobu přípravy čípků na disoluční charakteristiky.

6. ÚVOD

Aj keď najstaršou používanou a dodnes aj najvýznamnejšou aplikačnou cestou podania liečiv je cesta perorálna, drevené formy na čapíky, používané v 15. storočí svedčia o tom, že svoj význam, a to nie len historický, má aj rektálna aplikácia ¹. V prípade voľby dnes väčšina pacientov rektálne podané liečivo odmieta, no v prípade nemožnosti inej aplikačnej cesty sú čapíky s výhodami používané u detí, nespolupracujúcich pacientov či pri nauzee a neschopnosti prehĺtať ^{2,3,4}. O týchto dôvodoch a účele použitia svedčí aj to, že mimo liečiv pôsobiacich miestne (pri liečbe hemoroidov, zápchy, zápalov čriev) dnes registrované prípravky vo forme čapíkov najčastejšie obsahujú liečivá s účinkom analgetickým, antipyretickým, antiemetickým, anxiolytickým či spazmolytickým ⁵. Z farmakokinetického hľadiska sa vo forme čapíkov môžu s výhodou použiť liečivá nestabilné a v malom množstve absorbované pri orálnom podaní, či liečiva podliehajúce vo veľkej miere efektu prvého prechodu pečeňou ⁶. Za zmienku stojí tiež potenciálna možnosť využitia čapíkov pri lokálnej, *in situ* liečbe kolorektálneho karcinomu pomocou fotodynamickej metronomickej terapie, ktorá je v súčasnosti vo výskumných experimentálnych fázach na zvieracích modeloch ⁷.

Čapíky sú tiež jednou z liekových foriem, ktorú je možné pripraviť ručne, priamo v lekárni najstarším spôsobom - ručným modelovaním. Najvyužívanejšou metódou formovania čapíkov, a to jak v malom, tak veľkom, priemyselnom merítku je ich odlievanie do foriem. Alternatívou k tomuto procesu je výroba vstrekaním do foriem pod tlakom. Metódou, ktorej nepredchádza proces roztápania surovín je lisovanie čapíkov ⁸. Technológia prístroja Unguator, ktorá bola použitá pri príprave čapíkov pre účely tejto práce sa v súčasnosti s obľubou využíva pri magistraliter príprave polotuhých či tuhých liekových foriem, akými sú aj čapíky a poskytuje tak výhody, vyplývajúce z automatizácie prístroja, ako je menšia časová náročnosť prípravy, jej jednoduchšia štandardizácia, zlepšenie vlastností finálneho produktu, ale aj čistejšie a reprodukovateľnejšie laboratórne prostredie ^{9,10}.

Vyrobené čapíky musia spĺňať určité kritéria. Supozitória pripravené v lekárni sa najčastejšie kontrolujú len organolepticky (tvar, farba, zápach, povrch), no Český liekopis 2017 popisuje viaceré metódy hodnotenia tejto liekovej formy, ako napríklad skúšku na rovnomernosť dávkových jednotiek, obsahovú rovnomernosť, hmotnostnú rovnomernosť a disolúciu ^{8,11,12}. Práve posledne menovanému testovaniu boli podrobené čapíky v tejto práci. Závety z disolučných testov slúžia jednak ako kvalitatívne testy liečivých prípravkov, a jednak poskytujú cenné informácie o ich vlastnostiach pri nových formuláciách vo výskume ¹³.

7. TEORETICKÁ ČASŤ

7.1 Disolúcia

Primárne, chemicky či fyzikálne-chemicky pod týmto pojmom chápeme dej alebo proces rozpúšťania, a teda rozdelenia komponent určitého celku na jednotlivé samostatné časti, či rozpad - deštrukciu týchto komponent. Z chemického hľadiska môže byť disolúcia chápaná aj ako proces vzniku tekutiny napr. v zmysle rozpúšťania ľadu¹⁴.

Vo farmaceutickom odvetví je disolúcia veľmi dôležitým procesom. Disolučným testom sa podrobujú rôzne liekové formy a hodnotí sa tak proces liberácie liečiva z danej formy¹⁵. Liberáciou rozumieme uvoľňovanie liečiva z jeho liekovej formy. Tento dej nasleduje po podaní lieku do organizmu a predchádza u väčšiny ciest podania (perorálne, rektálne, transdermálne...) absorpcii. U parenterálneho (intravazálneho) spôsobu podania prakticky absorpcia pozorovaná nie je a môžeme povedať, že sa viac-menej prekrýva s liberáciou¹⁶.

Disolúcia, teda rozpúšťanie liečiva a uvoľnenie liečiva nie sú rôzne slová, pomenúvajúce rovnaký dej, aj keď sú navzájom často zamieňané a to aj v literatúre. Samozrejme, existujú situácie, kedy tieto dva termíny môžeme zameniť, a k tomu dochádza vtedy, ak je rozpustenie liečiva krokom, ktorý ovplyvňuje rýchlosť uvoľnenia liečiva. V ostatných prípadoch sa uvoľnenie liečiva považuje za komplexnejší dej a rozpustenie je jedným z jeho krokov. Samotná disolúcia potom zahŕňa 5 hlavných krokov pohybu hmoty, a to: zvlhčenie povrchu častíc vodou, rozpad pevných väzieb medzi časticami, solvatácia jednotlivých súčastí – molekuly, ióny, ich difúzia do kvapaliny a rovnomerné rozptýlenie sa v celom objeme kvapaliny¹⁷.

Tomu, že tieto dva termíny nie sú vždy zameniteľné svedčí aj fakt, že rozličné liekopisné metódy disolučného testovania, rôzne ponímajú podstatu samotných skúšok. Napríklad u skúšky pravej disolúcie a zdanlivej disolúcie sledujeme rozpúšťanie látok, zatiaľ čo u skúšky disolúcie pevných liekových foriem sa skôr prikláňame k sledovaniu uvoľnenia liečiva počas skúšky¹⁸.

Výsledkom takýchto testov je disolučný profil liečiva, ktorý popisuje rýchlosť, respektíve priebeh jeho uvoľňovania z pevnej alebo polotuhej liekovej formy do kvapalného prostredia – disolučného média. K testovaniu dochádza za špecifických, presne definovaných podmienok, ktoré zahŕňajú: typ vhodnej aparatúry v závislosti na testovanej liekovej forme, dĺžku trvania testu, typ média a jeho objem v závislosti na rozpustnosti liečiva a podmienkach prostredia ľudského tela, ktorým liečivo pri podaní čelí, predovšetkým pH a teplota, a iné^{14, 18}.

Poznatky z takéhoto testovania liečiv nám poskytujú mnoho využiteľných informácií, ktoré ovplyvňujú farmaceutický priemysel a výrobu liečiv. Pomáhajú nám predikovať správanie sa liečiva v *in vivo* podmienkach, na základe poznania jeho chovania sa v podmienkach *in vitro* a tým nám umožňujú optimálne nastavenie kľúčových výrobných parametrov pri vývoji novej liekovej formy, ale aj následnú kontrolu kvality výroby¹⁹.

Z historického hľadiska sa disolučné testy postupne začlenili medzi štandardné skúšky liekopisu, tak ako sa od začiatku 20. storočia zvyšovala dôležitosť výroby tabliet ako jednej z najbežnejších liekových foriem v ére modernej medicíny. Pri rozvoji technológie tabletovania sa vedci od začiatku stretávali s problémami pri optimalizácii výrobného procesu, nastavenia kritických parametrov ako sú správny tlak, tok prášku, lubrikácia a ďalšie. Proces tabletovania bol teda až do 50. rokov minulého storočia pomerne empirický, aj keď už v roku 1945 britský liekopis British Pharmacopoeia zakomponoval do svojho obsahu skúšku na dezintegráciu, teda rozpad tabliet. Môžeme povedať, že skúšky rozpadavosti boli akýmsi predchodcom disolučných testov, ktoré zaznamenali najväčší rozmach vývoja disolučných aparátov v 60. a 70. rokoch minulého storočia a to rozhodne aj v súvislosti s pokrokom v analytickej chémii a vývoji citlivých chemických analýz, ktoré predtým neboli dostupné²⁰. Analytické vyhodnotenie výsledkov takýchto štúdií je dôležitým momentom, ktorý ich bezpochyby ovplyvňuje. V súčasnosti existujú dve základné metódy interpretácie vzoriek, získaných počas testu, a to, metóda spektrofotometrického stanovenia (najčastejšie v UV oblasti vlnových dĺžok), pri ktorej sa vyžaduje zvoliť správnu vlnovú dĺžku pre každú hodnotenú látku a metóda vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC), ktorej výhody spočívajú v použití u formulácii, kde dochádza k vzájomnému ovplyvneniu zložiek, v prípade, že ich je viac a tiež postačuje menšie množstvo analytu na stanovenie²¹.

Za posledných 25 rokov sa využitie disolučných testov rozdelilo na štandardné testy orálnych liekových foriem a ďalších, ako sú napríklad: transdermálne náplasti, polotuhé liekové formy ako masti, krémy, gély, implantáty, mikročastice, lipozómy, v neposlednom rade aj čapíky, ktorými sa zaoberá táto práca a ďalšie. Z doterajších vedeckých poznatkov sa dá usudzovať dôležitosť takýchto testov, pretože uvoľnenie liečiva z jeho formy je jednou z prvých a hlavných podmienok pre dosiahnutie jeho terapeutického účinku. Takto *in vitro* získané informácie nám potom slúžia ako regulačný nástroj pre zabezpečenie dostupnosti kvalitných produktov na farmaceutickom trhu²⁰.

Čo sa týka metodológie testovania, nie je úplne jednotná. V tejto práci som popísala predovšetkým postupy, zahrnuté v ČL, a teda vychádzajúce z EL. Naproti tomu americký liekopis neoperuje s úplne totožnými postupmi.

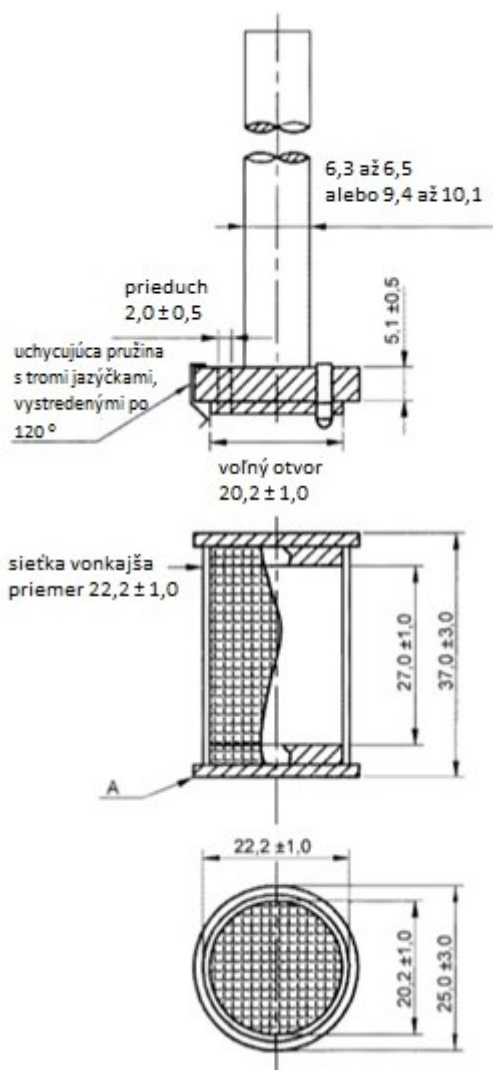
7.1.1 Skúška disolúcie pevných liekových foriem

Túto skúšku nájdeme v českom liekopise 2009 v článku 2.9.3, ktorá je súčasťou kapitoly metód farmaceutickej technológie. Používa sa na testovanie perorálne podávaných liekových foriem, teda tabliet a toboliiek, a to jak s bežným uvoľňovaním, tak s modifikovaným, tzn. predĺženým a oneskoreným. Využitie skúšky nachádzame hlavne v kontrole plnenia liekopisných požiadaviek, kladených na dané liekové formy. V súvislosti s rôznym typom uvoľňovania liečiva jednotlivých foriem, metóda využíva 4 rôzne aparatúry, skladajúce sa z rôznych prístrojov, v ktorých k disolúcii dochádza. Ide o prístroj s košíčkom (aparát 1), miešadlom (aparát 2), vratným valcom (aparát 3), s prietokovou celou (aparát 4), ktoré sú popísané ďalej. Názov v zátvorke odkazuje na označovanie jednotlivých prístrojov v americkom liekopise. Všetky prístroje je možné použiť pre experimenty jak s liekovými formami s bežným uvoľňovaním, tak s predĺženým i s oneskoreným. Liekopis ďalej popisuje hodnotenie výsledkov disolúcie, ako percentá uvoľnenej látky z deklarovaného množstva, ktoré sa porovnáva s liekopisným kritériom obsahu uvoľnenej LL, to je odlišné pre jednotlivé typy uvoľňovania. V ČL tiež nájdeme predpísané podmienky, za ktorých sa jednotlivé disolúcie uskutočňujú. Ide hlavne o teplotu, typ, vlastnosti a rýchlosť miešania/prúdenia média, dobu trvania skúšky a v neposlednom rade parametre použitého disolučného zariadenia 22, 23, 24.

Prístroj s košíčkom (USP 1)

Toto zariadenie je tvorené z nádoby zo skla alebo iného inertného priehľadného materiálu, ktorý zabezpečí možnosť sledovať vzorku počas celej doby experimentu vizuálne. Podmienka, ktorá sa vzťahuje k použitému materiálu je, že nesmie adsorbovať na svoj povrch žiadnu látku skúšaného prípravku, nesmie s ním reagovať, ani s ním interferovať. Tvar nádoby je valcovitý, dno je poglobuláté a navrchu je obruba. Liekopisné parametre stanovujú jej objem na 1 liter, výšku 160 – 210 mm, vnútorný priemer 98 – 106 mm. Túto nádobu je potom možné zakryť vhodným vekom, ktoré ale nesmie brániť v prístupe teplomeru do nádoby, z dôvodu kontroly teploty média a tiež odberu vzorky. Ďalej sa do nádoby vkladá miešacia jednotka, tvorená z motoru, poháňajúceho hriadeľ, na ktorom je upevnený valcovitý košíček. Špecifickú rýchlosť otáčok hriadeľa reguluje zariadenie, ktoré ju udržiava v rozmedzí $\pm 4\%$ od nastavenej rýchlosti. Daný hriadeľ sa nesmie chvieť a musí byť vycentrován na stred nádoby s možnou povolenou odchýlkou 2 mm v akomkoľvek bode od stredovej osy nádoby a rotácia musí byť plynulá. Vzďialenosť dna košíčku od vnútorného dna nádoby sa počas skúšky udržiava na 25 ± 2 mm. Čo sa týka materiálu, z ktorého je vyrobený hriadeľ a košíček, ide o nerezovú oceľ typu 316 alebo jej ekvivalentnú, špecifikuje ju ďalej obrázok 1. Košíček môže byť pokrytý

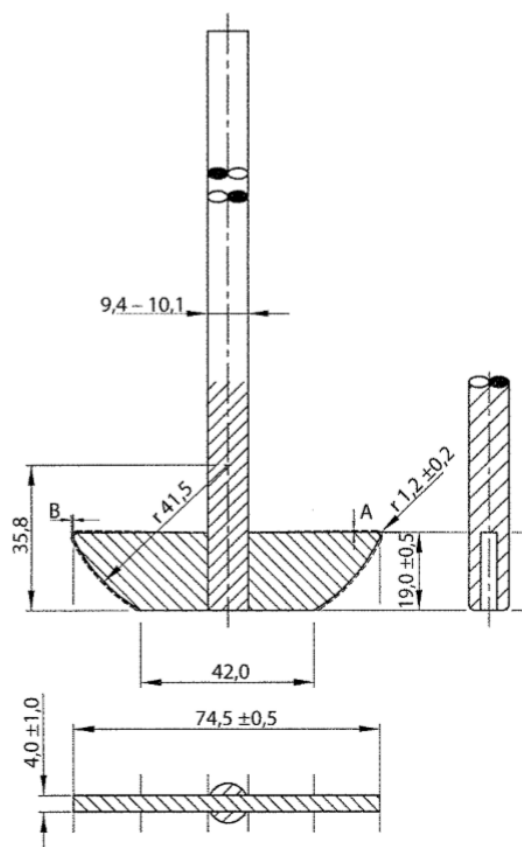
zlatom o hrúbke cca 2,5 μm . Teplota so vo vnútri nádoby počas skúšky udržiava na $37 \pm 0,5$ °C, čo sa dosiahne čiastočným ponorením nádoby do vodného kúpeľa alebo vhodným zahrievacím zariadením ako je napríklad vyhrievaný plášť. Akýkoľvek výrazný pohyb, trasenie či vibrácie prístroja sú nežiaduce, preto k tomu nesmie žiadne použité zariadenie či prostredie prispievať. Skúška sa začína ponorením dávkovej jednotky v košíčku do média. Košíček musí byť pri vložení vzorky vždy suchý. Táto metóda sa dá použiť pre všetky typy uvoľňovania LL, teda pre tablety, tobolky, obalené granule s bežným, oneskoreným aj predĺženým uvoľňovaním²². Práve štúdiom disolúcie matricových tabliet s tramadolom, hypromelózou a rôznym typom zmesných suchých spojív ako činiteľom, zabezpečujúcim kontrolované uvoľňovanie LL, s použitím tejto metódy sa zaoberá štúdia Komersovej A. a kol. Jej výsledkom bolo, okrem iného, aj zistenie doby, počas ktorej je kontrolované uvoľňovanie tramadolu ešte efektívne²⁵.



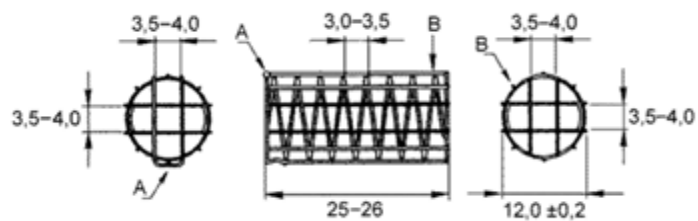
Obrázok 1 Špecifikácia miešacej jednotky s košíčkom (rozmery v mm)²²

Prístroj s miešadlom/pádlom (USP 2)

Tento prístroj je určitou modifikáciou zariadenia s košíčkom. Oba prístroje sa s výhodou používajú jak pri vývoji tak pri kontrole kvality²⁶. Nádoba sa použije rovnaká, zmenou je len miešacia jednotka, ktorá je tvorená hriadeľom, rovnako vycentrovaným v nádobe ako v prvom prístroji, s maximálnou povolenou odchýlkou 2 mm od zvislej osi nádoby a lopatkovým miešadlom na konci hriadeľa, ktorého os je rovnobežná s jeho osou, a teda spodok hriadeľa aj miešadla sú v rovine. Špecifikácia miešadla je na obrázku 2. Miešadlo s hriadeľom tvoria jeden celok a počas skúšky sa udržuje vzdialenosť medzi spodkom miešadla a vnútorným dnom nádoby na konštantnej hodnote 25 ± 2 mm. Materiál, z ktorého je miešacia jednotka vyrobená je kovový alebo iný inertný materiál, prípadne je možné inertnosť zabezpečiť vhodným poťahom. Je možnosť použiť dvojdielnu miešaciu jednotku, avšak počas skúšky vždy musia byť hriadeľ a miešadlo pevne spojené. Pri samotnom prevedení skúšky sa dávková jednotka umiestni na dno nádoby, a aby sa predišlo jej plávaniu v disolučnom médiu, pridrží sa na dne vhodnou pomôckou, tiež z nereaktívneho materiálu. Pomôcky na uchytenie sú na obrázku 3. Ide o malú špirálku, tzv. sinker alebo drôtik, či iné vhodné predmety. Parametre, ktoré je nutné počas skúšky monitorovať u prvého a druhého prístroja sú objem, teplota disolučného média a rýchlosť otáčania. Táto metóda je spolu s vyššie spomenutou všeobecne akceptovaná ako metóda voľby pre perorálne tuhé liekové formy. Obe sú dobre štandardizovateľné a ovládateľné a v praxi sú s nimi rozsiahle skúsenosti. Medzi nevýhody ich použitia patrí obmedzený objem použitého disolučného média, teda je náročnejšie dosiahnuť „sink“ podmienky a nie je možné simulovať podmienky pri priebehu liečiva GIT-om, sú teda vhodné pre uzavretý testovací systém. Metóda je podobne ako vyššie spomenutá, určená pre všetky typy uvoľňovania pevných liekových foriem, teda pre tablety, tobolky, suspenzie s rôznou kinetikou uvoľňovania^{22, 27}. Metódou voľby je aj pri testovaní tabliet rozpustných v ústach, ako naznačuje citovaná štúdia Klanckeho J. a využitie nachádza aj pri testovaní biodostupnosti originálnych a generických prípravkov, podľa štúdie Vetchého D. a kol.^{28, 29}.



Obrázok 2 Špecifikácie miešacej jednotky (rozmery v mm) ²²

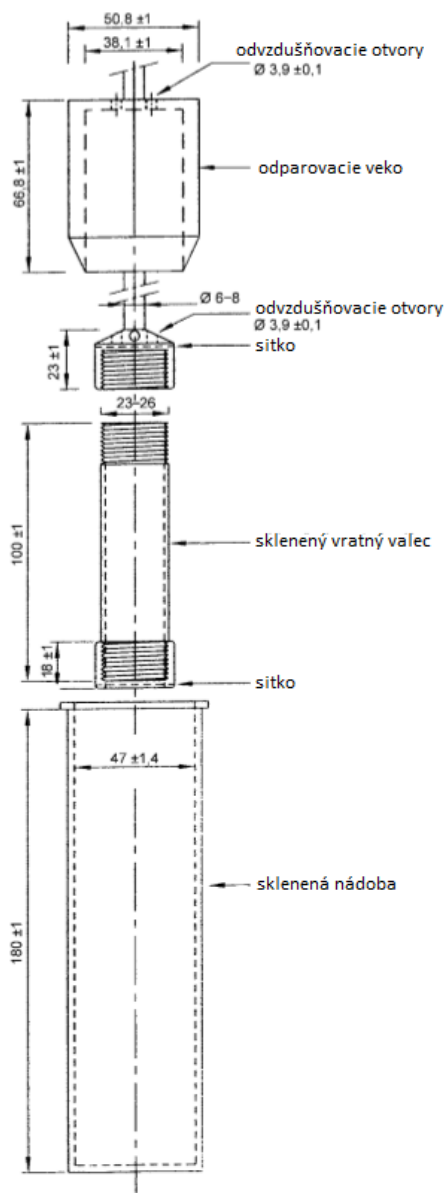


A: uzáver z acidorezistentného drôtu
 B: konštrukcia z acidorezistentného drôtu

Obrázok 3 Pomôcky k uchyteniu dávkovej jednotky (rozmery v mm) ²²

Prístroj s vratným valcom (USP 3)

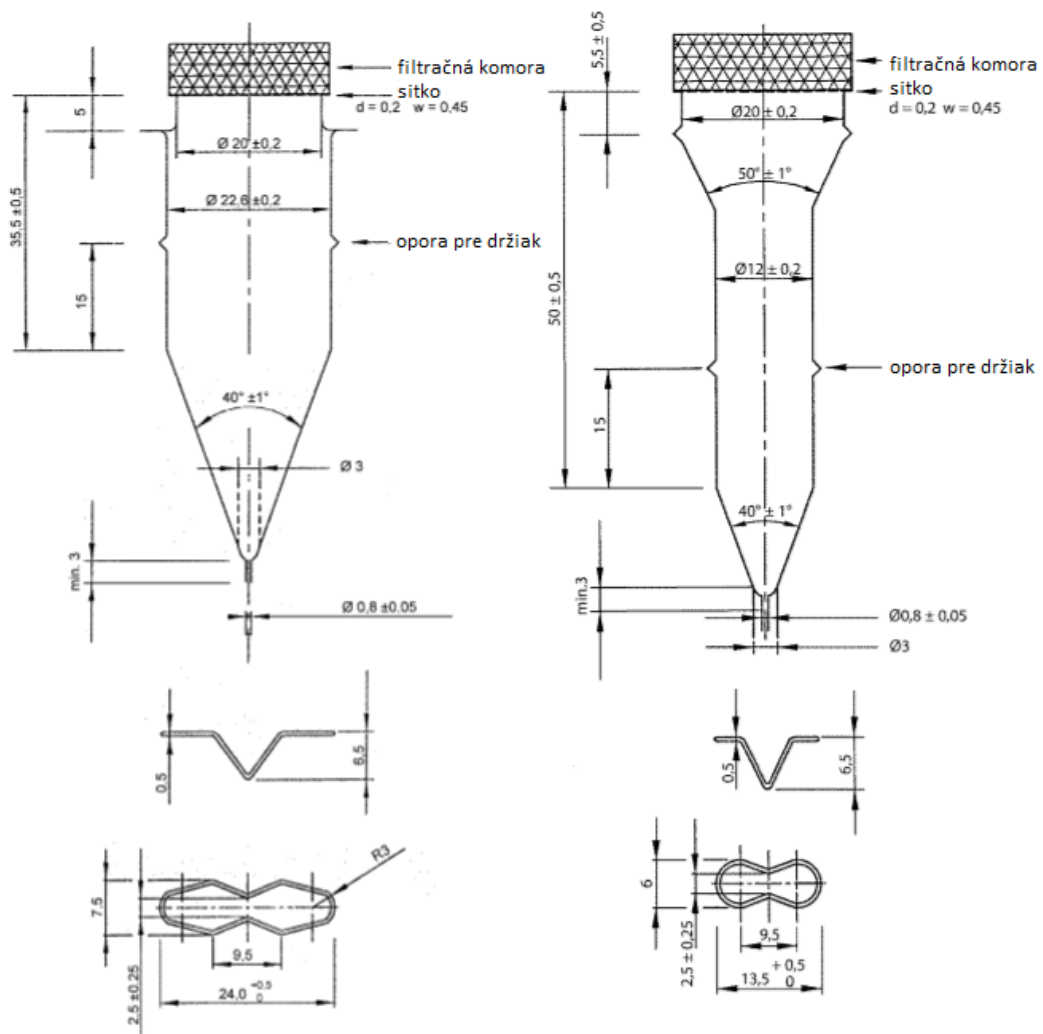
Tento prístroj je zložený zo sklenej nádoby, ktorá má na rozdiel od nádob u prvých dvoch prístrojov, dno ploché, skleneného vratného valca, úchytok z nerezovej oceli typu 316 alebo iného vhodného materiálu a sieťok, ktoré nereagujú a neadsorbujú a slúžia na prekrytie horných a dolných častí valca a nádoby. Vertikálny pohyb valca počas skúšky po dráhe 9,9 – 10,1 cm zabezpečuje motor a hnacie zariadenie. To tiež môže slúžiť k vodorovnému pohybu valca do ďalšej sústavy nádob. Rýchlosť a miera ponoru sa udržiava v rozmedzí $\pm 5\%$. Je treba tiež použiť zariadenie, ktoré zamedzí vzniku nežiadúcich vibrácií a traseniu sa sústavy, ktoré by mohli ovplyvniť experiment. Kvôli možnosti sledovania vzorky počas skúšky je vhodné použiť nádoby a valce z priehľadného materiálu. Rozmery prístroja sú na obrázku 4. Počas skúšky sa nádoba umiestni čiastočne do vodného kúpeľa, ktorý udržiava teplotu $37 \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a naplní sa disolučným médiom. Dávková jednotka sa potom vkladá na dno vratného valca. Oproti prvým dvom prístrojom je u tohoto zariadenia navyše nutné okrem objemu a teploty média monitorovať mieru ponoru valca²². Tento aparát bol pôvodne používaný pre prípravky s predĺženým uvoľňovaním (predovšetkým tablety, či mäkké tobolky). Hlavná výhoda spočíva v možnosti využiť rôzne média počas jedného testu, no nevýhodou je jeho malý objem²⁷. Disolučným hodnotením peliet izoniazidu s modifikovaným uvoľňovaním, za použitia tohoto aparátu sa zaoberá štúdia Joshi A. a kol. Sleduje vplyv zmeny objemu disolučného média a miery vratnosti valca a potvrdzuje, že oba tieto faktory významne ovplyvňujú uvoľňovanie LL počas testu³⁰.



Obrázok 4 Prístroj s vratným valcom (rozmery v mm)²²

Prístroj s prietokovou celou (USP 4)

Základnými stavebnými časťami tohoto prístroja sú prietoková cela z priehľadného a inertného materiálu, vodný kúpeľ a pumpa, ktorá vháňa disolučné médium zo zásobnej nádoby do prietokovej cely. Veľkosť cely je primeraná veľkosti skúšanej tablety či tobolky, liekopis popisuje dva rozmery, ktoré sú na obrázku 5, veľkú a malú celu. V priebehu experimentu pumpa vháňa médium zo zásobnej nádoby do cely zhora, rýchlosť čerpania je 240 – 960 ml/h a prietok je štandardný 4, 8 alebo 16 ml/min s odchýlkou $\pm 5\%$. Prietokový profil pumpy môže byť buď sínusoidný s pulzáciou 120 ± 10 pulzov za minútu alebo bez pulzácie. Upchaniu hadičiek, pumpujúcich médium, nerozpustenými časticami zabraňuje filtračný systém. Hadičky by mali byť čo najkratšie, z nereaktívneho materiálu, napríklad polytertrafluoroetylénu o vnútornom priemere 1,6 mm, spojené sú taktiež inertnými koncovkami. Spätnému toku kvapaliny zas bráni v dolnej, kuželovitej časti cely niekoľko guľčiek o priemere 1 mm a jedna o 5 mm, umiestená v špičke. Vhodné je oddeliť pumpu od disolučnej aparatury, aby sa predišlo ovplyvneniu výsledkov prípadnými vibráciami, no nesmie byť uložená vyššie, než zásobné nádoby. Dávkové jednotky sú v cele upevnené držiakom, ktorý je na obrázku 5 spolu s detailným popisom cely. Na obrázku 6 je znázornená cela samotná. K monitorovaniu objemu a teploty média sa pridáva aj sledovanie rýchlosti prietoku kvapaliny a pri použití tejto metódy je nutné špecifikovať typ vybratej cely, ich príklady sú na obrázku 7²². Tento systém poskytuje možnosť meniť podmienky testu (médium, teplota, rýchlosť prietoku...). Je možné ho použiť jak pre otvorený, tak pre uzavretý systém a je vhodný pre široké spektrum liekových foriem a to jak s klasickým, tak s modifikovaným uvoľňovaním: tablety, mäkké a tvrdé tobolky, prášky, granule, implantáty, masti, suspenzie, stenty a čapíky, ktorých disolúciu ČL ďalej konkrétne popisuje samostatne. Z uvedeného zoznamu liekových foriem, ktoré je možné testovať touto metódou je jasné, že na tieto účely nie je možné použiť jeden typ cely, preto sa v súčasnosti modifikujú už používané liekopisné metódy, predovšetkým založené na prietokových celách. Medzi najväčšie výhody použitia patrí neobmedzené množstvo média, možnosť simulácie prechodu liečiva tráviacim traktom, možnosť použitia pre slabo rozpustné liečivá a iné. Nevýhodou sa zdá byť pomerne veľká možnosť ovplyvnenia výsledkov presnosťou pumpujúceho zariadenia^{27,31}. V citovanej štúdii Cascone S., porovnávajúcej disolúciu na USP 2 aparáte a USP 4 však bolo zistené, že rýchlosť otáčania sa pádla (USP 2) a rýchlosť prietoku média (USP 4) významne neovplyvňujú disolučné profily tabliet s diklofenakom s predĺženým uvoľňovaním³².



Obrázok 5 Veľká cela a držiak a tablety (vľavo), malá cela a držiak (vpravo) ²²



Obrázok 6 Disolučná cela, firma ERWEKA GmbH³³



Obrázok 7 Typy disolučných ciel, firma ERWEKA GmbH³³

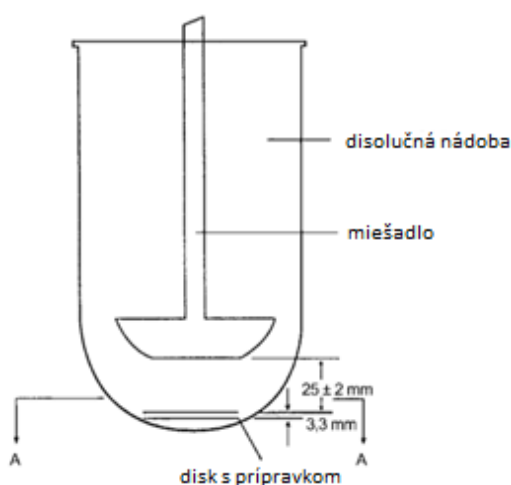
7.1.2 Skúška disolúcie transdermálnych prípravkov.

Skúška je určená k testovaniu transdermálnych liekových foriem ako sú náplasti, uvoľňujúce liečivú látku, ktorej úlohou je dosiahnuť systémového účinku. Je popísaná v stati 2.9.4. v ČL. Z tohoto dôvodu je u týchto foriem veľmi dôležité sledovať rýchlosť disolúcie. Liekopis popisuje 3 metódy. Diskovú, metódu s extrakčnou celou a metódu rotujúceho valca¹⁸.

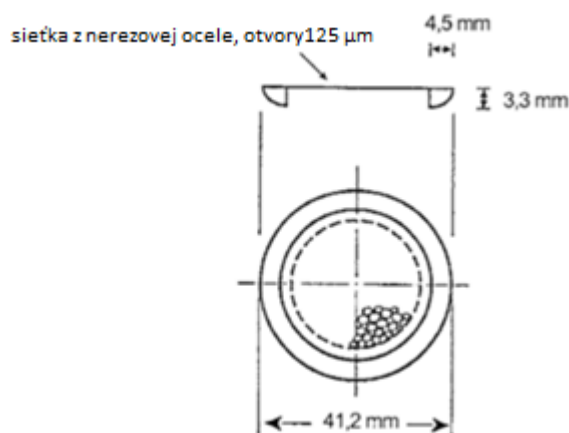
Disková metóda (USP 5)

Pri tejto skúške sa využíva nádoba a miešacie zariadenie zo skúšky disolúcie pevných liekových foriem, konkrétne variant s prístrojom 2 – s pádlom. Samotnú náplasť je nutné upevniť na disk – sieťku z nerezovej oceli, ktorej parametre sú na obrázku 9. Náplasť sa na disk prilepí za pomoci obojstrannej lepiacej pásky alebo lepidla, ktoré musia byť indiferentné k uvoľňovanej liečivej látke aj k analytickej metóde. Plocha uvoľňujúca látku je orientovaná v nádobe nahor a náplasť nesmie byť zvlhčená, ani nesmie presahovať rozmery disku, preto je možné ju deliť, aby sa tak predišlo nasýteniu média liečivou látkou, to ale nie je možné u membránovej náplasti. Takto pripravený disk s náplastou sa umiestni na dno nádoby, ktorá

je naplnená médiom, vytemperovaným na $32 \pm 0,5$ °C a okamžite sa zapne miešadlo na konštantnú rýchlosť otáčok, ktoré je od povrchu disku vzdialené 25 ± 2 mm. Disolučnú nádobu je vhodné zakryť, aby sa zamedzilo odparovaniu a v predpísaných intervaloch sa odoberajú vzorky roztoku vzdialené aspoň 1 cm od stien nádoby a z oblasti medzi hladinou média a hornou časťou listu miešadla. Celá aparátúra je na obrázku 8²². V citovanej štúdií Shah V. a kol. boli modifikáciou tejto metódy hodnotené náplasti s nitroglycerínom od rôznych výrobcov, pričom sa dospelo k záveru, že táto technika môže byť použitá ako nástroj kvality kontroly³⁴.



Obrázok 8 Aparatúra diskovej metódy²²

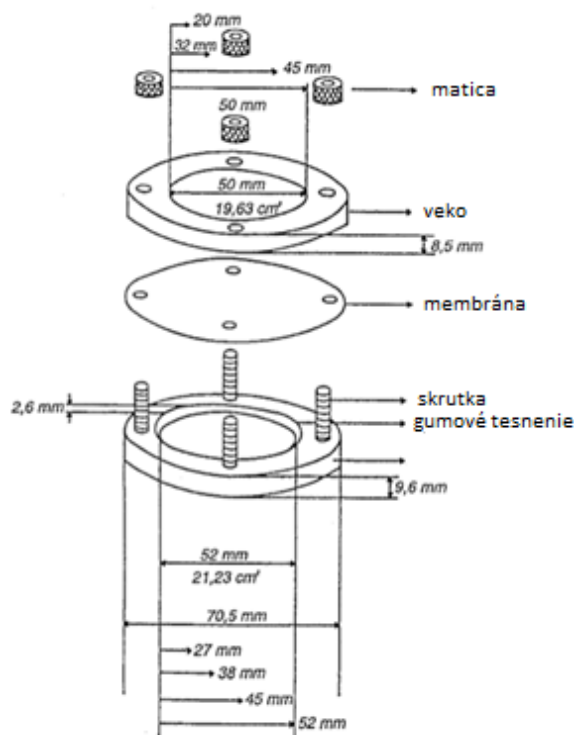


Obrázok 9 Detail disku²²

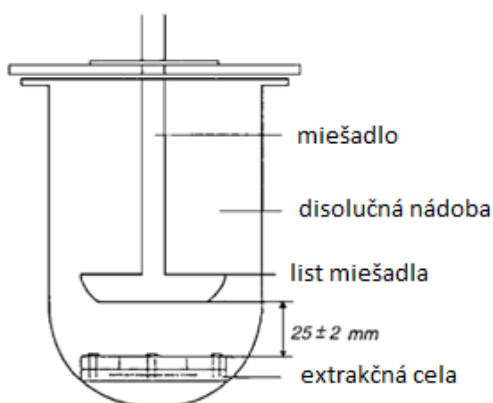
Metóda s extrakčnou celou

Podobne ako u diskovej metódy, aj tu sa použije rovnaká aparátúra – nádoba aj miešadlo, s tým rozdielom, že namiesto disku, uchyťavajúceho náplast' sa k jej uchyteniu použije extrakčná cela, zložená z nasledovných častí: nosič, veko, prípadne membrána, oddeľujúca náplast' od média. Všetky časti cely aj cela samotná sú z inertného materiálu a jej rozmery sú na obrázku 10. Náplast' sa umiestňuje na dutinu cely, prekryje sa membránou, ak je to treba a pomocou skrutiek a matíc sa upevní vekom, ktorého otvor zároveň určuje plochu náplasti, z ktorej sa uvoľňuje LL. Náplast' je v cele presne vycentrovaná. Používané priemery otvoru dutiny cely sú 27 mm, 38 mm, 45 mm, 52 mm, to určuje objemy dutín na 1,48 ml, 2,94 ml, 4,13 ml, 5,52 ml, nakoľko hĺbka dutiny je 2,6 ml. Priemer otvoru veka je zas možné použiť 20 mm, 32 mm, 40 mm, 50mm, to určuje plochu na 3,14 cm², 8,03 cm², 12,56 cm², 19,63 cm². Je tiež možné použiť pryžové tesnenie po obvode dutiny alebo hydrofóbnu látku ako vazelína. Cela s takto upevnenou náplast'ou sa umiestni

na dno nádoby tak, že uvoľňujúca plocha a veko smerujú nahor a plocha je rovnobežná s dolnou hranou listu miešadla a vzdialená od neho 25 ± 2 mm. Umiestnenie je znázornené na obrázku 11. Rovnako ako u diskovej metódy sa v momente umiestnenia cely do vytemperovaného média na $32 \pm 0,5$ °C spustí miešadlo, aparátúra sa prekryje a odoberajú sa vzorky ²². Americký liekopis túto metódu nepopisuje. Popisuje však metódu s vratným držiakom (USP 7), ktorá nie je v ČL a bola pôvodne určená na hodnotenie malých náplastí ²⁷.



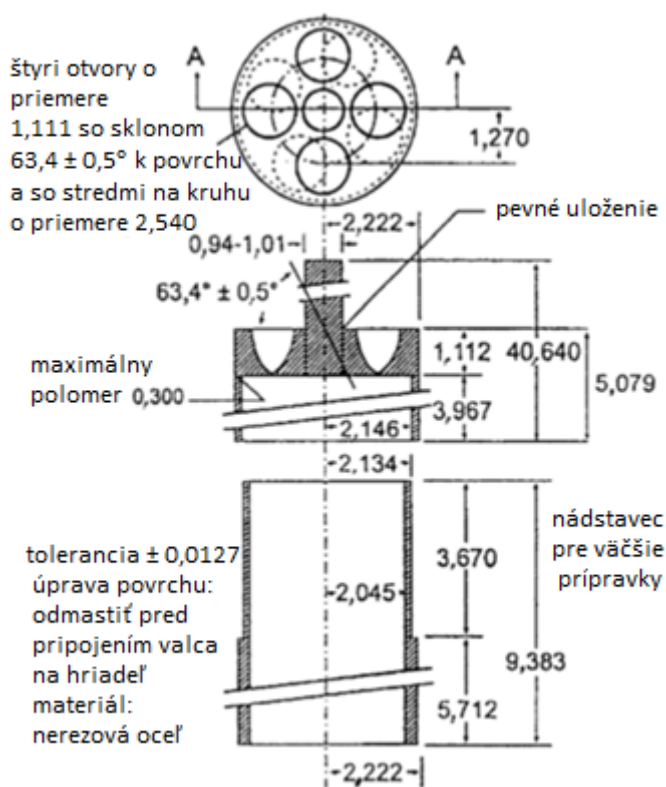
Obrázok 10 Extrakčná cela ²²



Obrázok 11 Aparatúra s extrakčnou celou ²²

Metóda rotujúceho valca (USP 6)

Rovnako ako v predchádzajúcich metódach sa aj v tomto prípade použije nádoba zo skúšky pevných liekových foriem, no miešacia jednotka sa nahradí nerezovým rotujúcim valcom. Vzdialenosť medzi valcom a dnom nádoby sa udržiava rovnako na 25 ± 2 mm. Na tento valec, ktorého popis je na obrázku 12 sa potom umiestni skúšaná náplast' a to tak, aby povrch z ktorého sa liečivo uvoľňuje bol v kontakte s disolučným médiom. Náplast' sa teda jej adhéznou časťou nalepí na vhodnú poréznu inertnú membránu, ktorá ju z každej strany presahuje aspoň o 1 cm, buď vhodným inertným lepidlom, alebo sa na valec umiestni obojstranná lepiaca páska. Médium sa udržiava na teplote $32 \pm 0,5$ ° C, valec sa po ponorení do média uvedie do rotačného pohybu a k stanoveniu obsahu liečiva v čase sa odoberajú vzorky zo vzdialenosti aspoň 1 cm od stien nádoby²².



Obrázok 12 Schéma rotačného valca (rozmery v cm)²²

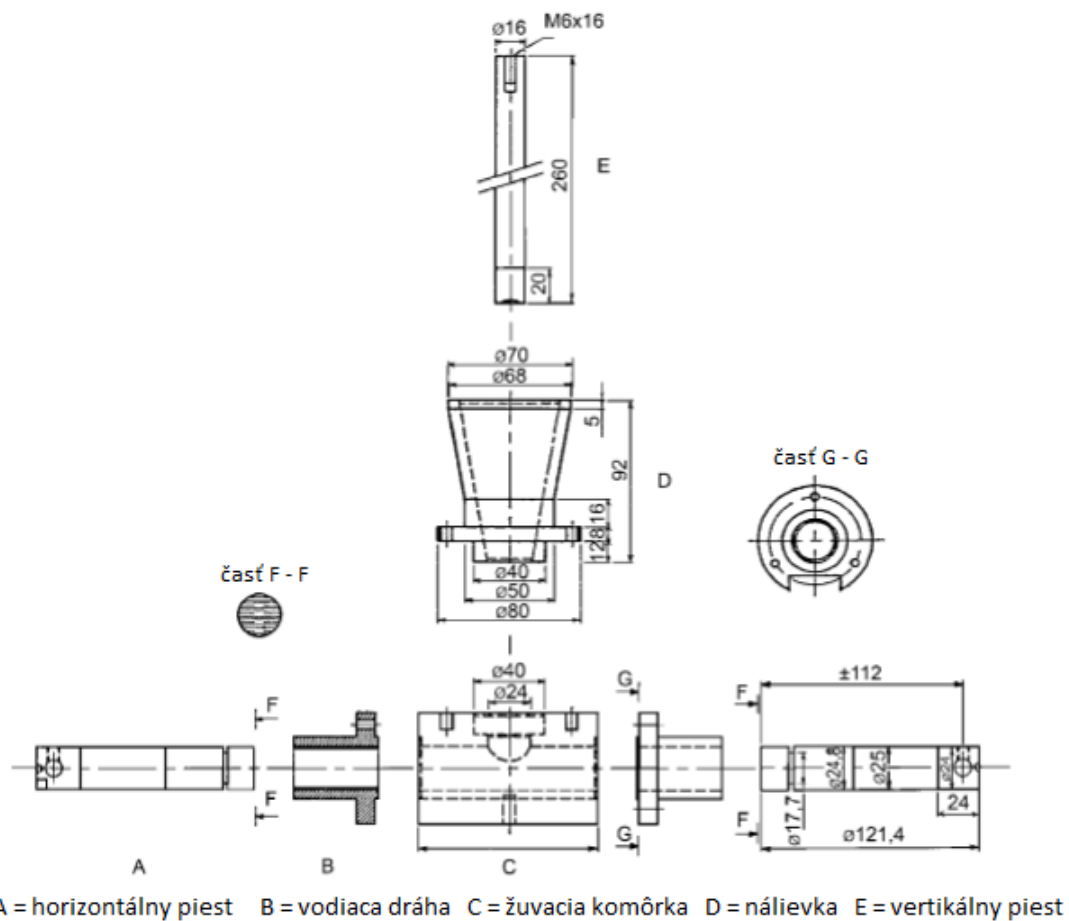
7.1.3 Skúška disolúcie liečivých žuvacích gúm

Skúšku popisuje liekopis v časti 2.9.25. Služi k sledovaniu uvoľňovania liečiva z liečivých žuvacích gúm, často používaných ako prípravky proti nevoľnosti, či pri odvykaní od fajčenia.

Počas experimentu sa používajú prístroje, napodobujúce proces žuvania gummy v ústnej dutine. V liekopise nájdeme dva prístroje používané pri tomto teste, ktoré sú popísané nižšie^{18, 22}. Aj keď EL uvádza dva typy prístrojov pre uskutočnenie tejto skúšky, v praxi sa často využíva postup žuvania takýchto gúm dobrovoľníkmi, aby sa vernejšie napodobili podmienky tejto aplikácie, pričom sa v štúdiu Maggi L. a kol. prišlo na to, že vo vode dobre rozpustné látky sa z gúm uvoľňujú jednoducho, zatiaľ čo u látok so zníženou rozpustnosťou vo vode závisí rýchlosť uvoľňovania na dobe žuvania³⁵.

Prístroj A

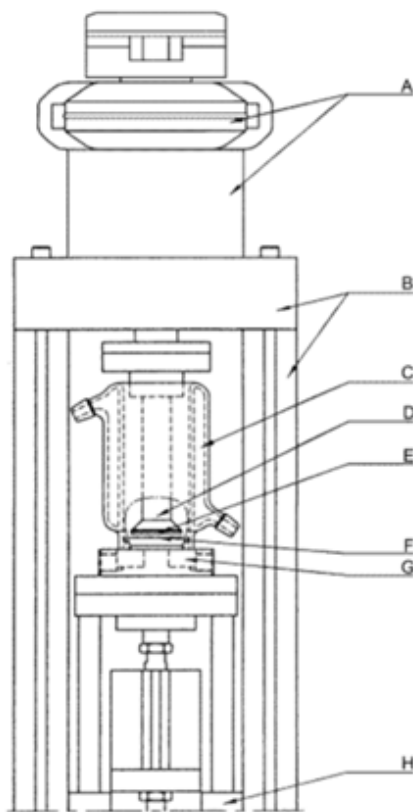
Toto zariadenie imituje žuvanie gummy v prostredí žuvacej komôrky, kde dochádza k hneteniu hmoty vplyvom pohybu dvoch horizontálnych piestov a jedného vertikálneho, ktorý udržiava hmotu na správnom mieste. Piesty sa pohybujú po vodiacich dráhach a vodotesnosť komôrky zabezpečujú tesniace o-krúžky na horizontálnych piestoch. Súčasťou komôrky je tiež lievnik. Schéma zariadenia je na obrázku 13. Oba vodorovné piesty sa pohybujú po dráhe 25,0 mm naraz k sebe a od seba, teda najväčšia vzdialenosť medzi nimi je 50 mm a najmenšia 0,1 – 1,0 mm. Zvislý piest sa pohybuje po dráhe 22,0 mm tak, aby nedochádzalo ku kolízii pri pohybe ostatných piestov. Rýchlosť pohybujúcich sa častí prístroja musí zabezpečiť konštantnosť žuvacieho cyklu. Jeden cyklus je definovaný ako pohyb horizontálnych piestov z najvzdialenejšej polohy k vzájomne najbližšej a späť, a súčasne s nimi sa pohybuje zvislý piest z polohy najnižšej do najvyššej a späť. Je možné navrhnuť prístroj aj tak, že sa horizontálne piesty budú pohybovať rotujúcim pohybom okolo vlastnej osy v protismere jeden k druhému, až do konca cyklu. Samozrejmosťou je, že všetky súčasti prístroja sú chemicky inertné a nijako neinterferujú so vzorkou či médiom²².



Obrázok 13 Schéma prístroja A ²²

Prístroj B

V tomto prípade k žuvaniu dochádza na styku medzi dvoma žuvacími plochami. Jedna, spodná je súčasťou piestu, ktorý vykonáva pohyb hore a dole, teda po zvislej osi a druhá, horná je súčasťou otočného zariadenia, ktoré sa otáča okolo vertikálnej osi o uhol asi 20°. Vzdialenosť medzi oboma plochami sa dá nastaviť do 5 mm. Dolná plocha je v základnej komôrke, k disolúcii dochádza v žuvacej komôrke. Súčasťou testovacích komôrok môžu byť tiež dve sklenené trubičky, prechádzajúce dvojitou stenou termostatu, ktoré pomáhajú udržať „sink“ podmienky počas experimentu, a teda zamedzia sýteniu média liečivom. Počas skúšky je treba zabrániť rozpadu gummy a to tým, že sa vloží medzi dve plastové sieťky, napríklad z nylonu o veľkosti otvorov 1,4 mm a priemere vlákna 0,405 mm. Schéma prístroja je na obrázku 14 ²².



- A = otočné zariadenie pre hornú žuvaciu plochu
 B = stojan
 C = testovacia komôrka
 D = os
 E = horná žuvacia plocha
 F = dolná žuvacia plocha
 G = základná komôrka
 H = zariadenie pre žuvací pohyb hore a dole

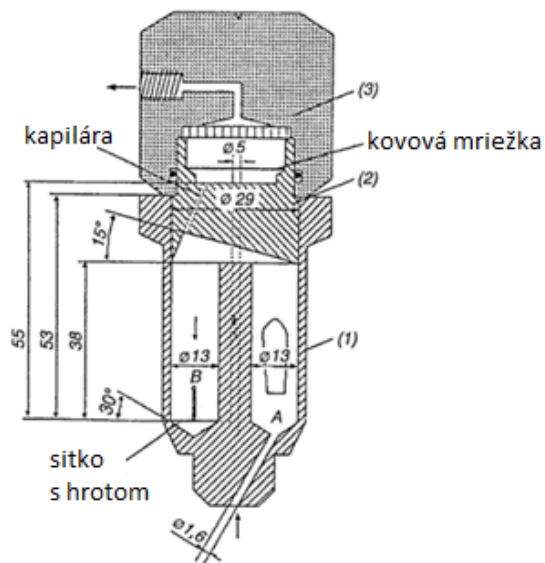
Obrázok 14 Schéma prístroja B ²²

Čo sa týka postupu, tak je treba definovať množstvo a typ disolučného média – obvykle 20 ml fosforečnanového pufru o pH 6,0, jeho teplotu nastaviť na $37 \pm 0,5$ °C, zvoliť rýchlosť pohybu piestov – obvykle až do 60 žuvaní za minútu, zvážiť presné množstvo analyzovanej gummy a určiť vhodnú analytickú metódu. K odberu vzoriek dochádza v daných časových intervaloch, kedy sa prístroj zastaví, odobraté médium sa doplní a koriguje sa výpočet na zmenu objemu, či zriedenie alebo sa stanovuje obsah látky vo zvyšku gummy. Takto sa otestuje 6 gúm a výsledky sa vyhodnotia ako uvoľnené percentá z obsahu uvedenom na obale ²².

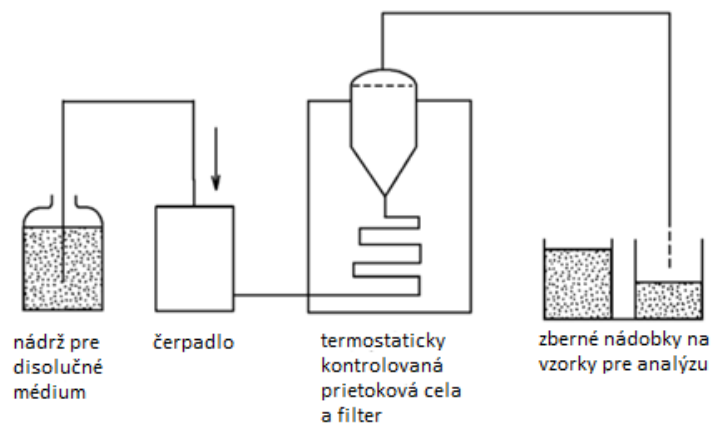
7.1.4 Skúška disolúcie lipofilných tuhých liekových foriem

Táto skúška popísaná v liekopise v kapitole 2.9.42 okrem hodnotenia čapíkov z lipofilného základu slúži aj k hodnoteniu mäkkých želatínových toboliek. Samotná disolučná aparátúra

sa skladá zo zásobnej nádoby na médium, z čerpadla, ktoré pumpuje médium cez plastové hadičky – kapiláry do prietokovej cely a zo zbernej nádoby na vzorky k analýze, v prípade otvoreného okruhu. Vzhľad a popis cely je na obrázku 15, na obrázku 16 je schéma celej aparatury, obrázok 17 znázorňuje celu samotnú. Tvoria ju tri spojitelné časti, vytvárajúce jeden celok. V strednej, centrálnej časti dochádza k samotnému procesu disolúcie. Tvoria ju dve komôrky. Prvá dutina A je miestom styku vzorky a disolučného média, vytemperovaného na teplotu $37 \pm 0,5$ °C. Pre dosiahnutie čo najmenšieho rozdielu teploty média, danej termostatom a jeho reálnej teploty v disolučnej cele je dôležité ponoriť hadičky s médiom z čo najväčšej časti do vodného kúpeľa, čo experimentálne potvrdila štúdia Janicki S. a kol. V našom prípade bol však tento problém vyriešený konštrukciou disolučného prístroja, ktorý v spodnej časti obsahoval temperovanú kovovú kapiláru, kde sa médium pred vstupom do komôrky ohrialo na danú teplotu. Médium do komôrky vstupuje systémom kapilár predpísanou rýchlosťou v rozmedzí ± 5 %. V prípade, že testovanou vzorkou je čapík, umiestni sa do komôrky hrotom hore. Vrchom potom médium preteká do komôrky B, kde je na jej dne umiestnená malá kruhová, kovová sieťka s hrotom, slúžiaca ako hrubé filtračné sitko. Spodnou časťou tejto dutiny potom prúdi médium cez malý otvor opäť hore, do hornej časti cely, kde je filtračná jednotka, tvorená papierovými, celulózovými, či filtrami zo sklenených vlákien. Stredná časť obsahuje dutinu, ktorá je určená pre lipofilné látky, tvoriace čapíkový základ, ktoré plávajú na povrchu média. Ako médium sa použije predpísaná kvapalina, prednostne taká, ktorá bude čo najvernejšie simulovať podmienky *in vivo*. Americký liekopis a väčšina prací odporúča k disolučnej skúške rektálnych čapíkov použiť fosfátový pufoer s hodnotou pH 7,4. Rovnaký bol použitý aj v tejto diplomovej práci. Skúška potom prebieha nasledovne: Po spustení čerpadla je vzduch v kapilárach vytlačáný pumpovanou kvapalinou, v momente, až médium vstúpi do komôrky A, sa začína merať čas disolúcie v predpísaných intervaloch, vždy pri výstupe kvapaliny z cely. V prípade potreby sa odobraná vzorka sfiltruje cez inertný filter, ktorý neinteraguje, ani neadsorbuje sledované látky a stanoví sa obsah vhodnou analytickou metódou. Množstvo uvoľnenej látky sa potom vyhodnotí ako percentá deklarovaného množstva, vyznačeného na obale prípravku^{22, 36, 37}. Okrem tejto metódy sa v experimentoch disolučných skúšok čapíkov používajú aj prístroje s košíčkom (USP 1) či pádlom (USP 2)¹⁷.



Obrázok 15 Špecifikácia prietokovej cely (rozmery v mm)²²



Obrázok 16 Schéma aparatúry s prietokovou celou²²

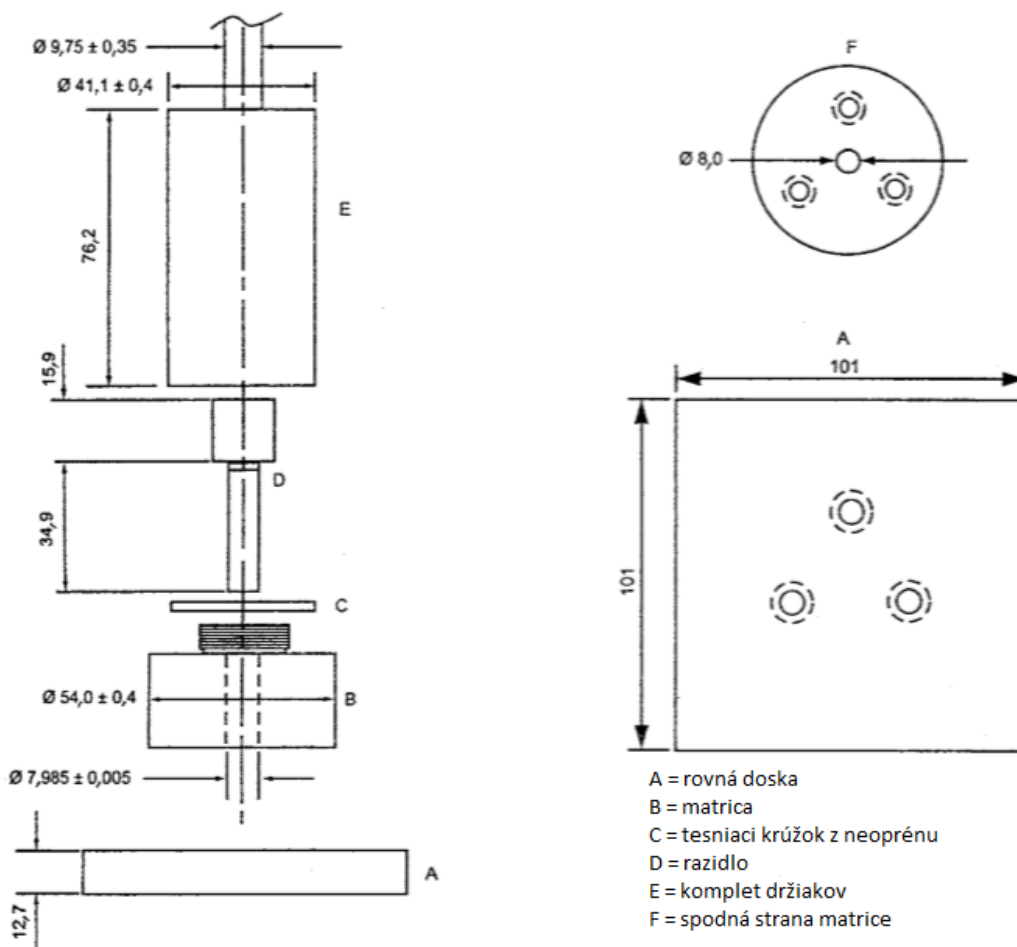


Cela na čapíky

Obrázok 17 Cela na čapíky, firma ERWEKA GmbH ³³

7.1.5 Pravá disolúcia

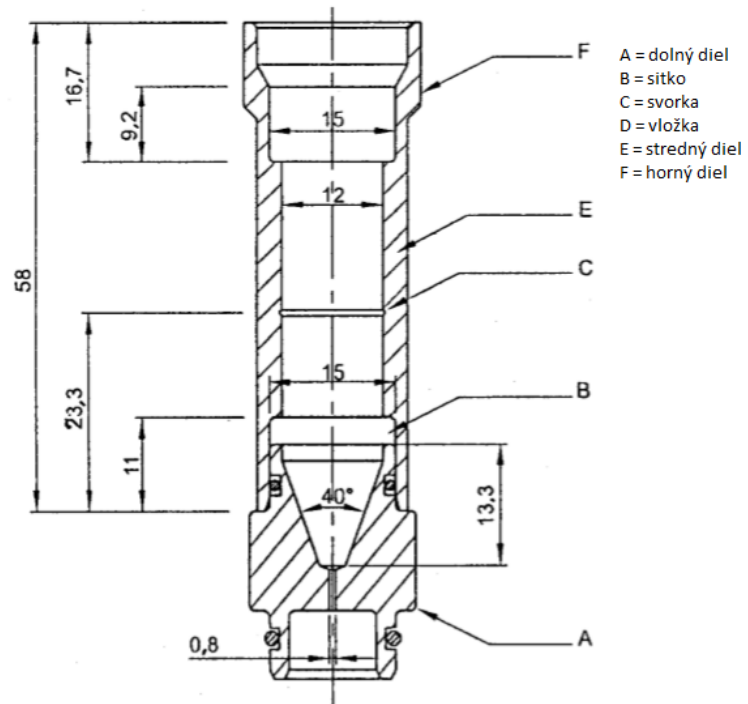
Táto skúška je súčasťou liekopisu v článku 2.9.29. Používa sa často ako charakteristika liečivých a pomocných látok, teda v podstate neslúži k hodnoteniu konkrétnych liekových foriem. Jej podstatou je stanoviť rýchlosť pravej disolúcie, teda rýchlosť rozpúšťania čistej látky vo forme výlisku. Ide o teoretickú hodnotu, ktorá sa vzťahuje k látke o nulovej porozite, no v skutočnosti nie je možné túto hodnotu dosiahnuť, preto sa skúška vzťahuje na látky s minimálnou porozitou, teda látky zlisované do výlisku. Výsledok testu sa preto vyjadruje ako množstvo rozpustenej látky za jednotku času z jednotky povrchu, najčastejšou jednotkou je teda $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$. Samozrejme, nie všetky látky sú vhodné na lisovanie, preto je pred začiatkom testu nutné overiť vlastnosti látky a jej chovanie sa pri lisovaní. Faktory, ktoré ovplyvňujú výsledok skúšky sú v tomto prípade vlastnosti testovanej látky ako: veľkosť častíc, špecifický povrch, kryštalické vlastnosti a iné. A tiež podmienky testu ako teplota, pH, viskozita, iónová sila, rýchlosť miešania a ďalšie, preto tieto podmienky musia byť jasne definované a nesmú sa meniť. Prístroj použitý pri tejto skúške je na obrázku 18. Skladá sa z oceľového razidla a matrice s dutinou o priemere 0,1 – 1,0 cm, určenou na presné množstvo prášku skúšanej látky, z ktorej sa pripraví priamo v zariadení výlisk, pomocou držiakov a ramien sa matrica s výliskom ponorí do média, kde rotuje vďaka miešaciemu zariadeniu. V čase sa potom v odobraných vzorkách stanoví obsah látky vhodnou analytickou metódou a vyjadri sa rýchlosť pravej disolúcie vo vyššie spomínanej jednotke ²². Táto skúška sa využíva pri hodnotení fyzikálne chemických vlastností látok, ako tomu bolo napríklad v štúdiu Bartolomei M. a kol., kde sa porovnávali vlastnosti dvoch foriem soli diklofenaku sodného – hydratovanej a nehydratovanej. Okrem iného boli týmto testom preukázané rozdiely v rozpustnosti oboch foriem ³⁸.



Obrázok 18 Prístroj používaný pre vytvorenie výlisku (rozmery v mm) ²²

7.1.6 Zdanlivá disolúcia

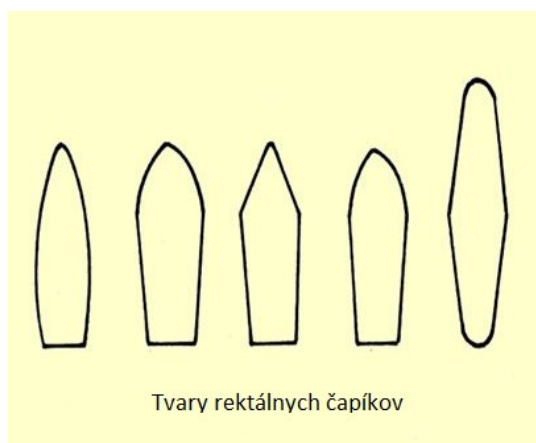
Táto metóda podobne ako pravá disolúcia slúži k hodnoteniu čistých pevných látok, prípadne aj látok v prípravkoch vo forme prášku či granúl. Výsledok, a teda rýchlosť zdanlivej disolúcie sa v tomto prípade vyjadří ako množstvo rozpustenej látky za jednotku času, prípadne disolučný čas celej vzorky a čiastočných etáp. Testované množstvo látky sa presne naváži do vytárovej cely, ktorá je na obrázku 19, a umiestni na systém sieťok a filtrov v dolnej časti cely prístroja. Na dolnú časť cely nasadá stredná a horná, v ktorých je ďalší filtračný systém, zachytávajúci látku pri prechode prúdiaceho média, ktoré v cele prúdi smerom zdola hore a odteká do zbernej nádoby ²².



Obrázok 19 Špecifiká prietokovej cely (rozmery v mm) ²²

7.2 Čapíky a špecifiká rektálneho podania liečiv

Čapíky definuje ČL ako jednodávkové prípravky, ktoré sú svojim tvarom, veľkosťou a konzistenciou vhodné k rektálnemu podaniu. Radíme ich medzi rektálne prípravky, článok Rectalia v ČL. Účinok dosahujú jednak lokálny napríklad pri liečbe hemoroidov, alebo celkový, kedy sa účinná látka vstrebáva do krvi a pôsobí systémovo, napríklad pri neprijemnom per orálnom podaní. Sú zložené z pomocných látok, tvoriacich čapíkový základ a z jednej alebo viacerých účinných látok, ktoré môžu byť v základe rozpustené alebo dispergované (suspendované, emulgované) a tvoria tak spolu čapíkovinu, ktorá sa tvaruje do podoby čapíkov. Veľkosť čapíkov je obvykle v rozmedzí 1-3 gramy, podľa vekovej skupiny pacientov, ktorej sú čapíky určené. Tvar môžu mať rôzny, najčastejšie torpédovitý, valcovitý, kónický, projektilový, vid'. obrázok 20^{16, 22, 39}.



Obrázok 20 Tvary čapíkov⁴⁰

7.2.1 Pomocné látky pri príprave a výrobe čapíkov

Pomocné látky môžu významne ovplyvniť kinetiku uvoľňovania liečiva a teda aj mieru jeho účinku, preto je ich voľba pri príprave čapíkov veľmi dôležitá. Najväčšiu časť hmotnosti čapíku tvorí čapíkový základ, ktorý môže byť lipofilný, topiaci sa obvykle pri teplote ľudského tela alebo hydrofilný, s vyššou teplotou topenia, napríklad makrogol. Medzi najpoužívanejšie lipofilné základy patria Oleum cacao (kakaový olej) a Adeps solidus (tuhý tuk), ktorý bol použitý v tejto diplomovej práci. Tuhý tuk je vlastne zmes prevažne di- a hlavne triacylglyceridov, teda esterov vyšších mastných kyselín a glycerolu. Prítomnosť monoglyceridov je možná len minimálne, nakoľko pôsobia dráždivo. Tuhý tuk taje pri teplote 30 - 45 °C. Vyznačuje sa dobrou objemovou kontrakciou a všetky jeho kryštálové modifikácie majú veľmi podobnú teplotu topenia, preto vždy po roztavení stuhne. Ďalšie používané pomocné látky ako cetylalkohol, včelí vosk, stearylalkohol zvyšujú teplotu topenia. Problém

sedimentácie suspendovanej liečivej látky v hrote čapíku pri odlievaní riešia látky zvyšujúce viskozitu ako sú oxid zinočnatý, koloidný oxid kremičitý či glycerol monostearát. Ochrana ľahko sa oxidujúcim liečivám poskytujú antioxidanty a stabilizátory ako butylhydroxyanisol, tokoferol a ochranu pred mikrobiálnym napadnutím zabezpečujú metyl alebo propylparaben. Povrchovo aktívne látky – tenzidy ako sorbitany, sójový lecitín zlepšujú homogenitu čapíkov, no aj ich rozprestretie na povrchu rektálnej sliznice. Niekedy sa používajú aj farbivá, či už organické alebo anorganické pigmenty ^{16, 39, 41}.

V súčasnej dobe je snaha pripraviť čapíky z nerozpustného materiálu z dôvodu dosiahnutia napríklad predĺženého uvoľňovania liečiva, a teda možnosť použitia čapíkov pri dlhodobej terapii analgetikami. Takýmto nerozpustným základom môžu byť silikónové elastoméry, ktoré sa s týmto účelom testovali v štúdií Sun Y. a kol. ⁴².

7.2.2 Príprava a výroba čapíkov

Najstarší spôsob prípravy, historicky pomerne zastaraný je tvarovanie čapíkov rukami. Ako základ sa používa kakaový olej vo forme prášku, ktorý sa s liečivom a ďalšími zložkami zmieša alebo rozotrie v roztieračke. Následne sa z tejto plastickej hmoty rukami, schladenými v ľadovej vode, aby sa predišlo topeniu čapíkoviny formuje valec, ten sa nareže na rovnako veľké časti o požadovanej veľkosti a jeden koniec sa vždy doformuje do hrotu tvaru čapíku ⁴³.

Ďalší spôsob, ktorým sa čapíky získavajú jak v malom, tak vo veľkom, priemyselnom merítke asi najčastejšie je ich odlievanie do foriem. Formy sú buď kovové, pokryté vrstvou teflónu alebo plastové či hliníkové, ktoré po stuhnutí čapíkoviny hneď tvoria primárny obal čapíku. Kovové formy je často nutné vymazať tekutinou vhodnej polarít, aby sa zabránilo prilepeniu čapíku k stene formy. U lipofilných základov sa najčastejšie vymazáva mydlom s draselným liehom a u hydrofilných základov vymazávame tekutým parafínom. Aj keď je veľkosť a hmotnosť čapíku daná veľkosťou formy, vždy je nevyhnutné určiť množstvo základu, potrebného na prípravu daného počtu čapíkov, pretože výsledné množstvo závisí na rôznych faktoroch ako je napríklad technika spracovania základu, jeho hustota, druh a množstvo liečivej látky, disperzný typ čapíku a ďalšie ^{43, 44}.

K určeniu skutočne potrebného množstva základu slúži niekoľko koeficientov, ktoré zohľadňujeme pri príprave. Keďže sa čapíkový základ navažuje, ale do formy sa plní objemovo, musíme to brať do úvahy pri formulácii čapíkov. K tomu slúži tzv. cejchovací koeficient, ktorý sa určuje pre každú formu a každý základ. Je to pomer medzi skutočnou hmotnosťou čapíku a jeho predpokladanou hmotnosťou, vychádzajúcou z parametrov danej formy. Nakoľko čapík väčšinou netvorí len základ ale aj účinná látka, či viaceré účinné látky,

je potrebné počítať s tým, že určité množstvo základu sa ňou nahradí. K zohľadneniu tohoto parametru používame tzv, vytesňovací koeficient, ktorý je definovaný ako množstvo základu v gramoch, ktoré je vytesnené jedným gramom liečivej látky. Tento koeficient je pre jednu látku rôzny v závislosti na použitom základe. Jeho hodnoty sú určené experimentálne a sú uvedené v ČL v národnej časti v tabuľke XV. V poslednom rade je nutné zohľadniť aj straty, vznikajúce priamo pri príprave, preto sa obvykle pri výpočte počíta s 10% nadbytkom ³⁶.

Všetky vyššie spomínané faktory zohľadňuje rovnica 1, používaná pre výpočet množstva potrebného základu ⁴⁴.

$$M = n \cdot [K - \sum (L_i \cdot f)] \quad (1)$$

Kde M je hmotnosť potrebného množstva čapíkového základu v gramoch, *n* je počet čapíkov, K je priemerná hmotnosť jedného čapíku z čistého základu v gramoch, *L_i* je hmotnosť účinnej látky v jednom čapíku a *f_i* je vytesňovací faktor účinnej látky ⁴⁴.

Vypočítané množstvo základu sa naväži do kovovej alebo melamínovej rozťieračky, nataví sa pod infračervenou lampou alebo na vodnom kúpeli a po častiach sa pridáva k zhomogenizovanej účinnej látke alebo ich zmesi. Vzniknutá čapíkovina sa následne vylieva do vychladenej formy. Čapíky sa lejú v nadbytku, aby sa zabránilo vzniku dutín, ako dôsledku objemovej kontrakcie základu. Pri vylievaní je potrebné priebežne čapíkovinu miešať, aby sa zabránilo sedimentácii v prípade, že je účinná látka suspendovaná. Po vychladení sa čiapočky čapíkov z povrchu formy odstránia a čapíky sa zabalia do celofánu alebo alobalu. Sekundárny obal tvorí téglik alebo papierová skladačka ⁴⁴.

Ďalší spôsob, ktorým sa dajú čapíky pripraviť je pomerne experimentálny. Množstvo účinnej látky, potrebnej pre daný počet čapíkov sa naväži a zmieša s nataveným základom, ktorého množstvo je ale menšie než teoretické, získané výpočtom. Z čapíkoviny sa vylejú čapíky a neúplné sa doplnia čistým základom. Zvážia sa a od ich hmotnosti sa odčíta hmotnosť účinnej látky. Výsledok je množstvo potrebného základu ⁴³.

V priemyslovom merítku sa používajú rotačné formy s výrobnou kapacitou 3500 – 6000 čapíkov za hodinu. Základné kroky pri príprave sú podobné ako tie v malovýrobe, sú však plne automatizované, často vykonávané jedným prístrojom, ktorý predom lubrikované formy plní natavenou, permanentne miešanou čapíkovinou, udržiavanou pri vhodnej teplote, čapíky po stuhnutí a vychladení automaticky vyberie z foriem, prebytky použije znovu k výrobe ďalších a na záver formu vyčistí a zbaví zbytkov, ktoré by mohli narušiť kvalitu

čapíkov, vyrábaných v ďalšom cykle. Ďalšou možnosťou je plnenie čapíkoviny do plastových foriem, ktoré sú zároveň primárnym obalom a čapíky sa z nich už neodstraňujú. Schéma takého prístroja je na obrázku 21 ⁴³.

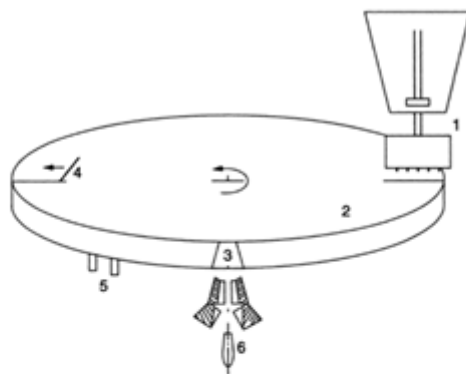


Schéma automatického rotačného prístroja pre produkciu čapíkov vo veľkom merítku zobrazuje (1) zásobník a násypku, (2) rotačný chladiaci otočnik, (3) čapíky vypudzujúce miesto, (4) zariadenie na zvyšky, (5) prívod a vývod chladiaceho média (6) čapíky

Obrázok 21 Schéma automatického rotačného prístroja ⁴³

Ďalšou možnosťou výroby čapíkov je lisovanie za studena. Je vhodné hlavne pre termolabilné látky. Výroba zahŕňa prípravu jemnej homogénnej pasty zo základu a liečiva. Výhodou je použiť vysokorýchlostné mixéry, ktorými sa docieli vznik homogénnej zmesi liečiva a základu ⁴⁵.

Lisovanie je možné pomocou vretenových lisov, kedy sa čapíkovina pod tlakom vháňa do otvorov formy, až vznikne pevný výlisok pôsobením tlaku piestu na čapíkovu hmotu, následne sa uvoľní tlak, forma sa otvorí a čapík sa vysunie. Chladenie je zabezpečené dvojitým plášťom prístroja ⁴⁶.

Je možné tiež lisovanie na upravených tabletovacích lisoch. Pripraviť čapíkovinu je možné viacerými spôsobmi. Buď zmiešaním práškových liečiv a základu a následne vznik granulátu, granuláciou časti množstva základu s liečivom a dodatočná granulácia so zvyškom báze, či vznik granulátu len zo základu, ktorý sa zmieša s prachom liečiva ⁴³.

K relatívne novým metódam prípravy čapíkov patrí lyofilizácia. Výhodou tohoto procesu je hlavne menšia potreba ručnej manipulácie s čapíkom pri výrobe či použití. Nevýhodou je cena a nutnosť používať vo vode rozpustné čapíkové základy. V súčasnosti sa takýmto

spôsobom pripravujú hlavne čapíky vaginálne s účinnými látkami alebo s probiotickými kultúrami, ktorých stabilita a životaschopnosť sa u takto pripravených čapíkov neznižuje tak markantne ako u tých klasických^{39, 47, 48}.

7.2.3 Unguator

Unguator predstavuje systém, resp. technológiu prípravy polotuhých a tuhých farmaceutických či kozmetických prípravkov, ktorá bola prvýkrát na trh uvedená v roku 1994 v Nemecku. Systém vynášiel a patentoval nemecký lekárnik Albrecht Konietzko z Bamberku a v roku 2003 sa dostal aj na český trh⁴⁹.

Prístroj vlastne funguje ako homogenizátor, ktorý v bežnej lekárenskej praxi nahrádza prípravu masť v rozotieračke a presúva ju do téglíka, kde za pomoci krídlového miešadla vzniká finálny produkt⁵⁰.

Miešadlá a téglíky sú dodávané ako vybavenie zariadenia. Miešadlá sú dostupné vo viacerých veľkostiach v závislosti na veľkosti použitého téglíka. Sú vyrobené z polyoxymetylénu, čo je materiál odolný a pružný, takže sú bezproblémov používané opakovane. Dostupné sú aj jednorazové polyamidové miešadlá. Téglíky, ktoré zároveň slúžia ako primárny obal produktu, či zásobná a dispergačná nádoba, sú vyrobené z polypropylénu, ktorý je kompatibilný s liečivami a potravinami. Veľkosť v akej sú dodávané je rôznorodá, podľa pripravovaného množstva prípravku, no je možné ju upraviť aj posuvným dnom, ktoré jednak pred homogenizáciou surovín slúži na odvodu nádobu, a jednak plní funkciu pri bezdotykovej aplikácii polotuhého produktu, ktorý je tlakom prstu na toto dno vytlačovaný cez otvor v našrubovanom hornom kryte téglíku. Vzhľad téglíkov a prístroja je na obrázku 22, na obrázku 23 sú znázornené miešadlá⁵¹.



Obrázok 22 Tégliky a prístroj Unguator⁵²



Obrázok 23 Miešadlá⁵³

Od uvedenia technológie na trh sú prístroje zdokonaľované a inovované. V súčasnosti sú dostupné zdokonalené typy B/R, E/S, 2100 a prístroj Q, na ktorom boli vyrobené čapíky použité v tejto práci. K úplne najnovším typom prístrojov, ktoré nahrádzajú vyššie spomínané patria: PRO, EMP, BASIC⁵⁴.

Rozdiely medzi jednotlivými prístrojmi spočívajú jak vo výkone, tak v softvérovom vybavení. Najnovšie prístroje dosahujú výkon až 2400 otáčok za minútu a sú vybavené portami pre výstupy k váham, tlačiarňam a siet'am⁵¹.

Vlastná príprava použitím Unguátora je manuálne veľmi jednoduchá. Prakticky všetky suroviny môžeme navážiť do vytáraného tégliku, následne pripevniť miešadlo, ktorého priemer je špecifický pre každú veľkosť tégliku, posuvným dnom vytlačiť čo najviac vzduchu

z nádoby, aby sa predišlo tvorbe bublín pri homogenizácii, pripojiť k statoru prístroja a zahájiť miešanie. Okrem rotačného pohybu miešadla sa téglík u novších modelov pohybuje aj vertikálne, čo ešte viac prispieva k požadovanej homogenite produktu. Rýchlosť a doba miešania sa zistí experimentálne a manuálne nastaví, no u novších zariadení sa tak deje automaticky či poloautomaticky s možnosťou uloženia receptúr do pamäti prístroja ^{50, 54}.

Použitie technológie Unguator v lekárňach či laboratóriách má radu výhod a to či už ekonomických, praktických, tak technologických. V prvom rade ide o úsporu času a to jak pri samotnej príprave, tak pri následnom umývaní pomôcok, nakoľko sa suroviny navažujú priamo do téglíku, stačí očistiť miešadlá, odpadá umývanie roztieracky, roztieradla apod. Za najväčšiu prednosť však môžeme považovať kvalitu výsledného produktu. Rovnomerné rozdelenie účinných látok, teda homogenita prípravku je podstatne lepšia, dokonca zrovnateľná s priemyslovou výrobou, než u ručne pripravovaných LP. Veľké množstvo výhod prináša aj obal. Je z materiálu málo priepustného pre vzduch a vodu, čím sa zamedzuje odparovaniu vody z prípravku a spomaľujú sa oxidačné procesy, spôsobené vzdušným kyslíkom, ktoré znehodnocujú produkt. Pacient ocení pohodlnú aplikáciu tlakom na posuvné dno, čím sa tiež zabráni sekundárnej kontaminácii mikróbmi z rúk pacienta, ako je tomu u klasických nádob. Znížená je tiež kontaminácia pri príprave, ktorá vychádza prakticky zo vstupnej kvality a čistoty použitých surovín, keďže navažovanie prebieha priamo do téglíka a miešadlo s ním tvorí uzavretý systém. Takmer nulový nárast choroboplodných zárodkov pri dvojtýždňovom skladovaní je zaznamenaný uchovávaním produktu v chladničke. Všetky tieto spomenuté preferencie vedú k možnosti predĺžiť expiráciu prípravkov vyrobených a skladovaných v unguátorových téglíkoch o dva až tri mesiace. Za čiastočné nedostatky, ktoré sa môžu v praxi vyskytnúť je považované slabšie tesnenie v otvore viečka a hriadeľom miešadlá, ktoré sa môže objaviť hlavne po opakovanom používaní. Ďalšou nevýhodou je, že v téglíku zostáva veľký zbytok produktu aj po úplnom posunutí dna. U masti tomu až tak nevedí, nakoľko po odšrubovaní viečka pacient môže využiť celý zbytok masti, no ako značná nevýhoda je to pri rozplňovaní do ďalších nádob či pri príprave čapíkov ako tomu bolo aj v tejto práci ^{51, 55, 56, 57}.

7.2.4 Fyziológia rekta

Konečník je dutá svalová trubica dlhá asi 20 cm a široká cca 6,35 cm, tvoriaca posledný segment hrubého čreva. Jeho funkcia spočíva v konečnej absorpcii zbytku vody, prítomnej v stolici, ďalšej fermentácii organickej hmoty baktériami a v eliminácii stolice defekáciou ⁵⁸.

Sliznica rekta produkuje malé množstvo, cca 2-3 ml rektálnej tekutiny, ktorej pH sa pohybuje v rozmedzí 7-8. Cievný systém rekta je veľmi komplexný, preto aj keď jeho sliznica nevykazuje tak veľkú absorpčnú plochu, značné prekrvenie zabezpečuje efektívnu absorpciu liečiv, ktoré sa do systémovej cirkulácie dostávajú dvoma hlavnými žilami. Horná časť rekta odvádza látky portálnou žilou do portálneho obehu pečene, kde sú liečivá vystavené efektu prvého prechodu pečeňou a dolná časť je transportovaná dolnou dutou žilou priamo do systémoveho obehu. Aj keď sa vďaka tomu pri správnej aplikácii čapíku značná časť liečiva vyhne „first pass efektu“, konečná koncentrácia LL v krvi po rektálnom podaní je často nižšia, než sa predpokladá porovnaním s koncentráciou po perorálnom podaní, čo môže byť spôsobené aj mnohými anastazómami medzi žilnou pletňou a tiež individualnými rozdielmi^{39, 59, 60}.

Liečivá sa per-rectum podávajú za účelom dosiahnutia systémoveho účinku (často u detí, u ťažko znášaných liečiv), lokálneho účinku (liečba hemoroidov, vyvolanie defekácie), pri nemožnosti zhltnúť liečivo (zvracanie, dysfágia, kŕče), či na diagnostické účely. Systémom vstrebávané liečiva sa po rektálnom podaní vyznačujú rýchlym nástupom účinku, do 15-20 minút. Obecne platí, že liečivá podané rektálne sa môžu z vodného roztoku rýchlejšie vstrebať, než podané orálne, no v skutočnosti je určujúcim faktorom rýchlosti vstrebania množstvo rektálnej tekutiny, dostupné pre rozpustenie liečiva, ktoré je obmedzené. U nevodných foriem je absorpcia pomalšia^{39, 59, 61, 62}.

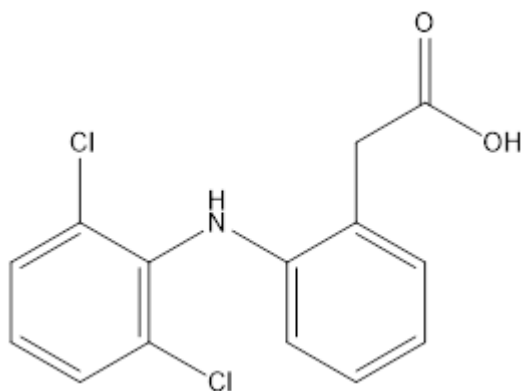
Medzi rektálne používané liekové formy patria čapíky (najčastejšie suspenzné alebo emulzné), želatínové tobolky či klystíry. Český liekopis uvádza konkrétne články Suppositoria, Capsulae rectales, Solutiones, emulsiones et suspensiones rectales, Pulveres et tabulettae rectales pro solutionibus et suspensionibus, Rectalia semisolida, Spumae rectales, Tampona rectalia^{22, 59}.

7.3 Diklofenak

Liekopis túto liečivú látku popisuje ako biely alebo slabo nažltlý kryštalický prášok mierne rozpustný vo vode s teplotou topenia asi 280 °C. Jeho chemický názov je natrium-2-[(2,6-dichlorfenyl)amino]fenyl-acetát a molekulová hmotnosť 318,13. Jeho chemická štruktúra je na obrázku 24 ²².

Diklofenak patrí medzi liečiva, ktorým hovoríme nesteroidné antiflogistiká. Ich mechanizmus účinku spočíva v inhibícii enzýmu cyklooxygenáza, ktorý je nevyhnutný pri tvorbe tzv. mediátorov zápalu ako sú prostaglandíny, prostacyklíny a tromboxany z kyseliny arachidonovej. NSAIDs svojou väzbou na COX bránia väzbe kyseliny arachidonovej a jej následnej metabolizácii na spomínané mediátory. Výsledkom sú analgetické, antipyretické a antiinflatórne účinky týchto substancií ⁶³.

Pridavné meno nesteroidné zdôrazňuje fakt, že tieto látky nemajú steroidnú štruktúru ako glukokortikoidy, ktoré sa vyznačujú podobným pôsobením na organizmus. NSAIDs sú charakteristické kyslou povahou. Z hľadiska systematiky farmaceutickej chémie radíme diklofenak k derivátom arylalkanových kyselín, konkrétnejšie k tzv. fenakom, teda derivátom kyseliny fenyloctovej. Ich objav sa datuje v 60. rokoch 20. storočia. Medzi jeden z prvých derivátov patrí ibufenak, ktorý sa však kvôli výraznej hepatotoxicite nevyužíva. Okrem diklofenaku sa z tejto skupiny dostal do povedomia tiež alklofenak ⁶⁴.



Obrázok 24 Chemický vzorec diklofenaku ⁶⁵

V LP sa diklofenak najčastejšie vyskytuje vo forme solí. ČL uvádza sodnú soľ, použitú aj v tejto práci a soľ draselnú. Britský liekopis uvádza aj diklofenak dietylamin. FDA registrovala diklofenak epolamín, ktorý je v praxi tak ako dietylamin používaný hlavne topicky ^{66, 67}.

Rozdiel medzi sodnou a draselnou soľou spočíva v ich rozpustnosti. Draselná soľ sa považuje za rýchlejšie rozpustnú, rýchlejšie vstrebateľnú, a teda rýchlejšie pôsobiacu ⁶⁸.

Maximálne hladiny liečiva, podaného perorálne v dávke 25-50 mg sú detekované po cca dvoch hodinách od podania. Absorpcia nie je len rýchla, ale úplná. To vedie k záveru, že je diklofenak vysoko priepustný črevným epitelom, čo potvrdzuje aj rýchla absorpcia z hrubého čreva po rektálnom podaní vo forme čapíku. Z 99,7 % sa diklofenak v krvi viaže na plazmatický proteín a metabolizovaný je v pečeni, kde podlieha hydroxylácii a konjugácii ^{69, 70}.

Terapeutické použitie diklofenaku je najširšie v súvislosti s bolestivými stavmi ako je krátkotrvajúca aj dlhodobá liečba reumatickej artritídy, osteoartritídy, ankylozujúcej spondylitídy, dny, bolesti spojených s dysmenoreou, migrénou, bolesť zubov, chirurgická či popôrodná bolesť a rôzne bolesti pohybového aparátu, spojené so zranením ako je bolesť svalov, vyvrtnutia, tupé poranenia a iné. Výhodné je jeho použitie aj ako antipyretika ^{71, 72}.

Hlavné nežiadúce účinky vychádzajú z mechanizmu pôsobenia diklofenaku a ostatných NSAIDs. Blokádou tvorby prostaglandínov, diklofenak bráni ich protektívnym účinkom predovšetkým na žalúdok resp. gastrointestinálny trakt a obličky ⁷³.

Teda medzi najčastejšie sa vyskytujúce vedľajšie efekty patrí bolesť v epigastriu, nauzea, zvracanie, hnačka a zaznamenaný je aj vznik peptického vredu či krvácania do GIT-u. Okrem toho po podaní v čapíkoch sa môže objaviť lokálne svrbenie, pálenie či zhoršené prejavy hemoroidov. Poškodenie obličiek môže vyústiť až v nekrózu papíl či nefrotický syndróm. Okrem iného je u diklofenaku pozorovaná aj kožná toxicita, prejavujúca sa ako miestne svrbenie, vyrážka či pruritus. Výnimkou nie je hepatotoxicita, ktorá sa môže prejaviť len ako dočasné zvýšenie pečeňových transamináz, či vyústiť v klinickú až fatálnu hepatitídu. Výnimkou nie je nervový systém, ktorého neznášanlivosť diklofenaku môže reflektovať ako bolesť hlavy, závrat či zmätenosť. Hypersenzitivita na diklofenak tiež nie je nezvyčajný prejav. Môže sa ukázať vo forme obyčajnej vyrážky, no u astmatikov bolo popísané aj úmrtie v dôsledku anafylaktického šoku. Zvýšené riziko arteriotrombotických príhod je spojené s pôsobením na kardiovaskulárny systém a z hematologických porúch sa diklofenak spája s rizikom vzniku agranulocytózy, hemolytickej a aplastickej anémie, trombocytopenie, neutropénie ^{74, 75}.

Všeobecné dávkovanie u tabliet s diklofenakom je u dospelých stanovené na maximálnu dennú dávku 150 mg, výnimočne 200 mg. Tá je však rozdelená do niekoľkých čiastočných dávok o sile 25-50 mg diklofenaku a optimálne je podať maximálne 75-100 mg diklofenaku

jednorazovo. U detí vo veku 1-6 rokov je to 0,5 mg/kg/deň v 2-3 dávkach, podaných počas dňa a u detí starších 6 rokov sú to 2mg/kg/deň v dvoch dávkach. Pre zvláštne skupiny pacientov, napríklad s poškodením obličiek sa dávkovanie upravuje individuálne ⁶⁸.

Čo sa týka čapíkov, je možné podať 50 mg u pacientov starších ako 15 rokov a to jeden alebo dvakrát denne. V súčasnej dobe sú v Českej republike registrované čapíky od dvoch výrobcov. Čapíky DICLOREUM 100 mg a 50 mg v balení vždy po 10 čapíkov a DICLOFENAC Dr. Müller Pharma 100 mg v balení po 10 alebo 12 čapíkov ⁷⁶. V tabuľke 1 uvádzam prehľad niektorých súčasne obchodovaných prípravkov s obsahom diklofenaku ⁷⁷.

Tabuľka 1 Niektoré súčasne obchodované liečivé prípravky s obsahom diklofenaku ⁷⁷

Názov prípravku	Lieková forma	Sila
ADMIRAL	INI SOL	75MG/3ML
ADMIRAL	GEL	10MG/G
APO-DICLO	TBLENT	50MG
APO-DICLO SR 100	TBLRET	100MG
DICLOFENAC AL 25	TBLENT	25MG
DICLOFENAC AL 50	TBLENT	50MG
DICLOFENAC AL RETARD	TBLPRO	100MG
PHARMASWISS	CPS RDR	75MG
DICLOFENAC GALMED 1% GEL	GEL	10MG/G
DICLOREUM 100	SUP	100MG
DICLOREUM 50	SUP	50MG
DICLOZIAJA	GEL	11,6MG/G
DICUNO	TBLFLM	25MG
DICUNO	TBLFLM	50MG
DIKY 4%	DRM SPR SOL	40MG/G
DOLMINA 100 SR	TBLPRO	100MG
DOLMINA 50	TBLFLM	50MG
DOLMINA INJ	INI SOL	75MG/3ML
FLECTOR EP	GEL	10MG/G
FLECTOR EP RAPID	PORGRASOLSCC	50MG
FLECTOR EP TISSUGEL	TDR EMP	180MG
NEODOLPASSE	INF SOL	12MG/ML
OLFEN	EMP MED	140MG
OLFEN	GEL	10MG/G
OLFEN	EMP MED	140MG
OLFEN-100 SR	CPS PRO	100MG
OLFEN-50	TBLENT	50MG
PHARMA	OPH GTT SOL	1MG/ML
UNO	TBLPRO	150MG
VERAL	TBLENT	50MG
VERAL	TBLENT	25MG
VERAL 1% GEL	GEL	10MG/G
VERAL 100 RETARD	TBLRET	100MG
VERAL 75 RETARD	TBLRET	75MG
VOLTAREN	EMP MED	140MG
VOLTAREN	INI SOL	25MG/ML
VOLTAREN 50	TBLENT	50MG
VOLTAREN ACTIGO EXTRA	TBL OBD	25MG
VOLTAREN EMULGEL	GEL	10MG/G
VOLTAREN FORTE	GEL	2,32%
VOLTAREN OPHTHA CD	OPH GTT SOL	1MG/ML
VOLTAREN RAPID	TBL OBD	50MG
VOLTAREN RAPID	CPS MOL	25MG

8. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

8.1 Použité suroviny

- Diklofenak sodný – šarža: RDS/1412/0308A, Dr. Müller Pharma s.r.o., Česká republika
- Čistená voda – Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Česká republika
- Hydrogenfosforečnan sodný dodekahydrát, 2 a 3A – šarža: B26258AR, Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Česká republika
- Dihydrogenfosforečnan sodný dihydrát, 2 a 3A – šarža: B17350A, Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Česká republika
- Chlorid sodný, Ing. Petr Švec – šarža: 141207, Penta s.r.o., Česká republika
- Tuhý tuk – šarža: 14J24 – T01 – 024782, Fagron a.s., Česká republika, teplota topenia 34,2 °C
- Lieh s draselným mydlom – šarža: 190609, Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Česká republika

8.2 Použité prístroje

- Unguator Q (Gako international GmbH, Nemecko) - prístroj bol použitý na výrobu čapíkov.
- Analytické váhy (Kern & Sohn GmbH, Nemecko), $d = 0,1$ mg, max 220g – prístroj bol použitý pri vážení použitých surovín.
- Analytické váhy Pioneer (Ohaus Corporation, USA), $d = 0,001$ g, max 410 g - prístroj bol použitý pri vážení použitých surovín.
- Ultrazvukový kúpeľ Sonorex Super (Bandelin electronic GmbH & Co. KG, Nemecko) – prístroj bol použitý pri príprave zásobného roztoku DS a fosfátového pufru a pri jeho odplynení pred testom.
- Digitálny pH meter HANNA HI 221 (Hanna Instruments, USA) – prístroj bol použitý pri meraní pH fosfátového pufru.
- Vodný kúpeľ TW20 (Julabo GmbH, Nemecko) – prístroj bol použitý pri temperovaní teploty disolučného média.
- Spektrofotometer SPECORD 205 (Analytik Jena AG, Nemecko) – prístroj bol použitý pri všetkých meraniach absorbcie.
- Piestová pumpa CY 1-50 (Sotax AG, Švajčiarsko) – prístroj bol použitý na pumpovanie disolučného média počas testu.

- Hriadel'ové miešadlo IKA Eurostar 20 digital (Ika®-Werke GmbH & Co. KG, Nemecko) – prístroj bol použitý na miešanie disolučného média počas testu.
- Disolučná testovacia jednotka č. 03239, disolučná cela č. 3236 (Sotax AG, Švajčiarsko) – prístroj bol použitý pri disolučnom teste čapíkov.

8.3 Použité metódy

8.3.1 Optimalizácia prípravy a príprava čapíkov ručne

Všetky čapíky obsahujú 100 mg diklofenaku sodného, suspendovaného v hydrofóbnom základe – tuhom tuku. Pre prípravu čapíkov o danej koncentrácii liečivej látky som podľa rovnice 1. vypočítala potrebné množstvo základu. Priemernú hmotnosť jedného čapíku 1,93 g, z čistého základu som určila vyliatím čapíkov z 10 g základu. Vytesňovací koeficient diklofenaku som použila 0,7, je to hodnota daná liekopisom, pre organické látky, ktoré nie sú uvedené v liekopisnej tabuľke vytesňovacích koeficientov čapíkov, a ktoré vo svojej molekule neobsahujú kovový prvok. Počet čapíkov počíta s 10 % navýšením na každých 10 čapíkov. Po dosadení do rovnice (1) (strana č. 37) na výpočet základu:

$$M = 11 \cdot [1,93 - (0,1 \cdot 0,7)]$$

$$M = 20,46 \text{ g} \doteq 20,5 \text{ g}$$

Teda z 20,5 g TT a 100 mg DS som pripravila 10 čapíkov v jednej šarži a následne ešte dve šarže. K naváženému množstvu účinnej látky som postupne pridávala natavený základ a zhomogenizovala do vzniku čapíkoviny, ktorú som postupne za stáleho premiešavania v nadbytku nalievala do kovovej formy (obrázok 25) s teflónovým povrchom, vymazanej liehom s draselným mydlom. Po vychladnutí čapíkov v chladničke som jednotlivé čapíky zabalila do celofánu a v téglíku uložila do chladničky.



Obrázok 25 Forma použitá pri ručnej príprave čapíkov

8.3.2 Optimalizácia prípravy a príprava čapíkov na prístroji UNGUATOR Q

Nakoľko je prístroj (na obrázku 26) schopný zhomogenizovať použité látky a pripraviť čapíkovinu priamo v téglíku, z ktorého sa dávkuje do formy za použitia kónického nastavca (obrázok 27), dochádza pri príprave k väčším stratám, kvôli nemožnosti vytlačiť všetku zmes z téglíku a nastavca.

Pri práci s prístrojom, bolo najprv potrebné určiť parametre – čas a rýchlosť homogenizácie základu, aby výsledná konzistencia bola vhodná na odlievanie čapíkov do formy. Pri skúšobnej homogenizácii základu som vždy do téglíku navážila 25 g TT pri predvolenej rýchlosti otáčok 2150 za minútu a spustila homogenizáciu najprv na minútu a postupne som čas predlžovala. Optimálny stupeň homogenizácie som dosiahla pri 4 minútach. Dlhší čas potrebný nebol, pretože základ by sa nadmerne zahrial a nemal by vhodnú konzistenciu k odlievaniu .

Z 25 g základu som cvične vyliala 10 čapíkov v prebytku. Množstvo potrebného základu na čapíky s LL som nakoniec zvolila rovnaké ako v prípade ručnej prípravy, no toto množstvo reálne kvantitatívne odpovedalo vyliatu len ôsmich čapíkov z téglíku, preto bola pripravená navyše ešte jedna šarža, teda celkom štyri šarže po ôsmich čapíkoch.



Obrázok 26 a 27 Prístroj Unguator Q pri homogenizácii (vľavo) a jeho komponenty – téglík, veko, miešadlo a aplikačný nastavec (vpravo)

8.3.3 Príprava fosfátového pufru o hodnote pH 7,4

Fosfátový pufr o pH 7,4 bol použitý ako médium pri disolúcii čapíkov aj na prípravu kalibračných roztokov, v súvislosti s navodením podmienok experimentu, čo najvernejšie odpovedajúcim podmienkam *in vivo*.

Oddelene som rozpustila 2,1 g dihydrogenfosforečnanu sodného dihydrátu v 500 ml čistenej vody a 19,1 g hydrogenfosforečnanu sodného dodekahydrátu 400 ml čistenej vody. K 500 ml roztoku dihydrogenfosforečnanu som postupne pridávala roztok hydrogenfosforečnanu pod pH metrickou kontrolou až do dosiahnutia požadovanej hodnoty pH. Následne som odmerným valcom zistený objem roztoku doplnila na 1000 ml izotonickým roztokom chloridu sodného, teda o koncentrácii 4,4 g/l.

8.3.4 Príprava kalibračných roztokov

Na prípravu kalibračných roztokov som použila zásobný roztok DS vo fosfátovom izotonickom pufrí pH 7,4 o koncentrácii 0,1 mg/ml, ktorý som pripravila presným navážením 100 mg DS na analytických váhach ($d = 0,1$ mg), kvantitatívnym prevedením navážky do 1000 ml odmernej banky a doplnením fosfátovým pufrí po rysku. K lepšiemu rozpusteniu látky pri príprave zásobného roztoku som využila ultrazvukovú kúpeľ.

Následne som pripravila rad kalibračných roztokov postupným riedením zásobného roztoku fosfátovým pufrí o koncentrácii 0,02 – 0,001 mg/ml.

8.3.5 Meranie absorbancie

Absorbanciu som merala spektrofotometrom SPECORD 205. Najprv som v čistej, vysušenej kremennej kyvete zmerala absorbanciu zásobného roztoku DS v oblasti vlnových dĺžok 190 - 360 nm, aby som našla absorpčné maximum látky, ktoré liekopis udáva v UV oblasti vlnových dĺžok, a teda, 254 nm, no pri meraní môjho roztoku bolo maximum pri 277 nm, a preto bola zvolená ako optimálna vlnová dĺžka pre túto prácu 277 nm.

Pri danej vlnovej dĺžke som následne zmerala absorbanciu roztokov z kalibračného radu v piatich, po sebe sa opakujúcich meraniach. Absorbancia bola meraná u všetkých roztokov oproti slepému roztoku, ktorým bol čistý fosfátový pufrí. Jej hodnoty zhŕňa tabuľka 2.

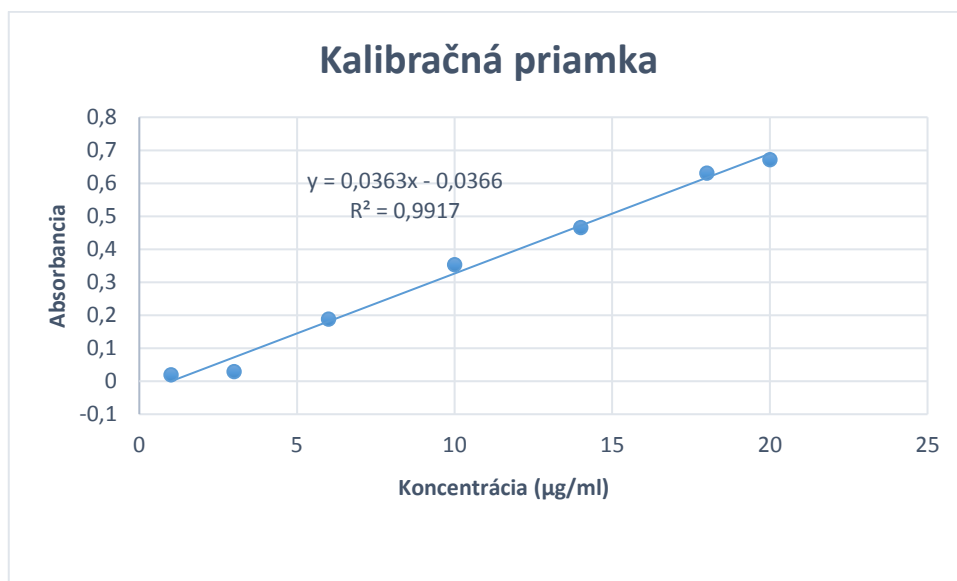
Tabuľka 2 Koncentrácia a absorbanca kalibračných roztokov

Roztok č.	Koncentrácia (µg/ml)	Absorbanca
1	20	0,67118
2	18	0,631105
3	14	0,46547
4	10	0,352989
5	6	0,188591
6	3	0,029074
7	1	0,019473

Dosadením nameraných hodnôt absorbanca v závislosti na koncentrácii roztokov do grafu 1 a použitím metódy lineárnej regresie, bola zistená závislosť medzi absorbanciou A a koncentráciou c (µg/ml), ktorú popisuje rovnica (2):

$$A = 0,0363 \cdot c - 0,0366 \quad (2)$$

Graf 1 Kalibračná priamka



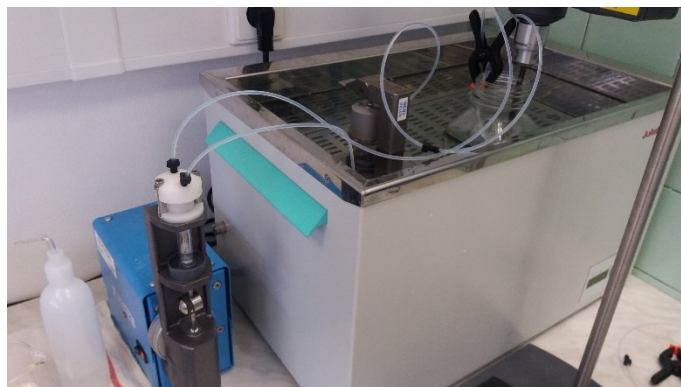
8.3.6 Disolučný test

Samotný disolučný test bol prevedený podľa zásad liekopisného článku *Skúška disolúcie lipofilných tuhých liekových foriem*. Postupne som disolúcii podrobila 6, náhodne vybraných čapíkov, pripravených ručne, prístrojom Unguator Q a priemyslovo, a to pri rýchlosti prietoku disolučného média disolučnou celou 30, 20 a 10 ml/min \pm 5 %. Na obrázku 28 je detail na stupnicu čerpadla, pumpujúceho médium. V zásobnej nádobe bolo médium sústavne miešané miešadlom rýchlosťou 200 otáčok/min, aby sa zabezpečilo rozpustenie LL v celom objeme média a pred testom bolo odplynené v UZ kúpeli. Pri experimente som vždy jeden čapík

uzavrela do disolučnej cely, ktorú som ponorila do vodného kúpeľa o teplote $37 \pm 0,5$ °C. V momente spustenia čerpadla, ktoré prečerpávalo médium, tvorené 1000 ml fosfátového pufru o pH 7,4, odmeraného odmernou bankou a takisto ponoreného do vodného kúpeľa som sledovala, až sa médium za stáleho miešania dostane do komôrky s čapíkom a v momente, keď sa tak stalo som spustila stopky a začala merať čas samotnej disolúcie. Pre zistenie obsahu uvoľnenej látky v danom čase som vždy mikropipetou odobrala 0,2 ml roztoku média, doplnila 1,8 ml čistého fosfátového pufru a zmerala absorbanciu pri 277 nm oproti slepému vzorku – pufru v piatich, opakujúcich sa meraniach. Z nameraných hodnôt absorbancie som podľa rovnice zistila hodnotu koncentrácie uvoľnenej látky v čase, ktorú som vyjadrila ako percentá uvoľneného DS. Disolúcia u každého čapíku a pri každej rýchlosti trvala 180 minút. Odbery vzoriek som robila v čase 2, 4, 6, 8, 10, 15, 25, 35, 70, 105, 140, 180 minút od spustenia testu. Po skončení testu bolo vždy potrebné promptne umyť celu a všetky použité komponenty, aby sa neupchali zvyškami tuku. Na obrázku 29 je pohľad na disolučný prístroj s čapíkmi a na obrázku 30 je pohľad na celú disolučnú aparatúru.



Obrázok 28 a 29 Detail na stupnicu čerpadla (vľavo), pohľad na disolučný prístroj s čapíkmi (vpravo)



Obrázok 30 Pohľad na disolučnú aparatútu

8.3.7 Spracovanie výsledkov

Disolučný profil čapíkov je vyjadrený ako závislosť množstva uvoľneného DS na čase, prebiehajúcej disolúcie. Koncentráciu DS v odobraných vzorkách som vypočítala podľa kalibračnej rovnice z priemernej hodnoty absorbancie vzorky, získanej z piatich paralelných meraní. Pri výpočtoch bolo zohľadnené zakoncentrovávanie sa média, odoberaním jednotlivých vzoriek a tiež riedenie odobratej vzorky pufrom. Pri následnom prevedení na percentá som vychádzala z predpokladu, že každý čapík obsahoval 100 mg DS.

Získané výsledky boli následne hodnotené v matematickom a štatistickom programe QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical Software, Česká republika). Pre štatistické hodnotenie rozdielov výsledkov bol použitý nepárový t – test ANOVA ($\alpha = 0,05$). Výsledná hodnota $P = 0,03$, teda získané výsledky sú štatisticky významné ⁷⁸.

9. VÝSLEDKY

9.1 Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 10 ml/min

Tab. 3 Disolúcia priemyselne vyrobených čapíkov pri rýchlosti prietoku 10 ml/min

čas (min.)	% uvoľneného diklofenaku (priemysel)							
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	2,16	3,37	2,13	1,98	3,28	2,10	2,50	0,58
4	3,70	3,56	2,98	2,03	3,59	3,07	3,16	0,57
6	4,97	6,17	3,96	3,72	6,14	3,96	4,82	1,02
8	5,88	6,43	6,40	5,00	6,49	6,20	6,07	0,52
10	10,97	11,84	11,27	5,96	11,85	11,29	10,53	2,07
15	27,08	26,91	32,73	11,09	26,83	32,61	26,21	7,23
25	32,52	32,18	35,42	27,00	32,15	35,24	32,42	2,78
35	51,31	32,67	50,77	32,51	32,76	50,67	41,78	9,14
70	88,91	45,38	85,26	51,40	45,65	85,31	66,98	19,64
105	90,55	59,40	89,69	88,88	59,38	93,64	80,26	14,83
140	89,84	83,62	88,20	90,58	83,68	90,98	87,82	3,07
180	90,33	89,61	87,11	96,04	84,63	91,15	89,81	3,54

Tab. 4 Disolúcia čapíkov pripravených ručne pri rýchlosti prietoku 10 ml/min

čas (min.)	% uvoľneného diklofenaku (ručne)							
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	4,24	0,90	4,21	4,81	0,93	0,99	2,68	1,75
4	10,39	2,86	10,27	9,07	4,70	8,89	7,70	2,87
6	14,75	5,73	14,83	12,41	5,75	12,44	10,99	3,83
8	19,53	9,86	19,60	22,15	9,92	22,18	17,21	5,28
10	27,08	17,57	27,05	27,02	17,66	27,11	23,92	4,45
15	37,63	29,84	37,63	36,98	29,90	36,92	34,82	3,51
25	47,79	39,42	47,85	46,37	39,60	46,34	44,56	3,62
35	65,59	62,92	65,69	65,08	62,90	64,93	64,52	1,17
70	71,39	63,13	71,48	70,02	63,10	70,11	68,21	3,64
105	74,50	67,12	77,30	72,42	78,90	72,27	73,75	3,82
140	73,13	76,31	80,31	73,62	83,47	68,56	75,90	4,89
180	75,95	83,38	76,24	78,10	86,42	77,81	79,65	3,89

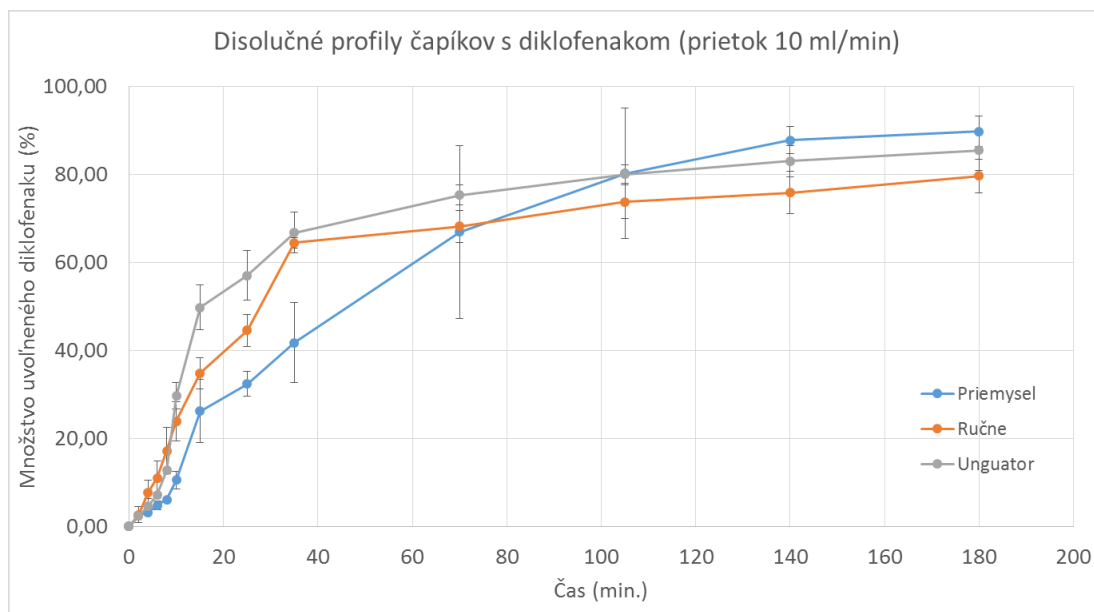
Tab. 5 Disolúcia čapíkov pripravených na prístroji Unguator pri rýchlosti prietoku 10 ml/min

čas (min.)	% uvoľneného diklofenaku (Unguator)							
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	ø	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	2,74	1,89	2,34	1,73	3,29	2,40	2,40	0,52
4	2,52	2,45	4,75	6,63	6,70	4,76	4,64	1,71
6	6,79	6,85	6,86	7,96	7,96	6,92	7,22	0,52
8	12,31	12,40	12,73	13,26	13,12	12,68	12,75	0,35
10	26,22	26,14	33,71	29,16	29,30	33,68	29,70	3,09
15	46,27	46,21	56,97	46,05	45,91	56,88	49,72	5,10
25	54,75	54,69	64,91	51,53	51,53	64,70	57,02	5,66
35	66,06	66,03	72,80	61,50	61,50	72,79	66,78	4,64
70	72,54	72,39	75,45	78,29	77,85	75,51	75,34	2,29
105	77,11	77,37	80,86	82,03	82,16	80,98	80,09	2,07
140	78,56	78,37	83,50	87,00	87,30	83,45	83,03	3,56
180	82,60	78,33	83,54	86,90	89,35	92,14	85,48	4,55

Tab. 6 Priemerné hodnoty množstva uvoľneného diklofenaku vo všetkých druhoch čapíkov a smerodajných odchýliek pri rýchlosti prietoku 10 ml/min.

čas (min.)	% (Priemysel)		% (Ručne)		% (Unguator)	
	ø	sd	ø	sd	ø	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	2,50	0,58	2,68	1,75	2,40	0,52
4	3,16	0,57	7,70	2,87	4,64	1,71
6	4,82	1,02	10,99	3,83	7,22	0,52
8	6,07	0,52	17,21	5,28	12,75	0,35
10	10,53	2,07	23,92	4,45	29,70	3,09
15	26,21	7,23	34,82	3,51	49,72	5,10
25	32,42	2,78	44,56	3,62	57,02	5,66
35	41,78	9,14	64,52	1,17	66,78	4,64
70	66,98	19,64	68,21	3,64	75,34	2,29
105	80,26	14,83	73,75	3,82	80,09	2,07
140	87,82	3,07	75,90	4,89	83,03	3,56
180	89,81	3,54	79,65	3,89	85,48	4,55

Graf 2 Disolučný profil čapíkov pri rýchlosti prietoku 10 ml/min



9.2 Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 20 ml/min

Tab. 7 Disolúcia priemyselne vyrobených čapíkov pri rýchlosti prietoku 20 ml/min

čas (min.)	% uvoľneného diklofenaku (priemysel)						ø	sd
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	1,97	1,93	1,96	1,91	1,94	1,95	1,94	0,02
4	2,65	2,96	2,32	2,48	2,40	2,98	2,63	0,26
6	3,62	3,07	3,27	3,45	3,36	4,30	3,51	0,39
8	7,48	8,05	3,72	5,60	4,66	8,61	6,36	1,81
10	10,57	11,43	6,12	8,35	7,23	11,00	9,12	2,01
15	16,73	21,88	13,94	15,34	14,64	16,88	16,57	2,60
25	26,57	32,13	27,35	26,96	27,16	28,30	28,08	1,89
35	48,06	45,87	40,81	44,43	42,62	44,34	44,36	2,30
70	72,55	71,22	63,89	68,22	66,05	69,81	68,62	2,97
105	85,97	88,02	84,37	85,17	84,77	85,84	85,69	1,18
140	86,55	92,27	87,08	86,82	85,48	88,21	87,74	2,18
180	88,63	88,28	88,33	85,54	86,88	88,43	87,68	1,11

Tab. 8 Disolúcia čapíkov pripravených ručne pri rýchlosti prietoku 20 ml/min

čas (min.)	% uvoľneného diklofenaku (ručne)							
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	1,97	1,96	2,12	1,97	1,93	2,09	2,01	0,07
4	2,04	3,31	2,67	6,41	3,16	2,61	3,37	1,42
6	6,40	3,52	3,77	9,63	3,40	3,82	5,09	2,27
8	9,62	8,37	11,76	14,70	8,43	11,68	10,76	2,23
10	14,68	13,26	19,45	19,39	13,29	19,36	16,57	2,86
15	19,37	20,17	35,43	42,48	20,26	35,45	28,86	9,23
25	51,29	34,77	55,25	53,97	34,71	55,22	47,54	9,14
35	58,73	44,96	64,76	61,50	44,98	64,79	56,62	8,49
70	61,67	77,02	76,75	65,94	69,68	72,35	70,57	5,54
105	71,82	79,91	78,69	73,62	79,61	78,51	77,03	3,13
140	78,26	82,17	86,49	81,32	80,70	85,03	82,33	2,73
180	81,49	81,53	84,92	80,00	81,47	84,86	82,38	1,85

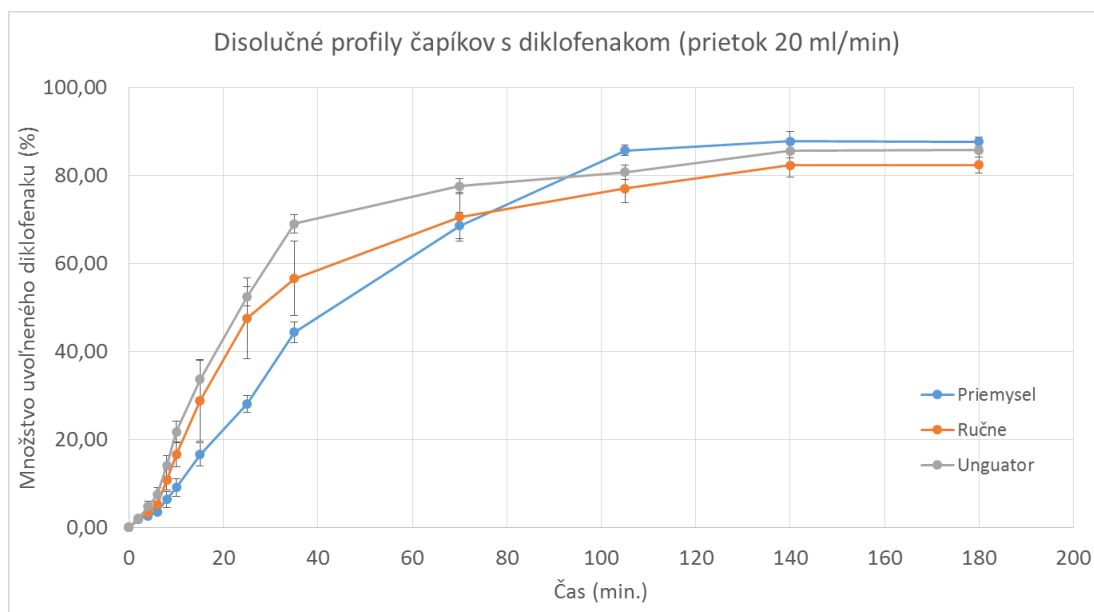
Tab. 9 Disolúcia čapíkov pripravených na prístroji Unguator pri rýchlosti prietoku 20 ml/min

čas (min.)	% uvoľneného diklofenaku (Unguator)							
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	2,25	1,91	2,01	2,40	2,05	1,87	2,08	0,19
4	7,07	3,91	3,74	5,90	4,07	3,58	4,71	1,31
6	7,36	7,11	7,40	7,76	10,20	5,04	7,48	1,50
8	12,70	15,23	16,68	14,04	15,50	9,65	13,97	2,29
10	17,23	21,13	24,64	21,69	21,28	24,37	21,72	2,46
15	26,43	31,61	37,01	33,95	33,23	39,95	33,70	4,23
25	51,18	56,73	52,68	52,94	51,51	49,86	52,48	2,15
35	68,49	67,29	66,41	72,95	70,02	69,23	69,06	2,10
70	76,06	75,62	77,95	77,70	77,21	81,00	77,59	1,74
105	80,77	81,16	80,30	83,77	78,28	80,42	80,78	1,62
140	88,03	84,80	83,71	85,00	84,68	87,38	85,60	1,55
180	88,31	85,67	84,14	84,60	84,50	87,52	85,79	1,59

Tab. 10 Priemerné hodnoty množstva uvoľneného diklofenaku vo všetkých druhoch čapíkov a smerodajných odchýliek pri rýchlosti prietoku 20 ml/min.

čas (min.)	% (Priemysel)		% (Ručne)		% (Unguator)	
	ø	sd	ø	sd	ø	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	1,94	0,02	2,01	0,07	2,08	0,19
4	2,63	0,26	3,37	1,42	4,71	1,31
6	3,51	0,39	5,09	2,27	7,48	1,50
8	6,36	1,81	10,76	2,23	13,97	2,29
10	9,12	2,01	16,57	2,86	21,72	2,46
15	16,57	2,60	28,86	9,23	33,70	4,23
25	28,08	1,89	47,54	9,14	52,48	2,15
35	44,36	2,30	56,62	8,49	69,06	2,10
70	68,62	2,97	70,57	5,54	77,59	1,74
105	85,69	1,18	77,03	3,13	80,78	1,62
140	87,74	2,18	82,33	2,73	85,60	1,55
180	87,68	1,11	82,38	1,85	85,79	1,59

Graf 3 Disolučný profil čapíkov pri rýchlosti prietoku 20 ml/min



9.3 Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 30 ml/min

Tab. 11 Disolúcia priemyselne vyrobených čapíkov pri rýchlosti prietoku 30 ml/min

čas (min.)	% uvoľneného diklofenaku (priemysel)							
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	1,89	1,93	1,94	1,91	2,08	2,16	1,99	0,11
4	3,33	2,96	3,05	3,15	3,01	3,26	3,13	0,15
6	3,68	3,07	5,20	3,37	4,13	4,50	3,99	0,78
8	7,08	8,05	6,40	7,57	7,22	6,96	7,21	0,56
10	12,35	11,43	9,59	11,89	10,51	11,07	11,14	0,99
15	22,29	21,88	19,71	22,08	20,80	21,03	21,30	0,98
25	32,95	32,13	32,08	32,54	32,11	32,62	32,40	0,35
35	40,59	45,87	42,41	43,23	44,14	41,67	42,99	1,87
70	78,89	79,99	76,34	79,73	79,68	79,36	79,00	1,36
105	88,02	88,37	84,33	88,20	86,41	86,47	86,97	1,56
140	88,02	92,27	86,83	90,15	89,55	87,25	89,01	2,05
180	90,42	88,28	86,42	89,35	87,35	88,68	88,42	1,42

Tab. 12 Disolúcia čapíkov pripravených ručne pri rýchlosti prietoku 30 ml/min

čas (min.)	% uvoľneného diklofenaku (ručne)							
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	1,77	1,99	1,97	1,89	1,94	2,23	1,96	0,15
4	11,04	5,55	2,69	9,19	7,37	6,74	7,10	2,90
6	17,43	13,17	10,73	17,55	15,36	14,06	14,72	2,63
8	25,89	19,70	19,19	25,97	22,83	21,94	22,59	2,92
10	34,74	22,86	25,08	32,65	27,75	27,85	28,49	4,49
15	41,49	37,34	31,22	39,96	38,65	36,99	37,61	3,55
25	50,64	51,25	41,25	53,39	52,32	48,48	49,55	4,39
35	53,84	60,41	49,26	60,57	60,49	55,34	56,65	4,66
70	67,16	73,95	73,79	76,01	74,98	69,46	72,56	3,46
105	84,54	80,20	81,25	88,73	82,87	79,00	82,77	3,51
140	84,68	86,58	82,31	89,86	84,33	81,25	84,83	3,09
180	83,91	87,86	81,10	90,62	83,27	81,13	84,65	3,83

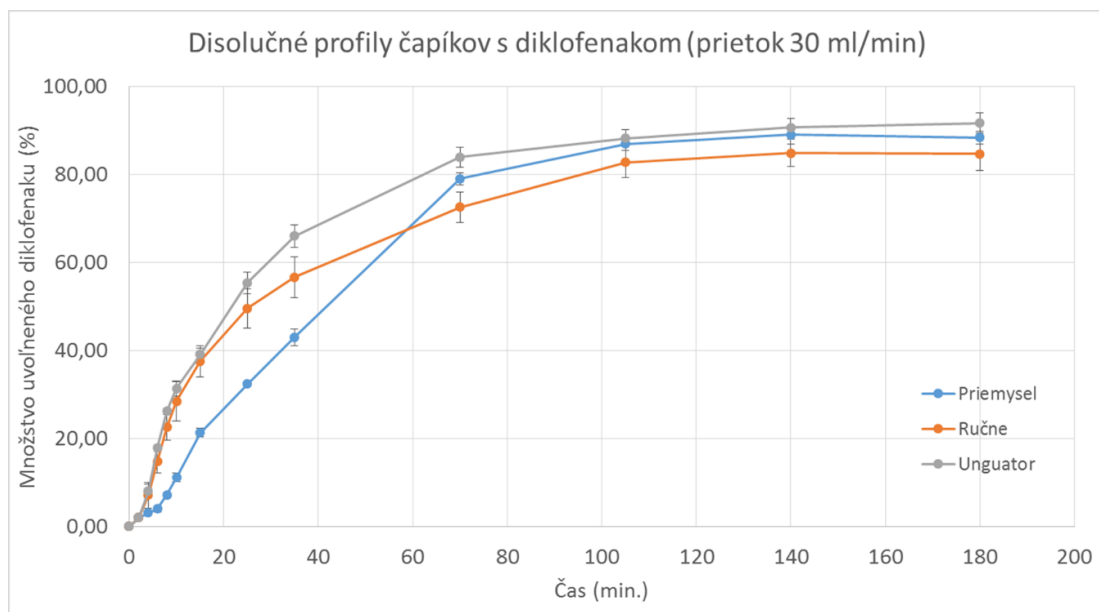
Tab. 13 Disolúcia čapíkov pripravených na prístroji Unguator pri rýchlosti prietoku 30 ml/min

čas (min.)	% uvoľneného diklofenaku (Unguator)							
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	1,77	2,05	1,92	2,08	2,00	2,16	2,00	0,14
4	11,04	7,67	7,03	7,64	7,33	7,49	8,03	1,49
6	17,43	18,52	16,79	18,55	17,67	17,82	17,80	0,67
8	25,89	26,99	25,11	26,99	26,05	26,37	26,23	0,72
10	34,74	30,89	30,31	30,80	30,55	30,89	31,36	1,67
15	41,49	39,56	37,27	39,58	38,43	38,58	39,15	1,43
25	50,64	56,97	55,17	57,09	56,13	56,29	55,38	2,42
35	60,95	66,80	67,85	66,78	67,31	66,68	66,06	2,54
70	83,01	80,93	87,33	82,40	84,87	84,99	83,92	2,27
105	85,16	86,62	89,08	89,65	89,36	89,52	88,23	1,88
140	87,71	88,45	92,79	90,97	91,88	92,03	90,64	2,08
180	89,07	89,71	95,05	90,49	92,77	92,92	91,67	2,29

Tab. 14 Priemerné hodnoty množstva uvoľneného diklofenaku vo všetkých druhoch čapíkov a smerodajných odchýliek pri rýchlosti prietoku 30 ml/min.

čas (min.)	% (Priemysel)		% (Ručne)		% (Unguator)	
	∅	sd	∅	sd	∅	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	1,99	0,11	1,96	0,15	2,00	0,14
4	3,13	0,15	7,10	2,90	8,03	1,49
6	3,99	0,78	14,72	2,63	17,80	0,67
8	7,21	0,56	22,59	2,92	26,23	0,72
10	11,14	0,99	28,49	4,49	31,36	1,67
15	21,30	0,98	37,61	3,55	39,15	1,43
25	32,40	0,35	49,55	4,39	55,38	2,42
35	42,99	1,87	56,65	4,66	66,06	2,54
70	79,00	1,36	72,56	3,46	83,92	2,27
105	86,97	1,56	82,77	3,51	88,23	1,88
140	89,01	2,05	84,83	3,09	90,64	2,08
180	88,42	1,42	84,65	3,83	91,67	2,29

Graf 4 Disolučný profil čapíkov pri rýchlosti prietoku 30 ml/min



9.4 Disolúcia jednotlivých typov čapíkov

Tab. 15 Disolúcia priemyselne vyrobených čapíkov pri všetkých rýchlostiach prietoku média

čas (min.)	Prietok 10 ml/min (priemysel)								Prietok 20 ml/min (priemysel)								Prietok 30 ml/min (priemysel)								
	% uvoľneného diklofenaku								% uvoľneného diklofenaku								% uvoľneného diklofenaku								
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	2,16	3,37	2,13	1,98	3,28	2,10	2,50	0,58	1,97	1,93	1,96	1,91	1,94	1,95	1,94	0,02	1,89	1,93	1,94	1,91	2,08	2,16	1,99	0,11	
4	3,70	3,56	2,98	2,03	3,59	3,07	3,16	0,57	2,65	2,96	2,32	2,48	2,40	2,98	2,63	0,26	3,33	2,96	3,05	3,15	3,01	3,26	3,13	0,15	
6	4,97	6,17	3,96	3,72	6,14	3,96	4,82	1,02	3,62	3,07	3,27	3,45	3,36	4,30	3,51	0,39	3,68	3,07	5,20	3,37	4,13	4,50	3,99	0,78	
8	5,88	6,43	6,40	5,00	6,49	6,20	6,07	0,52	7,48	8,05	3,72	5,60	4,66	8,61	6,36	1,81	7,08	8,05	6,40	7,57	7,22	6,96	7,21	0,56	
10	10,97	11,84	11,27	5,96	11,85	11,29	10,53	2,07	10,57	11,43	6,12	8,35	7,23	11,00	9,12	2,01	12,35	11,43	9,59	11,89	10,51	11,07	11,14	0,99	
15	27,08	26,91	32,73	11,09	26,83	32,61	26,21	7,23	16,73	21,88	13,94	15,34	14,64	16,88	16,57	2,60	22,29	21,88	19,71	22,08	20,80	21,03	21,30	0,98	
25	32,52	32,18	35,42	27,00	32,15	35,24	32,42	2,78	26,57	32,13	27,35	26,96	27,16	28,30	28,08	1,89	32,95	32,13	32,08	32,54	32,11	32,62	32,40	0,35	
35	51,31	32,67	50,77	32,51	32,76	50,67	41,78	9,14	48,06	45,87	40,81	44,43	42,62	44,34	44,36	2,30	40,59	45,87	42,41	43,23	44,14	41,67	42,99	1,87	
70	88,91	45,38	85,26	51,40	45,65	85,31	66,98	19,64	72,55	71,22	63,89	68,22	66,05	69,81	68,62	2,97	78,89	79,99	76,34	79,73	79,68	79,36	79,00	1,36	
105	90,55	59,40	89,69	88,88	59,38	93,64	80,26	14,83	85,97	88,02	84,37	85,17	84,77	85,84	85,69	1,18	88,02	88,37	84,33	88,20	86,41	86,47	86,97	1,56	
140	89,84	83,62	88,20	90,58	83,68	90,98	87,82	3,07	86,55	92,27	87,08	86,82	85,48	88,21	87,74	2,18	88,02	92,27	86,83	90,15	89,55	87,25	89,01	2,05	
180	90,33	89,61	87,11	96,04	84,63	91,15	89,81	3,54	88,63	88,28	88,33	85,54	86,88	88,43	87,68	1,11	90,42	88,28	86,42	89,35	87,35	88,68	88,42	1,42	

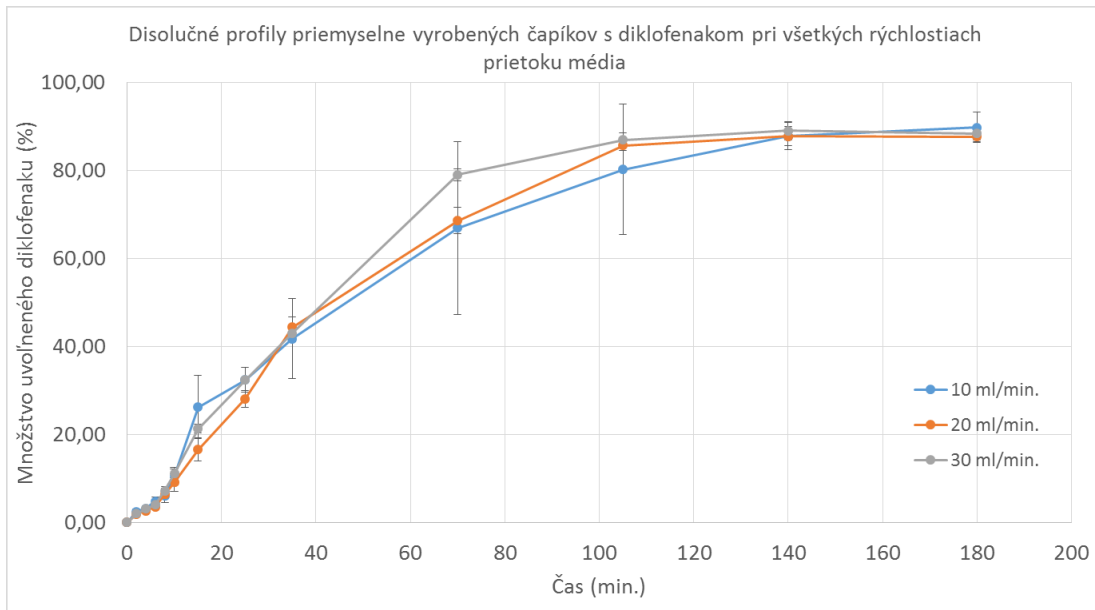
Tab. 16 Disolúcia ručne pripravených čapíkov pri všetkých rýchlostiach prietoku média

čas (min.)	Prietok 10 ml/min (ručne)								Prietok 20 ml/min (ručne)								Prietok 30 ml/min (ručne)							
	% uvoľneného diklofenaku								% uvoľneného diklofenaku								% uvoľneného diklofenaku							
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	4,24	0,90	4,21	4,81	0,93	0,99	2,68	1,75	1,97	1,96	2,12	1,97	1,93	2,09	2,01	0,07	1,77	1,99	1,97	1,89	1,94	2,23	1,96	0,15
4	10,39	2,86	10,27	9,07	4,70	8,89	7,70	2,87	2,04	3,31	2,67	6,41	3,16	2,61	3,37	1,42	11,04	5,55	2,69	9,19	7,37	6,74	7,10	2,90
6	14,75	5,73	14,83	12,41	5,75	12,44	10,99	3,83	6,40	3,52	3,77	9,63	3,40	3,82	5,09	2,27	17,43	13,17	10,73	17,55	15,36	14,06	14,72	2,63
8	19,53	9,86	19,60	22,15	9,92	22,18	17,21	5,28	9,62	8,37	11,76	14,70	8,43	11,68	10,76	2,23	25,89	19,70	19,19	25,97	22,83	21,94	22,59	2,92
10	27,08	17,57	27,05	27,02	17,66	27,11	23,92	4,45	14,68	13,26	19,45	19,39	13,29	19,36	16,57	2,86	34,74	22,86	25,08	32,65	27,75	27,85	28,49	4,49
15	37,63	29,84	37,63	36,98	29,90	36,92	34,82	3,51	19,37	20,17	35,43	42,48	20,26	35,45	28,86	9,23	41,49	37,34	31,22	39,96	38,65	36,99	37,61	3,55
25	47,79	39,42	47,85	46,37	39,60	46,34	44,56	3,62	51,29	34,77	55,25	53,97	34,71	55,22	47,54	9,14	50,64	51,25	41,25	53,39	52,32	48,48	49,55	4,39
35	65,59	62,92	65,69	65,08	62,90	64,93	64,52	1,17	58,73	44,96	64,76	61,50	44,98	64,79	56,62	8,49	53,84	60,41	49,26	60,57	60,49	55,34	56,65	4,66
70	71,39	63,13	71,48	70,02	63,10	70,11	68,21	3,64	61,67	77,02	76,75	65,94	69,68	72,35	70,57	5,54	67,16	73,95	73,79	76,01	74,98	69,46	72,56	3,46
105	74,50	67,12	77,30	72,42	78,90	72,27	73,75	3,82	71,82	79,91	78,69	73,62	79,61	78,51	77,03	3,13	84,54	80,20	81,25	88,73	82,87	79,00	82,77	3,51
140	73,13	76,31	80,31	73,62	83,47	68,56	75,90	4,89	78,26	82,17	86,49	81,32	80,70	85,03	82,33	2,73	84,68	86,58	82,31	89,86	84,33	81,25	84,83	3,09
180	75,95	83,38	76,24	78,10	86,42	77,81	79,65	3,89	81,49	81,53	84,92	80,00	81,47	84,86	82,38	1,85	83,91	87,86	81,10	90,62	83,27	81,13	84,65	3,83

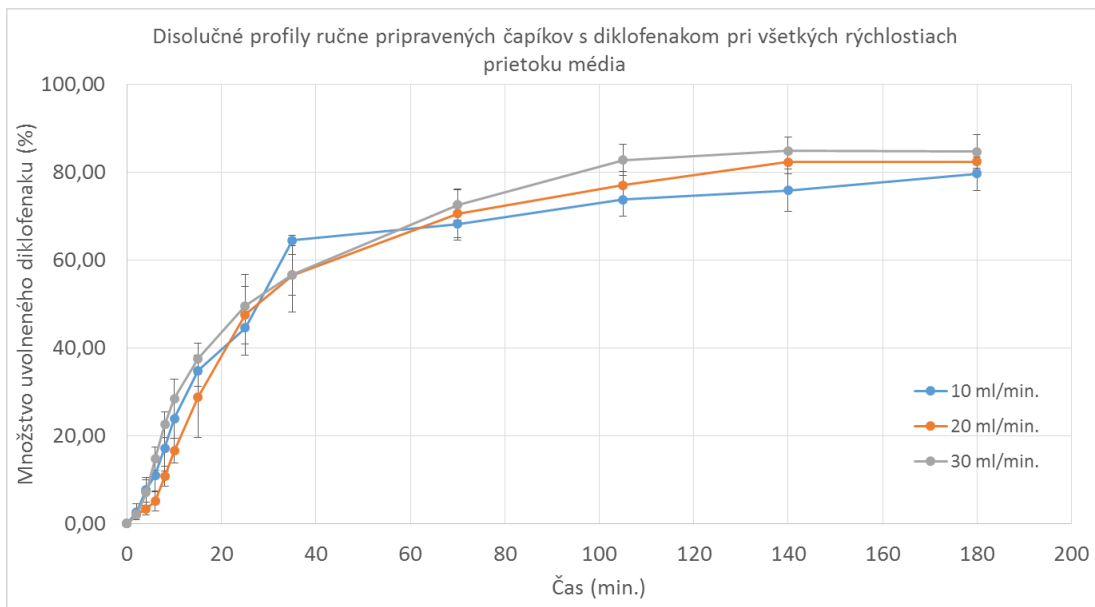
Tab. 17 Disolúcia čapíkov pripravených Unguátorom pri všetkých rýchlostiach prietoku média

čas (min.)	Prietok 10 ml/min (Unguator)								Prietok 20 ml/min (Unguator)								Prietok 30 ml/min (Unguator)							
	% uvoľneného diklofenaku								% uvoľneného diklofenaku								% uvoľneného diklofenaku							
	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd	1. čapík	2. čapík	3. čapík	4. čapík	5. čapík	6. čapík	∅	sd
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	2,74	1,89	2,34	1,73	3,29	2,40	2,40	0,52	2,25	1,91	2,01	2,40	2,05	1,87	2,08	0,19	1,77	2,05	1,92	2,08	2,00	2,16	2,00	0,14
4	2,52	2,45	4,75	6,63	6,70	4,76	4,64	1,71	7,07	3,91	3,74	5,90	4,07	3,58	4,71	1,31	11,04	7,67	7,03	7,64	7,33	7,49	8,03	1,49
6	6,79	6,85	6,86	7,96	7,96	6,92	7,22	0,52	7,36	7,11	7,40	7,76	10,20	5,04	7,48	1,50	17,43	18,52	16,79	18,55	17,67	17,82	17,80	0,67
8	12,31	12,40	12,73	13,26	13,12	12,68	12,75	0,35	12,70	15,23	16,68	14,04	15,50	9,65	13,97	2,29	25,89	26,99	25,11	26,99	26,05	26,37	26,23	0,72
10	26,22	26,14	33,71	29,16	29,30	33,68	29,70	3,09	17,23	21,13	24,64	21,69	21,28	24,37	21,72	2,46	34,74	30,89	30,31	30,80	30,55	30,89	31,36	1,67
15	46,27	46,21	56,97	46,05	45,91	56,88	49,72	5,10	26,43	31,61	37,01	33,95	33,23	39,95	33,70	4,23	41,49	39,56	37,27	39,58	38,43	38,58	39,15	1,43
25	54,75	54,69	64,91	51,53	51,53	64,70	57,02	5,66	51,18	56,73	52,68	52,94	51,51	49,86	52,48	2,15	50,64	56,97	55,17	57,09	56,13	56,29	55,38	2,42
35	66,06	66,03	72,80	61,50	61,50	72,79	66,78	4,64	68,49	67,29	66,41	72,95	70,02	69,23	69,06	2,10	60,95	66,80	67,85	66,78	67,31	66,68	66,06	2,54
70	72,54	72,39	75,45	78,29	77,85	75,51	75,34	2,29	76,06	75,62	77,95	77,70	77,21	81,00	77,59	1,74	83,01	80,93	87,33	82,40	84,87	84,99	83,92	2,27
105	77,11	77,37	80,86	82,03	82,16	80,98	80,09	2,07	80,77	81,16	80,30	83,77	78,28	80,42	80,78	1,62	85,16	86,62	89,08	89,65	89,36	89,52	88,23	1,88
140	78,56	78,37	83,50	87,00	87,30	83,45	83,03	3,56	88,03	84,80	83,71	85,00	84,68	87,38	85,60	1,55	87,71	88,45	92,79	90,97	91,88	92,03	90,64	2,08
180	82,60	78,33	83,54	86,90	89,35	92,14	85,48	4,55	88,31	85,67	84,14	84,60	84,50	87,52	85,79	1,59	89,07	89,71	95,05	90,49	92,77	92,92	91,67	2,29

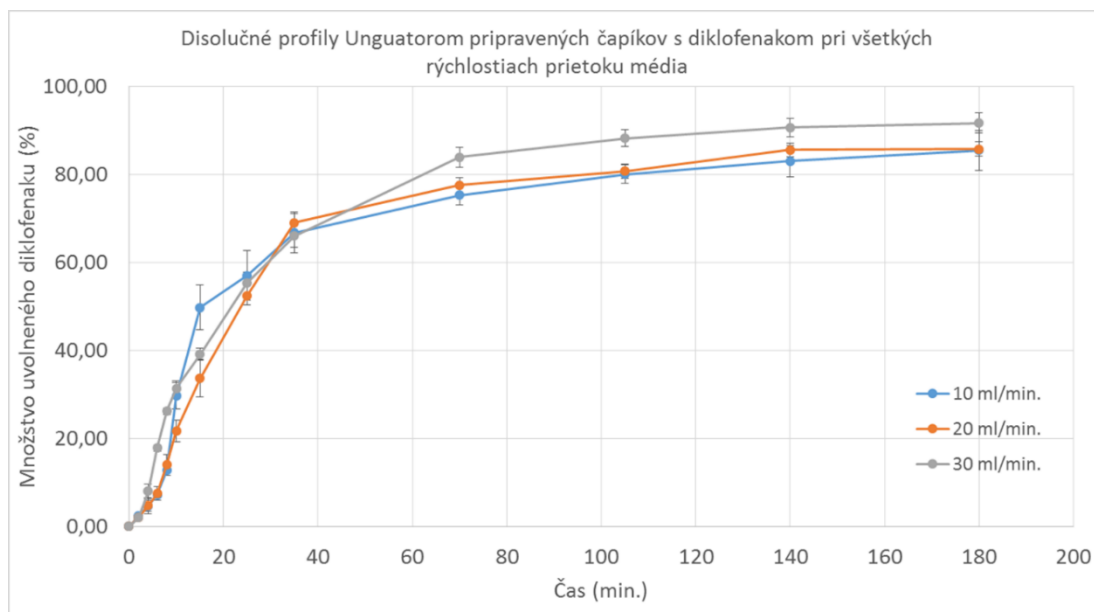
Graf 5 Disolučné profily priemyselne vyrobených čapíkov pri všetkých rýchlostiach prietoku média



Graf 6 Disolučné profily ručne pripravených čapíkov pri všetkých rýchlostiach prietoku média



Graf 7 Disolučné profily Unguátorom pripravených čapíkov pri všetkých rýchlostiach prietoku média



10. DISKUSIA

V diplomovej práci boli testované lipofilné čapíky s hmotnosťou 2 g a s obsahom suspendovanej účinnej látky diklofenaku sodného 100 mg v jednom čapíku. Jednotlivé vzorky boli projektilového tvaru a boli pripravené dvomi spôsobmi – ručne, na prístroji Unguator Q a tretí typ čapíkov bol dodaný a vyrobený priemyslovo. Podľa liekopisnej skúšky pre disolúciu lipofilných tuhých liekových foriem boli stanovené fixné podmienky experimentu (disolučné médium – fosforečnanový pufof pH 7,4, jeho teplota, rýchlosť miešania, časy odberu vzoriek), menila sa však rýchlosť prietoku média, a to na 30, 20, 10 ml/min. Vplyvom jeho teploty a rýchlosti prietoku celou sa základ čapíku postupne deformoval a roztápal a dochádzalo tak k liberácii diklofenaku do vodného prostredia, kde bola v určitých časových intervaloch spektrofotometricky meraná jeho koncentrácia. Dané časy odberu vzoriek počas testu boli zvolené experimentálne, odmeraním niekoľkých skúšobných čapíkov, pričom bolo zistené, že v prvých desiatich minútach sa uvoľnené množstvo látky mení najintenzívnejšie a postupne sa uvoľňovanie spomaľuje. Dĺžka testu 180 minút bola zvolená tiež experimentálne, u všetkých cvičných meraní došlo k uvoľneniu maximálneho množstva LL do 140. resp. 180. minúty, odbery po 210. minúte už nevykazovali žiaden ďalší nárast uvoľnenej LL. U jedného čapíku každého typu bola disolúcia meraná pri každej rýchlosti prietoku až po dobu 5 hodín a rovnako nebol zistený žiaden nárast koncentrácie oproti maximu v 140. resp. 180. minúte. Podľa štúdie Sznitowkej M. a Stokrockej M. disolúcie čapíkov v triglyceridovom základe a rovnakom obsahu DS, pri prietoku média rýchlosťou 100 ml/min bol dostačujúci čas testu 120 minút ⁷⁹.

10.1 Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 10 ml/min

Zníženie rýchlosti prietoku média spôsobilo podstatne pomalšiu deformáciu čapíkov, nakoľko sa za prvú minútu testu sotva stihla naplniť celá médium, takisto sa spomalila rýchlosť liberácie. Fakt, že znížená rýchlosť prietoku média znižuje aj rýchlosť uvoľňovania LL, vplyvom pomalšieho prísunu čerstvého média dostupného pre rozpustenie LL potvrdzuje aj štúdia Beyssac E. a Lavigne J. a ďalšie iné ⁸⁰. Okrem iného, rýchlosť uvoľňovania závisí aj na fyzikálne-chemických vlastnostiach danej látky, zloženiu prípravku a tomu, či bola použitá testovacia metóda v otvorenom alebo uzavretom systéme ⁸¹. Významne sa zmenil aj rozptyl získaných výsledkov a aj postupnosť liberácie bola u všetkých troch typov čapíkov zhoršená.

Z tabuľky č. 3 vidieť, že priemyselné čapíky v priemere dosiahli maximum 89,81 % v 180. minúte. Od 35. do 70. minúty však k uvoľňovaniu dochádzalo s veľkým rozdielom u jednotlivých vzoriek, hodnota smerodajnej odchýlky bola na úrovni 19,64 %.

Ručne vyrábané nemali v žiadnom časovom úseku až tak vysoký rozdiel v rozptyle, no maximálne uvoľnené množstvo sa opäť znížilo len na priemerných 79,65 % v 180. minúte, čo je viditeľné z tabuľky č. 4.

Tabuľka č. 5 ukazuje, že u unguátorových čapíkov sa uvoľnilo 85,48 % LL v 180. minúte, čo je porovnateľné s maximom pri predchádzajúcej rýchlosti prietoku, no zhoršili sa celkové hodnoty smerodajnej odchýlky, prehĺbil sa vo výsledkoch rozptyl.

Táto rýchlosť prietoku sa teda vo výsledku vyznačovala veľkými rozdielmi oproti ostatným. Z tabuľky č. 6 a grafu č. 2 je vidieť, že rozptyl výsledkov bol najväčší, výrazne veľký a najväčší hlavne u priemyselných čapíkov v porovnaní s rozptylom u vyšších rýchlostí, najnižší rozptyl bol u unguátorových čapíkov, no stále najvyšší v porovnaní s rýchlejším prietokom, len ručne vyrobené čapíky mali rozptyl nepatrne lepší než pri prietoku 20 ml/min. Priemerné uvoľnené množstvo LL bolo najnižšie u ručných a unguátorových čapíkov. Priemyselné uvoľnili priemerne o 2,13 % viac LL než pri prietoku 20 ml/min. Najväčšiu časť liečiva v prvých 10. minútach uvoľnili unguátorové čapíky a takisto najskôr, už v 25. minúte uvoľnili viac než 50 % diklofenaku. U ručných k tomu došlo v 35. minúte a u priemyselných až v 70. minúte.

10.2 Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 20 ml/min

Na prvý pohľad nebol badateľný významný rozdiel v priebehu deformácie čapíkov, posunula sa, ale doba úplného roztopenia základu a to hlavne u priemyselných čapíkov o niekoľko málo minút.

Z tabuľky č. 7 je vidieť, že u priemyselne vyrobených čapíkov sa mierne spomalila ich deformácia a tiež rýchlosť liberácie liečiva, dochádzalo k plynulejšiemu nárastu koncentrácie ako pri predchádzajúcom prietoku. Zachoval sa čas dosiahnutia uvoľneného maxima v 140. minúte – 87,74 %. Rozptyl sa tiež výrazne nezmenil.

Ručne vyrobené čapíky sa síce deformovali plynulejšie, no markantne sa zhoršil rozptyl nameraných hodnôt pri tomto prietoku. Tiež uvoľnené priemerné maximálne množstvo 82,38 % bolo nižšie a je zaznamenané v tabuľke č. 8.

Napokon unguátorové čapíky sa pri teste chovali čo sa týka deformácie a liberácie veľmi podobne tým ručným, no rozptyl vykazoval pozitívnejšie hodnoty a z tabuľky č. 9 vidieť priemerné uvoľnené maximum, ktoré bolo 85,79 %.

Postupnosť uvoľňovania sa pri tejto rýchlosti, okrem priemyselných čapíkov mierne zhoršila. Viac badateľné to bolo u unguátorových supozitórií. Rozptyl výsledkov, zachytený v tabuľke č. 10 bol u všetkých čapíkov horší než pri rýchlosti 30 ml/min (tab. č. 14) a len pri ručne vyrábaných bol tiež horší než pri rýchlosti 10 ml/min (tab. č. 6). Porovnaním tabuliek č. 15, 16, 17 je vidieť, že maximálne množstvo liberovanej LL bolo u všetkých čapíkov nižšie než pri rýchlosti 30 ml/min a vyššie než pri rýchlosti 10 ml/min, až na výnimku – priemyselné čapíky, ktoré uvoľnili menej LL než pri prietoku 10 ml/min. V 10. minúte najviac liečiva liberovalo z unguátorových čapíkov a najmenej z priemyselných. Viac než 50 % uvoľnili čapíky v poradí: unguátorové v 25. minúte, ručné v 35. minúte a priemyselné v 70. minúte (tab. č. 10).

10.3 Disolúcia pri rýchlosti prietoku média 30 ml/min

Čapíky sa pri pohľade na celú voľným okom správali veľmi podobne. Všetky tri druhy čapíkov sa prakticky do 25. minúty úplne zdeformovali, aj keď u priemyselných k tomu dochádzalo pomalšie a základ sa síce roztavil, no nehromadil sa na vrchole celý ako olejová škvrna, ako tomu bolo u ostatných dvoch druhov čapíkov, ale bol viac kompaktnjší.

Čo sa týka čapíkov vyrobených priemyslovo, uvoľňovanie liečivej látky v prvých desiatich minútach bolo relatívne pomalé, ale veľmi rovnomerné s malým rozptylom. V 105. minúte už takmer všetky čapíky uvoľnili nad 85% diklofenaku a celkové priemerné uvoľnené množstvo bolo 89,01 % v 140. minúte, ako je vidieť z tabuľky č. 11.

Ručne vyrábané a unguátorové čapíky sa pri disolúcii správali veľmi podobne, porovnanie ich výsledkov je v tabuľke č. 14. Výrazné množstvo LL uvoľnili už v prvých desiatich minútach, koncentrácia LL narastala skokom a v 10. minúte bolo uvoľnených už okolo 30 % LL u oboch typov. Hlavný rozdiel bolo vidieť pri maximálnom množstve uvoľnenej LL. Unguátorové jej uvoľnili najviac – až 91,67 % priemerne, zatiaľ čo ručne vyrábané len 84,83 %, pričom každý čapík LL uvoľňoval špecificky, čomu svedčí aj vysoká hodnota smerodajnej odchýlky v porovnaní s rozptylom nameraných hodnôt priemyselných a unguátorových čapíkov.

Pri tejto rýchlosti prietoku teda dochádzalo k liberácii najpostupnejšie (hlavne u ručných a unguátorových čapíkov), rozptyl výsledkov bol celkovo najnižší, najlepší u priemyselných, najhorší u ručných čapíkov, priemerne uvoľnené maximálne množstvo bolo u všetkých čapíkov najvyššie, najväčšiu časť liečiva v prvých desiatich minútach uvoľnili čapíky

unguátorové a takisto najrýchlejšie uvoľnili viac než 50 % diklofenaku – už v 25. minúte, ručné v 35. minúte a priemyselné až v 70. minúte, ako je vidieť v tabuľke č. 14 a grafe č. 4.

10.4 Disolúcia jednotlivých typov čapíkov

Z tabuľky č. 15 a grafu č. 5 je vidieť, že priemyslovo vyrobené čapíky dosiahli podobné maximum uvoľnenia LL pri všetkých troch rýchlostiach prietokov. Pri rýchlosti 30 ml/min a 20 ml/min k tomu došlo už v 140. minúte s hodnotami 89,01 % a 87,74%. Pri rýchlosti 10 ml/min maximum s hodnotou 89,81% nastalo až v 180. minúte. Hodnoty smerodajnej odchýlky, teda rozptyl meraní bol zo všetkých druhov čapíkov najnižší (v rozpätí hodnôt 0,02 – 2,97 %), významne horší sa ukázal len pri najpomalšom prietoku (až 19,64 %), čo mohlo byť spôsobené chybou pri meraní, najnižší bol pri prietoku najrýchlejšom.

Okrem samotnej metódy prípravy, môže reprodukovateľnosť výsledkov testu ovplyvniť aj voľba základu. Podľa štúdie Woyczikowského B. a kol., dokonca pri použití Witepsolu ako základu, dochádza k lepšej reprodukovateľnosti výsledkov testu, ako pri použití tuhého tuku. Aj keď, Witepsol spĺňa liekopisné charakteristiky tuhého tuku, pomer jednotlivých typov glyceridov u týchto tukov od rôznych výrobcov, a teda aj rozdielna teplota topenia môžu byť faktorom, ktorý tiež mohol ovplyvniť hodnotu smerodajnej odchýlky priemyselných čapíkov⁸².

Množstvo uvoľnenej látky v prvých desiatich minútach bolo podobné pri všetkých rýchlostiach – 10,53 % (10 ml/min), 9,12 % (20 ml/min), 11,12 % (30 ml/min) a rovnako podobne došlo až v 70. minúte k uvoľneniu viac ako 50 % liečiva. Oproti ostatným čapíkom dochádzalo pri všetkých prietokoch k pomalšiemu roztápaniu základu a vplyvom toho k pomalšiemu počiatočnému uvoľňovaniu LL, čo mohlo byť spôsobené zmenou kryštalickej modifikácie čapíkov počas skladovania, a teda zvýšením teploty topenia základu. Pretože však výrobca nešpecifikoval proces výroby, chladenia a skladovania, nebolo možné postupovať pri ručnej príprave a na Unguatori rovnako⁸³.

Ručne vyrobené čapíky, ktorých výsledky testu sú zhrnuté v tabuľke č. 16 a grafe č. 6 sa zhodne vyznačovali najnižším uvoľneným množstvom LL, ktoré sa znižovalo s klesajúcou rýchlosťou prietoku a došlo k nemu v 140. minúte pri najrýchlejšom prietoku – 84,83 %, zatiaľ čo u ostatných dvoch rýchlostí tak nastalo až v 180. minúte, s hodnotou 82,38 % (20 ml/min) a 79,65 % (10 ml/min). Tento pokles liberovaného maxima mohol byť spôsobený kombináciou príčin, jednou z nich môže byť aj najmenej dokonalá príprava (mnou, ako študentom bez dlhodobejšej praxe). Rozptyl získaných údajov bol celkovo najhorší, no jeho

hodnoty neboli tak závislé na rýchlosti prietoku, odchýlka bola pri všetkých rýchlostiach podobná a v rozmedzí 0,07 – 9,23 %, priemerne najnižšia bola pri najrýchlejšom prietoku, najvyššia pri rýchlosti 20 ml/min. Rýchlosť uvoľňovania sa javila podobnejšia unguátorovým čapíkom. Takisto časť uvoľnenej LL v prvých desiatich minútach bola výraznejšie odlišná pri jednotlivých rýchlostiach prietoku – 23,92 % (10 ml/min), 16,57 % (20 ml/min), 28,49 % (30 ml/min). Viac než 50 % látky bolo uvoľnenej zhodne už v 35. minúte pri všetkých rýchlostiach.

Podľa tabuľky č. 17 a grafu č. 7, Unguátorom pripravené čapíky dosiahli najvyššie percento uvoľneného diklofenaku – 91,67 % a to v 180. minúte rýchlosti prietoku 30 ml/min. S klesajúcou rýchlosťou klesalo aj maximálne liberované množstvo a to na 85,79 % (20 ml/min) a 85,48 % (10 ml/min). Rozptyl výsledkov bol podobný výsledkom získaných testovaním priemyselných čapíkov (0,12 – 4,23 %) pri prietokoch 30 a 20 ml/min, pri najpomalšom prietoku bol rozptyl vyšší, no nie tak vysoký ako tomu bolo u priemyselných čapíkov, pretože tu sa nevyskytovala časová oblasť s tak výrazne zvýšeným rozdielom v rozptyle. Postupnosť uvoľňovania bola najplynulejšia pri rýchlosti 30 ml/min a postupne sa s klesajúcou rýchlosťou zhoršovala. Podobne ako u ručne pripravených čapíkov, aj tu bol väčší rozptyl medzi množstvom uvoľnenej látky v prvých 10. minútach pri jednotlivých prietokoch – 29,70 % (10 ml/min), 21,72 % (20 ml/min), 31,36 % (30 ml/min). Viac než 50 % LL bolo uvoľnených zhodne pri všetkých rýchlostiach už v 25. minúte.

11. ZÁVERY

Zo získaných výsledkov vyplývajú nasledujúce závery:

1. K uvoľneniu maximálneho množstva liečivej látky došlo u všetkých typov čapíkov a pri každej rýchlosti prietoku média do 180. minút.
2. Pri vyššej prietokovej rýchlosti dochádzalo k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečivej látky, pretože sa cela rýchlejšie vymývala médiom a čapíky sa rýchlejšie roztápali a deformovali.
3. Rozptyl výsledkov bol najväčší pri prietokovej rýchlosti 10 ml/min, najmenší pri 30 ml/min, teda zo štatistického hľadiska sa ako optimálna rýchlosť prietoku média pre daný test javí rýchlosť 30 ml/min.
4. Podľa typu metódy prípravy čapíkov, bol najväčší rozptyl výsledkov u čapíkov pripravených ručne, zatiaľ čo rozptyl priemyselných a pripravených na Unguátore bol porovnateľný, z čoho vyplýva, že štandardizácia prípravy touto technológiou sa približuje postupom, používaným v priemysle.
5. Maximálne množstvo uvoľnenej liečivej látky bolo najnižšie u ručne pripravených čapíkov (u niektorých nespĺňalo ani 80 %), priemyselné jej priemerne uvoľnili nepatrne viac než čapíky pripravené na Unguátore, všetky však v priemere uvoľnili viac než 85 % účinnej látky. U čapíkov pripravených pomocou Unguátoru a priemyslových, teda bola vyššia obsahová rovnomernosť účinnej látky.
6. Priemyselné čapíky sa spočiatku deformovali pomalšie než ostatné, čo bolo zrejme spôsobené zmenou kryštalickej modifikácie použitého základu - Witepsolu, pri skladovaní.

12. POUŽITÁ LITERATÚRA

1. RABIŠKOVÁ, M.: Od Galéna k lékovým systémům. *Remedia*, 2006, 4, 427–431. ISSN: 2336-3541.
2. de BOER, A. G., MOOLENAAR, F., de LEEDE, L. G. J. et al.: Rectal drug administration: Clinical pharmacokinetics consideration. *Clinical Pharmacokinetics*, 1982, 7 (4), 285–311. ISSN: 1179-1926.
3. VERMA, P., THAKUR, A. S., DESHMUKH, K., JHA, A. K., VERMA, S.: Routes of drug administration. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 2010, 1 (1), 54–59. ISSN: 2229-4619.
4. *Farmakoterapeutické Informace: Měsíčník pro lékaře a farmaceuty*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2009, 9, 1-4. ISSN 1211-0647.
5. Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Rektálně liečivé prípravky. [online] [cit. 13.3.2018]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
6. KENNETH, A.: Chapter 2 - Dosage Forms and Their Routes of Administration, In: *Pharmacology: Principles and Practice*, edited by Miles Hacker, William Messer and Kenneth Bachmann. San Diego: Academic Press, 2009, s. 9-29. ISBN 9780123695215.
7. SHI, X. F., JIN, W. D., GAO, H., YIN, H. J., LI, Y. X., HUANG, H., MA, H., DONG, H. J.: A suppository kit for metronomic photodynamic therapy: The elimination of rectal cancer in situ. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2018, 181, 143–149. ISSN 1011-1344
8. FELTON, L.: Remington: Essentials of Pharmaceutics. London: Pharmaceutical Press, 2013, ISBN 978-0857111050.
9. ŠNEJDROVÁ, E.: Základy pro masti, krémy a pasty. Příprava, výroba. Prednášky z farmaceutickej technológie, Katedra farmaceutickej technológie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, 2017. [online] [cit. 24.2.2018]. Dostupné z: <https://intranet.faf.cuni.cz/Studijni-materialy/KFT/>
10. STANDRIDGE, R.: Mixing in a Compounding Pharmacy in the 21st Century. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 2015, 19 (6), 479-484. ISSN: 1943-5223.
11. Český lékopis 2017. Praha: Grada Publishing, a.s.. 2017. ISBN: 8594049240456
12. ALLEN, L.: Suppositories. London: Pharmaceutical Press, 2007, ISBN: 978-0857110930.

13. DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., REPPAS, C. et al.: Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. *Pharmaceutical Research*, 1998, 15 (1), 11-22. ISSN: 0724-8741.
14. "Dissolution." Merriam-Webster, n.d. [online] [cit. 13.3.2018]. Dostupné z: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/dissolution>
15. KORMANOVÁ, V., VLADOVIČOVÁ, B., HUBINOVÁ, V., BEZÁKOVÁ, Ž., VITKOVÁ, M.: Hodnotenie liberácie liečiva z liekovej formy s riadeným uvoľňovaním s využitím liekopisných aparátúr. *Farmaceutický obzor*, 2010, 79, 11–12. ISSN 0014-8172.
16. CHALABALA, M.: Technologie léků: galenika. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 2001. ISBN 80-7262-128-9.
17. JUG, M., HAFNER, A., LOVRIĆ, J., KREGAR, M. L., PEPIĆ, I., VANIĆ, Ž., CETINA-ČIŽMEK, B., FILIPOVIĆ-GRČIĆ, J.: An overview of *in vitro* dissolution/release methods for novel mucosal drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, 147, 350–366. ISSN 0731–7085.
18. ŠNEJDROVÁ, E.: Disoluce léčivých látek. Prednášky z farmaceutickej technológie, Katedra farmaceutickej technológie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, 2017. [online] [cit. 13. 11. 2017]. Dostupné z: <https://intranet.faf.cuni.cz/Studijni-materialy/KFT/>
19. SIEW, A.: Understanding Dissolution Testing. *Pharmaceutical Technology*, 2017, 41 (6), 48–52, 68 [online] [cit. 11.11.2017]. Dostupné z: <http://www.pharmtech.com/understanding-dissolution-testing?pageID=1>
20. DRESSMAN, J. B., KRÄMER, J.: Pharmaceutical dissolution testing. Boca Raton: Taylor & Francis, 2005, ISBN 0824754670.
21. HASAN, M., RAHMAN, M., ISLAM, R., HASAN, H., HASAN, M., RASHID, H.: A key approach on dissolution of pharmaceutical dosage forms. *The Pharma Innovation Journal*, 2017, 6 (9), 168–180. ISSN: 2277–7695.
22. Český lékopis 2009 – Doplněk 2013. Praha: Grada Publishing, a.s.. 2013. [CD-ROM]
23. In Vitro Dissolution Testing For Solid Oral Dosage Forms. *Particle Sciences – Technical Brief*, 2010, 5. [online] [cit. 9. 4. 2018]. Dostupné z: <http://www.pharmtech.com/understanding-dissolution-testing?pageID=1>
24. United States Pharmacopeia and National Formulary 2016 (USP 39 – NF 34) vol. 1. Baltimore: United Book Press Inc, 2015. ISBN: 978-1-936424-44-3.
25. KOMERSOVÁ, A., LOCHAŘ, V., MYSLÍKOVÁ, K., MUŽÍKOVÁ, J., BARTOŠ, M.: Formulation and dissolution kinetics study of hydrophilic matrix tablets with

- tramadol hydrochloride and different co – processed dry binders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 95, 36-45. ISSN: 0928-0987.
26. GRUBEROVÁ, L., KRATOCHVÍL, B.: Disoluční přístroje pro simulaci *in vivo* podmínek. *Chemické Listy*, 2015, 109, 908-912. ISSN: 1213-7103.
 27. UDDIN, R., SAFFOON, N., SUTRADHAR, K. B.: Dissolution and Dissolution Apparatus: A Review. *International Journal of Current Biomedical and Pharmaceutical Research*, 2011, 1 (4), 201-207. ISSN: 2395-6429.
 28. KLANCKE, J.: Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablets. *Dissolution Technologies*, 2003, 10 (2), 6-8. ISSN: 2376-869X.
 29. VETCHÝ, D., RABIŠKOVÁ, M., ŠVARCOVÁ, M., SÝKORA, T., HÄRING, A.: Porovnání vybraných perorálních originálních a generických léků používaných v kardiologii na základě disoluční studie. *Praktické lékařství*, 2006, 2 (4), 188-191. ISSN: 1803-5329.
 30. JOSHI, A., PUND, S., NIVSARKAR, M., VASU, K., SHISHOO, CH.: Dissolution test for site-specific release isoniazid pellets in USP apparatus 3 (reciprocating cylinder): Optimization using response surface methodology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 69 (2), 769-775. ISSN: 0939-6411.
 31. JIRÁSKOVÁ, J., ONDREJČEK, P., WOLASCHKA, T., ŘEHULA, M., RABIŠKOVÁ, M.: Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chemické Listy* 2015, 109 (1), 34–40. ISSN 0009-2770.
 32. CASCONI, S.: Modeling and comparison of release profiles: Effect of the dissolution method. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 106, 352-361. ISSN 0928-0987
 33. Obrázky produktů firmy ERWEKA GmbH, Německo. [online] [cit. 14. 3. 2018]. Dostupné z: <http://www.erweka.com/products/dissolution-testers/flow-through-cell-usp-4.html#>
 34. SHAH, V. P., TYMES, N. W., YAMAMOTO, L. A., SKELLY, J. P.: In vitro dissolution profile of transdermal nitroglycerin patches using paddle method. *International Journal of Pharmaceutics*, 1986, 32 (2-3), 243-250. ISSN 0378-5173.
 35. MAGGI, L., SEGALE, L., CONTI, S., OCHOA MACHISTE, E., SALINI, A., CONTE, U.: Preparation and evaluation of release characteristics of 3TabGum, a novel chewing device. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 24 (5), 487-493. ISSN 0928-0987.

36. NICOARĂ, A. C., CAZACINCU, R. G., LUPULEASA, D., MIRON, D. S., RĂDULESCU, F. Ș.: Formulation and *in vitro* release testing of rectal suppositories containing nimesulide. *Farmacia*, 2015, 63 (1), 111-117. ISSN 0014-8237.
37. JANICKI, S., SZNITOWSKA, M., ZEBROWSKA, W., GABIGA, H., KUPIEC, M.: Evaluation of paracetamol suppositories by a pharmacopoeial dissolution test – comments on methodology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2001, 52 (2), 249-254. ISSN 0939-6411.
38. BARTOLOMEI, M., BERTOCCHI, P., ANTONIELLA, E., RODOMONTE, A.: Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2006, 40 (5), 1105-1113. ISSN 0731-7085.
39. ONDREJČEK, P.: Rektální přípravky. Prednášky z farmaceutickej technológie, Katedra farmaceutickej technológie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, 2017. [online] [cit. 13.11.2017]. Dostupné z: <https://intranet.faf.cuni.cz/Studijni-materialy/KFT/>
40. Obrázky tvarov čapíkov. [online] [cit. 13.1.2018]. Dostupné z: <http://slideplayer.com/slide/4217360/14/images/44/Rectal+using+Vaginal+using+Shape+of+suppositories.jpg>
41. REALDON, N., RAGAZZI, E., ZOTTO, M. D., FINI, G. D.: Layered excipient suppositories: The possibility of modulating drug availability. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 148 (2), 1997, 155-163. ISSN 0378-5173.
42. SUN, Y., RUAN, X., LI, H., KATHURIA, H, DU, G., KANG, L.: Fabrication of non-dissolving analgesic suppositories using 3D printed moulds. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 513 (1-2), 717-724. ISSN 0378-5173.
43. GHOSH, T. K., JASTI, B. R.: Theory and practice of contemporary pharmaceutics. Boca Raton: CRC Press, 2005. ISBN 0415288630.
44. ŘEHULA, M. a kol.: Návod k základním praktickým cvičením z farmaceutické technologie. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2013. ISBN 978-80-246-2378-8.
45. AULTON, M. E., ed.: Aulton's pharmaceutics: the design and manufacture of medicines. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2007. ISBN 978-0-443-10107-6.
46. TROY, D. B., BERINGER, P.: Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. ISBN 0-7817-4673-6.

47. KAEWNOPPARAT, S., KAEWNOPPARAT, N.: Formulation and Evaluation of Vaginal Suppositories Containing Lactobacillus. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 2009, 55, 25-28. ISSN 2010-3778.
48. BRUMMER et al.: United States Patent No. 5,656,283. 1997. [online] [cit. 12.12.2017]. Dostupné z: <https://docs.google.com/viewer?url=patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US5656283.pdf>
49. Nová technologie přípravy individuálních přípravků v lékárně. Časopis dobrý kontakt, 2004, 1, 12-13. [online] [cit. 13.12.2017]. Dostupné z: http://files.unguator.webnode.cz/200000035-1e81c1f7bb/DK_Unguator_GEHE_2003%20reference.pdf
50. ALBERG, U., MESCHKAT, C., DIESING, M.: Unguator – míchačka na masti nového typu (český překlad). *Pharmazeutische Zeitung*, 1996, 141 (30). [online] [cit. 16.12.2017]. Dostupné z: http://files.unguator.webnode.cz/200000027-d5876d6816/2_%20UNGUATOR%20-%20m%C3%ADcha%C4%8Dka%20na%20masti%20nov%C3%A9ho%20typu.pdf
51. DITTRICH, M.: Vyjádření k možnosti validovat zařízení Unguator pro IPLP léčiva v podmínkách lékárenských provozů. Katedra farmaceutické technologie FaF UK v Hradci Králové, Univerzita Karlova, 2005. [online] [cit. 13.12.2017]. Dostupné z: http://files.unguator.webnode.cz/200000024-c0c2dc1bca/Unguator_SUKL_posudek_farm-faculty.pdf
52. Obrázok Unguator. [online] [cit. 13.1.2018]. Dostupné z: <http://www.legendcarepharmacy.com/Portals/1/unguator.jpg>
53. Obrázok Miešadlá. [online] [cit. 13.1.2018]. Dostupné z: https://www.spectrumchemical.com/OA_MEDIA/H_322039.gif
54. Stránky technológie Unguator, informácie o produktoch. [online] [cit. 13.12.2017]. Dostupné z: <https://www.unguator.cz/produkty/pristroje/technicke-porovnanipristroju/>
55. První výročí systému míchání typu Unguator (český překlad). *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1995, 135 (43). [online] [cit. 16.12.2017]. Dostupné z: http://files.unguator.webnode.cz/200000026-74d9275d2d/1_%20Prvn%C3%AD%20v%C3%BDro%C4%8D%C3%AD%20Unguatoru%20v%20n%C4%9Bmeck%C3%BDch%20l%C3%A9k%C3%A1rn%C3%A1ch.pdf

56. ALBERG, U., GIETZ, C., WANSER-GRONE, S.: Choroboplodné zárodky v dermatikách s obsahem vody (český překlad). *Pharmazeutische Zeitung*, 1996, 142 (29), 36-40. [online] [cit. 16.12.2017]. Dostupné z: http://files.unguator.webnode.cz/200000028-09bc50ab6a/3_%20Choroboplodn%C3%A9%20z%C3%A1rodky%20v%20dermatik%C3%A1ch%20s%20obsahem%20vody.pdf
57. ZOBEL, H. P., BRINKMANN, I., FROSTEL, B., HEIM, S., MILLER, CH., NGUYEN, T. H., PRESCHER, K., ZIMMER, A.: Porovnání alternativ pro míchání masť (český překlad). *Pharmazeutische Zeitung*, 1997, 142 (35). [online] [cit. 16.12.2017]. Dostupné z: http://files.unguator.webnode.cz/200000029-74da575d45/4_%20Porovn%C3%A1n%C3%AD%20alternativ%20pro%20m%C3%ADch%C3%A1n%C3%AD%20mast%C3%AD.pdf
58. Rectum. [online] [cit. 18.12.2017]. Dostupné z: http://www.innerbody.com/image_digeov/dige14-new3.html
59. DE BOER, A. G., DE LEEDE, L. G. J., BREIMER, D., D.: Drug Absorption by Sublingual and Rectal Routes. *British Journal of Anaesthesia*, 1984, 56 (1), 69–82. ISSN 1471-6771.
60. LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M.: Farmakologie a toxikologie (český překlad nemeckého originálu). Praha: Grada Publishing, a.s., 2004. ISBN 80-247-0836-1.
61. ŠTAUD, F.: Absorbce. Prednášky z farmakológie, Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, 2016. [online] [cit. 15.11.2017]. Dostupné z: <https://intranet.faf.cuni.cz/Studijni-materialy/KFLT/>
62. MARTÍNKOVÁ, J., CHLÁDEK, J., MIČUDA, S., CERMANOVÁ, J., GRIM, J.: Obecná farmakologie. Hradec Králové: Olga Čermáková, 2001. ISBN 80-902883-4-0
63. LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M., BIEGER, D.: Color Atlas of Pharmacology. New York: Thieme, 2005. ISBN 1-58890-332-X.
64. DOLEŽAL, M. a kol.: Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém. Praha: Karolinum, 2013. ISBN 978-80-246-2382-5.
65. Obrázek chemického vzorca diklofenaku. [online] [cit. 13.1.2018]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imagefly.cgi?cid=3033&width=500&height=500>

66. FDA: Draft Guidance on Diclofenac Epolamine. [online] [cit. 13.1.2018]. Dostupné z:
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm296889.pdf>
67. Diclofenac epolamine. [online] [cit. 13.1.2018]. Dostupné z:
<https://www.drugs.com/monograph/diclofenac-epolamine.html>
68. MALÝ, J., DOSEDĚL, M., MAREŠOVÁ, H.: Farmaceutická péče u pacientů s bolestí. Prednášky z farmaceutické péče, Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, 2017. [online] [cit. 13.1.2018]. Dostupné z: <https://dl1.cuni.cz/course/view.php?id=2958#Prednasky>
69. RIESS, W., STIERLIN, H., DEGEN, P., FAIGLE, J. W., GERARDIN, A., MOPPERT, J., SALLMANN, A., SCHMID, K., SCHWEIZER, A., SULC, M., THEOBALD W., WAGNER J.: Pharmacokinetics and Metabolism of the Anti-Inflammatory Agent Voltaren. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2009, 22 (7), 17-29. ISSN 0300-9742.
70. CHUASUWAN, B., BINJESOH, V., POLLI, J., ZHANG, H., AMIDON, G., JUNGINGER, H., MIDHA, K., SHAH, V., STAVCHANSKY, S., DRESSMAN, J., BARENDS, D.: Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and diclofenac potassium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, 98, 1206-1219. ISSN 0022-3549.
71. TODD, P. A., SORKIN, E. M.: Diclofenac Sodium: A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy. *Drugs*, 1988, 35 (3), 244-285. ISSN 1179-1950.
72. BEALE, J. M., BLOCK, J. H.: Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. ISBN 978-0-7817-79296.
73. ŠTAUD, F.: Nesteroidní antiflogistika, antipyretika, analgetika. Prednášky z farmakologie, Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, 2016. [online] [cit. 25.11.2017]. Dostupné z: <https://intranet.faf.cuni.cz/Studijni-materialy/KFLT/>
74. „Analgesics, Anti – inflammatory Drugs and Antipyretics“. [online] [cit. 17.12.2017]. Dostupné z: <file:///C:/Users/Zuzana/Downloads/Diclofenac-Sodium.pdf>
75. „Diclofenac Side Effects“. [online] [cit. 17.12.2017]. Dostupné z: <https://www.drugs.com/sfx/diclofenac-side-effects.html>

76. Přehľad registrovaných liečivých prípravkov. Mikro-verze AISLP, verze 2017, 4. Stav k 1.10.2017.
77. Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Liečivé prípravky s obsahom diklofenaku. [online] [cit. 14.3.2018]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
78. P-hodnota a její interpretace. [online] [cit. 7.4.2018]. Dostupné z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinickyh-a-biologickyh-dat--biostatistika-pro-matematickou-biologii--uvod-do-testovani-hypotez--p-hodnota-a-jeji-interpretace>
79. SZNITOWSKA, M., MALGORZATA, S.: Determination of diclofenac released from suppositories using UV spectrophotometry, spectra derivative spectrophotometry and HPLC. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 2007, 63 (5), 401-405. ISSN 0001-6837.
80. BEYSSAC, E., LAVIGNE, J.: Dissolution Study of Active Pharmaceutical Ingredients Using the Flow Through Apparatus Usp 4. *Dissolution Technologies*, 2005, 12 (2), 23-25. ISSN ISSN: 2376-869X
81. GJELLAN, K., GRAFFNER, CH.: Comparative dissolution studies of rectal formulations using the basket, the paddle and the flow-through methods: II. Ibuprofen in suppositories of both hydrophilic and lipophilic types. *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, 112 (3), 233-240. ISSN 0378-5173.
82. WOYCZIKOWSKI, B., SZULC, J., SZNITOWSKA, M., JANICKI, S., PILICHOWSKI, J., URBAŃSKA, A.: Feasibility of the Ph. Eur. Flow-through cell for dissolution testing of the compounded rectal suppositories containing indomethacin or sodium diclofenac. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 2003, 60 (3), 169-172. ISSN 0001-6837.
83. LAINE, E., AURAMO P., KAHELA, P.: On the structural behaviour of triglycerides with time. *International Journal of Pharmaceutics*, 1988, 43 (3), 241-247. ISSN 0378-5173