

Univerzita Karlova v Praze,  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

## **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

### **Studium faktorů ovlivňujících hmotnost perorálních kapek**

### **Study of factors influencing weight of oral drops**

**Pavla Franzová**  
**2009**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Všechny zdroje prameny a literaturu, které jsem při vypracování používala nebo z nich čerpala, v práci řádně cituji s uvedením úplného odkazu na příslušný zdroj.

2 ÚVOD .....	4
3 PRACOVNÍ ÚKOLY DIPLOMOVÉ PRÁCE .....	5
4 TEORETICKÁ ČÁST .....	6
4.1 Perorální kapky .....	6
4.2 Pomocné látky používané v perorálních kapkách .....	6
4.3 Komerčně vyráběné farmaceutické přípravky .....	14
4.4 OBALY .....	17
4.4.1 Interakce obalových materiálů s léčivými přípravky .....	18
4.4.2 Obalové materiály .....	19
4.5. Faktory ovlivňující velikost kapky .....	23
4.5.1 Rozměry a design kapací vložky .....	23
4.5.2 Rychlost kapání .....	24
4.5.4 Manipulace s lahvičkou a úhel kapání .....	25
5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	25
5.1 Suroviny .....	25
5.2 Pomůcky a přístroje .....	26
5.3 Výběr kapacích vložek .....	26
5.4 Pyknometrické stanovení hustoty .....	31
5.5 Stanovení průměrné hmotnosti kapek pro jednotlivé typy vložek .....	32
6 VÝSLEDKY .....	35
7 DISKUSE .....	54
8 ZÁVĚRY .....	61
9 SOUHRN .....	62
10 SUMMARY .....	63
11 PŘÍLOHY .....	64
12 POUŽITÁ LITERATURA .....	66

## 2 ÚVOD

U některých pacientů užívajících pevnou lékovou formu je obtížné dosáhnout správné účinnosti farmakoterapie. Týká se to především malých dětí a starších pacientů, kteří mají problémy s polykáním tablet nebo tobolek. Podáním kapalných lékových forem je možno tyto obtíže obejít. Navíc některé a hygroskopické prášky se snáze uchovávají jako kapaliny. Proto kapalná léková forma přináší ve srovnání s pevnou lékovou formou mnoho výhod. K nim patří i skutečnost, že léčivá látka je již rozpuštěna, a tak je rychlost a účinnost její absorpce z gastrointestinálního traktu vyšší.<sup>1</sup> Některá koncentrovaná léčiva jsou též přednostně podávána v kapalných lékových formách z důvodů nižší dráždivosti ve srovnání s pevnou formou.<sup>2</sup> Příprava kapalných lékových forem sebou přináší i některé nevýhody. Některé součásti přípravku jsou všeobecně méně stálé v kapalném mediu v porovnání s pevnou formou. Při formulaci farmaceutických přípravků musíme sledovat několik jevů, jako např.: fyzikální a chemickou stabilitu, koncentraci a rozpustnost léčiva, výběr vehikula, přípravu protimikrobních látek a přidání dalších aditiv (pufrů, rozpouštědel, sladidel, viskozifiantů, barviv a ochucovadel).

Hlavní částí lékových klinických studií je určení bezpečnosti léku a efektivní dávky. Dávka a vhodné dávkové rozmezí jsou podrobně sledovány během 2. fáze klinického zkoušení a studie jsou definitivně dokončeny ve 3. fázi. Bezpečnost i účinnost dávky léčiva závisí na mnoha faktorech zahrnujících charakteristiku léčiva jako substance, lékovou formu, způsob podání a širokou škálu faktorů týkajících se pacienta (věk, tělesná váha, obecný stav organismu, patologické podmínky a současná farmakoterapie).<sup>3</sup>

Všechny tyto faktory a další jsou sledovány v lékových studiích. Kvůli pohodlí pacienta při užívání léku je většina přípravků formulována tak, aby obsahovala obvyklou dávku léčiva v samostatné jednotce (např. tobolce) nebo ve specifickém objemu (čajová lžička), jedná – li se o kapalnou lékovou formu. Výrobci často dodávají na trh léčivo ve více než jedné lékové formě a více než jedné síle vzhledem k požadavkům na dávkování.

Dávka léčiva může být popsána jako množství, které je dostatečné, ale není ho příliš. Hlavním cílem je dosáhnout optimálního terapeutického účinku léčiva s ohledem na bezpečnost při nejnižší možné dávce. Účinná dávka léčiva může být různá pro různé typy pacientů. Množství léčiva, které způsobí požadovaný efekt u většiny dospělých pacientů, je považováno za obvyklou dávku léku pro dospělé a je obvyklejše iniciální dávkou pro pacienta.

Určité léčivo může mít více než jeden účinek, závisející na dávce. Dávkové schéma je definováno během klinických studií a je založeno především na trvání účinku léku, jeho farmakokinetice a charakteristice lékové formy (podle toho zda se jedná o lékovou formu s modifikovaným uvolňováním či ne).<sup>3</sup> Kvůli těmto faktorům jsou některá léčiva doporučena k užívání jednou denně nebo ve více denních dávkách.

### **3 PRACOVNÍ ÚKOLY DIPLOMOVÉ PRÁCE**

V diplomové práci byly stanoveny následující pracovní úkoly:

- 1) Na základě studia dostupné literatury v teoretické části shrnout lékopisné požadavky na perorální kapky a jejich složení a prezentovat přehled faktorů, které by mohly potenciálně ovlivňovat hmotnost (objem) kapky při dávkování.
- 2) Výběr modelové kapaliny pro testování kapacích schopností šesti komerčně dostupných plastových kapacích vložek pro perorální kapky.
- 3) Pyknomerické stanovení hustoty vybraných modelových kapalin a šesti komerčně vyráběných perorálních kapek.
- 4) Studium závislosti hmotnosti (objemu) kapky na průměru vnějšího obvodu odkapávací části kapátka, hustotě roztoku a úhlu kapání.

## 4 TEORETICKÁ ČÁST

### 4.1 Perorální kapky

Perorální kapky definuje ČL 2005 v kapitole Liquida peroralia jako roztoky, emulze nebo suspenze podávané v malých objemech, po kapkách, pomocí vhodného zařízení.

Perorální kapky musí vyhovovat zkoušce na obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost a na dávku a dávkovou stejnoměrnost perorálních kapek.

Tato zkouška probíhá tak, že do vhodného odměrného válce se pomocí kapacího zařízení odkape obvykle předepisovaný počet kapek pro jednu dávku nebo se do odměrného válce vpraví pomocí odměrky obvykle předepisovaná dávka. Rychlost kapání nepřesahuje dvě kapky za sekundu. Tekutiny se zváží, dávkování se opakuje a opět zváží. Celý proces se opakuje, až se stanoví jednotlivé hmotnosti deseti dávek. Je-li třeba, odměří se objem deseti dávek. Tento objem se neliší o více než 15% od deklarovaného objemu deseti dávek.<sup>4</sup>

### 4.2 Pomocné látky používané v perorálních kapkách

Pomocné látky pro perorální tekutiny jsou vybrány s přihlédnutím k povaze léčivé látky a dosažení organoleptických vlastností vhodných k použití přípravků. Perorální kapky mohou obsahovat vhodné protimikrobní látky, antioxidanty a jiné pomocné látky jako jsou dispergační přísady, stabilizátory suspenzí, látky zvyšující viskozitu, emulgátory, tlumivé přísady, smáčedla, solubilizátory, korigencia, sladidla a barviva.<sup>4</sup>

#### **Vehikula**

Termín vehikulum se užívá pro medium, které obsahuje účinnou látku přípravku. Vehikulem může být i vhodné rozpouštědlo. Správné vehikulum vybíráme v závislosti na způsobu aplikace daného přípravku a s ohledem na jeho přírodní charakter a fyzikálně - chemické vlastnosti.<sup>5</sup> Nejčastěji používanými vehikuly jsou voda, glycerol, ethanol, sirup, propylenglykol a oleje.

## Čištěná voda

Voda je pro svou dostupnost a fyziologickou povahu nejrozšířenější a nejpoužívanější pomocnou látkou pro léky obecně. Je v nich rozpouštědlem, disperzním prostředím a uplatňuje se při čištění obalů, přístrojů a zařízení.

Je to čirá, bezbarvá kapalina bez chuti a zápachu.

### Fyzikální vlastnosti:

Hustota při 25°C : 0,9971 g/cm<sup>3</sup>

Povrchové napětí při 25°C : 71,97 mN/m

Viskozita při 25°C : 0,89 mPa s

Voda není toxická, naopak je organismu vlastní. Je nezbytná pro většinu biologických pochodů. Je kapalná při běžných teplotách. Není hořlavá.

Je levná a prakticky všude dosažitelná.

Čištěná voda je správně uskladněna v obalech s těsnými uzávěry. Pokud je skladována v objemných, velkých nádobách, tak je nutno přesně určit podmínky skladování, aby se zamezilo růstu mikroorganismů či jiné kontaminaci.

Voda má mnoho farmaceuticky výhodných vlastností. Má rozpouštěcí kapacitu pro takový počet látek, zejména životně důležitých, jaké nedosahuje žádné jiné rozpouštědlo. Rozpouští většinu anorganických i organických léčiv na roztoky, z nichž se léčiva při perorální a externí aplikaci rychle vstřebávají. Je mísitelná s většinou polárních rozpouštědel.

Voda má však i mnoho nevýhodných vlastností. Jednou z hlavních nevýhod je to, že není selektivním rozpouštědlem. Rozpouští látky bez výběru. Selektivitu je možno upravovat kombinacemi s jinými rozpouštědly, např. s ethanolem, glycerolem, acetonem aj.<sup>6</sup> Ve vodném prostředí se množí mikroorganismy, proto se musí některé vodné roztoky sterilizovat nebo konzervovat. Voda podporuje většinu chemických reakcí, např. oxidaci, hydrolýzu, činnost enzymů apod. - tím je ztíženo uchovávání vodných roztoků léčiv.

Přestože nevýhodné vlastnosti vody způsobují ve výrobě a uchovávání léčivých přípravků řadu obtíží, lze říci, že výhodné vlastnosti převažují.

Voda čištěná se používá na přípravu léků, které nemusí být sterilní a bezpyrogenní. Získává se z pitné vody destilací, použitím iontoměničů nebo jinou vhodnou metodou. Může obsahovat nejvíce  $10^2$  živých aerobních mikroorganismů v 1 ml. Pro výrobu sterilních léků, s výjimkou parenterálií, se čištěná voda vhodným způsobem sterilizuje.

### **Ethanol 96%**

Ethanol je důležité farmaceutické rozpouštědlo. V různé koncentraci v binárních směsích s vodou je vehikulem nebo složkou vehikula pro léky na vnitřní a vnější použití a vyluhovadlem obsahových látek rostlinných drog v tinkturách a extraktech. Může být i součástí rozpouštědel pro parenterália<sup>6</sup>

Je to čirá, bezbarvá, těkavá, snadno zápalná kapalina. Je mísitelný s vodou a dichlormethanem, hoří modrým plamenem.

Ethanol a jeho vodné roztoky o různých koncentracích jsou široce užívány ve farmaceutických přípravcích a kosmetice. Ethanol je především užíván jako rozpouštědlo, ale také se uplatňuje jako protimikrobní činidlo.<sup>7</sup> Ethanolické roztoky, které jsou aplikovány topicky slouží jako penetrační enhancery<sup>8</sup> a jako desinfekční činidla.

Použití	Koncentrace ethanolu(% V/V)
Antimikrobiální činidlo	$\geq 10$
Desinfekční činidlo	60 – 90
Extrakční rozpouštědlo v galenické výrobě	$\leq 85$
Rozpouštědlo pro filmové potahování	variabilní
Rozpouštědlo pro injekční roztoky	variabilní
Rozpouštědlo v perorálních kapalinách	variabilní
Rozpouštědlo v topických přípravcích	60 – 90

Protimikrobní aktivita: Ethanol je baktericidní ve směsích s vodou v koncentraci mezi 60 – 95% v/v. Za optimální koncentraci je považována koncentrace 70% v/v.<sup>9</sup> Bylo zjištěno, že protimikrobní aktivita je zvýšena přítomností kyseliny edetové nebo jejích solí.<sup>1</sup>

Fyzikální vlastnosti ethanolu:

Relativní hustota: 0,8119 – 0,839 při 20°C

Viskozita: 1,22 mPa s při 20°C

Povrchové napětí: 22,75 mN/m při 20°C

Z technologického pohledu má ethanol řadu výhodných vlastností. Především je to široká rozpouštěcí schopnost a mísitelnost. Rozpouští alkaloidy, silice, pryskyřice, balzámy, většinu organických kyselin a jiných organických sloučenin, některé cukry, glykosidy, třísloviny. Mísí se s vodou, glycerolem, etherem, chloroformem, acetonem. V binárních směsích s vodou lze podle potřeby regulovat rozpustnost léčiv. Nerozpouštějí se v něm bílkoviny, škroby, gumy, vosky, mastné oleje, některé cukry.<sup>6</sup> Další výhodou je, že ethanol nepodporuje nebo zpomaluje celou řadu reakcí, jako je např. hydrolyza, enzymatické procesy, vznik nerozpustných solí aj., což má význam pro uchovávání léčiv a stabilitu přípravků. Ethanol není toxický v dávkách podávaných při aplikaci.<sup>6</sup>

Z nevýhodných vlastností je třeba uvést vysokou cenu, hořlavost, prchavost, nestálost v přítomnosti oxidačních činidel a hygroskopičnost.

### **Glycerol 85%**

Je to sirupovitá tekutina, na omak mastná, bezbarvá nebo téměř bezbarvá.

Glycerol se používá jako protimikrobní činidlo, emoliens, humektační činidlo, plastifikátor, rozpouštědlo, sladidlo a tonizační činidlo.

Glycerol je využíván v širokém spektru farmaceutických přípravků jako jsou: perorální, ušní, oční, kožní a parenterální přípravky.<sup>9</sup>

Ve farmaceutických přípravcích k topické aplikaci a v kosmetice je glycerol využíván především pro své humektační a zvláčňující vlastnosti.

V parenterálních přípravcích má funkci rozpouštědla. Jako sladidlo, rozpouštědlo, protimikrobní činidlo a viskozifiant je využíván v perorálních přípravcích.

Použití	Koncentrace (%)
Protimikrobní látka	> 20
emolient	< 30
humektant	< 30
Oční přípravky	0,5 – 3,0
Plastifikátor při potahování tablet	variabilní
Rozpouštědlo v parenterálních přípravcích	< 50
sladidlo	< 20

#### Fyzikální vlastnosti:

hustota - 1,2620 g/cm<sup>3</sup> při 20 °C

povrchové napětí: 63,4 mN/m při 20 °C

Glycerol by měl být skladován na ve vzduchotěsných obalech, na chladném a suchém místě. Při práci s glycerolem musíme mít na paměti to, že je to velmi hygroskopická látka.

#### **Propylenglykol**

Je to čirá, viskózní kapalina mísitelná s vodou, ethanolem, chloroformem, etherem. Nemísí se s oleji. Je téměř netoxický, v organismu se rychle metabolizuje a vylučuje, i ve značném zředění působí baktericidně.

#### Použití ve farmaceutických přípravě a technologii:

V širokém množství parenterálních a neparerálních výrobků je propyleglykol často využíván jako rozpouštědlo, extrakční činidlo, protimikrobní látka.

Obecně je lepším rozpouštědlem než glycerol, ochotně se v něm rozpouští velké množství materiálů typu kortikosteroidů, fenolů, barbiturátů, vitamínu (A a D), alkaloidů a lokálních anestetik.<sup>9</sup>

Propylenglykol je dále využíván jako desinfekční činidlo, které i ve velkém zředění působí baktericidně.

Je také běžně používán jako plastifikátor ve filmovém potahování přípravků ve vodném prostředí.

Propyleglykol je též velmi využíván v kosmetice a potravinovém průmyslu jako vehikulum pro emulze a pro ochucovadla.

Použití	Léková forma	Koncentrace (%)
Humektační přísada	Topické LF	≈15
Antimikrobiální činidlo	Roztoky, polotuhé LF	15 - 30
Rozpouštědlo či kosolvent	Roztoky aerosolů	10 - 30
	Perorální roztoky	10 - 25
	Parenterálie	10 - 60
	Topické LF	5 - 80

#### Fyzikální vlastnosti:

Hustota při 20°C: 1,038 g/cm<sup>3</sup>

Rozpustnost: mísitelný s acetonem, chloroformem, ethanolem (96%), s glycerolem, vodou

Povrchové napětí při 25°C: 40,1 mN/m

Viskozita při 20°C: 58,1 mPa s

Propyleglykol je chemicky stálý ve směsích s glycerolem, ethanolem a vodou.

Vodné roztoky by však měly být sterilizovány v autoklávu z důvodu potenciálního množení mikrobů ve vodném prostředí.<sup>9</sup>

Propyleglykol je hygroskopický, a proto by měl být skladován v dobře uzavřených obalech a chráněn před světlem na chladném, suchém místě.

### **Protimikrobní látky**

Mnohé kapalně lékové formy jsou dodávány na trh v obalech určených pro mnohonásobné použití a tak je přípravek opakovaně vystavován ataku mikrobů. Některé přípravky kromě toho obsahují látky, které jsou substrátem pro růst mikrobů (např. cukry). Také ostatní suroviny používané při výrobě a sám výrobní proces může poskytnout prostor pro mikrobiální kontaminaci přípravku.<sup>6</sup>

Abychom předešli případné kontaminaci, přidáváme do farmaceutických přípravků protimikrobní látky. Hlavními kritérii, které musí tyto přísady splňovat jsou bezpečnost a minimum toxicity po perorálním podání. Protimikrobní látky musí být také rozpustné, stálé, antimikrobiálně aktivní proti širokému spektru patogenů a kompatibilní s aktivní látkou. Účinnost protimikrobních látek je ovlivněna mnoha faktory např. koncentrací, teplotou, pH a adsorpcí na různé materiály.

Rozlišujeme čtyři třídy antimikrobiálních látek: kyseliny, neutrální látky, rtuťnaté sloučeniny a kvarterní amoniové soli.

Antimikrobní látky typu kyselin jsou nejčastěji využívány v perorálních tekutinách. Příkladem jsou estery p-hydroxybenzoové kyseliny a soli kyseliny benzoové. Tyto látky jsou dostatečně rozpustné ve vodném prostředí a jsou dostatečně účinné proti houbám i bakteriím.

### **Antioxidanty**

Velké množství léčiv přítomných v roztoku je náchylné k oxidační degradaci. Oxidace je způsobena volnými radikály nebo molekulárním kyslíkem a bývá často katalyzována ionty kovů. Přidáním antioxidantu do přípravků se tomuto nežádoucímu jevu vyhneme. Význačnou vlastností antioxidantů je jejich schopnost se přednostněji oxidovat oproti jiným součástem přípravku.

Tyto látky jsou obvykle přidávány samostatně nebo v kombinaci s chelatačními činidly či dalšími antioxidanty. Jeden druh antioxidantu nezajišťuje vždy zcela kompletní ochranu a proto častěji využíváme jejich kombinaci.<sup>6</sup>

Nejčastěji používanými antioxidanty jsou kyselina askorbová, kyselina citronová a soli kyseliny siřičité. Jako chelatační činidlo se uplatňuje edetan disodný.

### **Sladidla**

Abychom zamaskovali nepříjemnou a pro pacienta těžko akceptovatelnou chuť perorálních kapalin, přidáváme do řady přípravků sladidla. Sladidla můžeme dle jejich nutričních hodnot rozdělit do dvou skupin: na kalorická a nekalorická sladidla. Mezi kalorická sladidla patří fruktosa, sacharosa a glukosa.

Nekalorická sladidla jsou preferována především pro diabetické pacienty, ale také jsou v posledních letech upřednostňována i u dětí z důvodů prevence zubního kazu, jsou to např. manitol, xylitol, sacharin a aspartam.

### **Pufry**

Pufry jsou látky, které stabilizují hladinu pH a zabraňují tak jeho kolísání např. během skladování přípravku. Změny pH během skladování jsou především způsobeny degradací produktu, interakcemi se součástmi obalu nebo rozpuštěním plynů a par z vnějšího prostředí. Nejčastěji používanými pufry jsou octany, citráty, fosforečnany a glutamáty.<sup>6</sup>

### **4.3 Komerčně vyráběné farmaceutické přípravky**

#### **HVLP 1**

Perorální kapky, roztok

balení:

10 ml a 20 ml roztoku v lahvičce z hnědého skla

typ kapátka - **K 4** (modré)

indikační skupina:

analgetikum, spasmolytikum

složení:

*účinná látka* - metamizolum natrium monohydricum 500 mg, pitotifenoni hydrochloridum 5 mg

*pomocné látky* - čistěná voda, propylenglycol, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, monohydrát sodné soli sacharinu, oranžová žlut', aroma curacao

způsob použití:

výrobce deklarovaný objem - 1 ml = 27 kapek

v příbalovém letáku chybí informace o správné manipulaci při kapání, tzn. pacient by měl držet lahvičku svisle dnem vzhůru

#### **HVLP 2**

Perorální kapky, roztok

Balení:

10 ml, 25 ml, 50 ml roztoku v lahvičce z hnědého skla

typ kapátka - **K 5** (průhledné)

indikační skupina: antitusikum

složení:

*účinná látka* – dropropizinum

*pomocné látky* - čištěná voda, polysorbát 80, monohydrát citrónové kyseliny, monohydrát sodné soli sacharinu, kyselina sorbová, badyánková silice, silice máty peprné

způsob použití:

výrobce deklarovaný objem - 1 ml = 26 kapek

v příbalovém letáku se nachází informace o správné manipulaci s přípravkem během kapání, tzn. pacient by měl držet lahvičku ve svislé poloze, dnem vzhůru

### **HVLP 3**

Perorální kapky, roztok

Balení:

10 ml roztoku v hnědé skleněné lékovce

typ kapátka - **K 6** (bílý)

indikační skupina: choleretikum, cholekinetikum

složení:

*účinná látka*-curcumae radices pigmenta, magnesi salicylas, menthae piperitae etheroleum, eucalypti etheroleum, frangulae modinum

*pomocné látky*-bezvodý ethanol, olivový olej, menthol

způsob použití:

výrobce deklarovaný objem - 1 ml = 30 kapek

v příbalovém letáku se nachází informace o správné manipulaci s přípravkem během kapání, tzn. pacient by měl držet lahvičku ve svislé poloze, dnem vzhůru

#### **HVLP 4**

Perorální kapky, roztok

indikační skupina: laxativum

balení:

10 ml, 25 ml, 30 ml roztoku v lahvičce z hnědého skla

typ kapátka - **K 4** (modré)

složení:

*účinná látka* - natrii picosulfas

*pomocné látky* - čištěná voda, ethylparabenum, sorbitol

způsob použití:

výrobce deklarovaný objem - , 1 ml = 18 kapek

V příbalovém letáku chybí poučení pacienta o správné manipulaci s lahvičkou během kapání, tzn. pacient by měl držet lahvičku svisle, dnem vzhůru

#### **HVLP 5**

Perorální kapky, roztok

balení:

10 ml, 25 ml, 50 ml roztoku v lahvičce z hnědého skla

typ kapátka - **K 6** (bílé)

indikační skupina: antitusikum, expektorans

složení:

*účinná látka*-butamirati dihydrogenocitras, guaifenesinum

*pomocné látky*-ethanol 96%, propyleglykol, čištěná voda, aroma alpských květin, polysorbát 80, tekutý lékořičový extrakt

způsob použití:

výrobce deklarovaný objem - 1 ml = 34 kapek vzhůru.

v příbalovém letáku se nachází informace o správné manipulaci s přípravkem během kapání, tzn. držet lahvičku ve svislé poloze, dnem vzhůru

## **HVLP 6**

Perorální kapky, roztok

balení:

10 ml, 25 ml roztoku v lahvičce z hnědého skla

typ kapátka - **K 6**(bílé)

indikační skupina: antitusikum

složení:

*účinná látka* - butamirati dihydrogenocitras

*pomocné látky* - ethanol 96%, propylenglykol, čištěná voda, polysorbát 80, aroma alpských květin, tekutý lékořicový extrakt

způsob použití:

výrobce deklarovaný objem - 1 ml = 34 kapek

v příbalovém letáku se nachází informace o správné manipulaci s přípravkem během kapání, tzn. pacient by měl držet lahvičku ve svislé poloze, dnem vzhůru

## **4.4 OBALY**

Přeplnění do vhodného obalu je závěrečnou operací při výrobě všech léčivých přípravků. Obal pro farmaceutické použití je výrobek, určený k ochraně a skladování léčiv, léčivých přípravků a zdravotnických prostředků, se kterými může být v přímém kontaktu.<sup>10</sup> Vlastnosti obalu z hlediska stability léku jsou stejně důležité jako vlastnosti přípravku samotného.

Rozlišujeme dva základní typy obalů: primární a sekundární. Obal primární přichází do bezprostředního styku s přípravkem a v některých případech podmiňuje vznik lékové formy (např. aerodisperze v tlakovém balení). Chrání obsah a identifikuje přípravek až do jeho upotřebení, často rovněž umožňuje či usnadňuje aplikaci a dávkování. Na tento druh obalu se kladou stejně přísné požadavky jako na léčiva nebo pomocné látky, protože nevhodný obal může negativně ovlivnit stabilitu přípravku.

Funkcí sekundárního obalu je hlavně ochrana před důsledky mechanického namáhání. Tento obal uzavírá primární obal s příbalovou informací, případně aplikačním zařízením do jednoho celku, identifikuje přípravek a podává informace o jeho vlastnostech a způsobu použití.

Farmaceutický obal plní stabilitně – ochrannou, vizuálně – komunikační a ekonomickou funkci.

Hlavním posláním obalu je udržet požadovanou jakost léku po stanovenou dobu. Proto obal má chránit obsah před nepříznivými vlivy životního prostředí (světlo, záření, vlhkost, plyny, teplotní výkyvy), nepříznivými vlivy biologickými (mikroorganismy, hmyz), před mechanickým poškozením a otravou léky u dětí. Obal má vytvářet dostatečný informační potenciál pro pacienta a zabezpečit správné a bezpečné užívání léku. Design a barevné provedení musí vyloučit možnost záměny či nesprávného dávkování a příznivě působit na psychiku pacienta.

#### ***4.4.1 Interakce obalových materiálů s léčivými přípravky***

Vzájemná kompatibilita obalu a obsahu je jednou ze základních podmínek pro výběr obalů na léky. Tato vzájemná snášenlivost nám zaručuje, že během uchovávání přípravku nedojde ke stabilitním změnám a k nedovolené změně funkčních vlastností obalu.

Během uchovávání může docházet k sorpci léčiv a pomocných látek. Sorpce je děj, při kterém se na pevnou látku vážou látky jiné, přicházející s ní do styku. Rozlišujeme adsorpci (látky se vážou na povrch), absorpci (látky proniká dovnitř, kde se ukládá) a chemisorpci (vznikající vazby mají chemický charakter). Tento jev je charakteristický pro obaly z makromolekulárních látek (plastů a elastomerů). Sorpce nejvíc ohrožuje látky přítomné v nízkých koncentracích, např. u protimikrobních konzervačních látek může snadno způsobit pokles koncentrace na úroveň, kdy přípravek již není chráněn proti mikrobiálnímu napadení.<sup>11</sup>

Dalším jevem, ke kterému může dojít během uchovávání přípravku je vyluhování látek nebo iontů z obalu do přípravku.

Např. z alkalického skla se do vodných roztoků uvolňují ionty alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, které mohou měnit pH přípravku, nebo mohou vstupovat do chemických reakcí s ionty přítomnými v přípravku za vzniku např. nerozpustných sloučenin. Z plastů a elastomerů se uvolňují některé v procesu výroby použité přísady, toto uvolňování je závislé na druhu rozpouštědla a pH přípravku. Vyextrahované látky pak mohou reagovat s léčivem nebo pomocnou látkou, čímž dochází k zabarvení přípravku, vzniku sraženin, snížení účinku apod. Při překročení povolených koncentrací může vzniknout i riziko toxických účinků.

Poměrně obvyklým jevem, který nastává při skladování přípravků, je prostup plynů a par z okolního prostředí do přípravku a únik některých, převážně těkavých látek stěnou obalu do vnějšího prostředí. Toto nastává především u obalů z makromolekulárních látek.

Jako důsledek interakce obalu a obsahu může nastat změna vlastností obalového materiálu a obalu samotného působením některých látek obsažených v přípravku: povrch skla narušují alkálie, řada plastů má nízkou odolnost vůči rozpouštědlům.

#### ***4.4.2 Obalové materiály***

##### **Sklo**

Ve farmacii se využívají dva druhy skel, neutrální (borokřemičité) a sodno - vápenato - křemičité sklo. Neutrální sklo se vyznačuje lepšími vlastnostmi. Je vysoce odolné proti teplotním změnám a vodě. Sodno - vápenato - křemičité, tzv. alkalické sklo, obsahuje oxidy alkalických kovů, převážně oxid sodný a oxidy alkalických zemin. Je pouze středně odolné proti vodě. Odolností proti vodě, tj. odolností proti uvolňování rozpustných minerálních látek působením vody na vnitřní povrch obalu, se vyjadřuje chemická stálost skleněných obalů a podle toho se obaly dělí do čtyř tříd.<sup>10</sup>

Sklo patří mezi tradiční materiály pro výrobu farmaceutických obalů a má řadu výhod. Je tuhé, pevné, objemově stálé, odolává tlakovým změnám.

Je chemicky stálé, výborně se snáší s většinou léčivých přípravků. Sklo má vynikající průhlednost a tím umožňuje snadné čištění a omyvatelnost. Sklo má výborné bariérové vlastnosti, nepropouští plyny, páry, mikroorganismy, poskytuje ochranu proti UV záření a barevné sklo i proti viditelnému světlu. Vysoká tepelná odolnost skla umožňuje sterilizaci teplem a depyrogenaci.

Z jeho nevýhodných vlastností můžeme jmenovat jeho značnou hmotnost, křehkost, rozbitnost, vysokou cenu a vysokou spotřebu při výrobě.

U alkalického skla je to nízká odolnost proti teplotním změnám a nebezpečí vyluhování alkálií.

Vzhledem k uvedeným skutečnostem je sklo, zejména neutrální, v dnešní době nezastupitelné u takových obalů, kde jsou požadovány výborné bariérové vlastnosti a chemická či tepelná odolnost. Ve většině ostatních případů je sklo jako obalový materiál vytlačováno plasty.

### **Plasty**

Podle chování při zahřátí rozlišujeme dva druhy plastů: termoplasty a reaktoplasty.

Termoplasty jsou materiály teplem tavitelné. Zahříváním měknou a vytvářejí plasticky formovatelnou hmotu.

Reaktoplasty jsou materiály teplem tvrditelné, působením tepla se vyvolává chemická reakce způsobující jejich vytvrzování, tj. nevratnou změnu struktury a vlastností.

V procesu výroby obalů se do plastů přidávají různé přísady. Povaha a množství přísad jsou dány typem polymeru, technologií výroby obalu a určeným použitím. Jako přísady se používají antioxidanty, stabilizátory, změkčovadla, mazadla, barvicí látky, antistatická činidla, UV záření absorbující látky.

Plasty se ve výrobě obalů uplatňují čím dál častěji, protože mají řadu výhodných vlastností. Jsou pevné, nerozbitné, mají nízkou hmotnost a nízkou cenu. Plasty jsou poměrně dobře chemicky odolné vůči většině farmaceutických přípravků. Vyznačují se dokonalou tvarovatelností a umožňují výrobu obalů přímo na balicí lince. Tavitelnost teplem umožňuje vytvoření hermetických a zabezpečených obalů.

Ve srovnání se sklem však žádný z plastů nedosahuje takové chemické odolnosti jako neutrální sklo. Také bariérové vlastnosti plastů jsou obecně horší než je tomu u skla a kovů, permeabilita jednotlivých plastů se však značně liší. Další nevýhodou plastů je jejich tendence uvolňovat v procesu výroby použité přísady do přípravku, stupeň uvolňování závisí na charakteru přípravku a použitých přísadách. Plasty jsou v menší či větší míře schopny sorpce léčiv a pomocných látek. Žádný plast nedosahuje odolnosti skla vůči zvýšené teplotě, u řady z nich pak není možná sterilizace teplem. Plasty mají také nízkou odolnost proti kyslíku a slunečnímu záření.

Základními plasty, používanými ve výrobě farmaceutických obalů, jsou polyetylen, polypropylen a polyvinylchlorid, ostatní plasty se používají méně, nebo jen ve speciálních případech.

### **Polyetylen (PE)**

Polyetylen ve výrobě farmaceutických obalů převažuje, protože má z plastů nejnižší cenu a vykazuje vlastnosti vyhovující pro balení většiny léků. Získává se polymerací ethenu za vysokého tlaku a za přítomnosti kyslíku nebo iniciátorů vzniku volných radikálů jako katalyzátoru. Rozlišujeme tři druhy PE lišících se hustotou. Struktura molekul je převážně lineární.<sup>12</sup>

*Polyetylen nízké hustoty (LDPE)* je charakteristický rozvětvenou strukturou, je měkký, ohebný, v tenké vrstvě průsvitný, špatně odolává vyšším teplotám (nemůže se sterilizovat v autoklávu). Nevýhodou je také jeho relativně nízká bariérová vlastnost a nízká mechanická odolnost.

*Polyethylen vysoké hustoty (HDPE)* se vyznačuje málo rozvětvenou strukturou, je pevnější, houževnatější, méně průsvitný, má lepší bariérové vlastnosti, vyšší odolnost vůči rozpouštědlům a lépe odolává vyšším teplotám (vyšší odolnost vůči vroucí vodě).

*Lineární polyethylen nízké hustoty (LLDPE)* při stejné hustotě jako LDPE má velmi málo větvenou strukturu, a proto spojuje průsvitnost LDPE s houževnatostí HDPE.

Hlavní nevýhodou polyethylenu, obzvláště LDPE, je propustnost a sklon k sorpci některých látek. PE propouští volné halogeny, proto se nehodí k uchování těkavých rozpouštědel, silice pronikají stěnou obalů z PE velmi snadno.<sup>10</sup> Do obalů z PE se nehodí i látky citlivé na vzdušný kyslík nebo přípravky se zvýšenou schopností pohlcovat cizí pachy. Z hlediska sorpce jsou ohroženy hlavně protimikrobní látky přítomné v kapalných přípravcích, z ostatních jsou to nízké koncentrace steroidů a některých alkaloidů.

Polyethylen slouží pro výrobu široké škály obalů řady přípravků, počínaje běžnými kapalnými přípravky (lékovky, kapací lahvičky, kapací vložky) přes parenterální až k pevným lékovým formám.

### **Polypropylen**

Svémi vlastnostmi se podobá polyethyleny vysoké hustoty, avšak na rozdíl od něho je průhledný. Oproti PE má lepší bariérové vlastnosti, lepší tepelnou odolnost a menší tendenci sorpce protimikrobních látek z vodných roztoků.

### **Kapalné lékové formy**

Kapalné léky se balí do skleněných nebo plastových lékovek, opatřených plastovým nebo kovovým šroubovacím uzávěrem. Velmi často obsahují dávkovací systém, který určuje povahu přípravku.

#### Perorální přípravky

Kapalné perorální léky vyžadují přesné dávkování, a proto vícedávkové balení musí tomuto požadavku vyhovovat. Perorální kapky jsou určeny k podávání po kapkách, a tak musí být do hrdla lékovky zabudována kapací vložka. Z materiálů převažují především plasty, většinou HDPE.<sup>10</sup>

#### **4.5. Faktory ovlivňující velikost kapky**

V dnešní době máme prozatím jen málo dostupné literatury, ze které bychom mohly čerpat něco o perorálních kapkách obecně a o jejich dávkování.

Proto jsem při studiu této problematiky vycházela především z poznatků týkajících se dávkování očních kapek a vlivů ovlivňujících velikost kapky, neboť v mnoha případech jsou tyto vlivy shodné.

Velikost kapky je určena čtyřmi hlavními faktory:

rozměry a design kapací vložky

povrchové napětí kapaliny

úhel kapání

rychlost kapání

##### **4.5.1 Rozměry a design kapací vložky**

Při studii bylo prokázáno, že rozhodující vliv na velikost kapky má poloměr vnějšího obvodu kapacího otvoru.<sup>13</sup> Při konstantním průměru vnitřního obvodu kapacího otvoru roste velikost dispendované kapky lineárně se zvětšováním obvodu vnějšího otvoru. Čím je obvod vnějšího ústí kapátka menší, tím je vzniklá kapka menší. Změna obvodu vnitřního ústí také ovlivňuje velikost kapky, ale vztah mezi vnitřním obvodem a velikostí kapky není lineární.<sup>13</sup>

Při studii hmotností kapek bylo např. zjištěno, že zmenšení obvodu vnějšího otvoru z 3,00mm na 2,38 mm nebo na 1,30 mm vedlo ke snížení hmotnosti z 54,88 mg na 45,55 mg, případně na 30,08 mg. Zúžení vnitřního otvoru z 0,80 mm na 0,20 mm zatímco vnější otvor zůstává stejný, mělo za následek malé, statisticky nevýznamné zvýšení váhy kapky.<sup>13</sup> Tento jev můžeme vysvětlit tak, že v kapátku existuje tlakový rozdíl mezi vnitřním a vnějším otvorem kapacího ústí. Tento tlakový rozdíl se chová jako hnací síla průtoku kapaliny přes kapiláru. Tato síla vzroste, když průměr otvoru vnitřního ústí je zmenšen. Rychlejší průtok kapilárou způsobuje zvýšení velikosti kapky. Dále bylo zjištěno, že délka těla kapátka nemá vliv na velikost kapky.<sup>14</sup>

#### **4.5.2 Rychlost kapání**

Zde můžeme zaznamenat rozdíly v dispenzaci očních a perorálních kapek. Obsah očních kapek je uzavřen ve flexibilní plastové lahvičce zatímco perorální kapky jsou plněny do skleněných lékovek. Při instilaci očních kapek existují dvě možnosti aplikace. Při první se lahvička stlačuje ze stran I, druhou možností je, že působíme tlakem na dno lahvičky. Tento druhý způsob je spíše shodný s aplikací perorálních kapek. Bylo zjištěno, že při tomto způsobu vzniká kapka rychleji a vyvinutá síla je o 25% menší.<sup>13</sup> Síla vyvinutá při stisku ovlivňuje rychlost tvorby kapky a má tak vliv na její hmotnost. Při pomalejší rychlosti kapání se vytvoří menší kapka. Je to dáno tím, že u ústí kapátka zůstane po odtržení kapky zbytek tekutiny. Poklepem či stlačením lékovky udělíme kapalině impuls a odtrhne se celá kapka.<sup>13</sup>

Rozdílná rychlost tvorby kapky je tak zdrojem značné variability ve velikosti kapky a tím dávkování léčiva. Při pomalejší tvorbě kapek je možné kontrolovat jejich velikost a redukovat tak variabilitu hmotnosti vytvořené kapky.<sup>15</sup>

#### **4.5.3 Povrchové napětí**

velmi významným faktorem ovlivňujícím velikost kapky je povrchové napětí. Povrchové napětí roztoku je určeno koncentrací povrchově aktivních látek. Molekuly povrchově aktivních látek ovlivňují kohezní síly mezi roztokem a obalem. Při kapání roztoku s nižším povrchovým napětím vzniká menší kapka než u roztoku s vyšší hodnotou povrchového napětí. To je v souladu s Tateho zákonem podle něhož je hmotnost kapky přímoúměrná povrchovému napětí a průměru kapiláry.<sup>13</sup>

#### **4.5.4 Manipulace s lahvičkou a úhel kapání**

Dalším faktorem významně se podílejícím na velikosti kapky je způsob, jakým pacient manipuluje s kapací lahvičkou. Z příbalového letáku přípravku by měl být každý pacient poučen o správném užívání přípravku a technice kapání. Během dispenzace perorálních kapek by měla být kapací lahvička držena vertikálně dnem vzhůru např.nad lžičkou, aby byla zajištěna stejná velikost kapek. Je povoleno vyvolat začátek kapání poklepem na dno lékovky.

Avšak v praxi lze úhel kapání měnit. Naklánění lahvičky při kapání mění obvod, ze kterého se kapka odděluje a tak se tvoří kapka o menší hmotnosti. Ale ne vždy musí tato situace nastat. V závislosti na typu kapátka a jeho rozměrech bylo u některých kapátek pozorováno smáčení povrchu v okolí ústí kapátka. Díky tomuto sklouznutí se plocha, na které se kapka tvoří zvětší a vliv sníženého úhlu kapání se redukuje, nebo paradoxně se hmotnost kapky zvětší (toto platí např.pro kapátko s prstencovým zářezem).<sup>16</sup> Tento jev se u kapátek pro perorální kapky nevyskytuje, neboť zde je zakončení kapátka ostře ohraničeno a nemůže zde dojít ke sklouznutí kapky před odtržením.

## **5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### **5.1 Suroviny**

Čištěná voda ČL 2005 – FaF UK HK

Ethanol 96% (Ethanolum 96%) ČL 2005, Kulich, Hradec Králové/ Říčany

Glycerol 85% (Glycerolum 85%) ČL 2005, Kulich, Hradec Králové/ Říčany

Hydrogen fosforečnan sodný dodekahydrát (Natrium hydrogenphosphas dodekahydricus) ČL 2002, Kulich, Hradec Králové/ Říčany

Dihydrogen fosforečnan sodný dihydrát (Natrium dihydrogenphosphas dihydricus) ČL 2002, Kulich, Hradec Králové/ Říčany

HVLP přípravky: HVLP 1, HVLP 2, HVLP 3, HVLP 4, HVLP 5, HVLP 6

## 5.2 Pomůcky a přístroje

Analytické váhy KERN, ABJ 120-4 M, KERN&SOHN GmbH, Germany,

(d = 0,0001 g)

Váhy AND EK-120 G, Japan, (d = 0,01g)

Váhy KERN 573, KERN&SOHN GmbH, Germany, (d = 0,1g)

Pyknometr

Kapací vložky šesti typů (LDPE) Heinlein Plastik – Technik GmbH

## 5.3 Výběr kapacích vložek

Experimenty jsem prováděla s šesti různými kapacími vložkami získanými od dvou českých výrobců perorálních kapek. Od každého typu kapátka jsem vybrala pět kapátek a označila je římskými čísly. Všechny kapací vložky byly vyrobeny z polyethylenu s nízkou hustotou (LDPE).

Design a charakteristické rozměry kapacích vložek jsou shrnuty v tabulce 1. Rozměry kapacích otvorů jsem měřila posuvným měřítkem a následně porovnávala s technickými nákresey výrobce.

**Tabulka 1: Charakteristiky kapacích vložek**

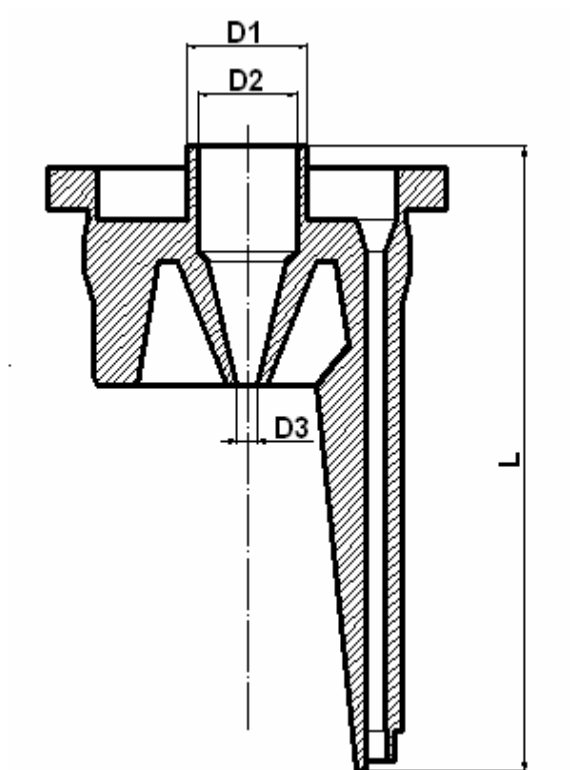
kapací vložka	barva	D1 (mm)	D2 (mm)	D3 (mm)	L (mm)
<b>K 1</b>	žlutá	5,9	3,8	0,45	2,40
<b>K 2</b>	bílá	4,9	3,2	0,35	2,50
<b>K 3</b>	bílá	2,5	1,6	0,35	2,40
<b>K 4</b>	modrá	3,8	2,8	0,55	2,40
<b>K 5</b>	průhledná	4,4	3,4	0,40	3,11
<b>K 6</b>	bílá	4,4	3,4	0,50	3,11

D1 - vnější průměr kapacího otvoru

D2 - vnitřní průměr kapacího otvoru

D3 - průměr vnitřní kapiláry (viz obr. 1)

Obr. 1: Schématický řez kapací vložkou pro perorální kapky

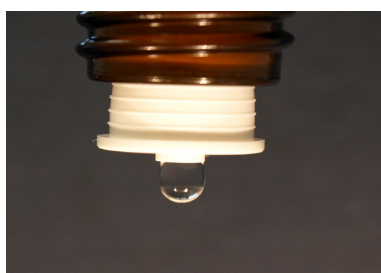


**Tabulka 2: Obrázky šesti testovaných kapátek od dvou českých výrobců, svislé a šikmé kapání**



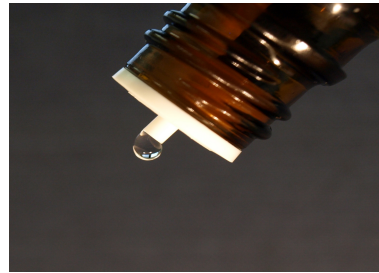
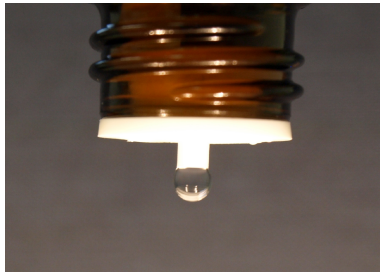
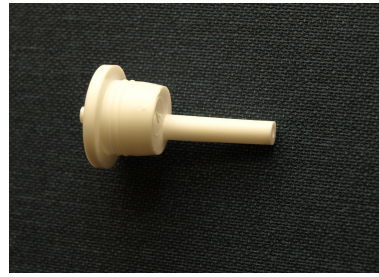
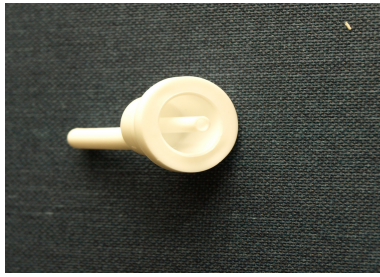
**Žluté kapátko (K 1)**

---



**Bílé kapátko K 2**

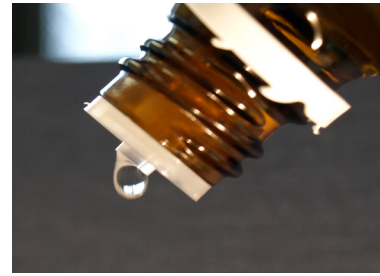
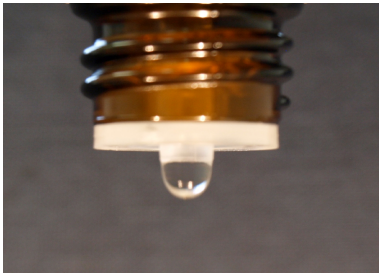
---



Bílé kapátko K 3

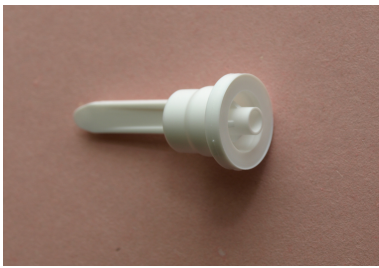


Modré kapátko K 4



Průhledné kapátko K5

---



Bílé kapátko K6

---

Kapací vložky jsem vybírala na základě jejich kapacích vlastností tak, že do skleněné lékovky jsem odměřila 10ml vody a ústí řádně utěsnila danou kapací vložkou. Lékovky byly při zkoušení upevněny ve stojanu vertikálně dnem vzhůru. Přitom jsem se snažila pracovat tak, abych se při manipulaci s kapátkem nedotkla jeho kapacího otvoru.

Hlavním kritériem pro výběr kapátek byla rychlost kapání. Požadavkem bylo, aby průběh kapání umožnil počítat deset kapek vykapané vody a následně je zvážit. Kapátka tedy nesměla kapat příliš rychle (optimální rychlost je cca 1 kapka za sekundu) a zároveň musela kapat samovolně či se rozkapat po poklepu na dno lékovky.

Abych mohla lépe definovat rychlosti kapání pro jednotlivé kapací vložky, vytvořila jsem si vlastní slovní stupnici rychlosti kapání (tabulka č.2) a na základě této stupnice jsem pak hodnotila daná kapátka.

**Tabulka č. 3: Stupnice rychlosti kapání**

slovní vyjádření	Rychlost kapání							
	neměřit- elná	velmi rychlá	rychlá	střední	dobrá	pomalá	kape s poklepem	nekape
stupeň kapání	1	2	3	4	5	6	7	8

### **5.4 Pyknometrické stanovení hustoty <sup>17</sup>**

Hustotu stanovené kapaliny jsem zjišťovala pomocí pyknometru. Při měření jsem postupovala tak, že jsem si nejdříve určila pro každý pyknometr vodné číslo. Dokonale čistý a suchý pyknometr jsem zvážila, naplnila vodou a po temperaci na  $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  opět zvážila. Vodné číslo je hmotnost vody, která se určí z rozdílu hmotností naplněného pyknometru a prázdného pyknometru. Poté jsem pyknometry vypláchla ethanolem 96% a vysušila. Hustota vzorku se stanoví jako podíl hmotnosti kapaliny naplněné do pyknometru a jeho vodného čísla při stejné teplotě.

Pyknometricky jsem pak podle uvedeného postupu stanovila hustoty používaných modelových roztoků a HVLP kapek.

V tabulce 3 jsou shrnuty průměrné hustoty ( $n = 5$ ) pro používané modelové roztoky. Hustoty různě ředěných směsí vody a ethanolu (v/v) byly po ověření odečteny z lékopisné tabulky.<sup>18</sup>

### ***5.5 Stanovení průměrné hmotnosti kapek pro jednotlivé typy vložek***

Při experimentu jsem postupovala tak, že jsem skleněnou lékovku naplnila 10 mililitry zkoušené kapaliny. Do lahvičky jsem vložila danou kapací vložku a lékovku upevnila do stojanu dnem vzhůru, aby kapky odkapávaly pod úhlem kapání  $90^\circ$ . Do vytárované kádinky jsem následně odpočítala 10 kapek a zvažila je na analytických vahách. Postup jsem opakovala celkem 5x.

Pro každý typ kapátka (vzorek 1 - 6) a zvolenou modelovou kapalinu jsem měření prováděla postupně s pěti označenými kapátko.

Poté jsem měření stejným postupem provedla pro další testovací kapalinu a také pro HVPL přípravky.

Náklonem lahvičky (snížením úhlu kapání) jsem stanovila úhel, při kterém kapání ustalo. Pro kapátka, která umožňovala kapání i při náklonu lahvičky pod úhlem  $45^\circ$ , jsem opět upevnila lahvičku do stojanu a určila výše uvedeným postupem hmotnost kapek při šikmém kapání.

Pracovní označení modelových kapalin, jejich složení a hustota je uvedena rovněž v tabulce 3.

**Tabulka č.4: Pyknometrické stanovení hustoty modelových kapalin**

<b>Označení</b>	<b>Modelová kapalina</b>	<b>Hustota <math>\rho</math> (g/cm<sup>3</sup>)</b>
<b>E</b>	ethanol 96%	0,8050
<b>V</b>	čištěná voda	0,9971
<b>G</b>	glycerol 85%	1,2285
<b>E5/V95</b>	směs ethanol 96% 5 dílů + čištěné vody 95 dílů	0,9913
<b>E10/90</b>	směs ethanol 96% 10 dílů + čištěné vody 90 dílů	0,9852
<b>E50/50</b>	směs 50 dílů ethanol 96% a 50 dílů čištěné vody	0,9340
<b>G90/V10</b>	směs glycerolu 85% 90 dílů + čištěné vody 10 dílů	1,2088
<b>G80/V20</b>	směs glycerolu 85% 80 dílů + čištěné vody 20 dílů	1,1883
<b>G70/V30</b>	směs glycerolu 85% 70 dílů + čištěné vody 30 dílů	1,1666
<b>G60/V40</b>	směs glycerolu 85% 60 dílů + čištěné vody 40 dílů	1,1441
<b>G50/V50</b>	směs glycerolu 85% 50 dílů + čištěné vody 50 dílů	1,1208
<b>HVLP 1</b>	HVLP 1	1,1716
<b>HVLP 2</b>	HVLP 2	1,0105
<b>HVLP 3</b>	HVLP 3	0,9032
<b>HVLP 4</b>	HVLP 4	1,1667
<b>HVLP 5</b>	HVLP 5	0,9689
<b>HVLP 6</b>	HVLP 6	0,9607

Z naměřených hmotností jsem vypočítala průměrnou hmotnost kapky (v mg) a směrodatnou odchylku. Pro každý typ kapátka s každým roztokem jsem také určila celkovou (n = 50) průměrnou hmotnost kapky. Výsledky jsem zapsala do tabulek.

V průběhu kapání jsem také na základě stanovené subjektivní stupnice rychlosti kapání každé zkoušené kapací vložce přiřadila určitou hodnotu stupně kapání (SK) v rozmezí hodnot 1 - 8 (tabulka 2) podle ochoty ke kapání použité testovací kapaliny. Průměrné hmotnosti kapek pro svislé a šikmé kapání a hodnoty stupně kapání jsou pro jednotlivé kapací vložky a modelové roztoky shrnuty v tabulkách 39, 40 a 41.

## 6 VÝSLEDKY

**Tabulka č.5: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E5/V95 při svislém kapání**

K1	I	II	III	IV	V
hmotnost	60,0	47,8	50,5	52,5	53,1
kapky( mg )	59,0	50,5	52,1	52,7	53,3
	59,9	54,0	53,9	56,7	51,9
	59,8	57,3	58,0	56,1	58,1
	54,2	55,6	53,5	56,5	57,8
	průměr	58,6	53,0	53,6	54,9
odchylka	2,48	3,86	2,80	2,11	2,89

**Tabulka č.6: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E50/V50 při svislém kapání**

K1	I	II	III	IV	V
hmotnost	30,9	31,5	30,8	32,6	30,9
Kapky( mg )	29,6	31,0	31,6	32,4	31,9
	30,8	31,1	31,8	31,8	31,5
	30,8	31,2	31,6	31,6	32,2
	30,8	31,2	32,5	32,0	32,0
	průměr	30,6	31,2	31,7	32,1
odchylka	0,55	0,19	0,61	0,41	0,51

**Tabulka č.7a: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E50/V50 při šikmém kapání**

vyrovnávací kapilára dole					
K1	I	II	III	IV	V
hmotnost	25,4	24,7	23,7	24,4	24,4
Kapky( mg )	25,1	24,7	25,1	25,6	24,7
	25,9	24,1	24,7	24,6	24,4
	25,0	25,1	25,2	24,7	23,9
	24,2	24,4	23,5	25,7	24,4
	průměr	25,1	24,6	24,4	25,0
odchylka	0,62	0,37	0,79	0,60	0,29

**Tabulka č.7b: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E50/V50  
při šikmém kapání**

vyrovnávací kapilára nahoře					
K2	I	II	III	IV	V
hmotnost	25,8	25,6	24,3	24,6	27,0
Kapky( mg )	27,4	25,9	24,5	23,3	27,9
	26,2	25,7	23,2	24,1	25,0
	25,3	25,0	24,3	24,7	23,9
	26,3	24,7	23,7	23,2	24,5
průměr	26,2	25,4	24,0	24,0	24,1
odchylka	0,78	0,51	0,54	0,70	1,71

**Tabulka č. 8: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E10/V90  
při svislém kapání**

K2	I	II	III	IV	V
hmotnost	45,6	44,9	45,4	45,5	45,5
kapky(mg)	44,7	44,9	46,1	44,9	45,2
	46,0	44,5	45,5	45,4	45,4
	45,2	45,2	45,5	45,1	44,9
	44,7	44,8	45,7	45,3	44,9
průměr	45,2	44,9	45,6	45,2	45,2
odchylka	0,57	0,25	0,28	0,24	0,28

**Tabulka č. 9: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E5/V95 při svislém  
kapání**

K2	I	II	III	IV	V
hmotnost	51,4	50,1	51,2	51,4	50,9
kapky(mg)	52,0	52,2	52,2	51,3	50,6
	52,3	51,2	51,4	51,9	51,8
	52,0	51,7	52,2	52,5	50,8
	50,7	52,2	51,5	52,3	50,3
průměr	51,7	51,5	51,7	51,9	50,9
odchylka	0,64	0,88	0,47	0,53	0,56

**Tabulka č. 10: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny V při svislém kapání**

K2	I	II	III	IV	V
hmotnost	65,8	64,6	65,8	62,6	64,7
kapky(mg)	65,1	64,0	66,0	62,0	64,2
	64,9	64,3	65,4	64,2	64,8
	65,6	64,0	65,6	63,7	65,1
	64,6	64,5	64,6	63,1	64,2
	průměr	65,2	64,3	65,5	63,1
odchylka	0,49	0,28	0,54	0,87	0,39

**Tabulka č.11: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E10/V90 při svislém kapání**

K3	I	II	III	IV	V
hmotnost	32,6	32,8	33,3	32,4	32,7
kapky(mg)	32,7	32,8	33,4	32,4	32,4
	32,1	32,7	33,0	32,6	32,5
	32,1	32,2	32,2	32,8	32,5
	32,9	32,7	33,0	32,4	32,3
	průměr	32,5	32,6	33,0	32,5
odchylka	0,36	0,25	0,47	0,18	0,15

**Tabulka 12: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E5/V95 při svislém kapání**

K3	I	II	III	IV	V
hmotnost	36,8	35,6	36,5	36,9	37,2
kapky(mg)	36,0	36,2	37,0	36,9	36,7
	35,9	36,2	37,5	36,7	36,7
	36,7	36,7	36,8	36,2	35,2
	36,1	36,4	37,1	36,4	36,8
	průměr	36,3	36,2	36,9	36,6
odchylka	0,42	0,40	0,37	0,31	0,77

**Tabulka 13: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G při svislém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	51,9	51,6	52,4	52,6	51,7
kapky(mg)	51,0	51,7	52,4	52,8	51,6
	51,3	51,8	52,4	52,7	51,7
	51,8	51,6	52,5	52,6	51,7
	51,5	51,8	52,4	52,7	51,7
průměr	51,5	51,7	52,4	52,7	51,7
odchylka	0,37	0,10	0,04	0,08	0,04

**Tabulka 14 Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G při šikmém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	39,5	38,5	38,5	37,9	38,7
kapky(mg)	39,2	38,5	38,5	37,8	38,7
	39,0	38,5	38,4	37,7	38,8
	39,0	38,5	38,4	37,8	38,7
	38,9	38,3	38,6	37,5	38,8
průměr	39,1	38,5	38,5	37,7	38,7
odchylka	0,24	0,09	0,08	0,15	0,05

**Tabulka 15: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G90/V10 při svislém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	53,6	53,0	53,7	53,1	53,2
kapky(mg)	53,8	53,7	53,9	53,9	53,1
	54,0	53,7	53,7	53,7	53,2
	53,7	53,5	53,4	54,0	53,6
	53,9	53,7	53,8	54,0	53,1
průměr	53,8	53,5	53,7	53,7	53,2
odchylka	0,16	0,30	0,19	0,38	0,21

**Tabulka 16: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G90/V10 při šikmém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	41,5	40,1	41,5	43,3	43,5
kapky(mg)	41,6	40,5	43,2	43,2	43,9
	41,5	40,5	41,8	43,2	43,4
	41,5	40,4	41,3	42,7	43,7
	41,5	40,4	41,7	43,8	43,9
průměr	41,5	40,4	41,9	43,2	43,7
odchylka	0,04	0,16	0,75	0,39	0,23

**Tabulka 17: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G80/V20****při svislém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	56,3	54,1	55,1	55,6	55,4
kapky(mg)	56,6	54,9	55,7	56,7	56,6
	56,8	55,8	56,5	56,7	56,2
	56,3	56,4	55,9	56,1	56,5
	56,7	55,9	56,4	56,5	56,6
průměr	56,5	55,4	55,9	56,3	56,3
odchylka	0,23	0,91	0,57	0,47	0,51

**Tabulka 18: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G80/V20****při šikmém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	42,3	42,9	42,5	43,2	43,7
kapky(mg)	43,3	42,8	43,5	42,7	43,5
	42,4	43,8	43,6	43,3	43,6
	44,3	42,2	43,3	43,2	43,8
	44,5	43,0	43,2	43,1	42,9
průměr	43,4	42,9	43,2	43,1	43,5
odchylka	1,03	0,57	0,43	0,23	0,35

**Tabulka 19: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G70/V30****při svislém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	59,7	58,4	60,0	59,2	57,8
kapky(mg)	59,3	58,7	59,3	60,5	57,6
	58,9	59,6	59,3	59,8	58,8
	60,2	58,4	59,9	60,5	57,2
	60,1	59,4	60,1	60,7	58,7
průměr	59,6	58,9	59,7	60,1	58,0
odchylka	0,55	0,57	0,39	0,63	0,70

**Tabulka 20: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G70/V30****při šikmém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	44,1	43,9	45,6	44,3	44,3
kapky(mg)	44,4	44,4	45,1	45,6	45,6
	44,9	44,8	46,0	45,0	45,0
	44,3	44,6	45,9	45,0	45,5
	44,7	43,9	45,3	45,0	46,0
průměr	44,5	44,3	45,6	45,0	45,3
odchylka	0,32	0,41	0,38	0,46	0,65

**Tabulka 21: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G60/V40****při svislém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	60,6	62,6	61,7	61,6	62,1
kapky(mg)	61,3	62,7	62,2	63,5	62,4
	62,6	62,8	63,3	62,8	62,7
	61,8	62,6	60,1	62,9	62,6
	62,9	62,6	62,6	63,1	62,8
průměr	61,8	62,7	62,0	62,8	62,5
odchylka	0,94	0,09	1,20	0,71	0,28

**Tabulka 22: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G60/V40****při šikmém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	45,2	47,0	48,3	47,5	47,3
kapky(mg)	45,4	46,1	47,2	46,1	47,9
	47,0	47,5	46,5	47,2	46,4
	47,4	47,6	48,0	46,6	47,5
	45,6	46,3	47,0	46,9	47,8
průměr	46,1	46,9	47,4	46,9	47,4
odchylka	1,01	0,68	0,74	0,54	0,60

**Tabulka 23: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G50/V50****při svislém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	62,4	65,8	65,0	66,1	63,8
kapky(mg)	62,5	65,2	66,6	67,0	63,8
	63,7	64,2	65,0	66,8	64,5
	62,8	65,0	64,8	67,2	64,9
	63,3	63,2	65,4	66,0	65,6
průměr	62,9	64,7	65,4	66,6	64,5
odchylka	0,55	1,01	0,73	0,54	0,77

**Tabulka 24: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny G50/V50****při šikmém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	49,3	47,6	48,2	50,2	47,1
kapky(mg)	48,9	47,4	49,8	47,3	48,0
	47,4	45,5	45,8	49,2	49,4
	46,7	48,2	46,8	49,0	47,9
	48,5	47,2	47,4	50,8	48,6
průměr	48,2	47,2	47,6	49,3	48,2
odchylka	1,08	1,01	1,51	1,34	0,86

**Tabulka 25: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP 1 při svislém****kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	49,3	47,6	48,2	50,2	47,1
kapky(mg)	48,9	47,4	49,8	47,3	48,0
	47,4	45,5	45,8	49,2	49,4
	46,7	48,2	46,8	49,0	47,9
	48,5	47,2	47,4	50,8	48,6
průměr	48,2	47,2	47,6	49,3	48,2
odchylka	1,08	1,01	1,51	1,34	0,86

**Tabulka 26 Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP 1 při šikmém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	34,2	34,8	33,9	35,9	35,0
kapky(mg)	34,3	35,0	33,6	35,0	35,6
	34,1	35,4	33,8	35,6	35,4
	34,0	34,1	34,3	35,4	35,0
	34,4	34,5	33,5	34,5	35,7
průměr	34,2	34,8	33,8	35,3	35,3
odchylka	0,16	0,49	0,31	0,54	0,33

**Tabulka 27: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP 4 při svislém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	62,4	63,4	63,8	63,0	62,7
kapky(mg)	60,8	61,9	62,4	62,1	62,4
	61,7	62,1	61,8	60,2	61,0
	62,7	61,2	62,6	61,7	61,1
	61,4	62,4	62,6	61,6	62,0
průměr	61,8	62,2	62,6	61,7	61,8
odchylka	0,76	0,80	0,73	1,01	0,76

**Tabulka 28: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP4 při šikmém kapání**

K4	I	II	III	IV	V
hmotnost	47,1	47,9	49,2	47,1	47,5
kapky(mg)	47,3	47,8	48,1	46,2	47,7
	47,7	47,2	47,2	47,3	47,1
	47,1	48,3	47,1	46,7	48,1
	46,8	48,7	48,1	47,1	46,3
průměr	47,2	48,0	47,9	46,9	47,3
odchylka	0,33	0,56	0,85	0,44	0,68

**Tabulka 29: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E10/V90****při svislém kapání**

K5	I	II	III	IV	V
hmotnost	47,5	48,5	48,0	46,8	46,4
kapky(mg)	48,0	47,1	48,4	48,7	47,5
	47,0	48,1	48,8	49,2	48,8
	47,1	47,4	49,0	48,3	47,4
	47,9	47,3	48,0	48,7	48,0
průměr	47,5	47,7	48,4	48,3	47,6
odchylka	0,45	0,59	0,46	0,92	0,88

**Tabulka 30: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E5/V95 při svislém****kapání**

K5	I	II	III	IV	V
hmotnost	55,0	55,5	55,2	55,0	54,6
kapky(mg)	55,7	54,4	55,4	55,2	55,5
	55,1	55,7	55,7	55,0	55,0
	55,2	55,1	55,2	55,1	56,1
	55,2	54,3	55,3	55,1	55,5
průměr	55,2	55,0	55,4	55,1	55,3
odchylka	0,27	0,63	0,21	0,08	0,57

**Tabulka 31: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP 2 při svislém****kapání**

K5	I	II	III	IV	V
hmotnost	38,6	38,3	39,6	39,4	39,7
kapky(mg)	40,0	39,1	39,1	39,7	38,7
	39,4	39,1	39,0	38,6	38,1
	39,1	39,0	39,7	39,2	39,8
	39,6	39,7	39,8	39,6	38,6
průměr	39,3	39,0	39,4	39,3	39,0
odchylka	0,53	0,50	0,36	0,44	0,74

**Tabulka 32: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP 2 při svislém****kapání**

K5	I	II	III	IV	V
hmotnost	33,2	33,0	33,0	34,9	32,5
kapky(mg)	30,5	33,8	33,4	34,1	34,0
	34,3	31,7	34,2	33,3	32,4
	31,2	33,3	34,1	33,9	32,6
	32,4	33,4	34,4	32,9	33,3
průměr	32,3	33,0	33,8	33,8	33,0
odchylka	1,52	0,80	0,59	0,77	0,68

**Tabulka 33: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E10/V90****při svislém kapání**

K6	I	II	III	IV	V
hmotnost	47,1	50,1	43,4	45,9	47,0
kapky(mg)	46,7	44,9	42,0	48,3	45,3
	47,1	44,6	44,8	47,8	47,1
	47,2	47,7	47,0	46,6	47,9
	46,8	46,6	46,1	46,5	46,2
průměr	47,0	46,8	44,7	47,0	46,7
odchylka	0,22	2,25	2,01	0,99	0,99

**Tabulka 34: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny E5/V95 při svislém****kapání**

K6	I	II	III	IV	V
hmotnost	57,8	54,3	55,3	56,2	56,0
kapky(mg)	56,8	56,7	56,1	56,5	56,3
	57,0	57,3	57,9	57,3	57,6
	57,7	57,7	56,3	56,7	56,3
	55,7	56,6	57,2	57,2	57,2
průměr	57,0	56,5	56,6	56,8	56,7
odchylka	0,85	1,32	1,01	0,47	0,68

**Tabulka 35: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP 5 při svislém****kapání**

K6	I	II	III	IV	V
hmotnost	27,6	27,6	28,1	27,4	27,5
kapky(mg)	28,0	27,9	27,9	28,0	27,1
	28,0	28,0	28,3	28,2	28,6
	28,1	28,0	28,3	28,1	28,6
	28,1	27,7	28,3	28,2	28,4
průměr	28,0	27,8	28,2	28,0	28,0
odchylka	0,21	0,18	0,18	0,33	0,69

**Tabulka 36: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP 5 při šikmém****kapání**

K6	I	II	III	IV	V
hmotnost	25,1	22,2	23,7	23,9	23,8
kapky(mg)	24,9	24,7	25,9	24,7	24,2
	25,0	24,9	23,6	25,3	23,8
	23,6	24,7	26,2	23,4	24,9
	26,3	23,4	23,1	24,4	23,8
průměr	25,0	24,0	24,5	24,3	24,1
odchylka	0,96	1,16	1,44	0,73	0,48

**Tabulka 37: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP 6 při svislém****kapání**

K6	I	II	III	IV	V
hmotnost	28,5	28,2	28,3	27,9	27,7
kapky(mg)	28,5	28,1	28,1	28,1	27,8
	28,1	28,8	28,4	27,8	28,1
	28,0	28,4	28,5	28,3	28,9
	28,6	28,2	28,4	28,5	28,3
průměr	28,3	28,3	28,3	28,1	28,2
odchylka	0,27	0,28	0,15	0,29	0,48

**Tabulka 38: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP 6****při šikmém kapání**

	I	II	III	IV	V
hmotnost	22,4	22,8	23,2	23,4	23,3
kapky(mg)	22,9	22,6	23,3	23,0	23
	22,4	23,0	23,0	23,7	23,6
	22,7	23,4	23,0	23,3	23,9
	22,6	22,8	23,7	23,5	22,6
průměr	22,6	22,9	23,2	23,4	23,3
odchylka	0,21	0,30	0,29	0,26	0,51

**Tabulka 39: Hmotnost kapky (mg) modelové kapaliny HVLP 3 při svislém****kapání**

K6	I	II	III	IV	V
hmotnost	28,6	27,2	27,1	26,7	27,1
kapky(mg)	28,1	27,8	27,3	27,0	27,1
	27,5	27,7	27,4	27,0	27,2
	26,9	26,6	27,8	26,3	27,3
	27,5	27,6	28,1	27,2	27,3
průměr	27,7	27,4	27,5	26,8	27,2
odchylka	0,65	0,49	0,40	0,35	0,10

**Tabulka 40: Souhrnná tabulka pro K1, K2, K3, v tabulce jsou uvedeny průměrné hmotnosti kapky pro modelové kapaliny, v zárovce jsou uvedeny směrodatné odchylky a tučně jsou zaznamenány objemy kapek**

<i>Modelová tekutina</i>	<i>K1</i>				<i>K2</i>				<i>K3</i>						
	<i>90°</i>		<i>SK</i>	<i>45°</i>	<i>SK</i>	<i>90°</i>		<i>SK</i>	<i>45°</i>	<i>SK</i>	<i>90°</i>		<i>SK</i>	<i>45°</i>	<i>SK</i>
<b>E</b>	-		1	-	1	-		1		1	-		1	-	1
<b>E10/V90</b>	-		8	-	8	45,2 (0,40)	<b>45,9</b>	3		8	32,6 (0,34)	<b>33,1</b>	2	-	8
<b>E5/V95</b>	55,0 (3,29)	<b>55,5</b>	4	-	8	51,5 (0,68)	<b>52,0</b>	3	-	8	36,5 (0,40)	<b>36,8</b>	3	-	8
<b>E50/V50</b>	31,4 (0,68)	<b>33,6</b>	3	25,0 (1,27)	<b>26,8</b>	4	-	1	-	1	-		1	-	1
<b>V</b>	-		8	-	8	64,5 (0,98)	<b>64,7</b>	7		-	-		8	-	8

**Tabulka 41: Shrnutí naměřených údajů pro K5 a K6, hodnoty před závorkou odpovídají průměrným hmotnostem kapek (mg), v závorkách jsou uvedeny směrodatné odchylky pro průměrné hmotnosti kapek a tučně jsou shrnuty objemy kapek (μl)**

Modelová tekutina	K5					K6					
	90°		SK	45°		SK	90°		SK	45°	
<b>E</b>	-		1	-		1	-		1	-	
<b>E10/V90</b>	47,9 (7,75)	<b>48,6</b>	5	-		8	46,4 (1,64)	<b>47,1</b>	3	-	
<b>E5/V95</b>	55,2 (0,40)	<b>55,7</b>	6	-		8	56,7 (0,78)	<b>57,2</b>	5	-	
<b>E50/V50</b>	-		1	-		1	-		1	-	
<b>V</b>	-		8	-		8	-		8	-	
<b>HVLP 2</b>	39,2 (0,52)	<b>38,8</b>	5	33,2 (1,03)	<b>32,9</b>	4	-		-	-	
<b>HVLP 3</b>	-		-	-		-	27,3 (0,50)	<b>30,2</b>	3	-	
<b>HVLP 5</b>	-		-	-		-	28,0 (0,36)	<b>28,9</b>	4	24,4 (0,99)	<b>25,2</b>
<b>HVLP 6</b>	-		-	-		-	28,3 (0,30)	<b>29,5</b>	4	23,1 (0,42)	<b>24,0</b>

**Tabulka 42: Průměrné hmotnosti kapek (mg, v závorce směrodatné odchyly) a objemy kapek (μl, tučně) pro kapátko K4**

Modelová tekutina	K4					
	90°		SK	45°		SK
V	-		1	-		1
G	52,0 (0,52)	42,3	6	38,5 (0,48)	31,3	6
G90/V10	53,6 (0,31)	44,3	6	42,1 (1,27)	34,8	6
G80/V20	56,1 (0,66)	47,2	5	43,2 (0,58)	36,4	5
G70/V30	59,3 (0,93)	50,8	5	44,9 (0,64)	38,5	5
G60/V40	62,4 (0,80)	54,5	3	46,9 (0,82)	41,0	3
G50/V50	64,8 (1,4)	57,8	4	48,1 (1,30)	42,9	4
HVLP 1	44,0 (0,24)	37,6	3	34,7 (0,71)	29,6	3
HVLP 4	62,0 (0,83)	53,2	3	47,5 (0,70)	40,7	3

**Tabulka 43: Výsledky jednofaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu rozměrů průměru vnitřní kapiláry pro K5 a K6**

<i>Vliv</i>	<i>Součet čtverců</i>	<i>Stupně volnosti</i>	<i>Střední čtverec</i>	<i>F</i>	<i>Pravděpodobnost</i>	<i>F krit</i>
<b>Rozměr kapiláry D3</b>	28,28	1	28,28	63,81	2,29E-10	4,04
<b>Reziduum</b>	21,27	48	0,44			
<b>Celkem</b>	49,54	49				

**Tabulka 44: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu složení dávkovaného roztoku (HVLP 5 a HVLP 6) a úhlu kapání pro K6**

<i>Vliv</i>	<i>Součet čtverců</i>	<i>Stupně volnosti</i>	<i>Střední čtverec</i>	<i>F</i>	<i>Pravděpodobnost</i>	<i>F krit</i>
<b>Úhel kapání</b>	483,56	1	483,56	1407,85	3,69E-59	3,94
<b>Typ HVLP</b>	6,71	1	6,71	19,53	2,6E-05	3,94
<b>Interakce</b>	15,13	1	15,13	44,06	1,9E-09	3,94
<b>Reziduum</b>	32,97	96	0,34			
<b>Celkem</b>	538,37	99				

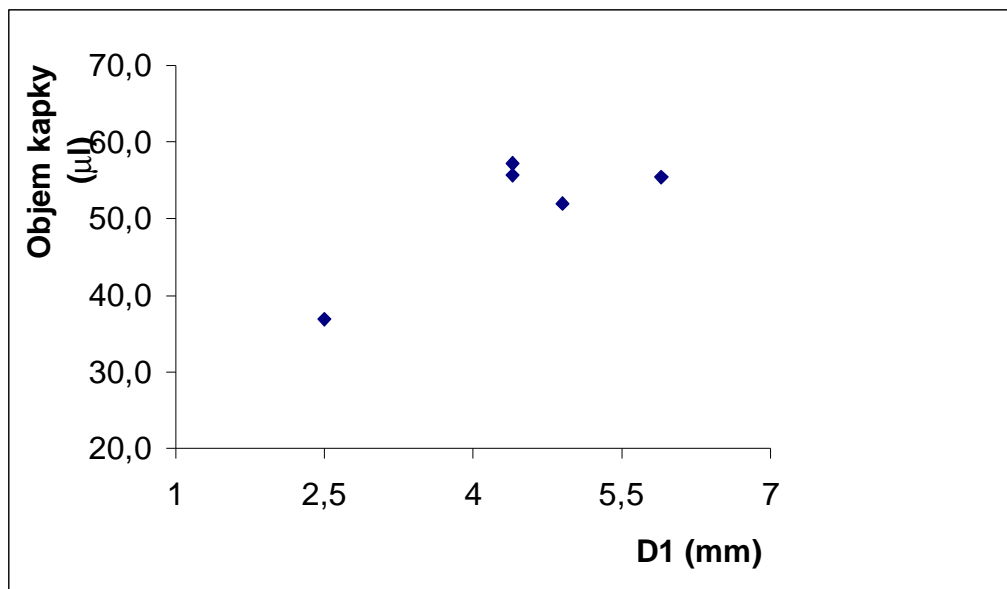
**Tabulka 45: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu hustoty roztoku a úhlu kapání na velikost kapky pro K4**

<i>Vliv</i>	<i>Součet čtverců</i>	<i>Stupně volnosti</i>	<i>Střední čtverec</i>	<i>F</i>	<i>Pravděpodobnost</i>	<i>F krit</i>
<b>Hustota</b>	709,24	1	709,24	3298,79	5,8E-20	4,49
<b>Úhel kapání</b>	1190,42	1	1190,42	5536,86	9,34E-22	4,49
<b>Interakce</b>	35,11	1	35,11	163,31	8,22E-10	4,49
<b>Reziduum</b>	3,44	16	0,21			
<b>Celkem</b>	1938,22	19				

**Tabulka 46: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu úhlu kapání pro všechna kapátka**

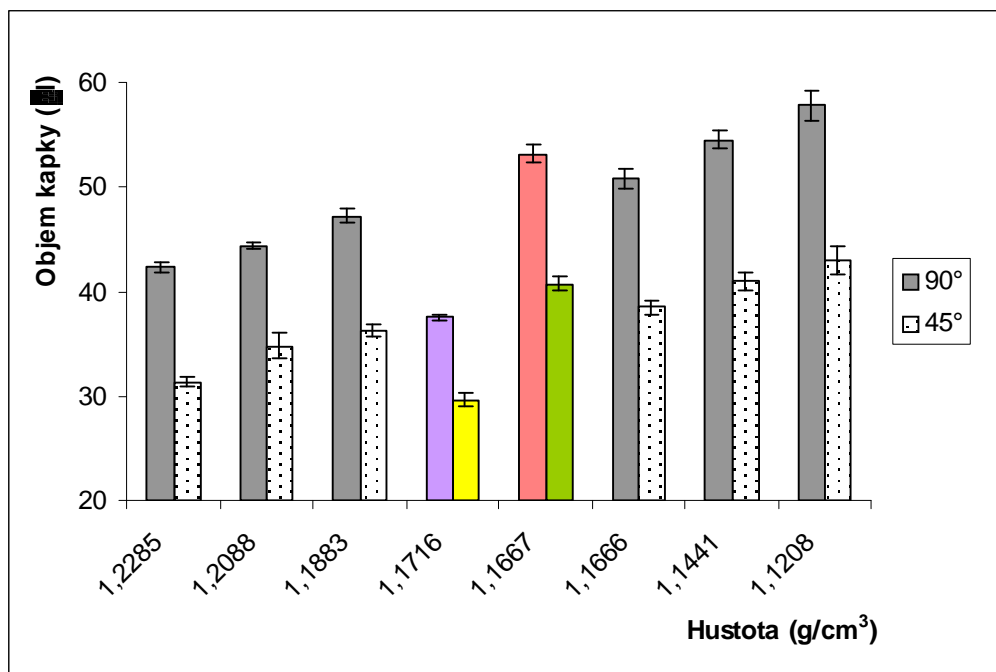
<i>Vliv</i>	<i>Součet čtverců</i>	<i>Stupně volnosti</i>	<i>Střední čtverec</i>	<i>F</i>	<i>Pravděpodobnost</i>	<i>F krit</i>
<b>Všechna K</b>	745,7522	1	745,7522	4693,217	4,35E-43	4,08474
<b>Úhel kapání</b>	5644,579	4	1411,145	8880,709	2,2E-58	2,605972
<b>Interakce</b>	188,5268	4	47,1317	296,6123	3,77E-29	2,605972
<b>Reziduum</b>	6,356	40	0,1589			
<b>Celkem</b>	6585,217	49				

**Obr 2: Závislost velikosti objemu kapky ( $\mu\text{l}$ ) na rozměrech vnějšího průměru kapacího otvoru (D1)**

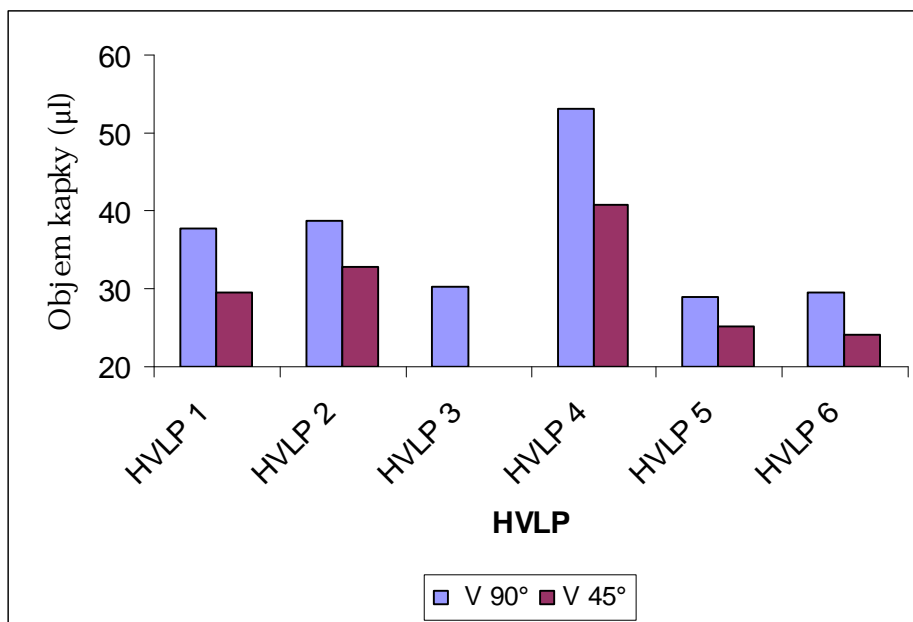


**Obr. 3: Závislost objemu kapky ( $\mu\text{l}$ ) na hustotě modelových kapalin při úhlech kapání  $90^\circ$  a  $45^\circ$  pro K4**

(barevně jsou vyznačeny HVLP 1 a HVLP 4 při úhlech  $90^\circ$  a  $45^\circ$ )



**Obr 4: Závislost velikosti objemu kapky ( $\mu\text{l}$ ) na úhlu kapání u HVLP přípravků**



## 7 DISKUSE

Častým způsobem aplikace léčivých látek jsou perorální roztoky, které jsou dávkovány ve formě kapek. V některých ohledech je tato léková forma obdobná injekcím: v omezeném objemu rozpouštědla je nutné rozpustit léčivé a pomocné látky tak, aby byla zaručena jejich stabilita. Typické je využití směsi hydrofilních rozpouštědel se solubilizačním účinkem.<sup>19</sup> Obsah účinných látek, často silně nebo velmi účinných, zvyšuje požadavky na přesnost dávkování.

Rozpouštědla, léčiva i pomocné látky svými fyzikálně–chemickými vlastnostmi ovlivňují fyzikálně–chemické vlastnosti roztoku, které jsou důležité při tvorbě kapky. Kromě vlastností samotného přípravku jsou při dávkování významné i charakteristiky kapací vložky, především velikost kapacího otvoru a povrchové vlastnosti materiálu. Protože informace o dávkování perorálních kapek a o faktorech, které ho ovlivňují jsou v odborné literatuře omezeně dostupné, lze k jejich studiu využít znalosti z dávkování očních kapek.<sup>13</sup>

V této diplomové práci byly s využitím šesti různých kapací vložek pro perorální kapky studovány faktory, ovlivňující hmotnost kapek. Všechna kapátka byla vyrobena z polyethylenu a lišila se svým designem. Jejich charakteristiky jsou shrnuty v tabulce 1, od každého typu bylo vybráno pět kusů kapátek, která byla pomocí modelových hydrofilních rozpouštědel a jejich směsí využita ke studiu vlivu průměru odkapávacího otvoru, úhlu kapání a hustoty roztoku na hmotnost kapek. Přehled použitých modelových kapalin a jejich hustoty je uveden v tabulce 3. Při testování kapátek a modelových kapalin byla kromě hmotnosti kapky sledována i kapací schopnost kapátek, která byla vyjádřena číselně pomocí stupně kapání (SK) podle stanovené rychlosti kapání. Stupnice je prezentována v tabulce 2. Zjištěné hodnoty SK jsou pro jednotlivé typy kapátek a modelových kapalin uvedeny v souhrnných tabulkách 40–42.

Ačkoliv je zřejmé, že kapání perorálních kapek je podobné kapání očních kapek, lze vymezit i odlišnosti. Jedním z nejdůležitějších rozdílů je požadavek samovolného kapání, které je u očních kapek nepřípustné.<sup>13</sup>

K tomuto účelu je součástí kapací vložky také prodloužená kapilára zasahující do roztoku a mající vyústění na povrchu kapátka (viz obrázek 1). Při kapání touto kapilárou se dostává dovnitř lahvičky vzduch, který vyrovnává tlak uvnitř lahvičky. Bublinky vzduchu musí přitom překonat povrchové napětí kapaliny. Tak se může stát, že uvolnění bublinky je obtížné a kapátko kape problematicky (např. s poklepem) nebo nekapá vůbec. Tento jev byl zaznamenán v průběhu diplomové práce u některých kapátek především při kapání čištěné vody. Opačná situace může nastat, je-li povrchové napětí nízké (např. u ethanolu 96%), což vede k extrémně rychlému uvolňování kapek, které se nedají počítat. V obou případech je nemožné kapky dávkovat.

Pro optimální tvorbu kapky je požadavkem, aby se tvořily maximálně dvě kapky za sekundu. Při subjektivně stanovené stupnici kapání byly jednotlivým kapátkům přisouzeny hodnoty stupně kapání pro modelové kapaliny, jejichž vlastnosti umožnily kapání v rozsahu od rychlého kapání (SK 3, cca 2,5 kapky/s) na hranici počitatelnosti kapek k pomalému kapání (SK6, 1 kapka za sekundu), kdy při dávkování většího počtu kapek se už prodlužuje čas k získání potřebné dávky léčivého přípravku. Rychlost kapání je přitom pro hmotnost kapek významná, jak bylo zjištěno pro oční kapky. Protože na rozdíl od očních kapek nelze rychlost tvorby kapky kontrolovat stiskem lahvičky, rozhodují o rychlosti kapání především vlastnosti kapaného přípravku (hustota, povrchové napětí, viskozita) a design kapátka.

Určení významnosti velikosti obvodu kapacího otvoru (Tateho zákon)<sup>13</sup>

a hustoty modelového roztoku na objem kapky bylo komplikováno již zmíněnou skutečností, že některá kapátka s modelovými kapalinami vůbec nekapala (SK = 8) nebo naopak kapalina protékala tak rychle, že se kapky nedaly počítat (SK = 1).

Ze souboru šesti typů kapátek se tímto způsobem testování s vodou a 96% ethanolem zcela vyčlenilo modré kapátko K4. Zbylých pět typů bylo testováno postupně s modelovými kapalinami E50/V50, E10/V90 a E5/V95. Testovací kapaliny byly vybírány s přihlédnutím k typu roztoků, se kterými kapací vložky testuje výrobce při stanovení počtu kapek v 1 ml. Podle sdělení výrobce, který zmíněná kapátka používá pro HVLP v praxi, se ke stanovení používá směs ethanolu s vodou v poměru 1:9 pro K5 a K6 a směs glycerolu s vodou v poměru 7:3 pro K4. V této práci se jako optimální modelová kapalina ukázala směs E5/V95 (tabulka 40 a 41), která umožnila svislé kapání s přiměřenou rychlostí (SK 3-6). Kapátko K4, kterým voda protékala velmi rychle (SK1), bylo testováno pomocí glycerolu 85% a směsí glycerolu a vody z nichž jako optimální by mohla být doporučena směs G60/V40, charakterizovaná SK 3.

Stanovení objemu kapek (prováděné výrobcem) spočívá v naplnění lékovky o objemu 10 ml modelovou kapalinou se známou hustotou. Následně výrobce postupuje tak, že do hrdla lékovky nasadí příslušnou kapací vložku a naplněný obal zváží na analytických vahách s přesností na čtyři desetinná místa. Celý obsah lékovky se pak nechá vykatat a prázdná lahvička s vložkou se zváží. Z hmotnosti vykapaného roztoku a počtu kapek výrobce určí, kolik kapek odpovídá 1 ml přípravku ( $\pm 10\%$ ).

Při svislém kapání se na rovném zakončení kapacího otvoru může kapka vytvářet buď na vnitřním obvodu (D2 na obr.1) nebo při smáčení povrchu kapátka na vnějším obvodu (D1 na obr. 1) kapacího otvoru. Jak bylo zjištěno pro oční kapky, vznikají tak kapky s významně odlišnou hmotností<sup>20</sup> Při kapání modelových roztoků se u perorálních kapátek kapka tvořila jak z vnitřního, tak i vnějšího obvodu. Je to patrné i z ilustrativních obrázků shrnujících v tabulce 2. V některých případech došlo k postupnému smáčení v průběhu odkapávání. Tuto tendenci vykazovaly hlavně HVLP přípravky HVLP 3 a HVLP 5, případně i HVLP 6.

Na obrázku 2 je vyznačena závislost objemu kapek na průměru vnějšího obvodu kapacího otvoru (D1) pro modelový roztok E5/V95. Nejmenší kapky (36 mg) poskytovalo kapátko K3 s nejmenším D1 2,5 mm.

Závislost objemu na D1 však není lineární, jak je vidět při srovnání ostatních kapátek. Kapátka K5 a K6 s D1 = 4,4 mm tvořila větší kapky modelové kapaliny než kapátko K1 a K2, přestože tato měla větší průměr odkapávacího obvodu (D1). Je tedy pravděpodobné, že kromě smáčení hrají vliv i jiné charakteristiky kapátka. Pro studium vlivu délky vyrovnávací kapiláry byl soubor příliš malý, i když obě kapátka K5 a K6 měla kapiláru nejdelší (31,1 mm). Analýzou rozptylu (tabulka 43 byla prokázána významnost rozdílů v hmotnostech kapek ( $p > 0,99$ ) pro tato dvě kapátka, které se lišily velikostí vnitřního otvoru kapiláry (D3 na obr. 1), zatímco ostatní rozměry i design byl totožný.

Pomocí hustoty roztoků, stanovené pyknometricky, bylo možné experimentálně zjištěné hmotnosti kapek převést na objem kapky v  $\mu\text{l}$ . Závislost objemu kapky ( $\mu\text{l}$ ) na hustotě roztoku pro K4 je zachycena na obr. 3. Je zřejmé, že rychlost kapek se zvyšovala se stoupajícím podílem vody v směsi a klesající hustotou roztoku. Současně s tím se také zvyšovala rychlost kapání (od SK 6 pro glycerol 85% až k SK4 pro směs G5/V5). O tom, že objem kapek neovlivňuje pouze hustota roztoku, svědčí údaje získané pro modré kapátko při kapání HVLP přípravků HVLP 4 a HVLP 1, jejichž data jsou vsunuta do obr. 3 podle hustoty (barevně vyznačeno). Při srovnatelné hustotě roztoku HVLP 1 ( $1,1716 \text{ g/cm}^3$ ) i HVLP 4 ( $1,1667 \text{ g/cm}^3$ ) jsou v průměrném objemu kapek významné rozdíly (HVLP 1  $37,5 \mu\text{l}$ , HVLP 4  $55,2 \mu\text{l}$ ). Pro ostatní kapátka (K1, K2, K3, K5, K6) nebyla závislost hmotnosti, případně objemu kapek na hustotě roztoku studována vzhledem k technickým problémům při kapání vody, ethanolu 96% a jejich směsí.

Náklonem kapátka (snížení dispenzačního úhlu) pod  $90^\circ$  vznikají menší kapky, neboť na jejich vzniku se nepodílí celý obvod odkapávací části. To bylo mnohokrát potvrzeno pro různé typy kapátek pro oční kapky.<sup>13,15</sup>

Ve skutečnosti má ale na výslednou hmotnost kapky vliv také smáčení povrchu kapátka.

Pokud dojde vlivem smáčení ke sklouznutí kapky po vnějším povrchu odkapávací části, může se kapka paradoxně zvětšit ve srovnání se svislým kapáním. K tomuto jevu může dojít při různých úhlech kapání v závislosti na designu kapátka.<sup>21</sup> Protože u některých příbalových letáků HVLP perorálních kapek není výrobcem poskytnuta informace o tom, že kapky je nutné kapat ve svislé poloze, byl v diplomové práci studován také vliv úhlu kapání na hmotnost kapek. Při tom bylo zjištěno, že některá kapátka po naklonění nekapala vůbec a postupným náklonem byl u nich stanoven limitní úhel, kdy kapání ustalo.

Typ kapátka	Limitní úhel
K1	15°
K2	57°
K3	50°
K4	45° .....35° pro HVLP
K5	65° .....35° pro HVLP
K6	55° .....30° pro HVLP

U kapátek, která umožňovala kapání při 45°, byla stanovena hmotnost kapek při tomto úhlu kapání. Tyto pokusy byly realizovány nejen s modelovými roztoky, ale také s HVLP přípravky. Výsledky kapání při úhlu 45° jsou pro jednotlivá kapátka, modelové roztoky, případně HVLP uvedeny v tabulce 40, 41 a 42. Ve všech případech bylo zaznamenáno významné ( $p > 0,99$ , tabulka 46) snížení objemu kapky ve srovnání se svislým kapáním, které bylo vyjádřeno procentuálně. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 47.

V průběhu šikmého kapání u kapátka K1 byly subjektivně zaznamenány vizuální rozdíly v rychlosti kapání spojené se změnou polohy vyrovnávací kapiláry. Pokud byla kapilára nahoře, roztok kapal rychleji ve srovnání s kapáním, kdy byla kapilára dole.

Pravděpodobnou příčinou tohoto pozorovaného jevu je rozdíl ve výšce hladiny, kterou musí překonat bublinka vzduchu, unikající z kapiláry při vyrovnávání tlaku. Aby mohlo být hodnoceno, zda má poloha kapiláry významný vliv na hmotnost kapky, byla při kapání striktně kapilára směřována buď dolu nebo nahoru. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 7.

Analýzou rozptylu nebyly významné rozdíly prokázány, což je z hlediska dávkování perorálních kapek pacientem při případném náklonu kapátka žádoucí. Vzhledem k tomuto zjištění, nebyla při šikmém kapání u dalších kapátek poloha kapiláry striktně kontrolována.

Rozdíly v objemech kapek HVLP pro svislé a šikmé kapání jsou ilustrovány v obr. 4. S výjimkou HVLP 3 umožnily HVLP přípravky díky svým vlastnostem i šikmé kapání, a to i tehdy, když modelové roztoky pro totéž kapátko nekapaly (K5, K6). Je to patrné také v již zmíněném přehledu limitních úhlů, které jsou pro HVLP nižší. Významné rozdíly ( $p > 0,99$ , tab 46) v objemu kapek mezi svislým a šikmým kapáním zvyšují nároky na přesné informace výrobce o způsobu dávkování perorálních kapek. V tomto ohledu bylo zjištěno, že některé příbalové letáky (HVLP 1, HVLP 4) tuto informaci postrádají.

Při kapání HVLP bylo rovněž pozorováno, že při kapání docházelo k více či méně výraznému smáčení dávkovacího otvoru a někdy (především u HVLP 3 a HVLP 5) se kapky tvořily z blíže neidentifikovatelného odkapávacího obvodu (tento jev je zdokumentován v příloze diplomové práce). Takové chování kapátka může značně zkomplikovat dávkování léčivého přípravku. V případě HVLP 3 lze doporučit výrobci použití jiného kapátka nebo způsobu dávkování.

V příbalové informaci testovaných HVLP přípravků je vždy uveden počet kapek, který odpovídá 1 ml přípravku (tyto údaje jsou i uvedeny v teoretické části u charakteristiky HVLP přípravků). Na základě stanovené průměrné hmotnosti kapky a změřené hustoty HVLP přípravků byl tento údaj v diplomové práci ověřen kontrolním přepočtem.

U všech použitých HVLP kapek byl zjištěný objem kapky a následně počet kapek v mililitru přípravku shodný s počtem kapek uváděných v příbalové informaci. Rozdíly vyplývají pouze ze zaokrouhlení hodnot. Porovnání experimentálně zjištěného a deklarovaného počtu kapek HVLP

HVLP	Experimentálně určený		Deklarovaný počet kapek/1 ml
	Objem kapky	Počet kapek/1 ml	
<b>HVLP 1</b>	37,6	26,6	27
<b>HVLP 2</b>	38,8	25,8	26
<b>HVLP 3</b>	30,2	33,1	30
<b>HVLP 4</b>	53,2	18,8	18
<b>HVLP 5</b>	28,9	34,6	34
<b>HVLP 6</b>	29,5	33,9	34

**Tabulka 47: Vyjádření snížení objemu kapky při šikmém kapání (%)**

Typ HVLP	ØV kapky při 90°	ØV kapky při 45°	Snížení V kapky (%)
<b>HVLP 1</b>	37,6	29,6	21,3
<b>HVLP 2</b>	38,8	32,9	15,2
<b>HVLP 3</b>	30,2	-	-
<b>HVLP 4</b>	53,2	53,2	23,5
<b>HVLP 5</b>	28,9	25,2	12,8
<b>HVLP 6</b>	29,5	24,0	18,6

## 8 ZÁVĚRY

Na základě výsledků diplomové práce je možné formulovat následující závěry:

1) Optimální modelovou testovací kapalinou pro kapátka K1, K2, K3, K5 K6 je směs ethanolu 96% a čištěné vody v poměru 5 dílů a 95 dílů. Tato směs umožnila kapání přiměřenou rychlostí, při níž bylo možné kapky průběžně počítat, což bylo vyjádřeno v subjektivně stanovené stupnici rychlost kapání jako stupeň 1-6.

2) Studium faktorů ovlivňujících hmotnost perorálních kapek produkovaných šesti komerčními plastovými kapacími vložkami bylo zjištěno, že

- hmotnost kapky je ovlivněna průměrem (K1, K2, K5, K6) vnějšího obvodu odkapávací části v souladu s Tateho zákonem. Kapátka s větším průměrem poskytují větší kapky v porovnání s kapátkem s menším průměrem (K3). Pro systematický výzkum vlivu ostatních rozměrů kapátka (vnitřní průměr odkapávacího otvoru, průměr vnitřní kapiláry, délka a průměr vyrovnávací kapiláry) by bylo nutné rozšířit soubor zkoumaných kapátek.

- hustota kapaliny ovlivňuje významně průběh kapání i hmotnost kapky. Studium řady modelových kapalin s obsahem vody a glycerolu 85% bylo zjištěno pro kapátko K4, že hmotnost kapky se s klesající hustotou modelové kapaliny zvětšovala. Současně s tím se zvyšovala rychlost kapání.

- snížením úhlu kapání z 90° (svislé kapání) na 45° (šikmé kapání se významně zmenšila hmotnost kapek produkovaných testovanými kapacími vložkami. Poloha vyrovnávací kapiláry při šikmém kapání u kapátka K1 neměla významný vliv na hmotnost kapek. Hmotnost HVLP kapek 1,2 byla při šikmém kapání významně menší v porovnání se svislým kapáním. Proto je žádoucí, aby informace o nutnosti kapání dnem vzhůru (90°) byla součástí příbalové informace výrobce.

Vlivem náklonu kapátka může dojít k předem nepředvídatelnému smáčení a produkci kapek z blíže neurčeného povrchu kapací vložky. Tento jev byl nejvýznamnější u HVLP 3. Pro tyto kapky lze doporučit použití jiného typu kapátka nebo změnu dávkovacího zařízení.

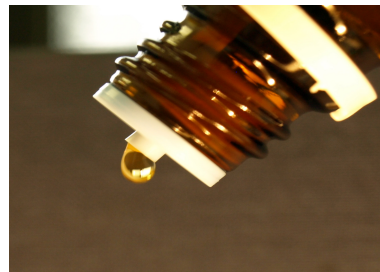
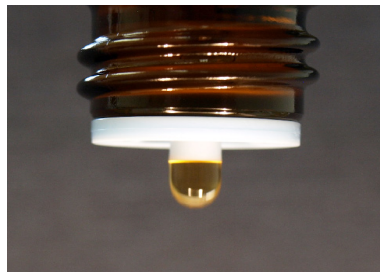
## 9 SOUHRN

V této diplomové práci byly zkoumány faktory ovlivňující hmotnost perorálních kapek. Kapáním modelových směsí hydrofilních rozpouštědel ze šesti komerčně dostupných plastových kapacích vložek pro perorální kapky bylo zjištěno, že pro testování kapacích vlastností je nejvhodnější směs ethanolu 96% 5 dílů a čištěné vody 95 dílů nebo směs glycerolu 85% 60dílů a čištěné vody 40 dílů v závislosti na designu kapátka. Hmotnost kapky byla ovlivněna průměrem vnějšího obvodu odkapávací části kapátka, na výsledné hmotnosti kapky se však podílí i ostatní charakteristiky-průměr vnitřního obvodu odkapávací části, průměr vnitřního otvoru odkapávací kapiláry, design vyrovnávací kapiláry. Hmotnost kapky směsí vody s glycerolem stoupala s klesající hustotou směsi. Snížení úhlu kapání z 90° (svislé) na 45° (šikmé) vedlo k významnému snížení hmotnosti kapek. V některých případech došlo také k nekontrolovatelnému smáčení povrchu kapátka kapalinou. Z hlediska optimálního dávkování perorálních kapek je, proto možné doporučit výrobcí, aby nedílnou součástí informačního letáku byl pokyn o nutnosti kapání převrácením lahvičky dnem vzhůru (svislé kapání při 90°).

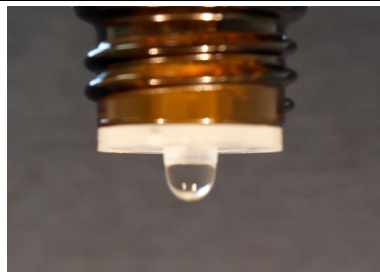
## **10 SUMMARY**

The factors influencing weight of peroral drops were investigated in this dissertation. During this work six commercial available plastic dropper tips for peroral drops and model mixtures of hydrophil solvents were used. It was determined that the most suitable mixture for testing dropper characteristics (depending on design of dropper tip) was the mixture of five parts of 96% ethanol and ninetyfive parts of purified water or the mixtureof sixty parts of 85% glycerol and forty parts of purified water. The weight of drop was influenced by the diameter of outer orifice of dropper tip. The final weight of drop is also affected by the other characteristics - inner diameter of dropper part, inner aperture diameter of dropper capillary, design of dropper tip, design of compensatory capillary. The drop weight of mixture of water with glycerol increased with decreasing density of mixture. The reduction of dropper angle from 90° (vertical) to 45° (transversal) lead to decisive reduction of drop weight. The uncontrolled wettion of dropper surface by the liquid was observed in some cases. On the base of optimal dispending of peroral drops we should recommend the producer following: there should be the instruction about the right holding of dropper bottle in upright position (upside-down, 90° vertical).

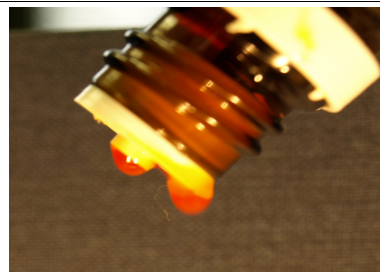
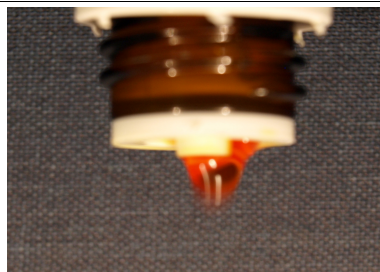
## 11 PŘÍLOHY



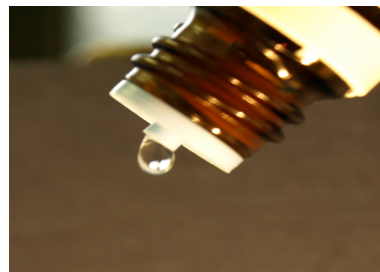
HVLP 1



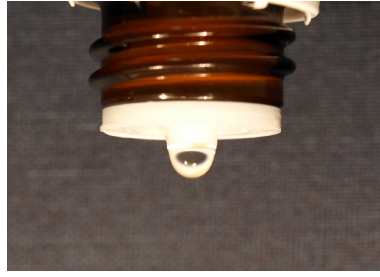
HVLP 2



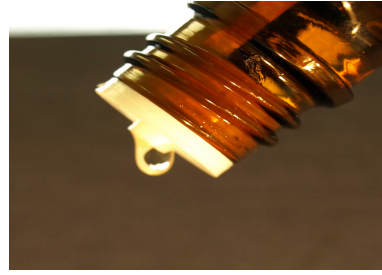
HVLP 3



HVLP 4



HVLP 5



HVLP 6

## 12 POUŽITÁ LITERATURA

---

- <sup>1</sup> Swarbrick, J. (Ed.): Encyclopedia of Pharmaceutical technology, 3<sup>rd</sup> Ed., Vol. 4, 2007, Informa Healthcare, USA, 2217 - 2231
- <sup>2</sup> Ecanow, B.: Liquid medications in dispensing of medication, 9<sup>th</sup> Ed., King, R.E. (Ed.), Mack Publishing CO., Easton, PA, 1984, 100 - 139
- <sup>3</sup> Allen, L.V., Jr., Popovich, N.G., Ansel, H.C.: Ansel's Pharmaceutical Dosage forms and Drug Delivery Systems, 8<sup>th</sup> Ed., 2005, Lippicott Williams and Wilkins, 49 - 59
- <sup>4</sup> Český lékopis 2005, 1. díl, Grada Publishing, Praha, 846 - 850
- <sup>5</sup> Winfield, A.J., Richards, R.M.E (Eds.): Pharmaceutical Practice, 2<sup>nd</sup> Ed. Churchill Livingstone 1998, 109 - 127
- <sup>6</sup> Komárek, P., Rabišková, M. a kol.: Technologie léků, 3. vydání, Galén 2006, 123 - 125
- <sup>7</sup> Bauer, K.H., Frömming, K. H., Führer, C.: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 2002, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 238 - 251
- <sup>8</sup> Williams A. C, Barry, B.W.: Penetration enhancers, Adv. Drug Del. Rev., 56, 2004, 603 - 618
- <sup>9</sup> Kibbe, A. (Ed.): Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> Ed., Am. Pharm. Ass. Pharm. Press, Washington, London, 2000, 7 - 9
- <sup>10</sup> Komárek, P., Rabišková, M. a kol.: Technologie léků, 3. vydání, Galén, 2006, Praha, 345 - 357
- <sup>11</sup> Denyer, S., Baird, R. (Eds.): Guide to microbiological control in pharmaceuticals, Ellis Horwood, London, 1990, 389S
- <sup>12</sup> Stoklasa, K.: Makromolekulární chemie II, Polymerní materiály, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta Technologická, 2005, 9 - 16
- <sup>13</sup> Van Santvliet. L., Ludwig, A.: Determinants of eye drop size. Surv. Ophthalmol., 49 (2) , 2004, 197 - 213

- 
- <sup>14</sup> Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Influence of the dropper tip design on the size of eye drops. *Pharm. Ind.*, 63, 2001, 402 - 409
- <sup>15</sup> Šklubalová, Z., Zatloukal, Z., : Systematic study of factors affecting eye drop size and dosing variability. *Die Pharmazie*, 60 (12) , 2005, 917 - 921
- <sup>16</sup> Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Dispensing eye drops from flexible plastic bottles, Part 1: Influence of the packaging characteristics. *Pharm. Ind.* 61 (1), 1999, 92 - 96
- <sup>17</sup> Český lékopis 2005, Grada Publishing, Praha, 1.díl, 148 - 149
- <sup>18</sup> Český lékopis 2002, Grada Publishing, Praha, 1. díl, 1091 - 1101
- <sup>19</sup> Strickley, R.G.:Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm. Res.*, 21(2), 2004, 201-230
- <sup>20</sup> Boháčová, J.: Kapky II, Testování vlastností kapacích nástavců. Diplomová práce, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, 2005, 70S
- <sup>21</sup> Šklubalová, Z., Zatloukal, Z.: Study of eye drops dispensing and dose variability by using plastic dropper tips. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 32, 2006, 197 - 205