

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

DIPLOMOVÁ PRÁCE



Sandra Šimová

Studium faktorů ovlivňujících hmotnost
perorálních kapek 2.

Study of factors influencing weight of oral
drops 2.

Katedra farmaceutické technologie

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Zdeňka Šklubalová, PhD.

2009

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

V Praze dne 29. dubna 2009

Poděkování

Velmi ráda děkuji všem, kteří mi pomáhali a podporovali mne při vzniku této práce. Můj dík patří především vedoucí diplomové práce, PharmDr. Zdeňce Šklubalové, PhD., za odborné vedení, cenné rady a její vstřícnost. Děkuji také svému otci za trpělivost, kterou se mnou měl při četných diskusích o fyzikálních aspektech mého diplomového úkolu.

1 Obsah

1	Obsah.....	4
2	Úvod a pracovní úkoly diplomové práce	6
3	Teoretická část.....	8
3.1	Seznam používaných zkratk a označení veličin	8
3.2	Roztoky	10
3.2.1	Perorální kapaliny.....	10
3.2.2	Léčivé roztoky, kapky	11
3.2.2.1	Suché směsi pro přípravu roztoků.....	11
3.2.3	Aromatické vody	12
3.2.4	Aromatické lihy	12
3.2.5	Sirupy	12
3.2.6	Elixíry	13
3.2.7	Tinkтуры	13
3.3	Vlastnosti vehikula pro přípravu perorálních kapalin.....	14
3.3.1	Rozpustnost	14
3.3.1.1	Solubilizace	14
3.3.1.1.1	Komplexace s cyklodextriny.....	15
3.3.1.1.2	Micelární solubilizace	16
3.3.1.1.3	Kosolvens	16
3.4	Kapací systém.....	17
3.5	Technologické informace o použitých registrovaných přípravcích	19
4	Experimentální část	25
4.1	Suroviny	25
4.2	Pomůcky a přístroje.....	25
4.3	Výběr kapacích vložek	25
4.4	Pyknometrické stanovení hustoty.....	29

4.5	Stalagmometrické stanovení povrchového napětí.....	29
4.6	Stanovení viskozity	30
4.7	Stanovení hmotnosti kapek	33
4.8	Ověření splnění podmínky pro kapání	43
5	Diskuse	45
5.1	Vliv geometrie kapacího otvoru a vlastností přípravku	46
5.2	Vliv úhlu kapání	52
6	Souhrn	55
7	Summary	56
8	Závěry.....	57
9	Použitá literatura.....	58

2 Úvod a pracovní úkoly diplomové práce

Diplomová práce se zabývá studiem faktorů ovlivňujících přesnost dávkování perorálních kapek. Perorální kapky jsou rozšířenou lékovou formou. Umožňují aplikovat léčivou látku v případech, kdy pacienti mají potíže s polykáním tuhých lékových forem, např. tablet nebo tobolek. Specifikem perorálních kapek je, že jsou dávkovány v malém objemu, po kapkách. K zajištění dostatečné dávky léčivé látky proto musí být v malém objemu obsažena vysoká koncentrace léčiva. To přináší řadu technologických problémů, související především s omezenou rozpustností léčivých látek ve vodě. Z těchto důvodů jsou v perorálních kapkách velmi často využívána hydrofilní rozpouštědla s kosolvatačními vlastnostmi, jako je např. propylenglykol, glycerol, ethanol. Stabilitu léčivých látek v hydrofilním prostředí zvyšují i další pomocné látky, především tenzidy, pufrы, antioxidanty a protimikrobní látky.¹ Součástí roztoku jsou i korigencia chuti.

Protože jsou perorální kapky vysoce koncentrované roztoky léčivých látek s pomocnými látkami, musí být dávkovány přesně. Nezbytnou součástí obalu je tedy kapací vložka. Její kapací schopnost je ovlivněna geometrií kapacího ústí, tj. vnitřním a vnějším průměrem kapacího otvoru, průměrem vnitřní kapiláry, průměrem zavzdušňovací kapiláry, dále materiálem kapátka a fyzikálními vlastnostmi samotného přípravku, především jeho povrchovým napětím, hustotou a viskozitou. Při studiu kapání očních kapek byl také prokázán vliv techniky kapání², tj. vliv úhlové odchylky od svislé polohy kapací vložky, případně i velikosti tlaku v místě vnitřní kapiláry. Protože i malá změna ve velikosti vzniklé kapky může vést k výrazné změně dávkování léčivé látky, bylo předmětem této diplomové práce studium faktorů, které ovlivňují hmotnost perorálních kapek, kapaných ze skleněné lékovky vybranými kapacími vložkami.

V teoretické části je podán přehled rozdělení kapalných léků pro perorální užití, jejich charakteristiky a je zde stručně popsána fyzikální podstata

studované problematiky. Do teoretické části práce je zahrnut i popis použitých experimentálních metod.

V experimentální části jsou popsány výsledky pyknometrického měření hustoty HVLP kapek, stalagmometrického měření povrchového napětí a měření dynamické viskozity HVLP kapek metodou kapilární viskozimetrie.

U studovaných kapacích systémů (lahvička a kapací vložka) bylo cílem určit stupeň kapání použitých kapacích vložek, vyjádřit vliv rozměrů kapacího otvoru na hmotnost perorálních kapek, zhodnotit kapací schopnosti vložky pro daný typ HVLP, vyjádřit vliv úhlu kapání na hmotnost perorálních kapek a vliv měřených fyzikálních vlastností přípravku na hmotnost perorálních kapek.

3 Teoretická část

3.1 Seznam používaných zkratk a označení veličin

K4-10	typy kapacích vložek
HVLP 1-10	druhy registrovaných přípravků
$D1$	vnější průměr kapacího otvoru
$D2$	vnitřní průměr kapacího otvoru
$D3$	průměr vnitřní kapiláry
$D4$	průměr zavzdušňovací kapiláry
D	efektivní průměr kapky
D_k	efektivní průměr kapky pro univerzální kapací vložku K5
d	průměr zaškrvení kapky
L	délka zavzdušňovací kapiláry
h	výška hladiny v lékovce v kapací poloze
H	výška hladiny nad koncem zavzdušňovací kapiláry
p_1	tlak vzduchu nad hladinou v lékovce
p_0	atmosférický tlak
g (m/s ²)	tíhové zrychlení
ρ (kg/m ³)	hustota kapaliny při 25°C
σ (10 ⁻³ N/m)	povrchové napětí vzorku
σ_v (10 ⁻³ N/m)	povrchové napětí vody při 25°C
P	počet kapek vzorku kapaliny
P_v	počet kapek vody
ρ_v	hustota vody při 25°C
m_{90} (mg)	hmotnost kapky při úhlu kapání 90°
m_{45} (mg)	hmotnost kapky při úhlu kapání 45°
m_{70} (mg)	hmotnost kapky při úhlu kapání 70°
$K5m_{90}$ (mg)	hmotnost kapky při úhlu kapání 90°s kapací vložkou K5
$K5m_{45}$ (mg)	hmotnost kapky při úhlu kapání 45°s kapací vložkou K5
t (s)	doba průtoku

t' (s)	doba průtoku korigovaná na kinetickou energii
A	konstanta viskozimetru uvedená výrobcem
B	konstanta pro korekci výtokového času
η ($10^{-3}\text{Pa}\cdot\text{s}$)	dynamická viskozita
ν (m^2/s)	kinematická viskozita

3.2 Roztoky

Z fyzikálně-chemického hlediska roztoky mohou být obecně připraveny z kombinace všech tří skupenství látek.

Ve farmacii je problematika roztoků spíše zaměřená na přípravky roztoků pevných a kapalných látek. Z farmaceutického hlediska jsou roztoky kapalně přípravy, které obsahují jednu nebo více chemicky účinných látek rozpuštěných ve vhodném rozpouštědle nebo ve směsi vzájemně mísitelných rozpouštědel. Jejich použití může být různé. Proto roztoky v zásadě dále dělíme podle způsobu jejich aplikace na perorální nebo topické.³

3.2.1 Perorální kapaliny

Velkou část kapalných léčiv tvoří perorální kapaliny. Perorální podání kapalného léčiva patří mezi nejjednodušší a nejoblíbenější způsob aplikace léčiva do lidského organismu. Takto podaná léčiva mají většinou systémový účinek, eliminují se problémy spojené s polykáním tablet. Kapalná léková forma umožňuje podávání léčiv starším lidem i malým dětem, zajišťuje i lepší biodostupnost léčiva.

Perorální kapaliny se připravují rozpuštěním jedné nebo více účinných látek ve vhodném vehikulu. Mohou se též připravit smícháním dvou jednofázových systémů, které jsou vzájemně kompatibilní.

Většinou obsahují vhodné antimikrobní přísady pro zvýšení stability přípravku, některé mohou obsahovat i jiné pomocné látky pro zlepšení chemických a fyzikálních vlastností. Například korigencia chuti a barvy, látky zvyšující viskozitu, solubilizátory ke zvýšení rozpustnosti nebo tlumivé přísady upravující pH. Všechny pomocné látky jsou v kapalinách obsažené pouze v povoleném množství, která jsou stanovená pro jednotlivé přípravky.

Jsou-li součástí přípravků konzervační látky, musí splňovat požadavky stanovené Českým lékopisem na účinnost použitých stabilizačních přísad. Při výrobě, balení, skladování a distribuci musí být splněny podmínky mikrobiální čistoty.⁴

Perorální kapaliny se rozdělují na léčivé roztoky a kapky. Kapky se ještě dále dělí na aromatické vody, aromatické lihy, sirupy a kloktadla. Dále se k perorálním kapalinám řadí emulze a suspenze.

3.2.2 Léčivé roztoky, kapky

Léčivé roztoky, ale i kapky jsou homogenní disperze jedné nebo více léčivých látek. Léčivé látky mohou být rozpuštěné ve vodě, v ethanolu, v glycerolu nebo v oleji.

Mezi léčivými roztoky a kapkami je velký rozdíl. Tento rozdíl je ve způsobu jejich dávkování.

Léčivé roztoky se dodávají ve větším objemu, léčivo je zde obsaženo v nižší koncentraci. Plní se do větších lékovek uzavřených šroubovacím uzávěrem. Dávkují se po čajových lžičkách (objem cca 5ml), polévkových lžících (objem cca 10ml) nebo přiloženou odměrkou.

Kapky se plní do lékovek s menším objemem, léčivo je zde obsažené ve vyšší koncentraci, a proto je kladen daleko větší důraz na přesnost jejich dávkování. Tyto lékovky jsou opatřené kapacím uzávěrem, který umožňuje, jak je z označení patrné, dávkování po kapkách.

Na každém obalu musí být uveden počet kapek, který odpovídá aplikované dávce.⁵ Uvádí se údaj o počtu kapek na mililitr přípravku nebo o počtu kapek na gram přípravku.⁴

3.2.2.1 Suché směsi pro přípravu roztoků

Některé léčivé látky, například antibiotika, nevykazují dostatečnou stabilitu ve vodném prostředí. Proto některé, takto vyráběné komerční přípravky, jsou dodávány jako suché prachovité směsi, které jsou bezprostředně před jejich dispencí pacientovi farmaceutem naředěny. Ředí se předepsaným množstvím čištěné vody. Takto připravené roztoky mají omezenou dobu použitelnosti, která je vyznačená výrobcem na obalu, většinou 7 až 14 dní.³

Suché směsi pro přípravu roztoků se skládají ze všech formulačních komponent jako je léčivá látka, korigencia chuti a barvy, tlumivé přísady upravující pH a další kromě rozpouštědla.

3.2.3 Aromatické vody

Aromatické vody jsou čiré, vodné roztoky nebo velmi jemné disperze nasycené těkavými silicemi nebo dalšími aromatickými nebo těkavými látkami. Tyto vodné roztoky silic většinou obsahují malé množství ethanolu pro zvýšení rozpustnosti jinak ve vodě nerozpustných silic. Obecně aromatické vody nejsou moc často využívané pro jejich nízkou účinnost. Mají velmi krátkou trvanlivost. Doba použitelnosti těchto přípravků je maximálně jeden týden. Dnes se používají buď jako karminativa nebo jako korigencia chuti a vůně.

3.2.4 Aromatické lihy

Aromatické lihy jsou čisté, lihové roztoky silic nebo jiných těkavých látek. Používají se jako korigencia chuti a vůně. Po terapeutické stránce jsou využitelné jako karminativa nebo spasmolytika.

Jejich příprava je relativně jednoduchá, jelikož silice se velice ochotně v malém množství, cca 5%, rozpouštějí v 95% lihu.

3.2.5 Sirupy

Sirupy jsou koncentrované vodné roztoky cukrů viskózního charakteru, většinou se jedná o sacharózu, a v nich rozpuštěného léčiva. Místo cukrů mohou být součástí vícesytné alkoholy, například sorbitol, glycerol nebo propylenglykol. Dále součástí sirupů jsou protimikrobní přísady, korigencia vzhledu a chuti a jiné další pomocné látky, jako jsou stabilizátory nebo solubilizátory.

Sirupy jsou určeny sloužit jako chutný nosič léčivých látek. Sirupy s obsahem léčivé látky se většinou používají u malých dětí nebo starších lidí, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy, jako jsou tobolky či tablety. V těchto případech musí být brány v úvahu otázky rozpustnosti, stability a

biodostupnosti léčivé látky. Sirupy se dávkují pomocí zařízení, pomocí něj je možné odměřit předepsaný objem. Zpravidla pomocí lžičky nebo odměrky.

3.2.6 Elixíry

Elixíry jsou čisté, sladké roztoky ethanolu a vody určené k perorální aplikaci. Obsahují většinou korigencia chuti, aby byly chuťově přijatelnější. Většinou jsou oslazené sacharózou, někdy se používají vícesytné alkoholy, jako například sorbitol, glycerol. Elixíry, které neobsahují léčivé látky, se používají jako vehikula, medikované elixíry se používají podle terapeutického účinku léčivé látky. Na rozdíl od sirupů jsou elixíry méně sladké a méně viskózní, jelikož obsahují menší podíl cukrů, a tudíž méně maskují nepříjemnou chuť chemicky účinných látek.³

Díky svému charakteru se v elixíru mohou rozpouštět jednak ve vodě rozpustné látky, tak i látky rozpustné v ethanolu.

Většina elixírů obsahuje korigencia barvy pro zlepšení vzhledu. Elixíry, které obsahují více než 10 až 12% ethanolu, už nevyžadují protimikrobiální přísadu.

Dávkují se většinou po čajových lžičkách (objem cca 5ml).

Elixíry jsou nevhodné pro děti kvůli obsahu ethanolu.

3.2.7 Tinkтуры

Tinkтуры jsou zpravidla ethanolické roztoky připravené z drog nebo chemických látek. Liší se metodami přípravy, silou účinné látky, obsahem ethanolu nebo také způsobem použití.

Tinkтуры obsahují, podle způsobu přípravy, různý podíl ethanolu v rozmezí od 15 do 80%. Ethanol působí také jako protimikrobní látka. Obsahují další rozpouštědla, jako například glycerol. Směs rozpouštědel je důležitá pro zajištění celistvosti produktu. Nemohou se mísit s rozpouštědly různých druhů, jelikož by mohlo dojít k precipitaci rozpuštěné látky.

Musí být opatřené těsným uzávěrem, nesmějí se vystavovat nadměrným teplotám. Jelikož tinkтуры mohou obsahovat látky, které se snadno rozkládají

působením světelného záření, musí být skladovány v obalech, jenž produkt ochrání před vlivem světla.

3.3 Vlastnosti vehikula pro přípravu perorálních kapalin

Mezi látky, používané k rozpouštění léčiv při přípravě perorálních kapalin, patří látky upravující pH, hydrofilní rozpouštědla, tenzidy, hydrofóbní rozpouštědla, triglyceridy, cyklodextriny a fosfolipidy.

Směs rozpouštědel a ostatních pomocných látek musí zajistit, aby se léčivo v něm rozpustilo v požadované koncentraci a aby v této směsi léčivo mělo dostatečnou chemickou stabilitu. Za takovou je běžně považován cca 5-10% rozklad za více jak dva roky, a to za předem stanovených skladovacích podmínek¹.

3.3.1 Rozpustnost

Rozpustnost je míra rozpouštění tuhé látky v kapalném rozpouštědle. V případě kapalných látek je rozpustnost mírou jejich vzájemné mísitelnosti. Kvantitativně se rozpustnost vyjadřuje koncentrací nasyceného roztoku za dané teploty. Nasycený roztok se vytvoří mísením rozpouštědla s přebytkem rozpouštěné látky.

Rozpustnost dané látky za konstantní teploty a tlaku je určena volnou energií této látky a volnou energií jejího roztoku.⁶

K rozpouštění za daných podmínek dochází tehdy, když přechod atomů rozpouštěné látky do roztoku vede ke snížení volné energie celé soustavy. Pokud dojde k dosažení minima, nastává stacionární stav, odpovídající za daných podmínek maximální rozpustnosti látky.

3.3.1.1 Solubilizace

Solubilizací se rozumí zprostředkované rozpouštění. Tohoto jevu se využívá pro zlepšení rozpustnosti málo rozpustných látek přidáním solubilizátoru do roztoku. Jedná se zejména o zlepšení rozpustnosti ve vodě.

3.3.1.1 Komplexace s cyklodextriny

Přidáním solubilizátoru k málo rozpustné látce se reakcí ve stechiometrickém poměru vytvoří komplex, který vykazuje lepší rozpustnost. Většinou se ale stává, že komplex vzniká až při rozpouštění málo rozpustného léčivé látky v roztoku podstatně většího množství solubilizátoru, než odpovídá stechiometrickému poměru. Vytvoření komplexu by mělo být vratné. To je žádoucí, jelikož léčivo by se mělo v lidském organismu opět uvolnit a dosáhnout svého terapeutického účinku. Někdy může dojít k určitým změnám doby nástupu a trvání účinku.⁵

Širší využití mají inkluzní komplexy řady málo rozpustných léčiv s cyklodextriny. Komplexací s cyklodextriny lze převést do vodného roztoku i velmi lipofilní léčiva, například steroidní hormony. Cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy. Chemicky to jsou oligopolymery (α -1,4) spojené α -D-glukopyranosy. Vznikají v přírodě v malém množství ve škrobu působením enzymů při kvasných a hnilobných procesech.

Cyklodextriny se rozlišují podle počtu glukózových jednotek v molekule. Běžné jsou α -cyklodextrin (α -CD, cyklohexaamyloza), β -cyklodextrin (β -CD, cykloheptaamyloza) a γ -cyklodextrin (γ -CD, cyklooktaamyloza). Uvedené cyklodextriny se získávají biotechnologicky, označují se jako přírodní. Z přírodních cyklodextrinů se připravují modifikované cyklodextriny, jejichž počet stále narůstá. Mezi ně patří například methyl- β -cyklodextrin (M- β -CD), hydroxypropyl- β -cyklodextrin (HP- β -CD). Taktéž jsou modifikovány α -CD a γ -CD. Struktura molekuly cyklodextrinu vypadá jako komolý kužel. Středová dutina je otevřená na obou stranách.⁵ Prostor dutiny je lipofilní, zevně je molekula hydrofilní.^{1,5,7} Cyklodextriny mají schopnost vytvářet s léčivými látkami inkluze (uzavřené komplexy), a to na základě jejich struktury a tvaru. Vznikají vklíněním molekuly léčiva do centrální lipofilní dutiny cyklodextrinu. Takto, pomocí cyklodextrinů, lze regulovat rozpustnost lipofilních léčiv ve vodě a z kapalných lipofilních léčiv získávat tuhé, chemicky stálější komplexy. Aby molekula léčiva mohla vytvořit s molekulou cyklodextrinu takový

komplex, rozhodujícím faktorem je poměr velikosti molekuly k velikosti dutiny cyklodextrinu.

3.3.1.1.2 Micelární solubilizace

Micelární solubilizátory obsahují hydrofilní i hydrofobní část. Mohou solubilizovat většinu léčiv ve vodě málo rozpustných vstupem. Vodné micelární roztoky tenzidů rozpouštějí lipofilní látky tak, že se tyto látky zabudují do nitra micel. Schopnost solubilizace tenzidů se zvyšuje s rostoucí délkou jejich hydrofobního řetězce. Schopnost solubilizace určitého množství tenzidu není neomezená. Je schopno solubilizovat jen omezené množství nerozpustné látky, označené jako maximální aditivní koncentrace.^{5,8}

Proces solubilizace je ovlivňován kromě toho také teplotou, dalšími složkami roztoku atd. Závisí nejen na vlastnostech tenzidu, ale také na vlastnostech solubilizované, ve vodě málo rozpustné látky. Pro zjednodušení lze solubilizaci popsat jako proces, kdy se molekuly nepolárních látek zabudovávají blíže do středu molekuly micely, tudíž mezi nepolární části molekul solubilizátoru. Naopak molekulu polárních látek se váží hydrofilní povrch micely, který je tvořen polárními částmi molekul tenzidu.

Jako příklady micelárních solubilizátorů používaných v komerčně vyráběných perorálních roztocích jsou polysorbát 80 (Tween 80), polysorbát 20 (Tween 20).^{1,5}

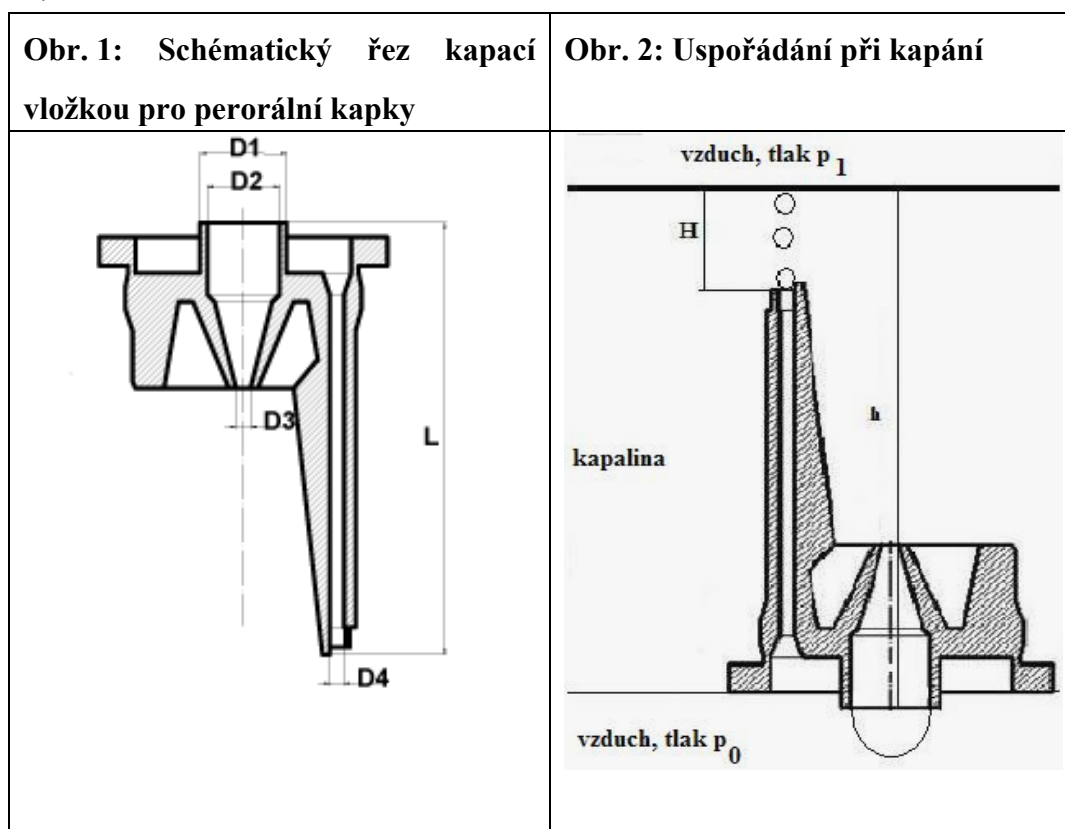
3.3.1.1.3 Kosolvens

Solubilizace pomocí kosolventů obecně znamená rozpouštění pomocí směsi kapalných rozpouštědel. Kosolventy jsou nevodná rozpouštědla, která se mísí s vodou. Používají se ke zvýšení rozpustnosti ve vodě málo rozpustných léčivých látek. Přidáním jednoho nebo více vhodně zvolených kosolventů do vody vzniká směsné rozpouštědlo, které vyniká zvýšenou rozpouštěcí schopností. Mezi běžně používané kosolventy patří například ethanol, glycerol nebo propylenglykol, z novějších lze uvést dimethylisorbid, dimethylacetamid, nižší kapalně polyethylenglykoly (PEG 400), atd.⁵

Solubilizací přidáním vhodných kosolventů lze zvýšit rozpustnost téměř 1000 násobně, kdežto kompletačí cyklodextriny lze dosáhnout zvýšení rozpustnosti více než 100 násobně a micelární solubilizací méně než 100 násobně. Lze tedy říci, že kosolventní rozpouštění je vysoce účinné, přesto kosolventy musí splňovat přísné požadavky na nezávadnost.⁵

3.4 Kapací systém

Pokusíme se o zjednodušený fyzikální popis podmínek pro správnou funkci kapacího systému, tvořeného kapací vložkou, kapalinou a lékovkou. Označení příslušných rozměrových charakteristik, použitých při popisu, vyplývá z obr.1, 2.

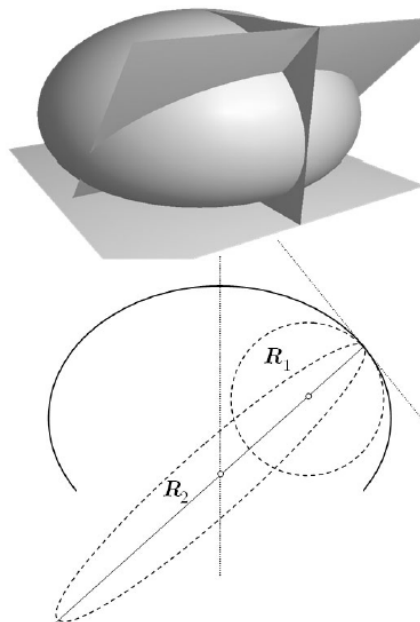


Samotný proces kapání je pro zvolený kapací systém poměrně komplikovaný jev, neboť se obecně jedná o problém nestacionárního proudění viskózní kapaliny, navíc ovlivněné kohezními silami při výtoku z kapacího otvoru a také tvorbou bublinek vzduchu na konci zavzdušňovací kapiláry. Výsledkem je kolísání tlaku vzduchu nad hladinou kapaliny a také kolísání přetlaku, který kapacím systémem protlačuje kapanou kapalinu. Vlastní průtok kapaliny

kapacím systémem závisí kromě přetlaku hlavně na průměru vnitřní kapiláry D_3 a viskozitě kapaliny η .

Popis je zaměřen pouze na formulaci jednoduché podmínky, která by měla být splněna pro správnou funkci kapacího systému, aniž by se brala v úvahu rychlost kapání. Vychází se z jednoduchých úvah o tlaku, nutném k uvolnění kapky z kapiláry kapací vložky a uvolnění vzduchové bublinky ze zavzdušňovací kapiláry. K tomu je potřebné vyjádřit hydrostatický tlak a tlak nutný k zakřivení povrchu kapaliny s povrchovým napětím σ . U obecně zakřiveného povrchu je kapilární tlak p určen maximálním a minimálním poloměrem křivosti R_1 a R_2 , které odpovídají dvěma vzájemně kolmými normálovými řezy povrchové plochy (obr. 3) a povrchovým napětím σ dle vztahu (1)¹⁰

Obr. 3: Poloměry křivosti povrchové plochy-dle⁹



$$p = \sigma \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (1)$$

který bývá v literatuře označován jako Youngova – Laplaceova rovnice.¹¹ Je-li povrch zakřiven do tvaru kulové plochy, jsou oba poloměry křivosti shodné. Označí-li se v souladu s obr. 2 atmosférický tlak p_0 a tlak vzduchu nad hladinou kapaliny p_1 a předpokládá-li se dále, že hladina kapaliny je ve výšce $H > 0$ nad koncem zavzdušňovací kapiláry o průměru D_4 , dojde na konci kapiláry k tvorbě vzduchových bublinek o minimálním průměru D_4 , je-li splněna podmínka

$$p_0 > p_1 + H \rho g + \frac{4\sigma}{D_4}, \quad (2)$$

kde g je gravitační zrychlení. Člen obsahující povrchové napětí σ představuje tlak, nutný k zakřivení povrchové vrstvy kapaliny při vzniku bublinky.

Podobně je sestavena podmínka pro tvorbu kapičky na konci kapacího otvoru s minimálním průměrem křivosti D_2

$$p_1 + h \rho g > p_0 + \frac{4\sigma}{D_2} \quad (3)$$

Mají-li být splněny obě podmínky, musí být

$$h \rho g > H \rho g + 4\sigma \left(\frac{1}{D_4} + \frac{1}{D_2} \right), \quad (4)$$

což je možno přepsat ve tvaru

$$L \rho g > 4\sigma \left(\frac{1}{D_4} + \frac{1}{D_2} \right) \quad (5)$$

Toto je nutná podmínka, kterou by měly splňovat rozměry kapací vložky pro použití na kapání kapaliny s povrchovým napětím σ a hustotou ρ .

3.5 Technologické informace o použitých registrovaných přípravcích

HVLP 1

Složení

Účinná látka: metamizolum natrium monohydricum 500 mg, pitofenoni hydrochloridum 5 mg v 1 ml (27 kapek).

Pomocné látky: dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát sodné soli sacharinu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, aroma

curacao, propylenglykol, dihydrát edetanu disodného, oranžová žlut', čištěná voda.

Dávkování

Přesné dávkování vždy určí lékař.

Děti od 10 do 12 let: při bolestech obvykle 15-20 kapek.

Děti starší 12 let, mladiství a dospělí: při bolestech 20-54 kapek; tuto dávku možno po 6-8 hodinách opakovat.

Dětem do 12 let maximálně 20 kapek 4 krát denně, děti nad 12 let, mladiství a dospělí maximálně 54 kapek 4 krát denně.

Uchovávání

Přípravek se uchovává při teplotě do 25°C v původním vnitřním obalu, aby byl chráněn před světlem, a chráněn před mrazem.

HVLP 2

Složení

Účinná látka: dropropizinum 22 mg v 1 ml (26 kapek).

Pomocné látky: badyániková silice, silice máty peprné, polysorbát 80, monohydrát citrónové kyseliny, monohydrát sodné soli sacharinu, kyselina sorbová, čištěná voda.

Dávkování

Dítě 6-12 měsíců užívají 6 kapek 3-4 krát denně. Dítě 1-3 roky užívají 13 kapek 3-4 krát denně. Dítě 3-13 roků užívají 26 kapek 3-4 krát denně.

Větší děti a dospělí užívají 52 kapek 3-4 krát denně nebo 25 kapek 6-8 krát denně.

Uchovávání

Přípravek se uchovává při teplotě do 25°C ve vnitřním obalu v krabičce, aby byl chráněn před světlem a mrazem.

HVLP 3

Složení

Účinná látka: curcumae radice pigmenta 0,0225 g, magnesii salicylas 0,18 g, menthae piperitae etheroleum 3,6 g, eucalypti etheroleum 1,926 g, frangulae modinum 0,009 g v 10 ml (1 ml = 30 kapek).

Dávkování

Dávkování určí lékař.

Dospělí a mladiství obvykle 5 - 10 kapek 3 krát denně; mezi jednotlivými dávkami odstup minimálně 5 hodin.

Uchovávání

Přípravek se uchovává při teplotě do 25°C, v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem, chladem.

HVLP 4

Složení

Účinná látka: natrii picosulfas 7,5 mg v 1 ml (18 kapek).

Pomocné látky: ethylparabenum, sorbitol, čištěná voda.

Dávkování

Dospělí a děti nad 10 let: 12 - 24 kapek večer.

Děti 4 – 10 let: 6 – 12 kapek večer.

Uchovávání

Přípravek se uchovává při teplotě do 25°C, neuchovávat v chladu, chránit před mrazem. Uchovává se v původním vnitřním obalu, aby byl chráněn před světlem.

HVLP 5

Složení

Účinné látky: butamirati dihydrogenocitras 4 mg, guaifenesinum 100mg v 1 ml (34 kapek).

Pomocné látky: ethanol 96%, aroma alpských květin, čištěná voda, polysorbát 80, propylenglykol, tekutý lékořicový extrakt.

Dávkování

Pokud neurčí lékař jinak, dávkuje se podle hmotnosti pacienta.

Do 7 kg 8 kapek 3-4 krát denně; 7 – 12 kg 9 kapek 3-4 krát denně; 12 – 20 kg 14 kapek 3 krát denně, 20 – 30 kg 14 kapek 3-4 krát denně; 30 – 40 kg 16 kapek 3-4 krát denně; 40 – 50 kg 25 kapek 3 krát denně; 50 – 70 kg 30 kapek 3 krát denně; nad 70 kg 40 kapek 3 krát denně.

Uchovávání

Přípravek se uchovává při teplotě do 25°C, neuchovávat v chladu, chránit před mrazem. Uchovává se v původním vnitřním obalu, aby byl chráněn před světlem

HVLP 6

Složení

Účinná látka: butamirati dihydrogenocitras 46,2 mg v 10 ml (1 ml = 34 kapek)

Pomocné látky: ethanol 96%, propylenglykol, polysorbát 80, aroma alpských květin, tekutý lékořicový extrakt, čištěná voda.

Dávkování

Pokud neurčí lékař jinak, dává se podle hmotnosti pacienta.

Do 7 kg 7 kapek 3-4 krát denně; 8 – 12 kg 8 kapek 3-4 krát denně; 13 – 20 kg 10 kapek 3-4 krát denně, 21 – 30 kg 12 kapek 3-4 krát denně; 31 – 40 kg 14 kapek 3-4 krát denně; 41 – 50 kg 20 kapek 3 krát denně; 51 – 70 kg 30 kapek 3 krát denně; nad 70 kg 35 kapek 3 krát denně.

Uchovávání

Přípravek se uchovává při teplotě do 25°C, neuchovávat v chladu, chránit před mrazem. Uchovává se v původním vnitřním obalu, aby byl chráněn před světlem.

HVLP 7

Složení

Účinná látka: Salviae tinktura (1 : 6,6) -koncentrát pro přípravu kloktadla.

Neobsahuje pomocné látky. Ethanol, aqua demineralisata.

Dávkování

3 krát denně (je možno i vícekrát) ½ čajové lžičky do 150 ml teplé vody ke kloktání nebo vyplachování.

Uchovávání

Přípravek se uchovává při teplotě do 25°C v původním vnitřním obalu, aby byl chráněn před světlem.

HVLP 8

Složení

Účinná látka: bromhexini hydrochloridum 8 mg v 1ml (23 kapek).

Pomocné látky: menthol, fenyklová silice, anýzová silice, silice máty peprné, tympánová silice, blahovičnicková silice, sacharóza, polysorbát 80, dihydrogenfosforečnan draselný, hydrogenfosforečnan sodný, ethanol, kyselina chlorovodíková, čištěná voda.

Dávkování

Dospělí a mládež od 14 let: 3 krát denně 23 - 46 kapek (odpovídá denní dávce 24 – 48 mg bromhexin hydrochloridu).

Mládež 12 – 14 let, pacienti s váhou nižší než 50kg: 3 krát denně 23 kapek (odpovídá denní dávce 24 mg bromhexin hydrochloridu).

Nesmí být podáván dětům mladším 12 let.

Uchovávání

Přípravek se uchovává při teplotě do 25°C v původním obalu, aby byl chráněn před světlem a vlhkem.

Poznámka

Na originálním balení chybí garanční prstenec.

HVLP 9

Složení

Účinná látka: Phytomenadionum 20 mg v 1 ml (20 kapek).

Pomocné látky: polysorbát 80, sorbová kyselina, čištěná voda.

Dávkování

Nejvyšší jednorázová dávka je 20 mg, nejvyšší denní dávka je 40 mg.

Děti do 1 roku – 2 až 3 kapky. Děti od 1 do 6 let – 3 až 5 kapek. Děti od 6 do 15 let – 5 až 15 kapek 1 až 2krát denně. Dospělí v lehčích případech 5 až 15 kapek, v případě potřeby 2 až 3krát denně.

Uchovávání

Přípravek se uchovává v suchu při teplotě 15 až 25°C, musí být chráněn před přímým slunečním zářením.

Poznámka

Originální balení má dětský bezpečnostní uzávěr.

HVLP 10

Složení

Účinná látka: Ambroxoli hydrochloridum 7,5 mg v 1 ml.

Pomocné látky: čištěná voda, sorbitol, chlorid sodný, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, cyklamát sodný, monohydrát kyseliny citrónové, roztok benzalkoniumchloridu.

Dávkování

Děti od 12 let a dospělí – 30 mg (4 ml roztoku) 3 krát denně, tj. 140 kapek 3 krát denně. Děti od 6 do 12 let – 15 mg (2 ml roztoku) 3 krát denně, tj. 70 kapek 2 – 3 krát denně. Děti od 2 do 6 let – 7,5 mg (1 ml roztoku) 3 krát denně, tj. 35 kapek 3 krát denně. Děti do 2 let – 7,5 mg (1 ml roztoku) 2 krát denně, tj. 35 kapek 2 krát denně.

Uchovávání

Přípravek se uchovává v původním obalu, při teplotě 15 až 25°C tak, aby byl chráněn před světlem.

Poznámka

Originální balení má kromě kapací vložky ještě dávkovací odměrku.

4 Experimentální část

4.1 Suroviny

Čištěná voda ČL 2005 – FaF UK HK

HVLP přípravky: HVLP 1 - 10

4.2 Pomůcky a přístroje

Analytické váhy KERN, ABJ 120-4M, KERN&SOHN GmbH, Germany (d = 0,1 mg)

Traubeho stalagmometr

Pyknometr

Ubbelohdeho viskozimetr

Použité kapací vložky – K4 - K10

4.3 Výběr kapacích vložek

V diplomové práci bylo studováno 10 druhů komerčně vyráběných perorálních kapek, které byly opatřeny 7 různými typy kapacích vložek K 4-10. Tyto kapací vložky se lišily v jednotlivých rozměrech kapacího otvoru a zavzdušňovací kapiláry. Pro jednotlivé kapací vložky K 4-10 jsou jejich rozměrové charakteristiky shrnuty v tab.1, vlastní kapací vložky jsou zobrazeny na obr. 4.

Tab. 1: Charakteristiky použitých kapacích vložek

	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10
D1 (mm)	3,80	4,40	4,40	4,00	6,56	6,33	4,90
D2 (mm)	2,80	3,40	3,40	3,10	4,96	4,42	2,99
D3 (mm)	0,55	0,40	0,50	0,60	0,60	0,40	0,44
D4 (mm)	3,2x0,9 1,40*	0,90	0,90	0,93	0,67	0,95	0,64
L (mm)	29,0	29,5	31,1	29,4	25,0	26,6	29,8

* efektivní hodnota pro kruhový průřez, určená z obdélníkového průřezu pomocí vztahu (1).

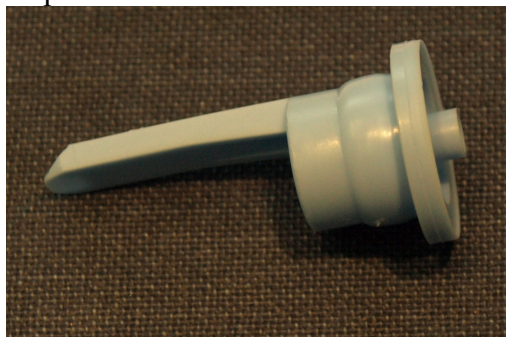
Pro hodnocení kapacích schopností jednotlivých komerčně vyráběných kapacích vložek jsem v návaznosti na předcházející zkušenosti¹⁴ vytvořila stupnici rychlosti kapání, kterou jsem doplnila o časové vyjádření jednotlivých stupňů kapání.

Tab. 2: Stupnice rychlosti kapání

	<i>Rychlost kapání</i>							
<i>Stupeň kapání</i>	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Počet kapek/sec</i>	příliš rychlá	2/1s	1/<1s	1/>1s	1/≥2s	1/≥5s	1/>6s	nekape
<i>Slovní vyjádření</i>	příliš rychlá	velmi rychlá	rychlá	střední	dobrá	pomalá	kape s poklepem	nekape

Obr.4: Přehled použitých kapacích vložek

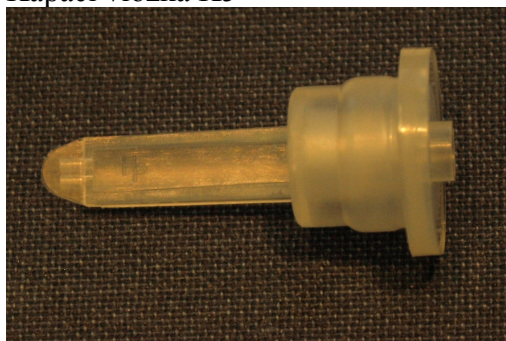
Kapací vložka K4



Kapací vložka K4



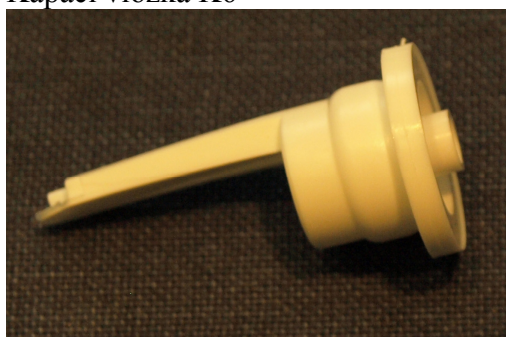
Kapací vložka K5



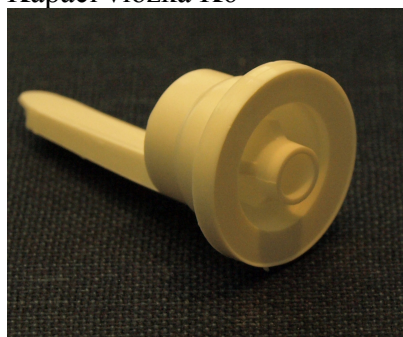
Kapací vložka K5



Kapací vložka K6



Kapací vložka K6



Kapací vložka K7



Kapací vložka K7



Kapací vložka K8



Kapací vložka K8



Kapací vložka K9



Kapací vložka K9



Kapací vložka K10



Kapací vložka K10



4.4 Pyknometrické stanovení hustoty

Hustota studovaných HVLP kapek byla stanovena pyknometricky.

Použila jsem pět baničkových, dokonale čistých a suchých pyknometrů. Zvážený prázdný pyknometr jsem naplnila destilovanou vodou a stanovila jeho vodné číslo. Prázdný, čistý a suchý pyknometr jsem poté naplnila zkoumaným HVLP přípravkem a z podílu hmotnosti kapaliny a vodného čísla pyknometru jsem určila hustotu jednotlivých přípravků ρ (kg/m³). V tabulkách je uvedena průměrná hodnota pěti stanovení.

4.5 Stalagmetrické stanovení povrchového napětí

Povrchové napětí komerčně vyráběných perorálních kapek bylo měřeno Traubeho stalagmetrem. Jako referenční kapalinu jsem použila destilovanou vodu.

Před začátkem každého měření jsem vytárovala čistou kádinku, do které jsem pak odpočítala kapky dané kapaliny. Po vykapání definovaného objemu jsem zaznamenala počet odkapaných kapek a kádinku s kapalinou zvažila. Takto jsem postupovala s každým druhem kapaliny, vždy bylo provedeno 5 měření.

Po změření dané kapaliny jsem stalagmetr důkladně promyla destilovanou vodou a jejím proměřením ověřila čistotu stalagmetru. Před každým měřením nové kapaliny jsem stalagmetr nejprve propláchl vzorkem kapaliny.

Pro výpočet povrchového napětí jednotlivých perorálních kapek byl použit vztah mezi počtem kapek destilované vody, počtem kapek zkoumaného vzorku HVLP přípravku, hustotou vody, hustotou vzorku a povrchovým napětím vody:

$$\sigma = \frac{P_v \cdot \rho}{P \cdot \rho_v} \cdot \sigma_v \quad (6)$$

σ – povrchové napětí vzorku

σ_v – povrchové napětí vody při 25°C (71,97.10⁻³ N/m)¹²

P – počet kapek vzorku

P_v – počet kapek vody

ρ – hustota kapaliny při 25°C

ρ_v – hustota vody při 25°C (997,1 kg/m³)¹²

Naměřené hodnoty povrchového napětí σ v jednotkách 10⁻³ N/m jsou uvedeny v tabulce 3, „poloviny“ kapek v tabulce jsou důsledkem odhadu velikosti poslední kapky.

Tabulka 3: Stanovení povrchového napětí perorálních kapek

Kód přípravku	Počet kapek					Průměrný počet kapek	Povrchové napětí σ (10 ⁻³ N/m)
HVLP 1	72,5	72	74	73,5	72	72,8	47,05
HVLP 2	71	72	72	71	71	71,6	41,83
HVLP 3	95	95,5	94	95	95	94,9	27,82
HVLP 4	52,5	52	52	52	52	52,1	65,46
HVLP 5	99,5	99,5	100,5	99	99	99,5	28,82
HVLP 6	98	98	97	97,5	98	97,7	29,65
HVLP 7	96	96,5	96	95	96	95,9	27,85
HVLP 8	100	101	99	99	99	99,6	29,65
HVLP 9	67	66,5	67	67	67,5	67,0	44,56
HVLP 10	93,5	93	93	93	93	93,1	35,05

4.6 Stanovení viskozity

Viskozita perorálních kapek byla měřena pomocí Ubbelohdeho kapilárního viskozimetru.

Viskozimetr byl před začátkem měření vždy důkladně propláchnut destilovanou vodou a ta byla poté odsáta stříkačkou. Následně jsem viskozimetr naplnila zkoumaným vzorkem HVLP přípravku a nechala jej temperovat ve vodní lázni při teplotě 25 ± 0,5°C po dobu 20 minut.

Pomocí stopek jsem měřila čas, za který měřená kapalina protekla mezi dvěmi ryskami viskozimetru.

Pro každý přípravek bylo měření provedeno pětkrát a z výsledků byl určen aritmetický průměr doby průtoku t (s). Tuto hodnotu bylo podle údajů výrobce viskozimetru nutno korigovat dle vztahu

$$t' = t - \frac{B}{A \cdot t} \quad (7)$$

t' - doba průtoku korigovaná na kinetickou energii,

A, B – konstanty viskozimetru, udané výrobcem.

Z hodnoty konstanty A viskozimetru a doby průtoku t' stanovíme kinematickou viskozitu ν jednotlivých přípravků podle rovnice:

$$\nu = A \cdot t' \quad (8)$$

Získané hodnoty kinematické viskozity převedeme na dynamickou viskozitu podle vztahu:

$$\eta = \nu \cdot \rho \quad (9)$$

η – dynamická viskozita

ν – kinematická viskozita

ρ – hustota přípravku.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Stanovení viskozity perorálních kapek

Kód přípravku	t (s)								Průměrná hodnota t (s)	t' (s)	Kinematická viskozita ν ($m^2 \cdot s^{-1}$)	Dynamická viskozita η ($10^{-3} Pa \cdot s$)
	354,1	355,5	354,7	354,5	355,4	356,5	355,1	356,5				
HVLP 1	354,1	355,5	354,7	354,5	355,4	356,5	355,1	356,5	354,8	354,8	10,6	12,5
HVLP 2	356,3	357,9	355,1	356,5	354,5	356,5	355,1	356,5	354,0	354,0	1,06	1,07
HVLP 3	303,2	304,7	304,1	304,9	303,4	304,1	304,9	303,4	304,0	304,0	9,11	8,23
HVLP 4	406,3	404,6	404,4	405,5	407,7	404,4	405,5	407,7	405,6	405,6	4,13	4,82
HVLP 5	342,3	341,3	342,8	342,1	342,4	342,8	342,1	342,4	342,0	342,0	10,3	9,93
HVLP 6	360,1	360,4	361,2	359,6	360,3	361,2	359,6	360,3	360,2	360,2	10,8	10,4
HVLP 7	266,8	266,5	266,7	267,0	267,0	266,7	267,0	267,0	266,5	266,5	2,72	2,46
HVLP 8	330,3	329,2	329,3	329,2	328,4	329,3	329,2	328,4	329,1	329,1	3,35	3,30
HVLP 9	629,4	630,5	630,7	630,1	630,4-	630,7	630,1	630,4-	629,5	629,5	1,89	1,91
HVLP 10	214,9	214,6	214,4	214,3	215,5	214,4	214,3	215,5	214,2	214,2	2,18	2,20

4.7 Stanovení hmotnosti kapek

Stanovení hmotnosti kapek jsem prováděla tím způsobem, že jsem prázdnou skleněnou lékovku naplnila 10 ml vzorku zkoušeného HVLP přípravku, pak jsem do hrdla lahvičky vložila kapací vložku, která je součástí originálního balení perorálních kapek. Lékovku jsem upevnila do stojanu tak, aby lahvička byla dnem vzhůru a jednotlivé kapky mohly odkapávat pod úhlem 90° . Do předem vytárované kádinky jsem odpočítala 10 kapek a kádinku s kapkami zvážila na analytických vahách. Tento postup byl s každým vzorkem opakován pětkrát. Z naměřených hodnot jsem určila průměrnou hmotnost m_{90} jedné kapky při dispenzačním úhlu 90° .

Pro ty typy originálních kapacích vložek, které to umožňovaly, jsem stejným postupem stanovila průměrnou hmotnost m_{45} kapky při dispenzačním úhlu 45° . U kapacích vložek jsem stanovila limitní úhel, při kterém kapání ustalo nebo došlo k poruše tvorby kapky (kapka se po smáčení kapátka rozlila po odkapávací ploše a kapátku). Postupovala jsem tak, že jsem každý přípravek nejprve držela ve svislé poloze dnem vzhůru, a pak jsem postupným nakláněním lahvičky pozorovala, jaký je limitní úhel, pro který daný přípravek s originální vložkou ještě kapal. Také jsem se pokusila určit úhel, při kterém by kapaly všechny druhy HVLP přípravků, abych mohla studovat vliv úhlu kapání na hmotnost kapky. Takto jsem určila úhel 70° a při něm pak stanovila průměrnou hmotnost kapky m_{70} .

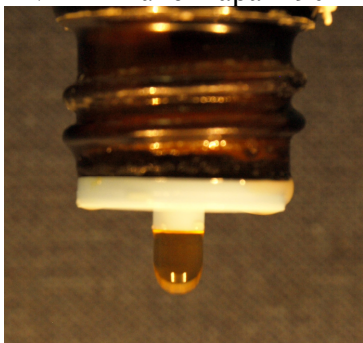
Výsledky studia vlivu úhlu kapání na hmotnost kapky jsou uvedeny v tabulkách 5-14, sklon kapacích vložek a jeho vliv na tvorbu kapek HVLP přípravků z originální kapací vložky je dokumentován na obr. 5.

Obr. 5: Přehled HVLP přípravků pod kapacími úhly

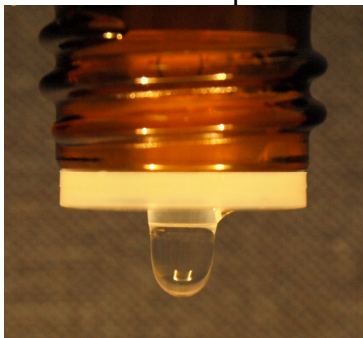
Úhel kapání 90°



HVLP 1 - úhel kapání 90°



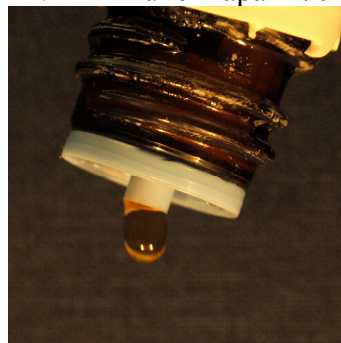
HVLP 2 - úhel kapání 90°



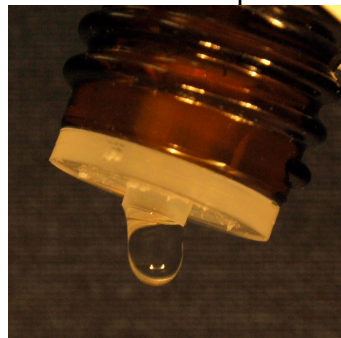
Úhel kapání 70°



HVLP 1 - úhel kapání 70°



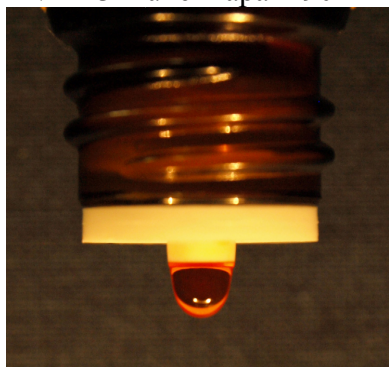
HVLP 2 - úhel kapání 70°



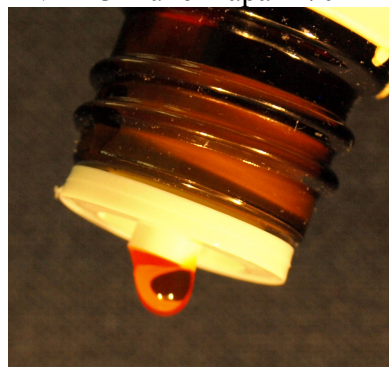
HVLP 2 - úhel kapání 70° smáčení



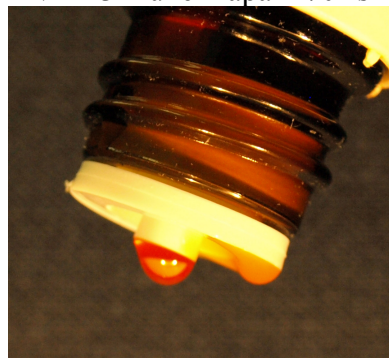
HVLP 3 – úhel kapání 90°



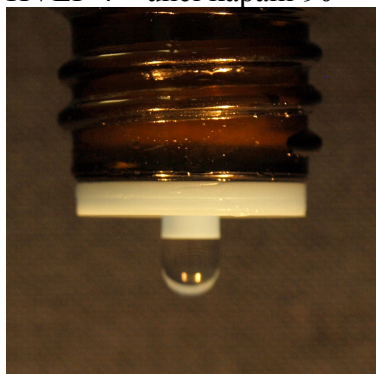
HVLP 3 – úhel kapání 70°



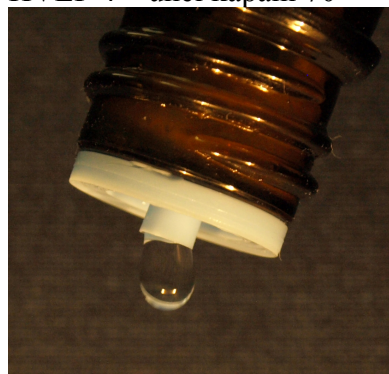
HVLP 3 – úhel kapání 70° smáčení



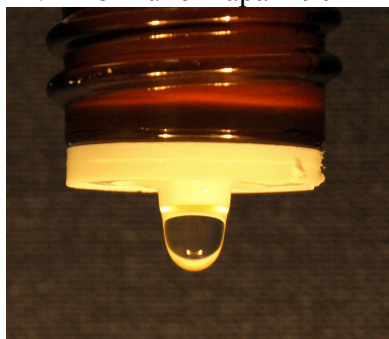
HVLP 4 – úhel kapání 90°



HVLP 4 – úhel kapání 70°



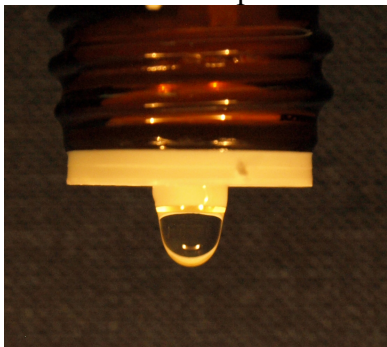
HVLP 5 – úhel kapání 90°



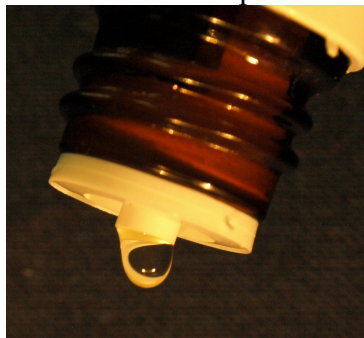
HVLP 5 – úhel kapání 70°



HVLP 6 – úhel kapání 90°



HVLP 6 – úhel kapání 70°



HVLP 6 – úhel kapání 70° smáčení



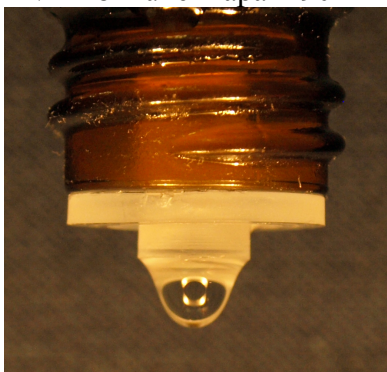
HVLP 7 – úhel kapání 90°



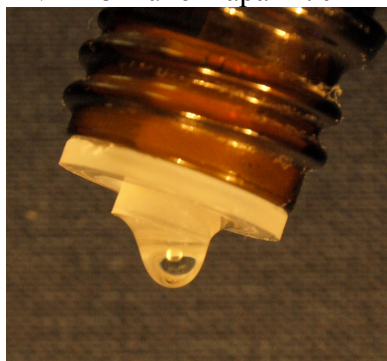
HVLP 7 – úhel kapání 70° smáčení



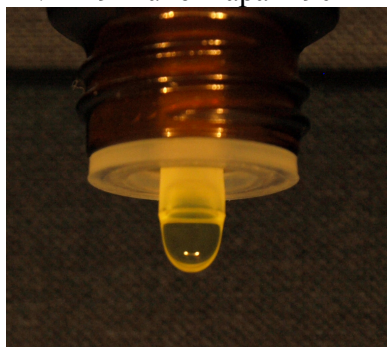
HVLP 8 – úhel kapání 90°



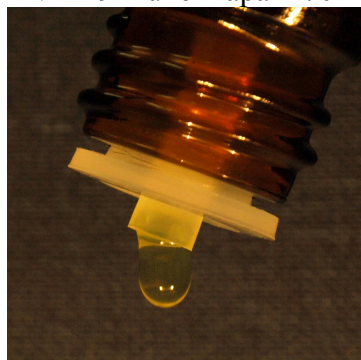
HVLP 8 – úhel kapání 70°



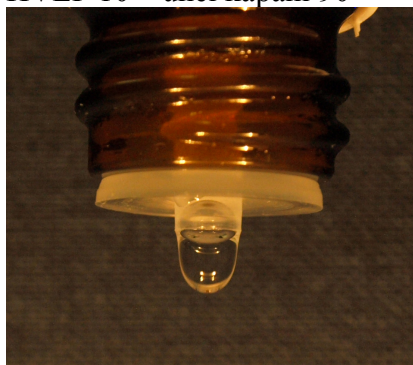
HVLP 9 – úhel kapání 90°



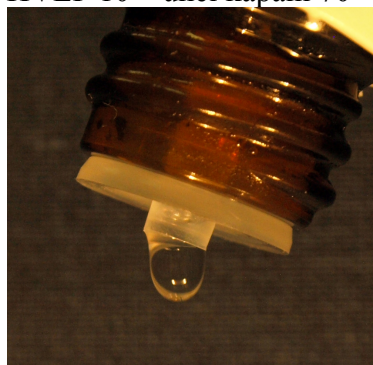
HVLP 9 – úhel kapání 70°



HVLP 10 – úhel kapání 90°



HVLP 10 – úhel kapání 70°



Na tento experiment jsem navázala postupem, kdy jsem se snažila nalézt jednu z kapacích vložek, s níž by kapání bylo možné u všech přípravků. Připravila jsem 10 čistých a suchých lékovek. Každou jsem postupně naplnila pomocí injekční stříkačky 10ml perorálních kapek HVLP 1-10. Do hrdla všech lékovek byla vložena stejná kapací vložka a sledovala jsem průběh kapání jednotlivých vzorků. Takto jsem postupně vyzkoušela všechna studovaná kapátka. Hlavním kritériem výběru kapátka byla rychlost kapání a smáčení. Cílem výběru jednoho typu kapátka bylo eliminovat vliv designu kapátek na velikost kapky a sledovat, jak se na hmotnosti kapek projevují fyzikálně-chemické vlastnosti roztoku.

Pro toto stanovení jsem vybrala kapací vložku s označením K5, která byla použitelná pro všechny HVLP přípravky. Postupem uvedeným výše tak byla stanovena hmotnost kapek při svislém (úhel 90°) a šikmém (úhel 45°) sklonu kapacího systému. Ve výsledcích jsou tyto hodnoty označeny $K5m_{90}$ a $K5m_{45}$. Výsledky jsou prezentovány pro jednotlivé HVLP přípravky v tabulkách 5-14.

Tabulka 5: Vliv úhlu kapání a typu kapací vložky na hmotnost kapek

HVLP 1

hmotnost kapek (mg)	originální kapací vložka K4			kapací vložka K5	
	m ₉₀	m ₇₀	m ₄₅	K5m ₉₀	K5m ₄₅
m	48,2	41,6	34,2	46,4	33,5
	47,2	42,7	34,8	46,2	35,2
	47,6	42,7	33,8	45,6	35,9
	49,3	41,5	35,3	45,7	35,3
	48,2	43,1	35,5	45,7	35,8
průměr	48,1	42,3	34,7	45,9	35,5
odchylka	0,8	0,7	0,7	0,4	0,3

Tabulka 6: Vliv úhlu kapání a typu kapací vložky na hmotnost kapek

HVLP 2

hmotnost kapek (mg)	originální kapací vložka K5			kapací vložka K5	
	m ₉₀	m ₇₀	m ₄₅	K5m ₉₀	K5m ₄₅
m	39,3	38,3	32,3	40,2	31,9
	39,0	37,4	33,0	39,6	33,2
	39,4	37,1	33,8	39,3	32,7
	39,3	36,6	33,8	40,5	32,6
	39,0	37,1	33,0	40,3	32,1
průměr	39,2	37,3	33,2	40,0	32,5
odchylka	0,2	0,6	0,6	0,5	0,5

Tabulka 7: Vliv úhlu kapání a typu kapací vložky na hmotnost kapek HVLP 3

hmotnost kapek (mg)	originální kapací vložka K6			kapací vložka K5	
	m ₉₀	m ₇₀	m ₄₅ [*]	K5m ₉₀	K5m ₄₅ [*]
m	27,7	27,2	-	26,6	-
	27,4	26,9	-	26,7	-
	27,5	26,5	-	26,7	-
	26,8	26,9	-	26,5	-
	27,2	26,8	-	26,6	-
průměr	27,3	26,9	-	26,6	-
odchylka	0,3	0,2	-	0,1	-

* nekape

Tabulka 8: Vliv úhlu kapání a typu kapací vložky na hmotnost kapek HVLP 4

hmotnost kapek (mg)	originální kapací vložka K4			kapací vložka K5	
	m ₉₀	m ₇₀	m ₄₅	K5m ₉₀	K5m ₄₅ [*]
m	61,8	56,1	47,2	58,5	-
	62,2	57,9	48,0	57,8	-
	62,6	58,3	47,9	58,4	-
	61,7	57,4	46,9	60,8	-
	61,8	57,9	47,3	57,8	-
průměr	62,0	57,5	47,5	58,6	-
odchylka	0,4	0,9	0,5	1,2	-

* nekape

Tabulka 9: Vliv úhlu kapání a typu kapací vložky na hmotnost kapek HVLP 5

hmotnost kapek (mg)	originální kapací vložka K6			kapací vložka K5	
	m ₉₀	m ₇₀	m ₄₅	K5m ₉₀	K5m ₄₅ [*]
m	28,0	26,3	25,0	27,4	-
	27,8	27,0	24,0	27,4	-
	28,2	27,1	24,5	27,4	-
	28,0	26,8	24,3	27,5	-
	28,0	26,6	24,1	27,2	-
průměr	28,0	26,8	24,4	27,4	-
odchylka	0,1	0,3	0,4	0,1	-

* smáčení kapacího otvoru

Tabulka 10: Vliv úhlu kapání a typu kapací vložky na hmotnost kapek HVLP 6

hmotnost kapek (mg)	originální kapací vložka K6			kapací vložka K5	
	m ₉₀	m ₇₀	m ₄₅	K5m ₉₀	K5m ₄₅
m	28,3	27,4	22,6	27,5	22,6
	28,3	28,0	22,9	27,4	23,1
	28,3	27,9	23,2	27,5	23,2
	28,1	28,2	23,4	27,5	22,5
	28,2	28,1	23,3	27,5	23,5
průměr	28,2	27,9	23,1	27,5	23,0
odchylka	0,1	0,3	0,3	0,0	0,4

Tabulka 11: Vliv úhlu kapání a typu kapací vložky na hmotnost kapek HVLP 7

hmotnost kapek (mg)	originální kapací vložka K7			kapací vložka K5	
	m ₉₀	m ₇₀ [*]	m ₄₅ [*]	K5m ₉₀	K5m ₄₅ [*]
m	40,2	37,6	-	26,7	-
	38,7	-	-	26,8	-
	38,9	-	-	26,8	-
	39,4	-	-	27,4	-
	39,0	-	-	26,8	-
průměr	39,2	37,6	-	26,9	-
odchylka	0,6	-	-	0,3	-

* smáčení kapacího otvoru

Tabulka 12: Vliv úhlu kapání a typu kapací vložky na hmotnost kapek HVLP 8

hmotnost kapek (mg)	originální kapací vložka K8			kapací vložka K5	
	m ₉₀	m ₇₀ [*]	m ₄₅ [*]	K5m ₉₀	K5m ₄₅ ^{**}
m	46,9	-	-	28,8	24,3
	45,5	-	-	29,5	25,2
	45,8	-	-	29,3	25,8
	46,0	-	-	28,4	26,4
	44,6	-	-	28,8	24,6
průměr	45,7	-	-	29,0	25,3
odchylka	0,5	-	-	0,4	0,9

* okamžité smáčení, ** smáčení po krátkém čase

Tabulka 13: Vliv úhlu kapání a typu kapací vložky na hmotnost kapek HVLP 9

hmotnost kapek (mg)	originální kapací vložka K9			kapací vložka K5	
	m ₉₀	m ₇₀	m ₄₅	K5m ₉₀	K5m ₄₅ *
m	49,8	48,7	36,3	43,6	-
	48,3	48,3	36,7	44,7	-
	48,1	43,9	37,1	44,1	-
	49,3	45,9	35,5	44,2	-
	49,0	44,8	35,7	44,0	-
průměr	48,9	46,3	36,3	44,1	-
odchylka	0,7	2,1	0,7	0,4	-

* nekape

Tabulka 14: Vliv úhlu kapání a typu kapací vložky na hmotnost kapek HVLP 10

hmotnost kapek (mg)	originální kapací vložka K10			kapací vložka K5	
	m ₉₀	m ₇₀	m ₄₅ *	K5m ₉₀	K5m ₄₅ *
m	33,8	31,3	-	36,0	-
	33,4	32,3	-	34,2	-
	33,4	32,0	-	35,6	-
	33,8	31,9	-	34,4	-
	33,2	31,9	-	35,0	-
průměr	33,5	31,9	-	35,0	-
odchylka	0,2	0,4	-	0,8	-

* smáčení

4.8 Ověření splnění podmínky pro kapání

Funkčnost kapacích systémů jednotlivých originálních balení studovaných přípravků předpokládá, že by měla být splněna výše odvozená podmínka pro kapání, daná nerovností (5). Z hodnot všech potřebných veličin je možno stanovit pro jednotlivé HVLP přípravky hodnoty levé a pravé strany nerovnosti (5), tj. hodnoty součinu $L\rho g$ a hodnoty výrazu $4\sigma(1/D4 + 1/D2)$, uvedené v tabulce 15. Odtud je zřejmé, že pro všechna komerční balení přípravků je kapací podmínka splněna.

Tabulka 15: Ověření splnění podmínky pro kapání

Kód přípravku	Kapací vložka	$L\rho g$ (Pa)	$4\sigma(1/D4 + 1/D2)$ (Pa)
HVLP 1	K4	368	202
HVLP 2	K5	292	235
HVLP 3	K6	276	156
HVLP 4	K4	366	281
HVLP 5	K6	296	162
HVLP 6	K6	293	163
HVLP 7	K7	260	156
HVLP 8	K8	242	201
HVLP 9	K9	263	228
HVLP 10	K10	322	266

Tabulka 16: Vlastnosti studovaných perorálních kapek

Kód přípravku	Kapací vložka	Hustota (kg/m^3)	Povrchové napětí ($10^{-3}\text{N}/\text{m}$)	Dynamická viskozita (10^{-3}Nsm^{-2})	Stupeň kapání	m_{90} (mg)	m_{70} (mg)	m_{45} (mg)	$K5m_{90}$ (mg)
HVLP 1	K4	1171,6	47,05	12,5	3	48,1	42,3	34,7	45,9
HVLP 2	K5	1010,5	41,83	1,07	5	39,2	37,3	33,2	40,0
HVLP 3	K6	903,2	27,82	8,23	3	27,3	26,9	-	26,6
HVLP 4	K4	1166,7	65,46	4,82	3	62,0	57,5	47,5	58,6
HVLP 5	K6	968,9	28,82	9,93	4	28,0	26,8	24,4	27,4
HVLP 6	K6	960,7	29,08	10,4	4	28,2	27,9	23,1	27,5
HVLP 7	K7	902,6	27,85	2,46	3	39,2	37,6*	-	26,9
HVLP 8	K8	985,8	29,65	3,30	4	45,7	-	-	29,0
HVLP 9	K9	1008,9	44,56	1,91	5	48,9	46,3	36,3	44,1
HVLP 10	K10	1102,6	35,05	2,20	4	33,5	31,9	-	35,0

* smáčení

5 Diskuse

Perorální kapky jsou hojně využívanou lékovou formou, při jejich podávání odpadají problémy spojené s polykáním tuhých lékových forem. Jsou to vysoce koncentrované roztoky léčivé látky, tudíž je kladen důraz na jejich přesné dávkování. Dávkují se v malém objemu, po kapkách. Tento požadavek je spojen s řadou technologických problémů, jako je rozpustnost a stabilita léčivých látek ve vodě.

Součástí perorálních kapek jsou i další pomocné látky, zejména tenzidy, puify, antioxidanty, protimikrobní přísady, ale i látky upravující chuť a vzhled.

Přesnost dávkování je spojena nejen s technologickou úpravou perorálních kapek, ale také se způsobem jejich aplikace. Proto je nezbytnou součástí balení kapací vložka. Její kapací vlastnosti jsou dány zejména rozměry kapacího systému - vnitřním a vnějším průměrem kapacího otvoru, průměrem vnitřní kapiláry a průměrem zavzdušňovací kapiláry. Samotné kapání je dále ovlivněno fyzikálními vlastnostmi perorálních kapek, především povrchovým napětím, viskozitou a hustotou. Všechny zmíněné parametry se výrazně podílejí na tvorbě kapky. I malá změna její velikosti může hrát velkou roli ve změně dávkování léčivé látky. Předmětem této diplomové práce proto bylo studium faktorů ovlivňujících hmotnost perorálních kapek.

V experimentální části jsou popsány použité metody a výsledky měření pro perorální HVLP přípravky, pyknometrické stanovení hustoty, stanovení povrchového napětí pomocí stalagmetrie a dynamické viskozity HVLP kapek kapilární viskozimetrií.

U použitých originálních HVLP přípravků, které se skládaly ze skleněné lékovky a kapací vložky, byl určen stupeň kapání použitých kapacích vložek, vyjádřen vliv rozměrů kapacího otvoru na hmotnost perorálních kapek, zhodnocen vliv úhlu kapání na hmotnost perorálních kapek a vliv experimentálně měřených fyzikálních vlastností přípravků na hmotnost kapek.

Pro jednotlivé HVLP přípravky a originální kapací vložky byla stanovena hmotnost kapek při svislém kapání (m_{90}). Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 5-14 a v souhrnné tabulce 16. Kromě toho byly také stanoveny hmotnosti kapek při úhlu kapání 70° (m_{70}), případně 45° (m_{45}) u kapátek, která takové kapání umožňovala, Pro vyloučení vlivu geometrie kapátka byly určeny i hodnoty $K5m_{90}$ a $K5m_{45}$. Výsledky naměřených hodnot jsou dokumentovány v tabulkách 5-14 a taktéž v souhrnné tabulce 16.

U použitých perorálních kapek byla pyknometricky určena jejich hustota při 25°C , stalagmometricky stanoveno povrchové napětí a kapilární viskozimetrií dynamická viskozita. Výsledky jsou shrnuty v tabulkách 3 a 4 a v přehledné tabulce 16.

Naměřené hodnoty budou podrobněji analyzovány z hlediska posouzení vlivu geometrie kapacího otvoru a vlastností přípravku na rozměry a hmotnost kapek. Bude také posouzen detailněji vliv úhlu kapání na hmotnost kapek.

5.1 Vliv geometrie kapacího otvoru a vlastností přípravku

Hmotnost kapky odkapávající vlivem gravitace na konci kapacího systému je přímo úměrná obvodu kapky v místě zaškrvení o průměru d a povrchovému napětí kapaliny σ , tzv. Tateho zákon¹³ Dispenzační systém pro perorální kapky je tvořen skleněnou lékovkou a plastovou kapací vložkou. V souladu s teorií¹³ jsou pro hmotnost kapky důležité především rozměry kapacího otvoru $D2$, případně $D1$ (viz obr. 1).

Kapací vložky pro perorální kapky jsou konstruovány tak, aby umožňovaly samovolnou tvorbu kapky při otočení lahvičky dnem vzhůru. Protože skleněná lékovka neumožňuje stlačení stěny, k vyrovnání tlaku musí být součástí kapací vložky také zavzdušňovací kapilára, kterou pronikají do lahvičky bublinky vzduchu. Ochota bublinky vzduchu projít sloupcem kapaliny v lékovce závisí na povrchovém napětí σ a na průměru zavzdušňovací kapiláry $D4$, jak bylo ukázáno v teoretické části diplomové práce. Ve výsledku je potom možné hodnotit kapací schopnost vložky, kterou pacient při používání vnímá jako

rychlost kapání, nutnost rozkapání, např. poklepem na lékovku, pravidelnost tvorby kapky, apod. Na kapací schopnosti se přitom podílí nejen splnění kapací podmínky, ale podstatný vliv má dynamická viskozita kapaliny a rozměr nejužšího místa kapacího systému, tj. průměr D_3 . S rostoucí viskozitou kapaliny klesá rychlost kapání, s rostoucí hodnotou D_3 naopak rychlost kapání roste.

Kapací schopnost dispenzačního systému ovlivňuje subjektivní vnímání pacienta při dávkování. Pro správnou dávku je důležité, aby rychlost kapání byla přiměřená a aby se oddělovaly jednotlivé kapky bez rušivých vlivů jako jsou bublinky v kapacím ústí, smáčení kapacího ústí apod. V návaznosti na diplomovou práci Pavly Francové¹⁴ byla v této diplomové práci kapací schopnost použitých vložek hodnocena subjektivně vytvořenou stupnicí rychlosti kapání s vyjádřením stupně kapání (SK) v rozmezí 1 – 8. Stupnice byla doplněna časem potřebným pro tvorbu jedné kapky měřením času potřebného k nakapání deseti kapek a přepočtu na 1 kapku. Při kapání lze za optimální považovat SK 4 – 5 s rychlostí 1 kapka za 1 až 2 sekundy. Rychlejší kapání by mohlo dělat potíže při počítání, delší čas prodlužuje dobu k získání potřebné dávky, zejména v případě vyššího počtu kapek. Jak je zřejmé z přehledné tabulky 18, ležely stupně kapání všech hodnocených kapacích vložek v optimálním rozmezí.

Jak již bylo zmíněno, je kromě rychlosti kapání důležité, zda při kapání nedochází k poruchám tvorby kapky. Jak je zřejmé z přiložené fotodokumentace, u některých studovaných dispenzačních systémů bylo zaznamenáno výrazné smáčení kapacího otvoru při opakovaném průchodu kapaliny, což se projevilo zvýšením hmotnosti kapek (o cca 30%) nebo odkapáváním mimo dávkovací otvor. Takové poruchy byly zaznamenány u poloviny studovaných HVLP. V diplomové práci byly pokusy, při nichž došlo ke smáčení, z experimentu vyloučeny. Při skutečném dávkování pacientem však mohou vést k nesprávnému dávkování léčivé látky. Přitom je nutné upozornit, že ke spontánnímu smáčení kapacího otvoru nedocházelo pouze při

náklonu lahvičky (tj při studiu vlivu dispenzačního úhlu), ale i při svislém kapání. Za nejproblematictější je možné považovat HVLP 3, dále HVLP 7 a 8, a rovněž HVLP 5 a 6. Všechny zmíněné přípravky obsahovaly ethanol, měly nízkou hustotu a nízké povrchové napětí v rozmezí cca 27–30 10^{-3} N/m (tab. 3). U přípravků 7 a 8 se na smáčení také podílel i tvar kapacího ústí, které mělo uvnitř zaoblení. Díky vnitřnímu zaoblení se kapátko velmi snadno smáčelo nebo se v něm zadržovala bublinka vzduchu, což je viditelné na obr. 5 pro HVLP 7.

Pro posouzení vlivu geometrie kapacího otvoru na hmotnost kapek je podstatné porovnání efektivního průměru D kapky s rozměrem $D2$ a také vyhodnocení průměru zaškrcení d . Průměr D lze určit z hmotnosti kapky m a hustoty ρ podle vztahu (10).

$$D = \sqrt[3]{\frac{6m}{\pi\rho}} \quad (10)$$

Průměr zaškrcení je stanoven z podmínky rovnováhy mezi silou povrchového napětí v místě zaškrcení a tíhou odtrhávající se kapky $\pi d\sigma = mg$, tedy

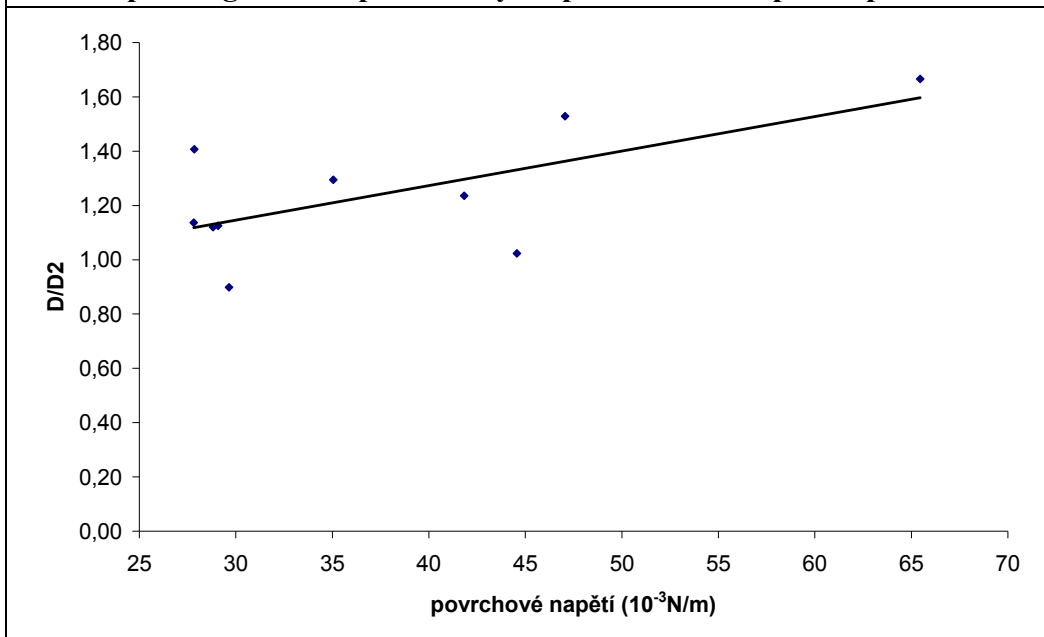
$$d = \frac{m \cdot g}{\pi \cdot \sigma} \quad (11)$$

Zde je vhodné zdůraznit, že výchozí podmínka silové rovnováhy obsahuje hmotnost m odtrhávající se kapky. Záleží pak na vlastním procesu odtržení, zda hmotnost odtržené kapky bude s hmotností m skutečně shodná.

Je-li vyhodnocen průměr D kapek z originálních kapacích systémů, lze očekávat, že jeho velikost je ovlivněna příslušným rozměrem kapacího otvoru, tj. vnitřním průměrem kapacího otvoru $D2$. Poměr $D/D2$ kolísá v souboru studovaných perorálních kapalin mezi hodnotami cca 0,8 a 1,6 a zřejmě je ovlivněn hodnotou povrchového napětí dané kapaliny, jak je patrné z obr. 6. Vlastní souvislost mezi D a $D2$ je přitom dána především splněním podmínky pro kapání, která omezuje hodnotu $D2$ zdola a požadavkem na celistvost kapky při její tvorbě, který vede k omezení rozměru $D2$ shora.

Další porovnávání zjištěných charakteristik kapek z originálních balení je problematické vzhledem k různým rozměrům kapacích vložek. Proto další diskuse je zaměřena na porovnání charakteristik zjištěných při použití univerzální vložky K5.

Obr. 6: Závislost poměru průměru kapky a vnitřního průměru kapacího otvoru pro originální kapací vložky na povrchovém napětí kapalin



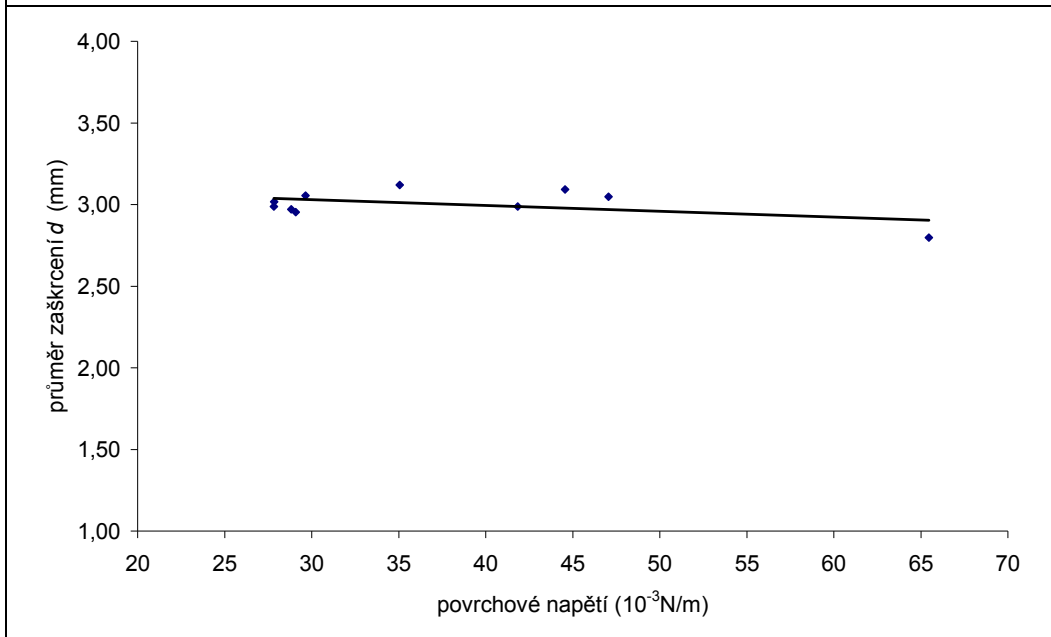
Na obr. 7 je dle vztahu (11) vyhodnocena hodnota průměru zaškrvení d pro všechny HVLP přípravky a vložku K5 v závislosti na povrchovém napětí kapalin. Z obrázku je zřejmé, že zaškrvení při vzniku samostatné kapky je prakticky stejné, což odpovídá přesně Tateho zákonu. Je též vidět, že s rostoucím povrchovým napětím veličina d slabě lineárně klesá.

Bezprostředním důsledkem platnosti Tateho zákona je přímá úměrnost mezi hmotností $K5m_{90}$ a povrchovým napětím, vyplývající ze vztahu (11) a dokumentovaná na obr. 8.

Podle vztahů (10) a (11) při konstantní hodnotě d průměr kapky, zde pro vložku K5 označený D_k , roste s rostoucí hodnotou povrchového napětí a klesá s rostoucí hustotou. Vzhledem k tomu, že hustoty měřených kapalin se relativně liší podstatně méně, než hodnoty povrchového napětí, demonstruje obr. 9 nárůst průměru kapky s rostoucím povrchovým napětím.

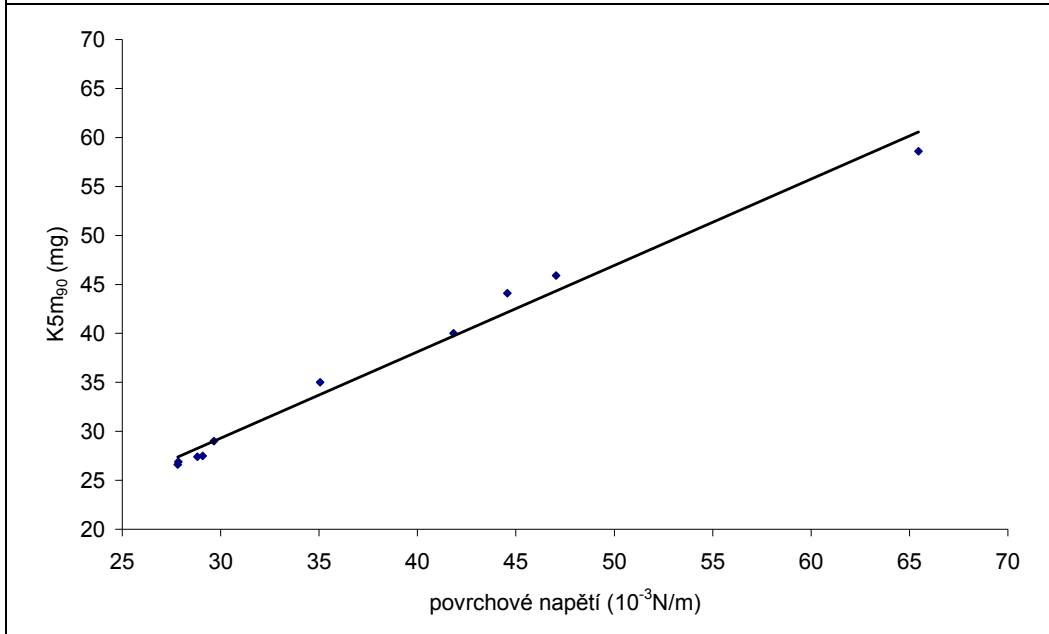
Jak bylo ukázáno výše, hmotnost kapky pro daný kapací systém je přímo úměrná povrchovému napětí kapané kapaliny. U očních kapek bylo zjištěno, že dynamická viskozita do cca $20 \cdot 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ hmotnost kapek významně neovlivnila.¹⁵ Přesto byl v řadě prací^{16,17,18} prokázán významný vliv derivátů celulosy na hmotnost očních kapek už od cca $5 \cdot 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$.

Obr. 7: Závislost průměru zaškrčení kapky, kdy přípravky byly opatřeny univerzální kapací vložkou K5, na povrchovém napětí

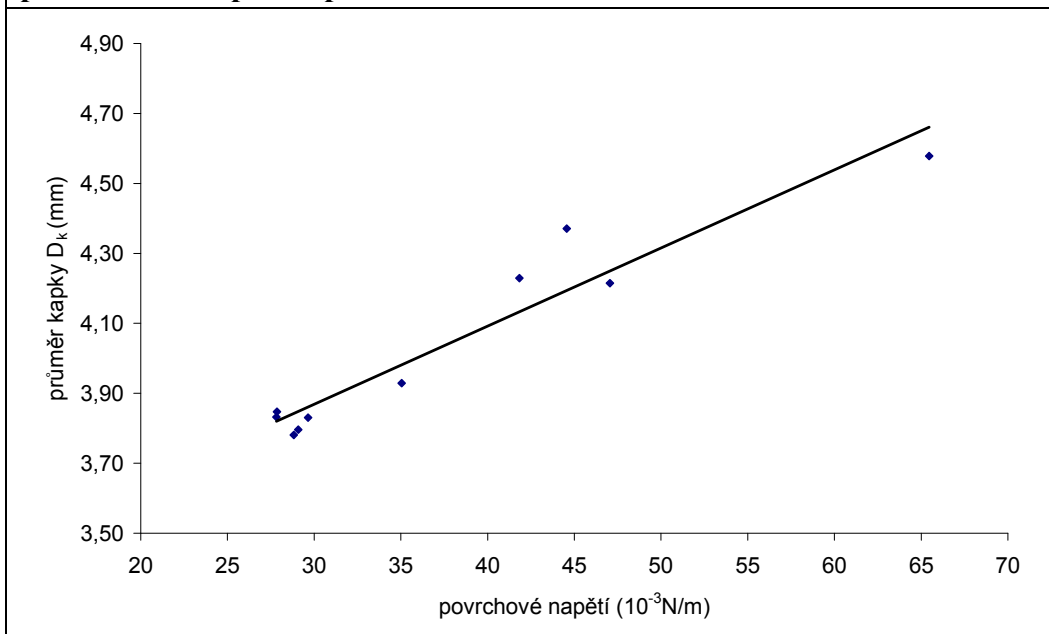


To zřejmě souvisí s detaily vlastního odkapávání. Při statickém pohledu na situaci při uvolnění kapky se viskozita na velikosti kapky nepodílí, může se však uplatnit při vlastním dělení objemu kapaliny v místě zaškrčení. Z výsledků v této diplomové práci žádná souvislost mezi hmotností kapek a dynamickou viskozitou prokázána nebyla.

Obr. 8: Závislost hmotnosti kapek $K5m_{90}$ registrovaných přípravků na povrchovém napětí kapalin.



Obr. 9: Závislost průměru kapky D_k , kapané kapátkem K5, na povrchovém napětí kapalin



5.2 Vliv úhlu kapání

Při snížení úhlu kapání ze svislé polohy (dnem vzhůru, 90°) dochází ke zmenšení efektivního obvodu, na kterém se kapka vytváří a v důsledku tak ke snížení velikosti (hmotnosti vzniklé kapky).² Lze si to představit tak, že při svislém odkapávání má vodorovný průřez místa zaškrcení tvar kruhu o poloměru d a povrchové napětí působí silou po obvodu kružnice proti tíze odtrhávající se kapky. Při naklonění kapacího systému se kruhový průřez místa zaškrcení změní na eliptický, který má kratší obvod, než byl obvod kružnice πd ve svislé poloze. Tím se sníží síla povrchového napětí a tedy i tíha resp. hmotnost odtržené kapky.

Vliv úhlu kapání byl hodnocen pro úhly 70° a 45° . Protože u některých HVLP kapek nebylo možné získat výsledky pro úhel kapání 45° , bylo u těchto přípravků měření hmotnosti provedeno jen pro úhel 70° . Snížení úhlu kapání vedlo k prokazatelnému snížení relativní hmotnosti kapek, jak je patrné z obr. 10. To je poměrně závažné zjištění, neboť např. vcelku malá změna úhlu kapání o 20° nemusí být pacientem ani zaznamenána. Je to možné ilustrovat na obr. 5. s vyznačenými úhly kapání. Průměrná hmotnost kapky se přitom pod úhlem 70° zmenšila o 1-12%. Např. u HVLP 9, který obsahoval léčivou látku k ovlivnění krevní srážlivosti, to při běžném dávkovacím schématu 10 kapek 2krát denně znamená snížení denní dávky účinné látky o 1,1 mg. Pro úhel kapání 45° je relativní snížení hmotnosti kapek z originálních balení 13-28%.

Po výběru „univerzální“ kapací vložky K5 pro eliminaci vlivu designu kapací vložky byla určena hmotnost při svislém kapání ($K5m_{90}$) a šikmém kapání ($K5m_{45}$). Zde relativní snížení hmotnosti kapek bylo 13-23%.

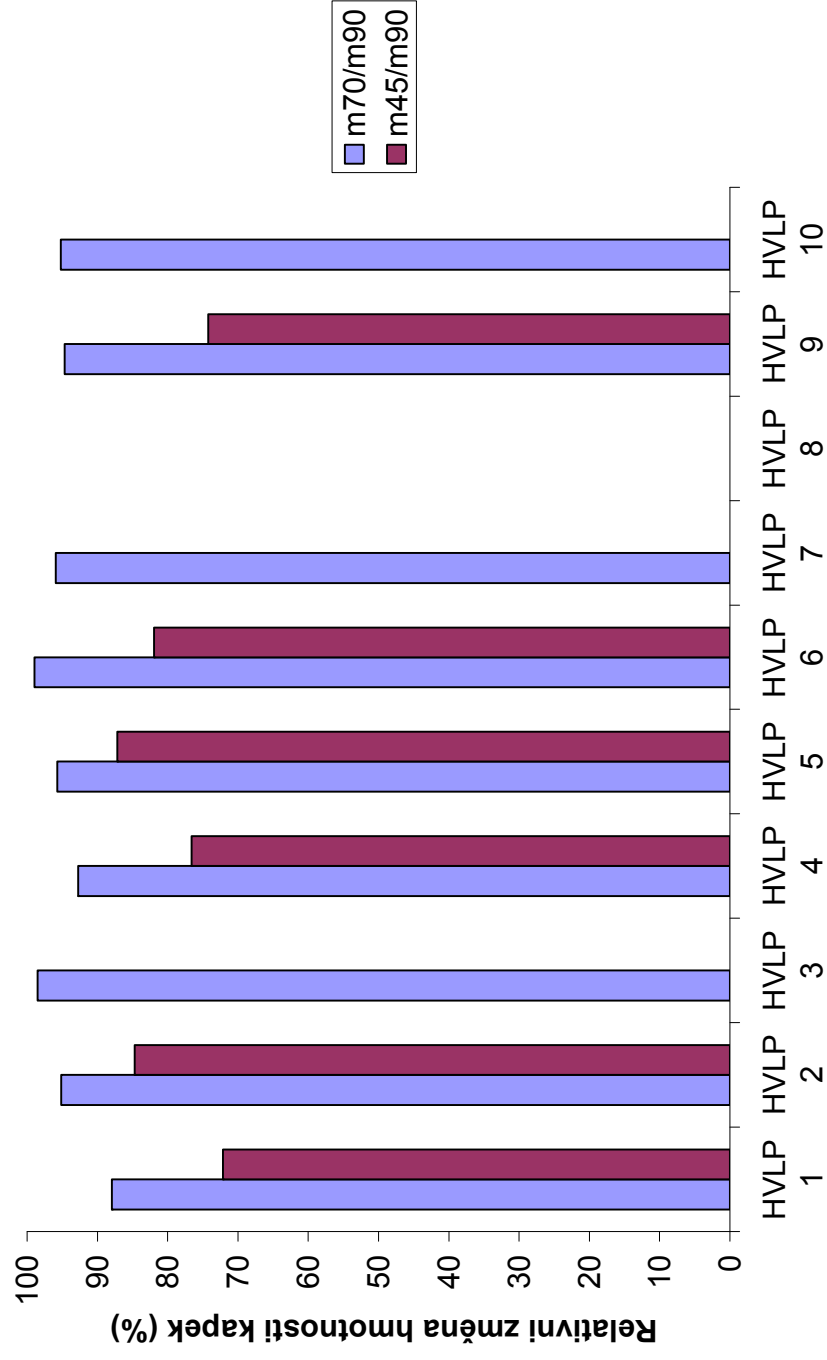
Skutečnost, že snížení úhlu kapání vede ke snížení hmotnosti kapky nabývá významu v souvislosti s tím, že v sedmi z deseti příbalových informačních letáků není uvedeno, že kapky musí být dákovány v poloze svislé, tj. dnem vzhůru.

Kromě snížení hmotnosti kapky byly u některých léčivých přípravků v experimentu také pozorovány další negativní důsledky snížení úhlu kapání,

především smáčení kapací vložky. U HVLP 7 a 8 tak nebylo možné získat soubor hodnot při úhlech 70° a 45° . Při smáčení kapátka se kapky tvořily mimo kapací otvor a dávkování přípravku bylo zcela znemožněno. Situaci ilustruje obr. 5 u HVLP 2, HVLP 3, HVLP 6 a HVLP 7. Problémem smáčeného kapátka je, že jakmile ke smáčení dojde, kapátko produkuje větší kapky i při dávkování ve správné poloze svisle (90°). K podobnému zjištění dospěla i předcházející diplomová práce¹⁴ u HVLP 3 a výrobce tak mohl začít uvažovat o změně dávkovacího zařízení.

Kromě snížení hmotnosti kapek s klesajícím úhlem kapání se přirozeně mění i kapací schopnost kapacího systému. Nemusí již např. být splněna podmínka pro kapání a kromě smáčení se u kapacího otvoru mění tvar a tedy i poloměry křivosti povrchu tvořící se nesymetrické kapky.

Obr. 10: Relativní změna hmotnosti kapek pro dva úhly kapání s originálními kapacitami vložkami



6 Souhrn

V této práci bylo použito 10 komerčně vyráběných perorálních kapek, které byly opatřeny sedmi různými typy kapacích vložek. Byl studován vliv hustoty, povrchového napětí, dynamické viskozity a úhlu kapání na hmotnost kapek.

Fyzikálně-chemické vlastnosti přípravků významně ovlivňují kapací schopnosti kapacích systémů a ovlivňují hmotnost kapek. Byla odvozena podmínka kapání, dávající do souvislosti charakteristické rozměry kapacího systému a povrchové napětí a hustotu přípravku. Platnost podmínky byla ověřena pro všechna originální balení studovaných perorálních kapek. Z výsledků měření hmotnosti kapek byla prokázána její lineární závislost na povrchovém napětí, byla zjištěna slabá závislost průměru zaškrvení na povrchovém napětí a objasněn vliv hustoty a povrchového napětí na průměr kapek. Snížením úhlu kapání z 90° na 70° se hmotnost kapek významně zmenšila. Současně se zvýšila variabilita dávkování vlivem smáčení kapátka a možné tvorby větších kapek. Pro správné dávkování by měl pacient být informován o nutnosti kapat přípravek v kapací poloze lahvičky svisle dnem vzhůru. Tato informace chyběla u sedmi z deseti studovaných perorálních kapek.

7 Summary

Ten commercial packages of oral drops with seven different dropper tips have been tested in this thesis. The mass of a drop has been investigated in the dependence on density, surface tension, dynamic viscosity and dispensing angle. Physical and chemical properties of oral formulations influence significantly the dropping ability of dispensing systems as well as the mass of a drop. An explicit dropping condition has been deduced. It formulates relations among characteristic dimensions of the dispensing system, surface tension and density of the liquid. The validity of the dropping condition has been verified for all original commercial packages. A linear relationship between drop mass and viscosity has been determined experimentally; a weak decreasing dependence between necking diameter and viscosity has been found. A combined influence of density and surface tension on diameter of a drop has been explained. The mass of drop decreases significantly when the dispensing angle decreases from 90° to 70° . However, the variability of dose increases simultaneously due to wetting of dropper tip and possible formation of bigger drops. A patient should be informed about the necessity to drop the oral formulation upon strictly vertical position. This information has been missing at seven from ten original packages of oral drops under study.

8 Závěry

V této diplomové práci bylo studováno 10 komerčních HVLP perorálních kapek. U použitých přípravků byla určena:

- hustota pomocí pyknometru
- povrchové napětí pomocí Traubeho stalagmometru
- viskozita pomocí Ubbelohdeho viskozimetru.

Byla stanovena hmotnost kapek při dispenzačních úhlech 90° , 70° a 45° a stupeň kapání kapacích vložek podle času potřebného pro tvorbu kapky. Všechny kapací vložky měly stupeň kapání v rozmezí SK 3 – 6, což je v souladu s požadavky Českého Lékopisu a současně vhodné i z pohledu komfortu pacientů.

Hmotnost kapek je primárně ovlivněna povrchový napětím, na kapací schopnosti se přes rozměry kapacího systému a tzv. podmínku kapání podílí také hustota, rychlost kapání závisí i na dynamické viskozitě přípravku. Mezi dynamickou viskozitou a hmotností perorálních kapek nebyla nalezena přímá souvislost.

Hmotnost kapek je významně ovlivněna úhlem kapání. Při snížení úhlu z 90° na 70° , případně na 45° , se tvoří kapky s nižší hmotností. Při snížení úhlu kapání se rovněž zvýší variabilita dávkování především v důsledku smáčení kapacího otvoru, případně celé kapací vložky.

Je vhodné doporučit, aby výrobce informoval pacienta v příbalovém letáku, že přípravek je nutné dávkovat ve vertikální poloze (dnem vzhůru pod úhlem 90°).

9 Použitá literatura

- ¹ Strickley R. G.: Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm. Res.*, 21, 2004, 201-230.
- ² Van Santvliet L., Ludwig A.: Determinants of eye drop size. *Surv. Ophthalmol.*, 49, 2004, 197-213.
- ³ Loyd V. A, Popovich N. G., Angel H. C.: *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms & Drug Delivery Systems*, 8th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
- ⁴ Český lékopis 2005, Doplněk 2007, 1.díl, Grada Publishing, a.s., Praha, 2007, 5659-5663.
- ⁵ Chalabala M. et al.: *Technologie léků*, 2. vydání, Galén, Praha, 2001, 199-212
- ⁶ Moore W. J.: *Fyzikální chemie*, SNTL, Praha, 1981, 273-274 .
- ⁷ Brewster M. E., Loftsson T.: Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Del. Rev.*, 59, 2007, 645-666.
- ⁸ Malmsten M.: *Surfactants and polymers in drug delivery*. Marcel Dekker, Inc., New York, 2002, 348 S.
- ⁹ Rodríguez-Valverde M. A.; Cabrerizo-Vílchez M. A.; Hidalgo-Álvarez R.: The Young-Laplace equation links capillarity with geometrical optics. *Eur. J. Phys.* 24, 2003, 159-168.
- ¹⁰ Horák Z., Krupka F.: *Fyzika*, SNTL, Praha, 1966, 154-159.
- ¹¹ Moore W. J.: *Fyzikální chemie*, SNTL, Praha, 1981, 487-488.
- ¹² Kibbe, A. (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd Ed., American Pharmaceutical Ass. and Pharmaceutical Press, Washington, D. C, London, 2000, 580-584.
- ¹³ Tate T.: On the magnitude of a drop of liquid formed under different circumstances. *Phil. Mag.*, 27, 1864, 176-180.
- ¹⁴ Franzová P.: *Studium faktorů ovlivňujících hmotnost perorálních kapek*. Diplomová práce. FaF UK Hradec Králové, 2007, 67 S.

¹⁵ Van Santvliet L., Ludwig A.: Influence of the physico-chemical properties of ophthalmic viscolysers on the weight of drops dispensed from a flexible dropper bottle. *Eur. J. Pharm. Sci*, 7, 1999, 339-345.

¹⁶ Zdráhalová A.: Studium vlivu methylcelulosity na hmotnost očních kapek. Diplomová práce. FaF UK Hradec Králové, 2007, 67 S.

¹⁷ Sváčková R.: Studium vlivu hyetelosity na hmotnost očních kapek. Diplomová práce. FaF UK Hradec Králové, 2007, 67 S.

¹⁸ Zdráhalová A.: Studium vlivu přísady derivátů celulosity na hmotnost očních kapek. Rigorózní práce, FaF UK Hradec Králové, 2008, 71 S.