

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Diplomová práce

Oční kapky s timololem
Eye drops with timolol

Petr Luknár
2010

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Děkuji PharmDr. Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení a trpělivost.

Petr Luknár

Obsah

1. ÚVOD A PRACOVNÍ ÚKOLY V DIPLOMOVÉ PRÁCI.....	5
2. TEORETICKÁ ČÁST	7
2.1. Absorpce léčiv po oční aplikaci	7
2.2. Terapie glaukomu.....	9
2.2.1. Timolol	10
2.2.2. Systémová absorpce timololu.....	11
2.3. Faktory ovlivňující velikost kapky.....	13
2.3.1. Formulační faktory	13
2.3.2. Dispenzační faktory.....	17
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	19
3.1. Použité přístroje.....	19
3.2. Použité suroviny	19
3.3. Kapací systémy.....	19
3.4. Měření hustoty.....	21
3.5. Měření povrchového napětí.....	21
3.6. Měření viskozity.....	22
3.7. Měření osmolality.....	22
3.8. Měření hmotnosti kapek	23
3.9. Zpracování výsledků	23
4. VÝSLEDKY	24
5. DISKUZE.....	46
5.1. Vliv efektivního průměru kapacího nástavce na hmotnost kapky	48
5.2. Vliv fyzikálně-chemických vlastností.....	49
5.3. Vliv úhlu kapání	50
5.4. Hodnocení dispenzačního systému	51
6. ZÁVĚR.....	53
7. SOUHRN.....	54
8. PŘÍLOHA.....	56

9. POUŽITÁ LITERATURA.....	58
----------------------------	----

1. Úvod a pracovní úkoly v diplomové práci

Oční kapky, jakožto nejčastější léková forma určená k topické léčbě očních nemocí, jsou sterilní vodné nebo olejové roztoky nebo suspenze obsahující jednu nebo více léčivých látek. Jsou určeny ke vkapávání do oka.

Mohou obsahovat pomocné látky, např. k úpravě osmotického tlaku nebo viskozity, k úpravě nebo stabilizaci pH, ke zvýšení rozpustnosti léčivých látek nebo ke stabilizaci přípravku. Tyto pomocné látky neovlivňují nepříznivě léčivý účinek přípravku a v použitých koncentracích nejsou příčinou přílišné místní dráždivosti, avšak mohou měnit fyzikálně-chemické vlastnosti přípravku, což může mít za následek změnu velikosti aplikované kapky a tím pádem i projevy nežádoucích systémových účinků.

Vodné oční přípravky dodávané ve vícedávkových obalech obsahují vhodné protimikrobní látky ve vhodné koncentraci, kromě případu, kdy má přípravek vlastní přiměřené protimikrobní vlastnosti. Použité protimikrobní látky jsou kompatibilní se všemi dalšími součástmi přípravku a jsou účinné po celou dobu použitelnosti očních kapek. V očních přípravcích používaných k terapii glaukomu je velmi často používán roztok benzalkonium chloridu. Ten kromě svého antimikrobního působení ovlivňuje povrchové napětí roztoku související s velikostí vytvářené kapky.

Jsou-li oční kapky předepsány bez protimikrobních látek, dodávají se, kde je to možné, v jednodávkových obalech. Oční kapky určené pro použití při chirurgických výkonech jsou bez protimikrobních látek a jsou dodány v jednodávkových obalech.

Oční kapky jsou při vizuální kontrole prakticky čiré a prakticky bez částic.

Oční kapky ve formě suspenze mohou vykazovat sediment, který je snadno roztřepatelný; takto vzniklá suspenze je natolik stabilní, aby umožňovala podání správné dávky. Vícedávkové obaly jsou dodávány v obalech umožňující podání ve formě jednotlivých kapek. Pokud není zdůvodněno a schváleno jinak, lahvičky obsahují nejvýše 10 ml přípravku.¹

Kromě fyzikálně-chemických vlastností souvisí s velikostí kapky řada formulačních a dispenzačních faktorů.

Pracovním úkolem diplomové práce bylo v teoretické části zpracovat literární rešerši zaměřenou na oční aplikaci timololu a na jeho vedlejší systémové účinky po topické oční aplikaci, včetně možností jejich eliminace. V praktické části diplomové práce bylo využito pěti komerčních aplikačních systémů pro oční kapky s timololem ke studiu vlivu efektivního průměru kapátka, fyzikálně-chemických vlastností roztoku a úhlu kapání na hmotnost očních kapek s timololem.

2. Teoretická část

Pro snížení nitroočního tlaku při léčbě glaukomu je nutné, aby léčivo proniklo dovnitř oka. Biologická dostupnost léčiva je podmíněna jeho schopností proniknout přes rohovku a spojivku a také eliminací léčiva ze spojivkového vaku, která je uskutečňována hlavně prostřednictvím absorpce přes spojivku. Obvykle je systémová absorpce léčiva řádově vyšší než absorpce oční.

2.1. Absorpce léčiv po oční aplikaci

Při aplikaci očních kapek na povrch oka se roztok mísí se slzami. Následně přebytečný objem tekutiny vytéká z oka² skrz kanálek do slzného odvodňovacího systému a pak do nosu, hltanu a gastrointestinálního traktu.³ K dalším významným předrohovkovým ztrátám léčiva dochází systémovou absorpcí přes spojivku⁴. Její permeabilita je docela vysoká a tak se většina léčiv prochází spojivkou jednoduše⁵. Díky odvodňovacímu systému a absorpci spojivkou je jen malá část podaného léčiva absorbována do oka skrz rohovku, obvykle méně než 5%.⁶

Malá biologická dostupnost je rovněž způsobena řádově nižší permeabilitou rohovky oproti spojivce.³ Pro většinu léčiv je hlavní penetrační bariérou epitel, avšak význam jednotlivých buněčných vrstev je založen na lipofilitě jednotlivých složek přípravku. Apikální buňky epitelu jsou spojeny těsnými spoji, což omezuje penetraci.⁵ V nosném systému a bazální části je méně těsné spojení a buňky umožňují prostup makromolekul.⁷ Lipofilita obvykle zvyšuje permeabilitu léčiva rohovkou, ale v případě velmi lipofilních složek se permeabilita s rostoucí lipofilitou dále nezvyšuje.⁵ To je vysvětleno zhoršeným rozdělováním léčiva mezi lipofilní epitel a stromatem. Po vniknutí je vodný roztok léčiva distribuován do okolních očních tkání.⁸

Koncentrace aplikovaného léčiva může být ovlivněna několika způsoby. Jednak redukcí drenáže z očního povrchu, kdy odtok aplikovaného roztoku z povrchu oka může zvýšit oční absorpci léčiva prodloužením kontaktu

s rohovkou, navíc vniknutí roztoku do nosu je zpožděno. Drenáž může být ovlivněna nasolakrimální okluzí a viskozitou.⁶

Pacienti bývají vyzýváni, aby blokovali drenáž očních kapek ze spojivkového vaku za pomoci prstů, kterými vyvíjejí tlak na vnitřní koutek zavřeného oka. Tímto dochází ke snížení systémové absorpce o 60%^{9,10} a naopak oční absorpce je zvýšena o 70%.¹¹ Efekt nasolakrimální okluze na systémovou absorpci je nejúčinnější u léčiv absorbovaných z nosu, jelikož neovlivňuje absorpci skrz spojivku.⁶

Druhou možností je zvýšení viskozity, což vede k prodloužení kontaktu oka s léčivem, dochází k poklesu systémové a ke zvýšení oční absorpce timololu u králíků.¹² Poměr oční a systémové koncentrace se zvyšuje přibližně pětkrát a může být dále zvýšen snížením aplikovaného objemu léčiv.⁶

Propustnost rohovky může být zvýšena například upravením pH nebo použitím proléčiva. pH ovlivňuje propustnost rohovky pro slabé kyseliny a slabé zásady. Zvyšování poddílu neionizovaných molekul zvyšuje lipofilitu a oční absorpci.^{13,14} Oční absorpce timololu se zvyšuje s rostoucím pH, ale poměr oční a systémové maximální koncentrace timololu se nemění.¹³ Zvýšená oční absorpce léčiva může být vyrovnána zvýšenou systémovou absorpcí ze spojivky a nosu.⁶

Obvykle používaná proléčiva jsou estery a diestery. Díky vylepšené oční absorpci mohou být používány menší a bezpečnější dávky.¹⁵ Příkladem je oční biologická dostupnost timololu, která byla použitím proléčiva zvýšena několikanásobně. Vzhledem k tomu, že systémová absorpce zvýšena nebyla, byl poměr oční a systémové absorpce zvýšen pětinašobně.¹⁶

Snížení rozsahu systémové absorpce může být dosaženo ovlivněním krevního toku a za pomoci řízeného uvolňování léčiva. Krevní zásobením, které je ve spojivce a nosní sliznici, dopravuje léčiva přímo do systémové cirkulace a může být ovlivněno několika očními léčivy. Dřívější či současné podání fenylefrinu nebo epinefrinu s timololem má za následek jeho nižší systémovou absorpci.^{12,13} Použití látek s lokálně vasokonstrikčním účinkem ke snížení

systémové absorpce je pravděpodobně nejvhodnější u jednodávkových léčivých přípravků nebo vícedávkových přípravků používaných po omezenou dobu.⁶

S cílem zvýšit oční biologickou dostupnost, prodloužit dobu působení léčiva, zamezit kolísání koncentrace léčiva a vedlejším účinkům bylo vyvinuto několik druhů lékových forem s řízeným uvolňováním. Ty zahrnují nanočástice, lipozomy, gely, polymerní částice a zásobníkový systém léčiva.¹⁷ Oční absorpce léčiv z insertů zůstávajících ve spojivkovém vaku je podmíněna poměrem absorpce přes rohovku k celkové clearance ze slzné tekutiny.¹⁸ Celková clearance je součtem clearance přes slzní obrat, absorpci přes spojivku a rohovku. Maximální oční dostupnost pro timolol byla spočítána na 11%.^{3,18} Spojivka je pravděpodobně nejdůležitější částí pro systémovou absorpci z insertů, protože clearance spojivky je nejméně desetkrát větší než clearance slzného obratu.¹⁸ V důsledku absorpce spojivkou se tedy léčiva nedostanou do nosní mukózy.⁶

2.2. Terapie glaukomu

Zelený zákal neboli glaukom je onemocnění, při kterém dochází k degeneraci a odumírání zrakového nervu. Protože zrakový nerv v sobě vede veškeré informace o obrazech, které dopadají do našeho oka, jeho poškození má za následek částečnou nebo úplnou ztrátu zraku.

Hlavní příčinou zeleného zákalu a degenerace zrakového nervu je zvýšený nitrooční tlak. Pokud se v oku nahromadí příliš velké množství nitrooční tekutiny, která nemůže odtékat, začne tato tekutina utiskovat citlivé oční struktury, především zrakový nerv. Ten může po určité době i zcela odumřít.¹⁹

Prognóza zeleného zákalu závisí především na tom, v jakém stadiu bylo onemocnění odhaleno. Pokud se s léčbou začne včas, je většinou možné zachovat zrak bez většího poškození. Záludnost zeleného zákalu spočívá v tom, že se zpočátku rozvíjí zcela bez příznaků, a poškození, které jednou vznikne na zrakovém nervu, se již nedá napravit. Proto jsou všechny vady zraku

způsobené zeleným zákalem neléčitelné. Dá se jim však předejít, pokud se zelený zákal začne včas léčit.²⁰

Systémová absorpce beta blokátorů, léčiv používaných při léčbě glaukomu, může způsobovat vedlejší účinky, jejichž riziko může být sníženo zvýšením poměru oční a systémové absorpce. Toho je dosahováno zvýšením permeability rohovky formulací léčiva a dále množstvím doručeného léčiva.⁶

2.2.1. Timolol

Timolol je jednou z nejčastěji používaných látek při terapii glaukomu. Je to silný neselektivní beta-blokátor. Pro oční aplikaci je dostupný v komerčně vyráběných kapkách o koncentraci roztoku 0,25% a 0,50%. Aplikován bývá jednou či dvakrát denně.²¹

Při perorálním podání se timolol využívá k léčbě anginy pectoris, hypertenze, při redukci mortality následkem infarktu myokardu a profylaxi migrény.²²

Topicky aplikované látky mohou příležitostně způsobit nežádoucí systémové účinky v důsledku systémové absorpce léčiva. Pro snížení či zamezení nežádoucí systémové absorpce byla diskutována řada metod včetně vyvarování se předávkování a správného způsobu aplikace očních kapek.²¹

Nežádoucí systémové účinky timololu

Od svého uvedení na trh v roce 1978 bylo v USA okolo 2000 případů systémové toxicity spojené s aplikací beta-blokátorů zaznamenaných v Národním registru nežádoucích účinků způsobených očními léčivy. K systémovým nežádoucím účinkům dochází v důsledku systémové absorpce, která se uskutečňuje přímou absorpcí látek do krevního řečiště přes kapiláry spojivky, postupem přes nosní mukózu, hltan či gastrointestinální trakt po průchodu slzným drenážním systémem. Absorpce je zvýšena při překrvení mukózy spojivky nebo při nedostatečné tvorbě slz.²¹

Je odhadováno, že 80% dávky očních kapek s timololem proniká nasolakrimální cestou a je absorbováno přes nosní mukózu. Léčivo proniká do

krevního oběhu a dosahuje cílových orgánů, ještě předtím, než je detoxikováno. Proto je koncentrace timololu v plazmě v terapeutickém rozmezí. U zdravých dobrovolníků byla systémová absorpce snížena o 60% využitím nasolakrimální okluze a zavřením očí.¹⁰ Rovněž byla prokázána genetická chyba v oxidačním metabolismu beta-blokátorů u některých pacientů, přičemž tito slabí metabolizátoři dosahovali znatelně vyšších koncentrací timololu v plazmě.²³ Nežádoucí účinky očních preparátů se shodují s nežádoucími účinky léčiv obsahující beta-blokátory podaných orálně.²⁴ Mezi nežádoucí systémové reakce řadíme respirační a srdeční reakce, včetně status asthmaticus a srdečního selhání, sinusovou bradykardii a přechodnou ztrátu zraku.²⁵ Předpokládá se, že následkem sníženého krevního tlaku a tepové frekvence je zvýšené riziko mozkové příhody, hlavně u starších pacientů se zúžením krkavice.^{26,27}

Vzácněji se vyskytuje zvýšená hypoglykémie, maskování tachykardie a dalších příznaků varujících při inzulín dependentním diabetu.

Timolol by neměl být podáván, nebo by měl být podáván se zvýšenou opatrností, u osob trpících astmatem, chronickou obstrukční nemocí plicní, kardiovaskulárními nemocemi a u pacientů dlouhodobě užívajících beta-blokátory.²¹

2.2.2. Systémová absorpce timololu

Pro zjištění míry ovlivnění koncentrace timololu v krevní plazmě jeho absorpcí či eliminací byla zpracována studie pracující s kinetickými parametry timololu na lidském a králičím modelu. Během simulace se předpokládalo udržení konstantní biologické dostupnosti timololu (69% dávky).

Z výsledku bylo patrné, že maximum systémové koncentrace se bude u lidí měnit méně než u králíků. Míra systémové absorpce může být v některých případech snížena viskozitu zvyšujícími činiteli. Absorpce se prodloužila z 3 na 15 minut.^{12,28} To znamenalo pětinasobný rozdíl také v konstantě absorpčního poměru. U králíků tento faktor snižuje hodnotu c_{max} o 40%, ale

předpokládané snížení u člověka je jen 20%. Současné podání fenylefrinu snižuje u králíků konstantu míry absorpce timololu 4-10 krát.¹² Následkem toho by měla u králíků několikanásobně klesnout hodnota c_{max} . U lidí dochází jen k 30% poklesu c_{max} . Účinnost různých přístupů ke snižování systémové absorpce může být různá u lidí a králíků. To je způsobeno delším poločasem eliminace u člověka. Celkově je modifikace lékových forem při změně míry systémové absorpce méně efektivní u léčiv s dlouhou dobou eliminace.⁶

Prevence nežádoucích systémových účinků

Kromě velikosti kapky očních kapek záleží správné podání očních přípravků na dalších faktorech souvisejících s gravitací, okraji víček, zavíráním očí, mrkáním a zachycením léčivého přípravku pod víčky.²⁹

Gravitace souvisí s vytékáním tekutiny po oční aplikaci, což je spojeno s pozicí hlavy, kdy nezadržená tekutina stéká do své nejpřirozenější polohy. V případě onemocnění vředem rohovky, je vhodné, aby byla kapka roztoku antibiotik aplikována pacientovi ležícímu na zádech a při zavření očí tak bylo dosaženo udržení vysoké koncentrace roztoku v oční jamce. Pokud je třeba aplikovat léčivo na vnitřní stranu rohovky, měla by být po aplikaci léčiva a zavření očí pacientova hlava v pozici obličejem dolů a vodorovně, neboť pumpující efekt kruhového očního svalu na slzní vak je inhibován.²¹

Okraje očních víček se chovají jako kanálky pro slzy, udržují je v oční štěrbině a vedou je do nosu. Oční přípravky jsou převážně zadržovány v oční štěrbině a pod oční víčko znovu nevstupují, zejména u mladých pacientů, kde je oční víčko v těsném kontaktu s okem. U starších pacientů se pod víčko znovu dostane méně než 10% zadržené kapky v důsledku ochabnutí víček.²¹

Zavření očí dovoluje nejen větší zadržení aplikovaného léčiva, ale může pomoci dostat se léčivu z oční štěrbině pod víčko. Rovněž je prodloužen kontakt léčiva s okem, neboť zavřením očí se jen velmi málo nebo žádná tekutina nedostane do slzného vaku.²¹

Mrkáním dochází k pumpování léčiva do nasolakrimálního odtokového systému, což zvyšuje systémovou absorpci.

Při podání léčiva pod spodní víčko dochází díky zadržení léčiva ve spojivkovém vaku k markantnímu prodloužení kontaktu s okem.²⁹ Prodloužení kontaktu a snížení nežádoucích systémových účinků může být dosaženo různými opatřeními, mezi která patří zaklonění hlavy pacienta, při kterém se jemně odtáhne spodní víčko od oka. Po aplikaci léčiva do spodního vaku by mělo být spodní víčko jemně vytáhnuto, aby byl dosažen kontakt s víčkem horním. Oči pacienta by měly zůstat zavřeny po dobu tří nebo více minut, aby se zabránilo mrkání. Pokud pacient používá více očních přípravků, měl by mezi jejich aplikací počkat alespoň deset minut, aby nedocházelo k vyplavování jednoho přípravku druhým. Vhodné je rovněž zahřát přípravek před aplikací na tělesnou teplotu, nedotýkat se kapátkem očních řas, aby nedošlo ke kontaminaci roztoku, aplikovat pouze jednu kapku, zamezit léčivu kontakt s rohovkou a netlačit na kůži očních víček. Všechna tato opatření minimalizují reflexní slzení způsobené léčivem.²¹

2.3. Faktory ovlivňující velikost kapky

Oční roztoky jsou dostupné v jedno-dávkových nebo více-dávkových obalech v různých variantách skleněných nebo plastových kapacích lahvíček, které poskytují kapky o velikosti 25 - 70 μ l.³⁰ Z biofarmaceutického a ekonomického hlediska jsou ideální kapky o velikosti objemu od 5 do 15 μ l.³¹

Velikost kapky je určena jak formulačními faktory, tak faktory dispenzačními.

2.3.1. Formulační faktory

Vícedávkové obaly očních kapek se většinou skládají ze tří částí. Lahvičky, obsahující oční roztok, kapátka pro umožnění aplikace přípravku a uzávěru. Lahvička bývá vyrobena ze skla nebo plastu. Některé přípravky jsou baleny do jednodlých systémů, kde jsou lahvička i kapátko nerozdělitelně spojeny,

příčemž vytvarování, naplnění a zatavení lahvičky probíhá v jednom operačním cyklu za aseptických podmínek.^{32,33}

Do skleněných lahviček jsou v současné době baleny pouze lyofilizované oční přípravky, a to ze stabilitních důvodů.

Dle Evropského lékopisu jsou plastové lahvičky vyráběny z polyetylenu s možným přídavkem aditiv a polypropylenu.³⁴ Příkladem aditiv jsou antioxidanty, změkčovadla, stabilizátory, lubrikanty, barviva a další. Také kapátka bývají vyrobená z polyetylenu nebo polypropylenu. Možné je i použití pryže vyhovující lékopisným zkouškám na totožnost a čistotu.

Mezi nevýhody polyetylenu o nízké hustotě patří jeho propustnost pro páry a plyny, adsorpce a absorpce molekul z obsahu lahvičky a také zvýšená náchylnost k prasknutí při intenzivním používání.³⁵ Polypropylen tvoří svrchní bariéru pro plyny a je méně náchylný k absorpci a adsorpci látek z roztoku. Na druhou stranu je více náchylný k oxidaci a žloutnutí.

Velikost kapek produkovaných plastovými lahvičkami je určena třemi hlavními formulačními faktory, které zahrnují vlastnosti lahvičky, kapátka a fyzikálně-chemické vlastnosti roztoku očního přípravku. Důležitý je rovněž způsob, jakým pacient lahvičku drží.

Studiem vlivů jednotlivých faktorů na velikost kapky se zabývali Van Santvliet, L., Ludwig, A.³¹, přičemž závěry byly následující.

Faktory související s vlastnostmi lahvičky

Plastové lahvičky jsou v porovnání se skleněnými tenkostěnné. Šíře jejich stěny se pohybuje od 0,70 po 1,19 mm³⁶ a společně s hustotou materiálu podmiňují pružnost (schopnost deformace), elasticitu (schopnost vrátit se po deformaci do původního stavu) a tuhost (odolnost vůči deformaci) lahvičky.

Aby došlo k vytvoření kapky, stlačují obvykle pacienti lahvičku dvěma nebo třemi prsty. Alternativní způsob představuje držení lahvičky dvěma prsty a stlačování dna lahvičky ukazovákem. Přestože je dno lahvičky obvykle tužší

než její stěny, menší deformace je dostatečná pro stlačení vzduchu uvnitř lahvičky a následné vytvoření kapky. Při využití alternativního způsobu jsou vytvářeny kapky o přibližně stejné hmotnosti, avšak síla nutná pro tvorbu kapky je o 25% nižší. Zkracuje se také doba, za kterou dojde k vytvoření kapky.

Pomocí zařízení konstantně stlačujícího lahvičku a manometru měřícího tlak uvnitř lahvičky bylo prokázáno, že pro stlačení lahvičky s vyšší hustotou a tloušťkou stěny je nutné vyvinout více síly než pro lahvičku s nižší hustotou a tloušťkou stěny. Rychlost tvorby kapky je u lahvičky s nižší hustotou, a tedy vyšší flexibilitou, vyšší než u lahvičky s tuhou stěnou. Rychlejší tvorba kapky však souvisí s vyšší hmotností kapky. Čím pomaleji je lahvička stlačována, tím nižší je hmotnost produkované kapky. Přímá souvislost mezi tuhostí či pružností lahvičky a hmotností kapky nalezena nebyla.

Faktory související s vlastnostmi kapacího nástavce

Pro velikost kapky jsou rozhodující také vlastnosti kapátka. Čím větší je velikost vnějšího ústí kapacího nástavce, tím větší je hmotnost kapky, kterou kapátko produkuje a zároveň čím menší je velikost vnějšího ústí kapacího nástavce, tím menší kapky jsou produkovány. Snižování rozměru vnějšího ústí kapacího nástavce bez změny velikosti rozměru vnitřního ústí má za následek snižování hmotnosti kapek, které kapátko produkuje.³⁷ Při zmenšení rozměru vnitřního ústí kapátka, zodpovědného za zvýšení hmotnosti kapky, je nutné pro vytvoření kapky použít větší síly a dispenzační čas se prodlužuje. V případě kapacího nástavce, který u vnějšího ústí vybaven zářezem, činí rozdíl v hmotnosti kapek roztoku s povrchovým napětím 72 mN/m 8,5%. U kapátka bez zářezu je rozdíl pouze 2%. U roztoku s povrchovým napětím 35 mN/m bylo při změně dispenzačního úhlu z 90° na 45° pozorováno 10% zvýšení hmotnosti kapky.^{38,39} Při dispenzačním úhlu 45° stoupá doba aplikace o 50% a k vytvoření kapky, které mají hmotnost o 8,5% nižší, je potřeba vyvinout sílu o 25% vyšší.⁴⁰

Použitím speciálního typu kapátka, kdy je jedna kapilára nahrazena třemi nebo čtyřmi kapilárami uspořádanými do kříže a ústími do společné kapiláry (tzv. křížové kapátko)⁴¹ klesá hmotnost kapky v porovnání s kapátkem se stejnou velikostí vnějšího ústí kapacího nástavce. Design tohoto kapátka významně snižuje rychlost proudící kapaliny, prodlužuje tvorbu kapky a zvyšuje (dvakrát) nároky na sílu nutnou pro tvorbu kapky. Objem kapky nezáleží jen na ploše vnějšího ústí kapacího nástavce a povrchovém napětí roztoku, ale také na rychlosti tvorby kapky. Při vyšší rychlosti tvorby kapky je její koncová část padající z ústí kapátka vypuzena spolu s tekoucí kapalinou z kapiláry kapacího nástavce, což má za následek zvýšení hmotnosti kapky.⁴²

Délka kapacího nástavce má na hmotnost kapky pouze zanedbatelný statisticky nevýznamný vliv.

Faktory související s vlastnostmi roztoku

Z fyzikálně-chemických vlastností očních roztoků má na velikost kapky největší vliv povrchové napětí. Podle Tateho zákona platí, že čím menší je povrchové napětí roztoku, tím menší kapky jsou produkovány.^{38,39,43} Povrchové napětí je způsobeno přítomností a koncentrací povrchově aktivních látek. Příkladem povrchově aktivních látek používaných v očních roztocích jsou tetrakain, benzalkonium chlorid, hydroxypropylcelulosa.

S velikostí kapky souvisí rovněž viskozita roztoku. Jho a Carreras prokázali, že zvyšování viskozity do 15 mPa·s nemá na tvorbu kapky při toku roztoku žádný vliv.⁴⁴ Ideální viskozita roztoku očních kapek se pohybuje v rozmezí 15-30 mPa·s. Další zvyšování viskozity má vzhledem k ztížení pohybu očního víčka a rozostření vidění negativní efekt.⁴⁵

Teplota roztoku a jeho obalu může rovněž ovlivnit velikost kapky. Změny teploty mění povrchové napětí, viskozitu a hustotu roztoku. Teplota rovněž ovlivňuje tuhost lahvičky a pryžového kapátka. Pacienti by měli lahvičku s roztokem zahřát, např. nošením v kapse, nebo ochladit, např. skladováním

v ledniče. Winfield a kolektiv zjistili, že uschovávání plastové lahvičky v ledniče mírně zvedá nároky na sílu, nutnou k tvorbě kapky.⁴⁶

2.3.2. Dispenzační faktory

Hlavní skupina pacientů dlouhodobě používající oční kapky je starší padesáti let.⁴⁷ S věkem pacienta roste i pravděpodobnost fyzických obtíží při aplikaci očních kapek, což vede ke snížení compliance.⁴⁸ Mezi tyto obtíže patří zvedání paže, zaklání hlavy, držení a stlačování lahvičky. Při problémech s aplikací může být využit alternativní způsob držení a stlačování lahvičky nebo mechanické pomůcky pro usnadnění aplikace očních kapek. Ideální pomůcka by měla zvýšit schopnost pacienta stisknout lahvičku a zamezit mrkání.⁴⁶ Při použití mechanické pomůcky je kapací nástavec vždy v dostatečné vzdálenosti od oka, aby nedošlo ke kontaktu s řasami a snížila se možnost kontaminace.⁴⁹ Pacient může ovlivnit velikost kapky dispenzačním úhlem, pod kterým dochází k aplikaci očních kapek a také rychlosti stlačování lahvičky a tedy rychlosti tvorby kapky.

Dispenzační úhel

Při tvorbě kapky hraje důležitou roli povrch a provedení okolo vnějšího ústí kapacího nástavce, z kterého kapka při aplikaci odpadá a také povrchové napětí roztoku.³¹ Naklání lahvičky během aplikace z vertikální polohy má za následek změnu efektivního průměru kapacího otvoru.

Při změně dispenzačního úhlu z 90° na 45° se očekává snížení hmotnosti aplikované kapky.³¹ Vzhledem k povrchově aktivním složkám roztoku a smáčení povrchu kapátka, kdy dochází ke zvětšování efektivního průměru kapacího otvoru, je vliv změny dispenzačního úhlu na hmotnost kapky menší.

Stlačování lahvičky

Hmotnost kapky souvisí také s rychlostí její tvorby. Při vyšší rychlosti tvorby kapky dochází v momentu odtrhnutí kapky od vnějšího ústí kapacího nástavce, na základě dodatečného impulsu tekutiny, ke zvýšení hmotnosti kapky. Při

nižší rychlosti tvorby kapky se dodatečný impulz tekutiny neobjevuje nebo se neprojeví do takové míry, aby došlo ke změně hmotnosti kapky.³⁸

3. Experimentální část

3.1. Použité přístroje

Váhy Kern ABJ 120-4M, Kern & Sohn GmbH, Německo, d = 0,1mg

Hustoměr DMA 4500 M, Anton Paar GmbH, Rakousko

Automatický semi-microosmometr Knauer, Německo

Traubeho stalagmometr

Ubbelohdeho viskozimetr, Sklářny Kavalier, Sázava, ČR

Mikropipeta Eppendorf, Hamburg, Německo

3.2. Použité suroviny

čištěná voda

Benzalkonii chloridum 50%, PhEur5, SS\QC\4009000\03, Sigma-Aldrich, Buchs, Švýcarsko

Použité registrované přípravky:

Timo-COMOD 0,5%, Ursapharm Arzneimittel GmbH & CO.KG, Saarbrücken, SRN

Timoptol 0,5% MSD, Merck Sharp & Dohme B. V., Haarlem, Nizozemsko

Timohexal 0,5%, Salutas Pharma GmbH, Barleben, SRN

Timolol-POS 0,5%, Ursapharm Arzneimittel GmbH & CO.KG, Saarbrücken, SRN

OFTAN-Timolol 0,5%., Santen oy, Tampere, Finsko







3.3. Kapací systémy

Ke studiu hmotnosti kapek jsem použil 5 kusů pěti různých originálních kapacích systémů, určených k aplikaci roztoku timololu maleatu 0,5%. Tři byly tvořeny plastovou lahvičkou s plastovým kapátkem (RP 1 - 3, K 1 - 3), jeden byl celistvý kompaktní lisovaný v jednom kroku technologií blow-fill-seal.⁵⁰

(RP 4, K 4) a poslední tvořil speciální dávkovací systém Comod[®] (RP 5, K 5).

Přehled systémů je uveden v Tab. 1.

Tab. 1: Přehled použitých kapacích systémů

Kapací systém	kód přípravku	kód kapátka	rozměry kapacího ústí		kapátko
			d (mm)	D (mm)	
Timolol POS	RP1	K1	2,5	3,7	
Timohehexal	RP2	K2	2	2	
OFTAN Timolol	RP3	K3	1,6	2,9	
Timoptol	RP4	K4	1,75	2,69	
Timo- COMOD	RP5	K5	1,2	2,5	
jednotné lahvička a kapátko	-	KJ			

Rozměr d (mm) představuje vnitřní průměr kapacího otvoru, D (mm) efektivní průměr kapacího otvoru.

3.4. Měření hustoty

Hustoměr jsem zapnul přibližně 15 minut před začátkem měření. Dle návodu jsem zkontroloval nastavení hustoty vody a vzduchu při atmosférickém tlaku.

Do 5ml stříkačky jsem nasál vzorek, kterým jsem propláchl celu a poté aplikoval 1 ml vorku k vlastnímu měření. Po nástřiku vzorku jsem nastavil teplotu na 20°C, při které probíhalo měření všech pěti vzorků. Mezi jednotlivými vzorky jsem celu proplachoval čistou vodou a profukoval vzduchem. Poté jsem celu propláchl vzorkem, přičemž bylo důležité sledovat, zda se v cele neobjeví bublinka, která by měření znehodnotila. Každý vzorek se měřil pětkrát tak, že po jednotlivém měření jsem nadávkoval znovu cca 1 ml vzorku. Po změření všech vzorků jsem celu promyl čistou vodou, profukoval vzduchem a dle návodu celu vysušil.

Výsledky měření jsou uvedeny v tabulce 36.

3.5. Měření povrchového napětí

Povrchové napětí jsem měřil pomocí Traubeho stalagmometru upevněného v kovovém stojanu ve svislé poloze. Pomocí hadičky jsem nasál vodu tak, aby její hladina dosahovala nad horní rysku a poté ji nechal samovolně vykapávat. Počítal jsem počet kapek vzniklých z objemu definovaného ryskami. Měření jsem opakoval pětkrát.

Stejným způsobem změřil všechny vzorky a 0,01% roztok benzalkonium-chloridu (BAC), přičemž mezi měřeními různých kapalin bylo nutné stalagmometr třikrát propláchnout vodou. Vypočítal jsem povrchové napětí podle vztahu:

$$\gamma_T = \frac{P_V \cdot \rho_T}{P_T \cdot \rho_V} \cdot \gamma_V \quad (1)$$

γ_T povrchové napětí vzorku (mN/m)

γ_V povrchové napětí vody (mN/m)

P_T počet kapek vzorku

P_v počet kapek vody

ρ_T hustota vzorku ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)

ρ_v hustota vody ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)

Výsledky jsem zpracoval do tabulky 36.

3.6. Měření viskozity

Viskozitu jsem měřil pomocí Ubbelohdeho viskozimetru, který jsem naplnil vzorkem tak, v souladu s pokyny ČL 2009.⁵¹

Pomocí hadičky jsem nasál vzorek do horní části viskozimetru, kde jsou rovněž vyznačeny dvě rysky a poté měřil čas, za který klesla hladina vzorku od horní ke spodní rysce. Postupně jsem změřil všechny vzorky. Vypočítal jsem průměr ze tří měření a pomocí následující rovnice vypočítal viskozitu:

$$v = A \cdot t - B/t \quad (2)$$

v kinematická viskozita ($\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$)

A konstanta viskozimetru ($\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$)

t aritmetický průměr změřených průtokových dob v s

B/t korekce na kinetickou energii

Pro všechny vzorky jsem použil stejný viskozimetr s konstantou (0,002998) a korekční hodnotou.

Ze zjištěné kinematické viskozity (mm^2/s) a hustoty roztoku jsem vyjádřil dynamickou viskozitu ($\text{mPa}\cdot\text{s}$). Výsledky jsou uvedeny v tab.36.

3.7. Měření osmolality

Osmometr jsem zapnul asi 15 minut před začátkem měření a provedl nastavení nulové hodnoty pomocí vody a hodnoty 400 mos/kg pomocí roztoku chloridu sodného. Roztok standardu se připravuje rozpuštěním 12,687g chloridu sodného v jednom litru vody.

Do zkumavky jsem mikropipetou nabral 0,15 ml vzorku a umístil do přístroje. Po jedné minutě jsem spustil měření. Ukončení měření je hlášeno zvukovým signálem a vytisknutím výsledku. Každý vzorek jsem měřil pětkrát.

Naměřené hodnoty osmolality m_{os} (mOsmol/kg) jsem přepočítal pomocí kalibrační rovnice s koeficientem determinace $R^2 = 0,9999$.

$$\text{měřená } m_{os} = 0,988214 \cdot \text{ideální } m_{os} + 1,5 \quad (3)$$

Výsledky jsou uvedeny v tab. 36.

3.8. Měření hmotnosti kapek

Hmotnost jednotlivých kapek jsem sledoval na analytických vahách. Na lahvičku jsem vyvíjel mírný tlak uprostřed těla lahvičky tak, aby se kapky tvořily srovnatelnou rychlostí cca 1 kapka/2 vteřiny. Jiný postup kapání byl použit u RP5, jehož lahvička byla tvořena mechanismem s pumpičkou. Tlak jsem vyvíjel na dno lahvičky plnicí funkci pístu, dokud nedošlo k uvolnění kapky. Po uvolnění kapky a jejím odkápnutí do vytárované kádinky jsem zaznamenal hmotnost v mg. Pro každé experimentální uspořádání bylo zaznamenáno 10 hodnot.

Hmotnosti kapek jsem sledoval při dispenzačních úhlech 90° a 45° . Měřil jsem hmotnost kapek vzorků z originálních lahviček s použitím kapátek K 1 – 5, hmotnost kapek vzorků za použití jednotného kapátka KJ, hmotnost kapek vody a 0,01% roztoku benzalkonium-chloridu za použití kapátek K 1 – 3 a KJ. Pro přehlednost jsem si vytvořil kódy jednotlivých pokusných uspořádání, které jsou použity v tabulkách. Tyto kódy popisují, jaké kapátko bylo při měření použito (K 1 - 5, KJ), který vzorek byl měřen (RP 1-5, voda, BAC) a úhel, při kterém měření probíhalo (45° nebo 90°). Hmotnosti kapek pro jednotlivá experimentální uspořádání jsou shrnuty v tab. 2 - 35.

3.9. Zpracování výsledků

U všech zjištěných hodnot byly vyjádřeny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky (SD), které jsou součástí tabulek. K hodnocení vlivu jednotlivých studovaných faktorů na hmotnost kapek jsem hodnotil pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) v programu Excel.

4. Výsledky

Tab. 2: Hmotnost kapky (mg) RP1 při použití kapátka K1 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K1RP190	37,6	39,0	39,4	39,4	38,9
	36,0	39,1	40,4	36,1	38,7
	36,9	37,6	38,9	37,1	40,9
	35,8	37,7	38,7	41,3	38,2
	39,8	37,7	37,2	39,4	37,2
	37,4	38,5	39,6	39,6	40,2
	39,4	38,6	39,3	37,2	39,2
	38,4	37,4	37,2	40,3	40,6
	39,4	37,5	40,3	38,3	40,8
	38,2	39,8	38,3	38,3	40,3
průměr	37,9	38,3	38,9	38,7	39,5
SD	1,33	0,79	1,06	1,52	1,19

Tab. 3: Hmotnost kapky (mg) RP1 při použití kapátka K1 a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K1RP145	33,9	32,8	34,1	34,0	34,4
	33,0	34,6	36,6	34,4	35,1
	33,0	34,4	35,2	36,5	36,5
	34,1	33,7	35,0	33,9	35,6
	34,0	35,2	34,4	35,2	36,9
	32,5	32,2	35,3	34,1	35,4
	34,1	35,4	34,8	34,5	35,9
	33,9	35,3	34,6	36,2	36,4
	33,6	34,4	36,3	35,8	34,6
	34,0	34,4	35,6	36,4	35,6
průměr	33,6	34,2	35,2	35,1	35,6
SD	0,57	1,01	0,76	0,99	0,77

Tab. 4: Hmotnost kapky (mg) vody při použití kapátka K1 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K1VODA90	39,8	45,3	43,6	46,3	48,2
	43,6	43,2	46,5	40,7	43,3
	42,8	43,6	45,0	47,3	42,4
	41,2	43,6	46,1	47,7	45,4
	41,7	42,8	44,1	48,5	43,7
	39,5	43,1	44,2	46,4	43,3
	44,3	41,6	42,3	46,7	43,4
	43,4	46,3	41,1	46,5	43,4
	41,5	41,1	42,0	47,2	44,8
	41,5	41,9	45,8	47,4	45,7
průměr	41,9	43,3	44,1	46,5	44,4
SD	1,51	1,52	1,74	2,03	1,62

Tab. 5: Hmotnost kapky (mg) vody při použití kapátka K1 a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K1VODA45	39,6	39,3	41,9	44,0	43,8
	42,8	40,0	42,5	37,7	40,1
	42,6	41,5	41,0	39,0	42,4
	40,0	41,5	39,9	42,2	45,5
	41,0	39,6	40,9	44,0	42,8
	39,4	41,5	41,0	43,1	40,1
	42,3	36,4	43,8	42,0	42,7
	39,7	38,3	41,0	37,9	46,9
	40,9	41,7	38,7	41,2	42,4
	42,1	41,4	41,4	41,4	40,9
průměr	41,0	40,1	41,2	41,3	42,8
SD	1,26	1,67	1,31	2,21	2,09

Tab. 6: Hmotnost kapky (mg) 0,01% roztoku BAC při použití kapátka K1 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K1BAC90	46,5	46,0	39,5	41,6	44,0
	43,3	41,3	39,2	40,7	44,6
	43,8	40,7	38,7	39,8	43,4
	42,5	42,8	40,0	41,2	44,1
	43,9	43,7	40,4	40,9	43,2
	40,6	47,0	39,5	38,9	44,1
	42,7	40,4	40,4	41,3	44,6
	40,1	43,8	39,4	40,9	43,7
	42,5	44,3	39,8	43,4	41,8
	43,9	41,0	40,7	44,9	43,9
průměr	43,0	43,1	39,8	41,4	43,7
SD	1,71	2,16	0,59	1,62	0,77

Tab. 7: Hmotnost kapky (mg) 0,01% roztoku BAC při použití kapátka K1 a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K1BAC45	39,8	39,3	38,6	36,3	37,0
	45,0	40,3	39,6	38,4	37,4
	42,0	35,3	38,9	37,8	41,3
	43,0	34,4	38,2	40,8	38,9
	38,6	36,7	37,4	37,9	41,7
	40,5	39,1	39,5	39,8	40,7
	39,5	36,1	38,0	37,5	37,8
	39,5	36,0	38,0	38,5	41,7
	43,3	37,5	37,8	37,8	39,0
	39,3	39,7	38,1	37,4	41,7
průměr	41,2	37,4	38,4	38,2	39,7
SD	2,05	1,94	0,69	1,21	1,81

Tab. 8: Hmotnost kapky (mg) RP2 při použití kapátka K2 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K2RP290	27,0	26,1	24,1	24,0	27,0
	29,3	25,6	23,0	24,0	24,4
	28,4	26,0	22,1	22,8	26,6
	28,2	28,4	21,7	23,2	26,7
	27,7	27,3	22,1	23,1	26,7
	28,3	26,6	22,7	22,7	25,8
	27,3	25,6	25,3	22,8	25,7
	28,1	26,6	24,8	22,1	24,7
	28,8	26,1	23,2	23,2	26,3
	27,4	26,7	23,2	23,3	26,1
průměr	28,1	26,5	23,2	23,1	26,0
SD	0,67	0,81	1,13	0,55	0,83

Tab. 9: Hmotnost kapky (mg) RP2 při použití kapátka K2 a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K2RP245	28,8	25,0	25,9	28,2	26,5
	28,1	26,5	26,9	28,1	26,5
	32,6	25,0	26,3	29,6	28,3
	29,8	26,7	25,8	29,7	28,3
	30,8	27,4	27,2	29,5	28,0
	31,3	27,2	28,0	29,5	29,0
	31,5	27,3	28,7	31,1	28,4
	31,7	27,1	29,8	29,8	29,2
	30,2	26,1	26,9	30,1	29,7
	32,8	28,7	29,4	30,2	28,8
průměr	30,8	26,7	27,5	29,6	28,3
SD	1,54	1,07	1,35	0,84	1,00

Tab. 10: Hmotnost kapky (mg) vody při použití kapátka K2 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K2VODA90	35,8	36,2	35,1	33,9	35,3
	36,7	34,9	33,9	33,8	34,1
	35,6	36,3	35,5	36,3	36,6
	36,2	35,5	35,0	33,6	35,7
	35,5	33,7	35,3	34,5	34,4
	33,9	35,7	35,8	34,4	34,8
	35,3	34,2	36,0	36,2	35,3
	34,5	33,0	33,7	34,9	34,1
	35,3	34,9	34,6	35,7	35,6
	36,4	35,9	34,4	34,7	34,5
průměr	35,5	35,0	34,9	34,8	35,0
SD	0,80	1,05	0,73	0,92	0,76

Tab. 11: Hmotnost kapky (mg) vody při použití kapátka K2 a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K2VODA45	30,8	36,2	35,3	37,7	33,3
	30,2	35,3	37,0	34,9	32,5
	29,5	35,2	34,3	33,7	32,0
	30,3	34,1	35,1	35,1	30,6
	30,2	36,3	32,1	34,3	31,9
	31,3	36,2	35,9	34,5	32,0
	29,9	36,5	31,9	35,9	36,6
	30,2	34,7	35,1	35,5	31,9
	30,6	34,6	38,3	33,2	31,8
	29,4	31,6	33,4	34,7	33,2
průměr	30,2	35,1	34,8	35,0	32,6
SD	0,54	1,40	1,91	1,19	1,52

Tab. 12: Hmotnost kapky (mg) 0,01% roztoku BAC při použití kapátka K2 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K2BAC90	33,9	32,9	35,7	32,0	32,3
	32,8	33,0	34,4	33,7	35,3
	33,5	33,1	34,4	33,7	34,7
	33,9	33,8	31,7	32,0	33,7
	33,5	34,2	31,4	34,9	32,2
	33,1	34,3	34,8	32,2	33,7
	33,3	34,5	33,0	33,5	33,2
	33,4	33,2	34,1	31,7	33,9
	32,1	33,1	35,2	34,2	33,0
	33,6	32,5	33,3	32,4	33,9
průměr	33,3	33,5	33,8	33,0	33,6
SD	0,51	0,65	1,36	1,05	0,96

Tab. 13: Hmotnost kapky (mg) 0,01% roztoku BAC při použití kapátka K2 a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K2BAC45	36,8	36,6	34,3	36,0	33,8
	35,6	34,7	35,2	37,3	33,7
	36,9	32,4	34,1	35,5	34,1
	36,6	32,6	33,6	35,3	34,4
	36,6	34,9	34,4	36,2	33,1
	36,6	34,2	35,1	36,3	34,2
	36,2	34,8	31,4	36,1	33,4
	37,2	34,9	37,4	35,7	33,6
	36,9	35,9	33,4	36,0	33,7
	36,7	35,4	36,8	35,5	32,0
průměr	36,6	34,6	34,6	36,0	33,6
SD	0,44	1,25	1,62	0,54	0,64

Tab. 14: Hmotnost kapky (mg) RP3 při použití kapátka K3 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K3RP390	30,8	29,9	28,0	30,2	29,5
	29,9	29,2	27,8	30,3	29,1
	31,1	30,5	27,7	30,9	28,4
	30,9	28,0	30,0	31,0	29,6
	31,2	29,1	31,9	30,6	30,7
	32,5	29,6	31,6	30,5	29,1
	31,0	30,2	30,6	33,2	31,2
	29,1	29,2	31,1	31,9	30,1
	32,2	30,5	29,5	30,4	29,8
	31,3	28,7	30,8	32,5	30,6
průměr	31,0	29,5	29,9	31,2	29,8
SD	0,93	0,77	1,51	0,98	0,81

Tab. 15: Hmotnost kapky (mg) RP3 při použití kapátka K3 a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K3RP345	29,4	29,2	30,4	31,0	28,8
	30,0	30,6	30,0	29,1	30,2
	30,6	30,6	30,1	31,1	30,8
	31,7	28,9	31,4	30,4	29,2
	31,8	30,7	31,1	31,6	30,9
	31,1	30,1	31,0	31,7	30,0
	31,7	30,7	31,9	31,7	28,9
	32,2	31,1	31,1	30,6	31,8
	32,3	30,6	32,6	28,8	31,2
	32,7	30,8	31,5	32,4	31,7
průměr	31,4	30,3	31,1	30,8	30,4
SD	1,01	0,68	0,76	1,10	1,05

Tab. 16: Hmotnost kapky (mg) vody při použití kapátka K3 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K3VODA90	46,4	45,4	45,2	43,8	43,0
	43,1	45,1	43,0	44,3	43,2
	44,9	42,1	44,4	43,8	43,0
	45,2	43,9	44,2	44,4	41,5
	44,2	45,3	42,2	44,9	42,8
	44,5	42,2	42,9	43,1	41,5
	44,1	44,8	43,5	43,9	42,8
	43,8	43,9	42,0	45,1	43,1
	44,4	45,6	42,6	44,3	43,6
	44,0	41,8	43,5	43,6	44,0
průměr	44,5	44,0	43,4	44,1	42,9
SD	0,85	1,41	0,97	0,57	0,76

Tab. 17: Hmotnost kapky (mg) vody při použití kapátka K3 a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K3VODA45	39,1	37,7	39,2	40,2	40,6
	38,5	39,9	39,9	40,4	38,1
	37,9	38,3	37,7	39,5	39,7
	37,1	37,9	37,3	38,7	38,8
	39,4	38,1	36,3	38,8	39,7
	38,5	38,4	38,6	38,1	39,1
	39,0	38,7	37,2	38,1	38,8
	38,0	38,9	37,9	36,5	38,6
	35,9	39,1	38,1	39,5	39,8
	38,4	38,7	38,5	38,2	39,7
průměr	38,2	38,6	38,1	38,8	39,3
SD	0,99	0,61	0,99	1,10	0,70

Tab. 18: Hmotnost kapky (mg) 0,01% roztoku BAC při použití kapátka K3 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K3BAC90	39,8	42,1	41,9	42,0	40,7
	41,7	43,0	41,8	43,8	40,8
	40,4	41,9	41,5	42,5	41,7
	40,9	42,4	40,3	42,4	41,2
	39,7	42,5	40,6	42,9	41,4
	40,0	40,0	40,9	43,2	40,3
	40,8	40,9	41,1	42,8	42,4
	40,5	42,5	39,5	43,1	40,5
	42,0	40,9	41,0	43,0	39,5
	41,0	41,6	41,0	42,0	39,6
průměr	40,7	41,8	41,0	42,8	40,8
SD	0,72	0,88	0,68	0,53	0,86

Tab. 19: Hmotnost kapky (mg) 0,01% roztoku BAC při použití kapátka K3 a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K3BAC45	38,4	41,1	38,8	40,6	37,4
	38,2	39,2	37,3	38,3	38,2
	38,3	38,6	37,5	38,6	38,1
	36,4	38,6	37,6	39,6	37,6
	38,5	39,0	38,3	38,1	38,5
	38,4	39,3	37,9	39,2	39,4
	37,8	39,7	38,1	39,6	37,9
	38,1	38,9	38,2	39,0	39,4
	37,0	38,5	36,4	38,8	38,5
	37,6	39,7	38,7	39,6	38,2
průměr	37,9	39,3	37,9	39,1	38,3
SD	0,68	0,74	0,68	0,71	0,63

Tab. 20: Hmotnost kapky (mg) RP4 při použití kapátka K4 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K4RP490	27,5	26,1	26,7	27,2	25,2
	27,5	25,7	27,8	26,6	25,6
	28,1	26,5	27,8	26,9	26,1
	27,6	26,1	28,4	27,1	25,6
	27,3	25,7	27,0	26,5	25,0
	27,3	25,9	27,1	26,3	26,0
	27,1	27,8	27,0	26,7	25,9
	26,7	25,6	27,6	27,2	26,0
	26,5	28,0	28,4	27,7	26,6
	26,9	26,8	27,1	27,0	28,0
průměr	27,3	26,4	27,5	26,9	26,0
SD	0,45	0,82	0,57	0,39	0,80

Tab. 21: Hmotnost kapky (mg) RP4 při použití kapátka K4 a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K4RP445	30,7	30,1	32,2	29,3	29,2
	30,1	30,4	34,3	29,3	29,1
	31,7	30,4	30,6	29,3	30,8
	31,2	30,5	33,2	30,3	30,3
	31,6	31,1	31,6	30,8	29,6
	31,2	31,7	33,2	29,9	31,9
	31,4	31,2	34,5	29,8	32,6
	31,6	30,9	31,2	31,6	32,6
	31,0	31,5	34,1	29,5	32,3
	31,4	30,6	32,4	32,1	32,5
průměr	31,2	30,8	32,7	30,2	31,1
SD	0,46	0,50	1,28	0,95	1,38

Tab. 22: Hmotnost kapky (mg) RP5 při použití kapátka K5 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K5RP590	35,6	35,8	36,0	40,8	40,2
	36,6	36,6	37,0	41,0	31,3
	37,2	35,4	35,6	41,4	34,8
	37,5	35,4	35,3	41,7	36,7
	33,1	36,5	35,8	40,2	38,8
	33,4	36,7	36,0	41,3	37,0
	37,0	36,8	36,5	40,1	39,7
	37,7	36,9	32,1	40,8	37,7
	38,0	36,8	37,9	41,0	39,6
	38,0	36,4	37,9	41,9	39,0
průměr	36,4	36,3	36,0	41,0	37,5
SD	1,72	0,55	1,56	0,55	2,59

Tab. 23: Hmotnost kapky (mg) RP5 při použití kapátka K5 a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
K5RP590	36,8	32,3	36,2	40,8	38,6
	36,5	33,8	37,4	39,8	38,7
	36,4	34,0	38,6	41,4	38,5
	37,4	34,2	36,7	41,4	40,1
	36,9	34,1	38,2	41,4	40,0
	38,2	34,2	38,7	41,6	40,1
	38,2	34,1	38,6	41,5	40,4
	36,4	34,9	38,3	41,6	40,0
	38,0	34,7	38,9	41,6	38,0
	36,0	35,5	39,6	42,1	41,1
průměr	37,1	34,2	38,1	41,3	39,6
SD	0,77	0,79	0,99	0,59	0,96

Tab. 24: Hmotnost kapky (mg) RP1 při použití kapátka KJ a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJRP190	48,7	45,2	48,6	45,9	47,3
	43,6	46,5	47,2	42,4	45,3
	47,2	47,7	49,0	43,2	45,1
	45,6	46,3	46,6	44,0	47,6
	44,0	46,8	48,0	44,7	44,5
	44,4	43,2	45,8	45,5	46,3
	45,4	46,4	42,8	44,1	45,3
	43,5	45,6	46,5	46,3	45,5
	45,4	45,6	44,7	46,8	46,0
42,7	46,7	45,8	44,2	46,6	
průměr	45,1	46,0	46,5	44,7	46,0
SD	1,73	1,15	1,77	1,33	0,95

Tab. 25: Hmotnost kapky (mg) RP1 při použití kapátka KJ a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJRP145	39,6	41,2	38,0	41,0	38,5
	37,4	39,7	37,8	40,1	37,8
	37,5	38,1	37,6	39,2	37,4
	40,0	38,2	37,7	39,4	37,5
	38,6	39,5	38,1	38,6	35,6
	37,7	41,8	35,3	38,8	36,8
	38,8	40,9	40,2	35,0	36,6
	39,1	41,8	39,2	34,7	39,0
	39,1	38,5	40,0	38,5	37,5
	39,5	39,2	39,9	39,3	38,5
průměr	38,6	39,9	38,4	38,5	37,5
SD	0,88	1,37	1,42	1,94	0,96

Tab. 26: Hmotnost kapky (mg) RP2 při použití kapátka KJ a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJRP290	37,8	37,8	40,5	40,5	38,5
	37,3	38,7	39,6	39,9	39,4
	36,3	39,4	40,9	39,0	39,0
	38,1	39,5	39,8	39,6	37,3
	38,3	38,3	40,8	38,8	39,5
	37,0	38,6	39,0	37,4	37,1
	39,2	38,5	39,0	39,0	38,2
	35,5	37,3	39,9	37,8	37,0
	37,5	37,3	37,4	38,3	38,2
	36,3	39,4	36,1	38,9	37,8
průměr	37,3	38,5	39,3	38,9	38,2
SD	1,04	0,78	1,45	0,89	0,86

Tab. 27: Hmotnost kapky (mg) RP2 při použití kapátka KJ a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJRP245	32,9	30,6	30,3	32,4	34,5
	32,0	32,9	35,4	35,1	32,6
	32,0	31,3	33,8	36,0	32,3
	31,5	31,3	33,9	34,9	32,6
	31,5	30,3	33,2	34,8	33,7
	31,6	33,4	35,2	35,0	32,4
	33,1	32,5	34,3	33,8	33,4
	34,3	33,8	32,7	32,5	34,5
	33,7	33,5	35,0	31,8	32,6
	32,7	32,7	34,1	34,6	34,1
průměr	32,5	32,2	33,8	34,1	33,3
SD	0,97	1,20	1,42	1,33	0,83

Tab. 28: Hmotnost kapky (mg) RP3 při použití kapátka KJ a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJRP390	37,0	37,3	39,7	39,3	39,5
	39,4	40,0	38,7	40,3	38,3
	38,6	39,4	35,7	37,5	38,5
	37,5	37,6	36,0	38,2	36,2
	37,4	37,4	37,7	37,9	39,6
	38,1	38,6	37,7	39,3	40,0
	35,9	37,8	38,4	34,3	36,9
	36,8	40,7	36,8	40,3	37,0
	37,4	37,3	37,7	40,4	37,7
	36,4	38,1	40,6	38,3	37,5
průměr	37,5	38,4	37,9	38,6	38,1
SD	0,98	1,16	1,46	1,74	1,22

Tab. 29: Hmotnost kapky (mg) RP3 při použití kapátka KJ a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJRP345	31,6	33,2	31,6	30,2	33,6
	33,4	34,2	33,2	33,7	33,1
	33,5	29,5	31,5	33,2	33,3
	38,8	31,4	33,4	34,2	31,2
	34,7	32,0	31,4	32,7	34,6
	33,5	34,3	33,1	33,4	32,7
	33,3	31,5	31,6	34,0	31,7
	32,0	33,7	32,6	34,2	33,9
	33,2	33,6	34,9	34,6	33,5
		31,9	31,7	33,9	34,2
průměr	33,8	32,5	32,7	33,4	33,2
SD	1,97	1,46	1,13	1,21	1,02

Tab. 30: Hmotnost kapky (mg) RP4 při použití kapátka KJ a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJRP490	38,4	37,7	38,0	39,6	36,7
	39,3	38,2	37,9	39,7	38,6
	40,4	39,3	39,0	38,2	39,9
	38,3	36,4	35,7	35,8	39,8
	41,0	37,4	37,4	39,5	37,4
	40,3	38,8	39,9	38,3	37,0
	36,3	39,8	39,1	39,9	38,9
	39,7	38,2	35,5	37,5	39,3
	38,7	40,0	39,4	39,3	39,2
	39,4	38,2	39,3	36,8	39,1
průměr	39,2	38,4	38,1	38,5	38,6
SD	1,28	1,05	1,46	1,32	1,09

Tab. 31: Hmotnost kapky (mg) RP4 při použití kapátka KJ a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJRP445	33,0	33,6	34,0	35,4	32,7
	32,1	34,7	34,3	33,9	33,5
	34,3	32,0	34,2	33,5	32,6
	34,2	33,3	34,4	35,3	32,1
	34,0	35,0	35,7	34,3	34,9
	34,5	35,3	34,4	34,1	33,5
	32,5	32,7	36,0	29,9	34,1
	35,7	33,5	34,7	32,6	32,4
	33,0	34,5	33,1	34,8	34,3
	32,0	32,6	34,4	33,0	33,7
průměr	33,5	33,7	34,5	33,7	33,4
SD	1,14	1,11	0,78	1,53	0,86

Tab. 32: Hmotnost kapky (mg) RP5 při použití kapátka KJ a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJRP590	56,4	54,8	57,8	56,3	57,2
	56,3	54,7	58,5	53,4	57,3
	56,4	53,7	59,6	54,2	57,4
	54,0	55,6	56,0	53,9	56,8
	55,0	54,0	56,9	52,3	57,3
	52,9	53,6	59,1	54,1	59,2
	57,9	54,0	57,9	54,1	56,4
	57,5	53,2	53,9	54,2	56,7
	55,4	54,7	55,9	55,1	57,7
	55,6	54,2	57,9	52,5	57,2
průměr	55,7	54,3	57,4	54,0	57,3
SD	1,44	0,67	1,62	1,10	0,72

Tab. 33: Hmotnost kapky (mg) RP5 při použití kapátka KJ a úhlu kapání 45°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJRP545	49,0	47,2	45,2	46,5	44,1
	46,2	42,3	40,0	43,6	45,5
	44,2	44,2	46,4	43,9	44,7
	43,3	48,0	46,2	46,0	43,5
	44,3	46,3	46,8	44,1	44,3
	42,0	46,8	45,2	40,2	44,8
	43,1	46,0	43,3	47,0	45,0
	44,6	45,4	43,0	44,2	44,6
	44,0	47,7	43,9	43,4	45,2
	45,1	46,7	45,8	46,0	45,5
průměr	44,6	46,1	44,6	44,5	44,7
SD	1,83	1,64	1,97	1,89	0,60

Tab. 34: Hmotnost kapky (mg) vody při použití kapátka KJ a úhlu kapání 90°.

m (mg)	1	2	3	4	5
KJVODA90	54,5	53,4	52,0	53,0	49,2
	54,1	54,9	52,9	46,8	50,2
	51,3	52,9	52,9	47,4	55,1
	53,7	49,6	49,6	45,3	53,0
	52,4	52,4	47,2	52,8	49,3
	54,1	51,5	49,1	46,7	49,1
	53,8	52,5	49,3	47,2	50,1
	52,4	53,3	49,2	47,1	52,8
	53,3	51,4	47,2	46,1	50,1
	54,4	52,2	48,5	46,8	52,1
průměr	53,4	52,4	49,8	47,9	51,1
SD	0,99	1,34	2,01	2,55	1,93

Tab. 35: Hmotnost kapky (mg) vody při použití kapátka KJ a úhlu kapání 45°.

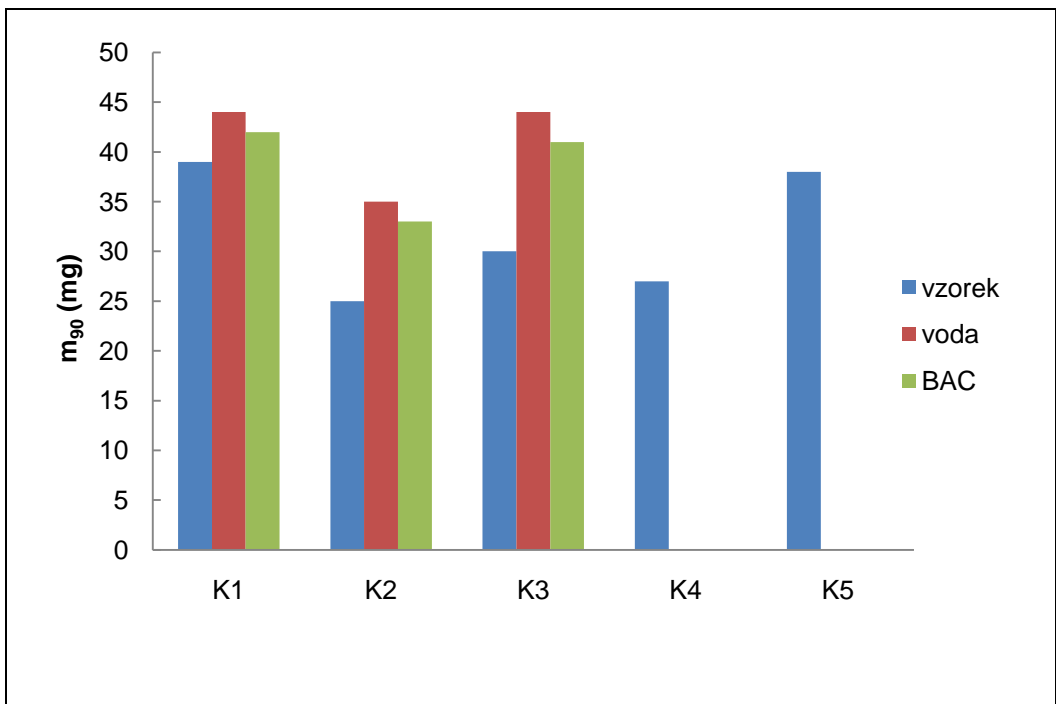
m (mg)	1	2	3	4	5
KJVODA45	46,0	45,9	44,7	44,1	46,5
	43,5	43,4	44,4	41,2	45,3
	44,7	44,3	43,9	44,7	45,6
	42,2	43,6	44,4	43,2	44,5
	45,1	44,9	44,6	42,4	44,4
	44,1	45,1	44,4	42,2	44,1
	44,8	46,0	43,8	43,3	44,7
	44,3	45,8	45,1	43,8	44,6
	44,1	45,5	47,1	42,4	45,5
	44,2	44,1	44,6	42,8	44,7
průměr	44,3	44,9	44,7	43,0	45,0
SD	1,00	0,91	0,88	0,98	0,69

Tab. 36: Fyzikálně-chemické vlastnosti registrovaných očních kapek s timololem a průměrná hmotnost kapek (mg) při svislém a šikmém kapání.

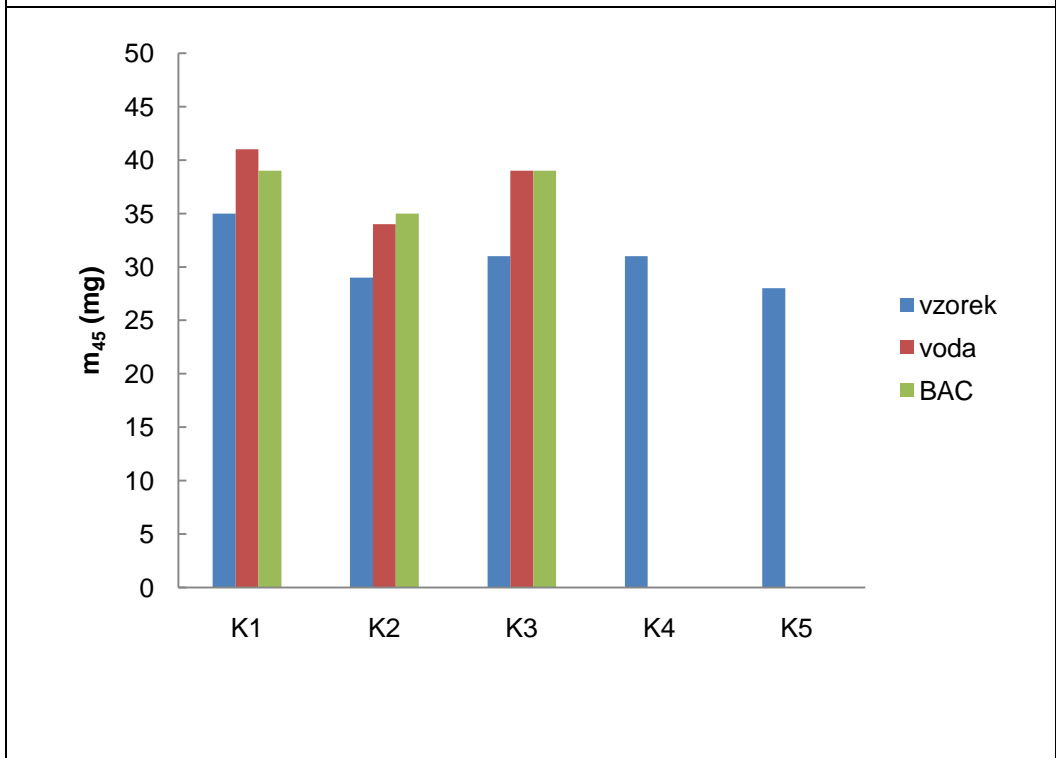
	v ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	ρ ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$) (SD $\cdot 10^{-5}$)	η (mPa.s)	σ (mN/m) (SD)	m_{os} (mosmol/kg) (SD)	hmotnost kapek (mg)	
						m_{90}	m_{45}
RP1	1,02	1,0183 (5,27)	1,04	55,09 (0,45)	350 (2,1)	39	35
RP2	1,01	1,016 (0,14)	1,03	47,30 (0,20)	313(2,0)	25	29
RP3	1,02	1,0157 (0,71)	1,04	47,13 (0,27)	306 (1,6)	30	31
RP4	1,00	1,0151 (5,76)	1,02	47,18 (0,24)	296 (0,6)	27	31
RP5	1,01	1,0176 (6,93)	1,03	70,84 (0,27)	336 (1,7)	38	38

Tab. 37: Srovnání experimentálně zjištěné a výrobcem deklarované hmotnosti kapky a obsahu léčivé látky v jedné dávce.

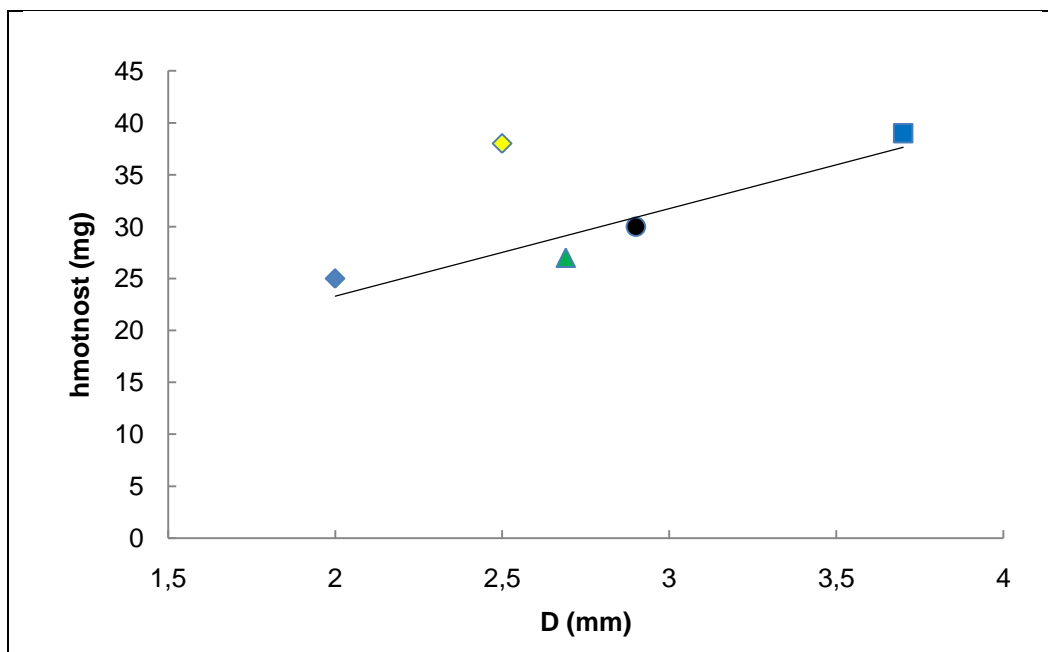
	hmotnost kapky (mg)			obsah LL (mg)		
	udaná výrobcem	exp. zjištěná	dif.	udaný výrobcem	exp. zjištěný	dif.
RP1	50,9	38,7	12,2	0,34	0,26	0,08
RP2	50,8	25,4	25,4	0,34	0,17	0,17
RP3	33,9	30,3	3,6	0,23	0,20	0,03
RP4	36,3	26,8	9,5	0,24	0,18	0,06
RP5	50,9	37,5	13,4	0,34	0,25	0,09



Obr.1: Hmotnost kapek (mg) při použití originálních dispenzačních systémů a úhlu kapání 90°.

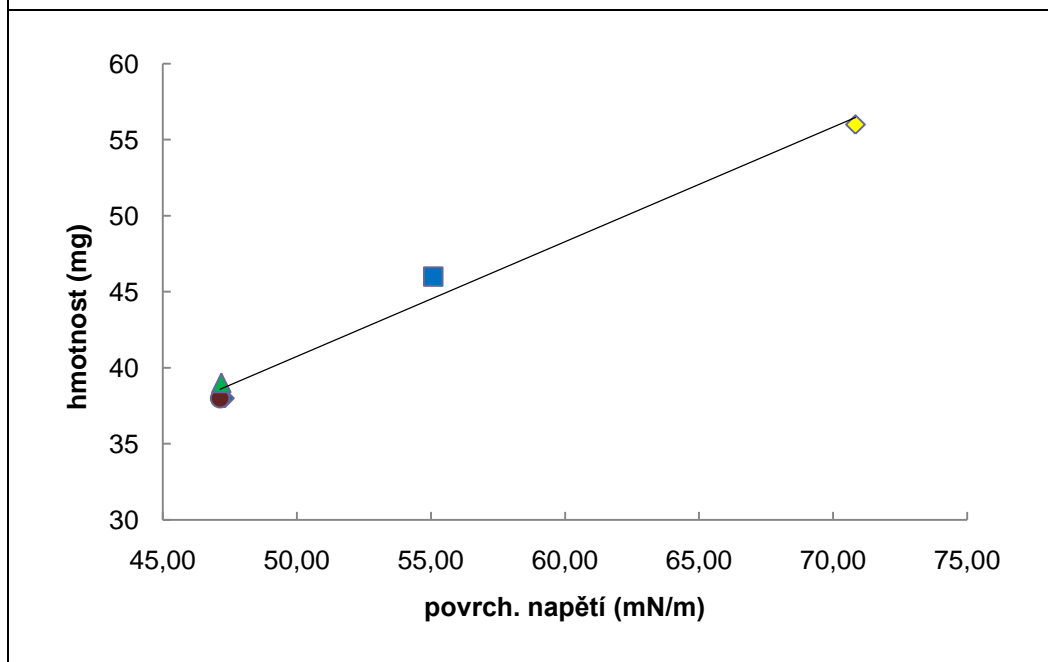


Obr.2: Hmotnost kapek (mg) při použití originálních dispenzačních systémů a úhlu kapání 45°.



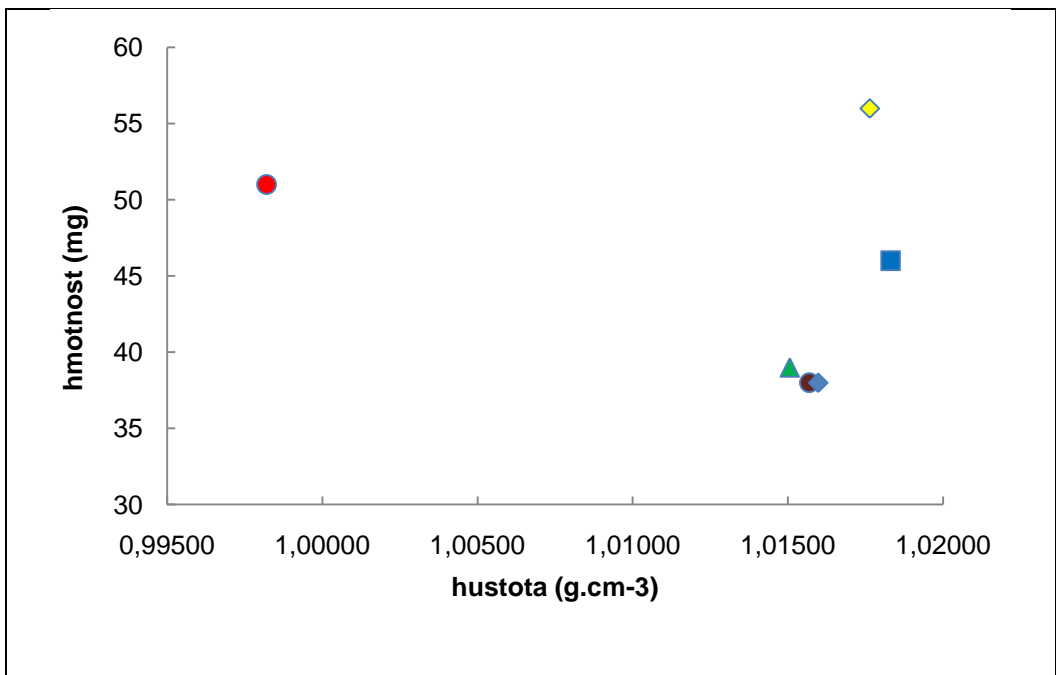
Obr.3: Vliv vnějšího průměru kapátka (D) na hmotnost kapky při svislém kapání.

◆ Timohexal, ◆ Timo-COMOD, ▲ Timoptol, ● OFTAN Timolol, ■ Timolol POS



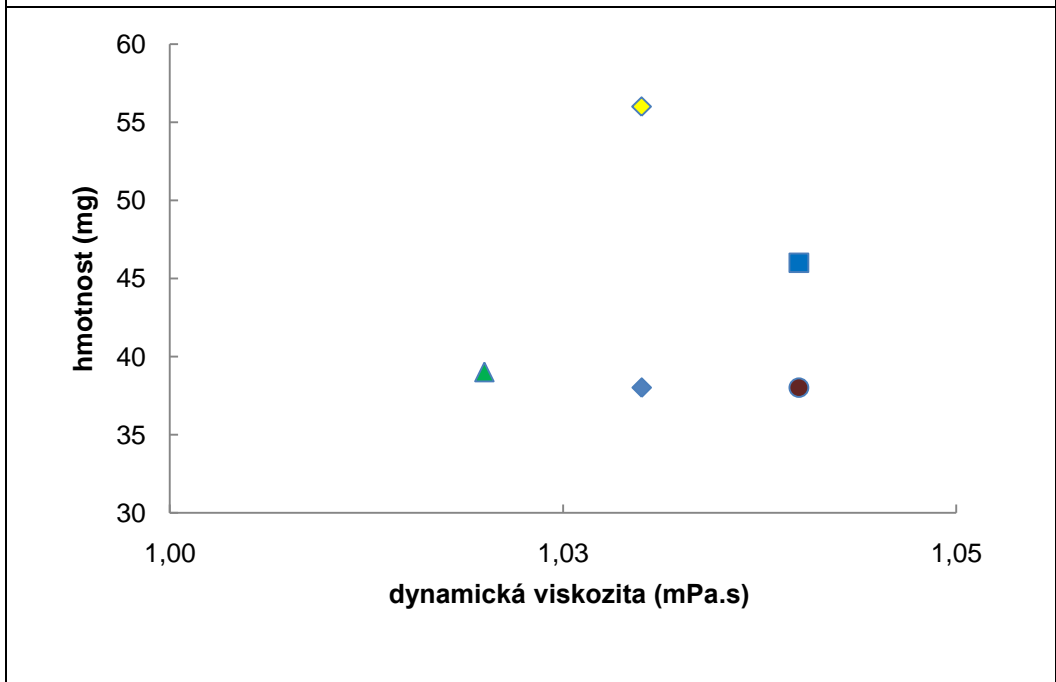
Obr.4: Vliv povrchového napětí vzorku na hmotnost kapky při svislém kapání.

◆ Timohexal, ◆ Timo-COMOD, ▲ Timoptol, ● OFTAN Timolol, ■ Timolol POS



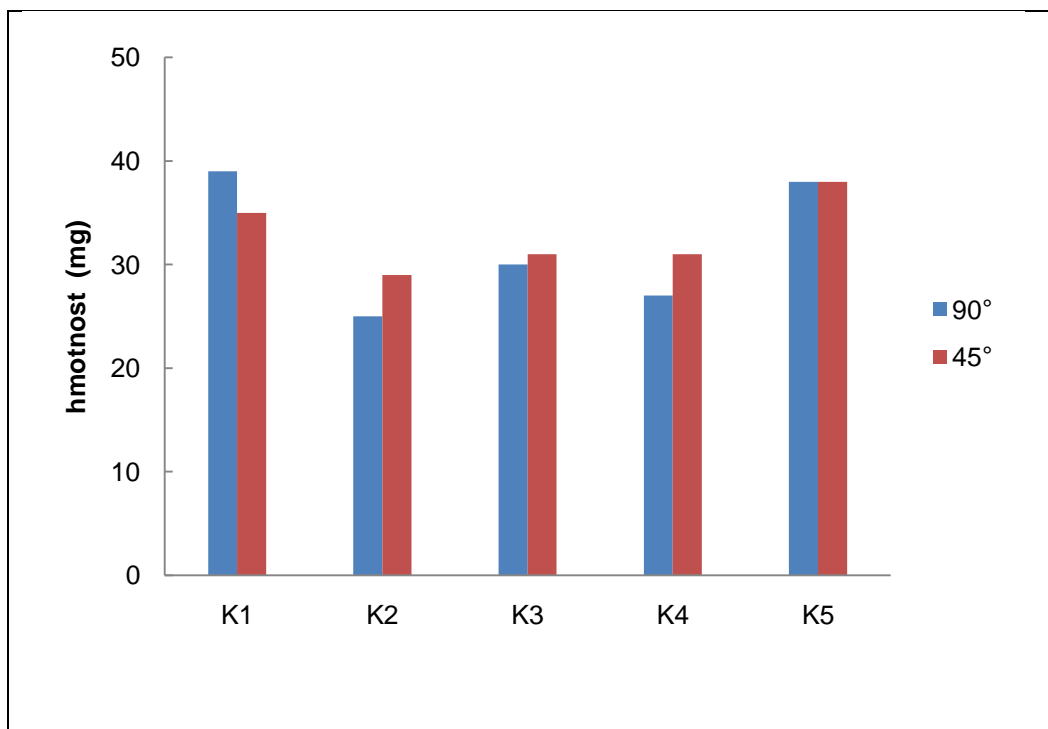
Obr.5: Vliv hustoty vzorku na hmotnost kapky při svislém kapání.

◆ Timohexal, ◆ Timo-COMOD, ▲ Timoptol, ● OFTAN Timolol, ■ Timolol POS
● voda

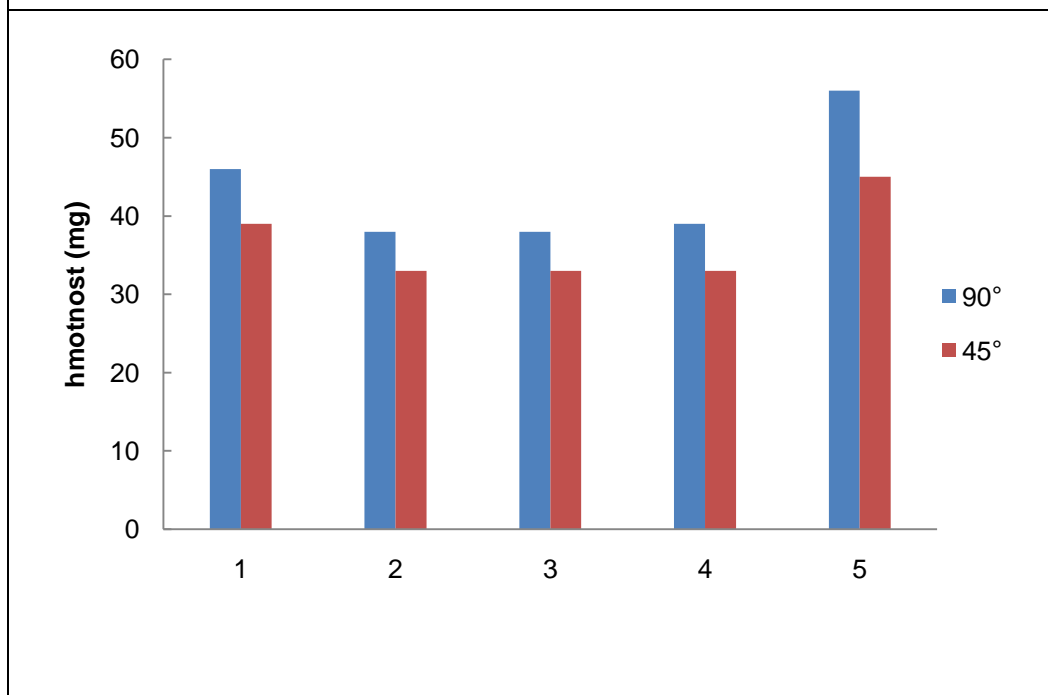


Obr. 6: Vliv dynamické viskozity vzorku na hmotnost kapky při svislém kapání.

◆ Timohexal, ◆ Timo-COMOD, ▲ Timoptol, ● OFTAN Timolol, ■ Timolol POS



Obr. 7: Vliv úhlu kapání na hmotnost kapky (mg) registrovaných přípravků při použití originálních dispenzačních systémů.



Obr. 8: Vliv úhlu kapání na hmotnost kapky (mg) registrovaných přípravků při použití jednotného dispenzačního systému.

5. Diskuze

Pro terapii očních onemocnění mohou být využity přípravky jak se systémovým, tak topickým podáváním. Topické aplikace léčiv je u očních onemocnění vhodnější, neboť účinná látka může působit nejen uvnitř oka, ale i na jeho povrchu. Nejčastější lékovou formou k topickému podání jsou oční kapky, které jsou zpravidla aplikovány do spojivkového vaku.

Biologická dostupnost léčiva je po aplikaci očních kapek nízká. Vzhledem k oční drenáži a absorpci spojivkou se jen malá část, typicky méně než 5% aplikované dávky, dostane dovnitř oka.⁵² Obvyklý objem slzní tekutiny je 7 μ l a tvorba slz u nedrážděného oka probíhá rychlostí přibližně 1,2 μ l za minutu.⁵³ Slzný vak je schopen zadržet jen 10 μ l, případně maximálně 25 μ l, pokud je oko v klidu a nemrká.^{30,53}

Objem aplikované kapky se pohybuje od 25 do 50 μ l.³⁰ Po aplikaci dojde obvykle k reflexnímu mrknutí a urychlení slzní drenáže, jehož cílem je vyplavení přebytečného objemu přípravku spolu se slzami z oka. Kontakt léčivých látek s okem je tedy velmi krátký a množství aplikovaného léčiva rychle klesá. Proto se v topické terapii používají vysoce koncentrované roztoky.⁵⁴ Přestože se jedná o topické podání, dochází v důsledku absorpce léčiva přes spojivku a v důsledku odplavení léčivé látky do nosu a následně do gastrointestinálního traktu k systémové absorpci. Díky tomu může dojít k nežádoucím systémovým projevům účinných látek, což je známo při terapii glaukomu zpravidla pro beta blokátory.⁵⁵

Jednou z nejčastěji používaných účinných látek při léčbě glaukomu je timolol, dostupný v komerčně vyráběných přípravcích v 0,25% a 0,5% koncentraci. Při léčbě zvýšeného nitroočního tlaku bývá obvykle podáván dvakrát denně, ačkoli někteří pacienti vykazují adekvátní terapeutickou odpověď při používání timololu jednou denně.²¹

Ukázalo se, že nežádoucí systémovou absorpci léčiv ovlivňuje velikost aplikované kapky. Čím menší je kapka, tím nižší jsou nežádoucí účinky,

přičemž nedochází k patrnému poklesu terapeutické odpovědi.⁵⁶ Bylo doporučeno, že pro dosažení optimálního efektu léčiva a snížení jeho negativních systémových účinků by ideální velikost kapky měla být mezi 5 – 15 μl .^{57,58}

Na velikost aplikované kapky při dispenzaci očních kapek má vliv řada faktorů.³¹ Výrobce ovlivňuje velikost kapky volbou dispenzačního systému, tj. především vlastnostmi lahvičky a kapátka. Kromě toho na velikost kapky má vliv složení přípravku, zejména látky ovlivňující povrchové napětí. Pacient může velikost aplikované kapky ovlivnit zejména dispenzačním úhlem a silou stisku lahvičky, která se promítne do rychlosti tvorby kapky. Kromě velikosti kapky očního přípravku, správná aplikace, a tedy snížení nežádoucích vedlejších účinků, souvisí rovněž s dalšími faktory, jako je gravitace, okraj víček, zavírání očí, mrkání či zachycení léčivého přípravku pod víčky.²⁹

V této diplomové práci jsem se zabýval vlivem dispenzačního úhlu a fyzikálně chemických vlastností na hmotnost kapky komerčních očních přípravků s timololem. K dispozici jsem měl pět dispenzačních systémů registrovaných přípravků označených RP1 – RP5 opatřených různými kapátkem, která jsem označil K1 – K5. Přehled systémů a rozměrů kapátek je uveden v tab. 1. U zmíněných očních kapek jsem sledoval jejich hustotu, povrchové napětí, dynamickou viskozitu a osmolaritu. Pro vyjádření vlivu fyzikálně chemických vlastností roztoků na hmotnost kapky jsem použil jednotný dispenzační systém tvořený plastovou lahvičkou a kapátkem a označený KJ.

Hmotnosti kapek roztoků timololu z originálních kapacích systémů, stejně jako hmotnosti kapek vody a 0,01% roztoku BAC, jsou prezentovány pro dva dispenzační úhly 90° a 45° v tabulkách 2 – 23. Tabulky 24 – 35 shrnují výsledky kapání s jednotným kapátkem a lahvičkou a slouží jako podklad k diskuzi o vlivu fyzikálně-chemických vlastností roztoku na hmotnost kapky. Vlastnosti sledovaných očních kapek jsou přehledně shrnuty v tab. 36.

5.1. Vliv efektivního průměru kapacího nástavce na hmotnost kapky

Hmotnost kapky při svislém kapání je primárně určena poloměrem vnějšího ústí kapátka (R).⁴⁰ Při konstantním poloměru vnitřního tvoru kapiláry (r) roste velikost kapky lineárně se zvyšujícím se rozměrem vnějšího otvoru.^{37,59}

V tab. 1 jsou pro studovaná kapátka uvedeny hodnoty vnitřního průměru kapacího otvoru (d) a efektivního průměru kapacího otvoru (D), určeného za předpokladu smáčení ve svislé poloze (dnem vzhůru, dispenzační úhel 90°). O tom, že smáčení je nutné brát do úvahy při určení efektivního průměru kapátka svědčí porovnání obrázků 9 a 10 v příloze diplomové práce, které zachycují průběh kapání pro nesmáčené a smáčené K3. Přitom ke smáčení zakončení kapátka dochází bez vnějšího zásahu a nedá se předem předvídat.

Vliv D na hmotnost kapky je ilustrován na obr. 3. Mezi efektivním průměrem kapacího otvoru a hmotností kapky při dispenzačním úhlu 90° pro K1 – K4 byla zjištěna korelace vyjádřená rovnicí lineární regrese:

$$m = 8,44 \cdot D - 6,428 \quad (4)$$

s koeficientem determinace: $R^2 = 0,912$.

Odlehlá hodnota znázorněna žlutým kosočtvercem odpovídá dispenzačnímu systému Comod[®], u něhož se kapka netvoří přímým stlačením stěn lahvičky, ale stlačením vzduchu uvnitř lahvičky pomocí pumpičky. Přestože kapátko, jehož $D = 2,5\text{mm}$, by mělo produkovat kapku o hmotnosti cca 25mg, skutečná zjištěná průměrná hmotnost byla 38 mg. Jak bylo v experimentu pozorováno, je tvorba kapky u systému Comod[®] závislá na rychlosti stlačování pumpičky a během nácviu kapání byly zaznamenány extrémní odchylky ve hmotnostech kapek od cca 15 po 40 mg. Některé experimentální série tak musely být z experimentu vyloučeny. Rychlost stlačování pumpičky přímo ovlivňuje rychlost tvorby kapky. Bylo zjištěno, že při vyšší rychlosti je hmotnost kapky v důsledku hydrodynamických faktorů vyšší.⁴⁰

5.2. Vliv fyzikálně-chemických vlastností

Povrchové napětí je hlavní faktor ovlivňující velikost kapky. Čím menší je povrchové napětí, tím menší je velikost kapky.^{38,39} Povrchové napětí roztoku je dáno přítomností a koncentrací povrchově aktivních látek.³¹

Další z fyzikálně-chemických vlastností, které by mohla ovlivnit velikost kapky je viskozita. Viskozita očních roztoků se upravuje na hodnoty v rozmezí 15 – 30 mPas·s.⁶⁰ Zvyšování viskozity očních roztoků nad tuto hodnotu přináší diskomfort v podobě zhoršení pohybu očních víček a rozostřeného vidění.⁴⁵ Do 15 mPas·s nedochází k ovlivnění tvorby kapky.⁴⁴ Roztoky obsahující viskozifianty v rozpětí od 5 do 25 mPas·s vykazující newtonovské nebo pseudoplastické rheologické vlastnosti, vytváří při kapání z plastových lahviček kapky stejné velikosti jako neviskózní roztoky fosfátového pufru. Změna velikosti molekulové hmotnosti viskozifiantu v rozpětí 95 – 1150 kDa se na velikosti kapky newtonovské kapaliny neprojevila.³⁸

K vyjádření vlivu fyzikálně-chemických vlastností kapek bylo nutné eliminovat vliv průměru kapacího nástavce. Proto bylo zvoleno jednotné kapátko (KJ), které se osvědčilo v předcházející diplomové práci.⁶¹

Pro studované roztoky byla určena kinematická viskozita a následně vyjádřena dynamická viskozita jako násobek kinematické viskozity a hustoty roztoku. Průměrné hodnoty dynamické viskozity a hustoty jsou shrnuty v tabulce 36. Vodné roztoky timolol maleátu neobsahovaly žádné viskozifianty, jejich viskozita byla srovnatelná s dynamickou viskozitou vody a pohybovala se v rozmezí 1,02 – 1,04 mPa·s. Hustota roztoků byla měřena při teplotě 20°C. Zjištěné hodnoty se pohybovaly v úzkém rozmezí 1,0151 – 1,0183 g/cm³. Z obr. 6 a 7 je patrné, že mezi hmotností kapky a dynamickou viskozitou nebo hustotou nebyla zjištěna žádná korelace, i když kapky RP1 a RP5 s nejvyšší hustotou byly největší.

Povrchové napětí očních kapek ovlivňují vlastnosti použitých léčivých a pomocných látek. S výjimkou RP5 obsahovaly všechny přípravky povrchově

aktivní protimikrobní látku roztok BAC. Povrchové napětí bylo měřeno pomocí Traubeho stalagnometru. Hodnoty povrchového napětí pro léčivé přípravky s timololem jsou shrnuty v tabulce 36 a pohybovaly se v rozmezí 47,13 – 70,84 mN/m.

Vliv povrchového napětí na hmotnost kapky je ilustrován na obrázku 4. V souladu s teorií je hmotnost kapky přímo úměrná povrchovému napětí roztoku. Pro studované oční kapky lze závislost popsat rovnicí lineární regrese:

$$m = 0,754 \cdot \sigma + 3,05 \quad (5)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,986$.

5.3. Vliv úhlu kapání

Změna dispenzačního úhlu z 90° na 45° zmenšuje odkapávací obvod, z kterého při dispenzaci odpadá kapka, a je tedy očekávána tvorba menší kapky.³¹

V přítomnosti povrchově aktivních látek však může dojít k přetéčení roztoku očních kapek mimo obvod kapátka. Toto smáčení vnějšího povrchu kapátka má za následek zvětšení obvodu, na kterém dochází k tvorbě kapky, a efekt naklonění se snižuje.³¹ Jako důsledek mohou vznikat kapky, jejichž hmotnost je vyšší než hmotnost kapek při svislém kapání.

Obr. 1 a 2 dokumentují průměrnou hmotnost kapek roztoku timololu získaných z originálních kapátek K1 – K5 při úhlu kapání 90° a 45°. Pro K1 až K3 jsou rovněž doplněny hmotnosti kapek vody a 0,01% roztoku BAC. U K4 a K5 nemohly být tyto hodnoty získány, protože kapátko bylo nedílnou součástí kapacího systému a nedalo se použít samostatně. Průměrné hmotnosti kapek při úhlech kapání 45° a 90° jsou součástí tab. 36.

Vliv úhlu kapání na hmotnost kapky ilustruje obr. 7. V souladu s teorií se hmotnost kapky při 45° snížila jen u K1. Naproti tomu u K2 – K4 se hmotnost kapek po naklonění zvýšila. Při snížení dispenzačního úhlu z 90° na 45° docházelo u těchto kapátek ke smáčení, sklouznutí kapky a jejímu odkápnutí z vnějšího povrchu. Tendence k laterální tvorbě kapky je závislá na tvaru špičky kapátka. Kapalina s nízkým povrchovým napětím snadno sklouzne po

oblé špičce kapátka. Pro studovaná kapátka to ilustrují i obr. 11 – 16 v příloze diplomové práce.

O vlivu tvaru zakončení kapátka na hmotnost kapek při šikmém kapání nejlépe svědčí porovnání obr. 7 s obr. 8, který dokumentuje vliv úhlu kapání na hmotnost kapky pro kapátko, u něhož ke smáčení nedochází (jednotné kapátko KJ). Ve všech případech byla hmotnost kapky při úhlu kapání 45° signifikantně menší než úhlu kapání 90° ($p > 0,95$).

5.4. Hodnocení dispenzačního systému

Dispenzační systém registrovaných přípravků v této práci hodnocených byl tvořen lahvičkou a kapátkem (RP1 – RP3), kompaktním systémem, kdy lahvička a kapátko tvoří jedolný celek (RP4) a systémem COMOD® (RP5), tvořeným mechanismem s pumpičkou, který zamezuje kontaminaci obsahu a usnadňuje dávkování léčiva.

Obaly očních přípravků bývají zpravidla vyrobeny z polyethylenu nízké hustoty s přídavkem nebo bez přídavků aditiv, tak jak to vyžaduje Evropský lékopis.³⁴ Bylo odvozeno, že se zvyšující se flexibilitou stěny lahvičky, je pro vytvoření stejně velkého tlaku uvnitř lahvičky, nutné vyvinout nižší tlak na její stěnu a rovněž čas pro vytvoření kapky klesá.³¹ Při použití menší síly dochází k pomalejší tvorbě kapky a její váha klesá o 5%.⁴² Tuhost lahvičky je důležitá zejména pro starší chronicky nemocné pacienty, kteří mají problémy s vyvinutím potřebné síly.^{46,48}

Studované dispenzační systémy určené k dávkování timololu se od sebe lišily jak vlastnostmi lahvičky, tak kapátka.

Dispenzační systém RP1 měl velmi tuhou lahvičku. O něco méně tuhá byla lahvička přípravku RP2, zatímco RP3 měl lahvičku spíše měkčí, která se snadno stlačovala. RP4 se od ostatních RP lišil kompaktním systémem, kdy lahvička a kapátko tvořily neoddělitelné části, což umožňuje výrobu v jednom kroku a eliminuje možnost netěsnosti spoje mezi lahvičkou a kapátkem. Lahvička RP4 byla stlačitelná jen z jedné strany na vyznačeném místě a byla

rovněž velmi tuhá. RP5 byl tvořen systémem Comod[®] s pumpičkou. U tohoto systému byla pozorována závislost mezi velikostí kapky a intenzitou (rychlostí) stlačování mechanismu. Při pomalém stlačování se hmotnost kapky pohybovala mezi 20-30 mg, při razantním kolem 40 mg.

Kapátka jednotlivých RP se od sebe lišila tvarem špičky, zejména zaoblením a rozměry kapací kapiláry. Kapátka K1 a K3 kapala ve svislé poloze pravidelně, u kapátek K2 a K4 docházelo při otočení lahvičky dnem vzhůru k samovolnému uvolňování kapky.

Při naklonění lahvičky a šikmém kapání docházelo po určité době k smáčení a sklouzávání kapky po vnějším zaobleném povrchu kapátka. Díky smáčení se hmotnost kapek zvýšila. V kapiláře kapátka K3 občas docházelo k zadržování bublinky. U kapátka K5 nebyla v důsledku jiného mechanismu kapání pozorována při šikmém kapání žádná tendence ke smáčení ani zadržování bublinek vzduchu.

Tab. 37 popisuje rozdíly mezi hmotností kapky udanou výrobcem, kterou jsem určil z hustoty a objemu kapky (výrobce udává počet kapek v 1ml přípravku), a průměrnou hmotností kapky zjištěnou experimentálně při svislém kapání. Tabulka také udává rozdíl mezi obsahem timololu v jedné kapce. Z výsledku je patrné, že nejmenší rozdíl mezi experimentálně zjištěnými a výrobcem deklarovanými údaji je u RP3.

Lahvička dispenzačního systému pro registrovaný přípravek RP3 měla optimální tuhost pro stlačení při dávkování kapek. I když při náklonu kapátka docházelo k laterální tvorbě kapky, při svislém kapání vykazoval systém malou poruchovost. Zároveň byly zjištěny nejmenší rozdíly mezi experimentálně zjištěnou a deklarovanou hmotností kapky, tedy i dávky léčiva. Ze studovaných pěti dispenzačních systémů pro dávkování timololu je možné tento systém doporučit jako nejvhodnější.

6. Závěr

1. Hmotnost kapky při svislém kapání je přímo úměrná efektivnímu průměru odkapávací části kapátka. Závislost pro studované systémy vyjadřuje rovnice lineární regrese:

$$m = 8,44 \cdot D + 6,428 \quad (6)$$

s koeficientem determinace:

$$R^2 = 0,912.$$

2. Hmotnost kapky při svislém kapání je přímo úměrná povrchovému napětí kapek. Odhad hmotnosti pro studované oční kapky s timololem při $D = 4$ mm je možný z rovnice lineární regrese:

$$m = 0,754 \cdot \sigma + 3,05 \quad (7)$$

s koeficientem determinace:

$$R^2 = 0,986.$$

3. Studované přípravky mají srovnatelnou viskozitu a hustotu. Viskozita ani hustota přípravků hmotnost kapek neovlivnily. Osmolalita přípravků se pohybovala v rozmezí 298 – 353 mosmol/kg .
4. Úhel kapání významně ovlivňuje ($p > 0,95$) hmotnost kapek
 - a) Snížením úhlu kapání se hmotnost kapky významně snížila u nesmáčeného kapátka.
 - b) Snížením úhlu kapání se hmotnost kapky významně zvětší u smáčených kapátek vlivem laterální tvorby kapky.
5. Ze studovaných dispenzačních systémů s timololem lze doporučit OFTAN Timolol, který vykazoval nejmenší poruchy kapání, a experimentálně zjištěná hmotnost kapky byla v souladu s údaji výrobce.

7. Souhrn

Oční kapky jsou nejběžnější lékovou formou k topické aplikaci očních léčivých látek. V terapii glaukomu mají již dlouhodobé uplatnění oční kapky s timololem. V této práci byla studována hmotnost očních kapek s obsahem 0,5% timololu produkovaných pěti různými dispenzačními systémy a její ovlivnění efektivním průměrem otvoru kapátka, fyzikálně-chemickými vlastnostmi roztoku a dispenzačním úhlem. Hmotnost kapek při svislém kapání (90°) byla přímo úměrná efektivnímu průměru otvoru kapátka a povrchovému napětí, zatímco hustota, viskozita osmolalita roztoku hmotnost neovlivnily. Významné snížení hmotnosti kapání vlivem snížení dispenzačního úhlu z 90° na 45° (šikmé kapání) bylo zaznamenáno pro kapátko K1, zatímco u kapátek K2 – K4 se po náklonu (tilting) hmotnost kapky zvětšila vlivem laterální tvorby kapky. Hmotnost kapek produkovaných kapátkem K5 byla pro oba dispenzační úhly srovnatelná. Toto kapátko bylo spojeno s dispenzačním systémem Comod[®], který dávkuje kapky pomocí speciální pumpičky. Experimentálně zjištěné hmotnosti kapek pro svislé kapání byly porovnány s údaji výrobce a byly vyjádřeny odchylky v obsahu timololu v jedné kapce (dávce) přípravku. Nejvýraznější odchylky byly zaznamenány u systémů K1 a K5. Shoda mezi udanou a experimentálně zjištěnou hmotností kapky 30mg a nejmenší poruchy kapání byly pozorovány u dispenzačního systému pro OFTAN Timolol, tvořeném dobře stlačitelnou plastovou lahvičkou a plastovým kapátkem s kónickou vnitřní kapilárou.

Summary

Eyes drops are the most commonly used form of topical ocular drugs application. Eyes drops with timolol have been used for treatment of increased intraocular tension, chronic open-angle glaucoma for a long time.

The work was focused on the weight of the eyes drops, contains 0,5% timolol, produced by five different dropper tips, the influence of the effective orifice diameter of the dropper, physico-chemical properties of the solution and the dispensing angle.

The weight of drops dispensed under vertical dropping (90°) was directly proportional to the effective orifice diameter of the dropper tip and the surface tension. The density, viscosity and osmolarity of the solution had no influence on the drops weight.

Changing the dispensing angle from 90° to 45° , significantly decreased the drop weight in a first case, dropper K1. Droppers K2 – K4 after tilting increased the drops weight, which was caused by the lateral formation of drops.

Dropper tip K5 was dispensing equal drops weight for both of the dispensing angles. This dropper tip K5 contains the dispensing system COMOD, which uses special dosing pump.

Experimentally investigated drops weight for vertical dropping were compared to producer's statements (data). The most significant differences were noticed in experiments with dispensing systems K1 and K5.

OFTAN Timolol dispensing system produced drops with weight 30 mg, according to producer's data. It was made of flexible body and plastic dropper with conical inner capillary.

8. Příloha



Obr. 9.: Tvorba kapky na nesmáčeném obvodu kapátka.



Obr. 10.: Tvorba kapky na smáčeném obvodu kapátka.



Obr. 11.: K1, laterální tvorba kapky při úhlu kapání 45°.



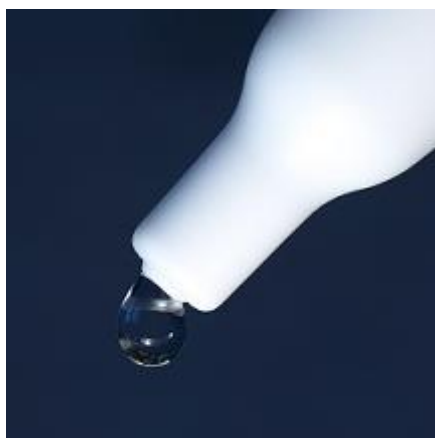
Obr. 12.: K2, laterální tvorba kapky při úhlu kapání 45°.



Obr. 13.: K3, laterální tvorba kapky při úhlu kapání 45°.



Obr. 14.: K4, laterální tvorba kapky při úhlu kapání 45°.



Obr. 15.: K5, tvorba kapky při úhlu kapání 45°.



Obr. 16.: KJ, tvorba kapky při úhlu kapání 45°.

9. Použitá literatura

1. Český lékopis 2009, Grada publishing, a.s. Praha, Ocularia, s. 808-810.
2. CHRAI, S. S., PATTON, T. F., MEHTA, A., ROBINSON, J. R.: Lacrimal fluid kinetics. *J. Pharm. Sci*, 1973, 62, s. 1112-1121.
3. URTTI, A., SALMINEN, L.: Drug delivery approaches to minimize systemic concentrations of ocularly administered drugs. *Surv. Ophthalmol.*, 1993, s. 435-457.
4. LEE, V. H. L., ROBINSON, J. R.: Mechanistic and quantitative evaluation of precorneal pilocarpine disposition in albino rabbits. *J. Pharm. Sci*, 1979, 68, s. 673-684.
5. WANG, W., SASAKI, H., CHIEN, D. S., LEE, V. H. L.: Lipophilicity influence on conjunctival drug penetration in the pigmented rabbit: a comparison with corneal penetration. *Curr. Eye Res*, 1991, 10, s. 571-579.
6. URTTI, A.: Glaucoma therapy, delivery of antiglaucoma drugs: Ocular vs systemic absorption. *J. Ocul. Pharmacol*, 1994, 10, s. 349-357.
7. TONJUM, A. M.: Permeability of horseradish peroxidase in the rabbit corneal epithelium. *Acta Ophthalmol*, 1974, 52, 650-658
8. URTTI, A.: Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv. Drug Del. Rev.*, 2006, 58 (11), s. 1131-1135.
9. KAILA, T., HUUPPONEN, R., SALMINEN, L.: Effects of eyelid closure and nasolacrimal duct occlusion on the systemic absorption of ocular timolol in human subjects. *J. Ocul. Pharmacol.*, 1986, 2, s. 365-369.
10. ZIMMERMAN, T. J., KOONER, K. S., KANDARAKIS, A. S., KAUFMAN, H. E.: Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs, *Arch. Ophthalmol.*, 1984, 102, s. 551-553.

-
11. ELLIS, P. P., WU, P. Y., PFOFF, D. S. : Effect of nasolacrimal occlusion on timolol concentration in the aqueous humor of the human eye. *J. Pharm. Sci.*, 1992, 81, s. 219-220.
 12. KYRÖNEN, K., URTTI, A.: Improved ocular systemic absorption ratio of timolol by viscous vehicle and phenylephrine. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*, 1990, 31, s. 1827-1833.
 13. KYRÖNEN, K., URTTI, A.: Effects of epinefrine and solution pH on ocular and systemic absorption of ocularly applied timolol in rabbits. *J. Pharm. Sci.*, 1990, 79, s. 688-691.
 14. SIEG, J. W., ROBINSON, J. R.: Vehicle effect on ocular drug bioavailability II. Evaluation of pilocarpine. *J. Pharm. Sci.*, 1990, 66, s. 1222-1228.
 15. ANDERSON, J. A.: Systemic absorption of topical ocularly applied epinephrine and dipivefrin. *Arch. Ophthalmol.*, 1980, 98, s. 350-353.
 16. CHANG, S. C; BUNDGAARD, H., BUUR, A., LEE, V. H. L.: Improved corneal penetration of timolol by prodrugs as a means to reduce systemic drug load. *Invest. Ophthalmol.*, 1987, 98, s. 487-491.
 17. SHELL, J. W.: Ophthalmic drug delivery systems. *Surv. Ophthalmol.*, 1984, 29, s. 117-128.
 18. URTTI, A., PIPKIN, J. D., RORK, G., FINNE, U., SENDO, T., REPTA, A.J.: Controlled drug delivery devices for experimental ocular studies with timolol. (2). Ocular and systemic absorption in rabbits. *Int. J. Pharm.*, 1990, 61, s. 241-249.
 19. <http://www.zeleny-zakal.cz/co-je-zeleny-zakal>, k 5.5. 2010.
 20. <http://www.zeleny-zakal.cz/leky-a-prognoza>, k 5.5. 2010.
 21. FRAUNFELDER, F. T., MEYER, M.: Systemic side effects from ophthalmic timolol and their prevention. *J. Ocular Pharmacol.*, 1987, 3 (2), s. 177-184.
 22. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/timolol+maleate>, k 5.5.2010.

-
23. LEWIS, R. V., LENNARD, M. S., JACKSON, P. R., TUCKER, G. T., RAMSEX, L. E., WOODS, H. F.: Timolol and atenolol: relationship between oxidation phenotype, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1985, 19, s. 329-333.
 24. VAN BUSKIRK, E. M.: Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology*, 1980, 87, s. 447-450.
 25. COPPELO, J. R.: Transient ischemic attacks and amaurosis fugax from timolol. *Ann. Ophthalmol.* 1981, 99, s. 696.
 26. DUNCAN, E. T.: Side effects of topical ocular timolol. *Am. J. Ophthalmol.*, 1983, 95, s. 562-563.
 27. VAN BUSKIRK, E. M., FRAUNFELDER, F. T.: Respiratory effects of timolol. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, s. 1441.
 28. JÄRVINEN, K., VARTIANINEN, E., URTTI, A.: Optimizing the systemic and ocular absorption of timolol from eye-drops. *S.T.P. Pharm. Sci.*, 1992, 2, s. 105-110.
 29. FRAUNFELDER, F. T.: Extraocular fluid dynamics: how to best apply topical ocular medication. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1976, 74, s. 457-487.
 30. LEDERER, C. M., HAROLD, R. E.: Drop size of commercial glaucoma medications. *Am. J. Ophthalmol.*, 1986, 101, s. 123-124.
 31. VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Determination of eye drop size. *Surv. Ophthalmol.*, 2004, 49 (2), s. 197-213.
 32. BOURNY, E., DUMOLARD, L., PERONNET, A.: Remplissage intégré aseptique: la technologie blow-fill-seal (BFS) dans l'industrie pharmaceutique. *STP Pharma Pratiques*, 1995, 3, s. 203-214.
 33. MARQUARDT, N.: Validation of Form-Fill-Seal. *Pharm. Ind.*, 1996, 57, s. 681-686.
 34. European Pharmacopoeia 6.0, 2008. Council of Europe, Strassburg 2008.

-
35. HOLDSWORTH, D., ROBERTS, M., POLACK, A.: Fate of chlorbutol during storage in polyethylene dropper containers and simulated patient use. *J. Clin. Hosp. Pharm.*, 1984, 9, s. 29-39.
36. VAN OOTEGHEM, M., LUDWIG, A.: Study on parameters influencing the drop volume of solutions from flexible dropper bottles. *Abstract Proc. 12th Pharm. Techn. Conf.*, 1993, 2, s. 612-622.
37. BROWN, J., HOCHTKISS, M., DAVIS, B.: Creating smaller eyedrops by reducing eyedropper tip dimensions. *Am. J. Ophthalmol.*, 1985, 99, s. 460-464.
38. VAN SANTVLIET, L., CALJON, K., PIETERS, L., LUDWIG, A.: Physico-chemical properties, NMR spectroscopy and tolerance of inclusion complexes of antazoline and tetracaine with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. *Int. J. Pharm.*, 1998, 171, s. 147-156.
39. 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. *J. Eur. Pharm. Sci.*, 1999, 7, s. 339-345.
40. VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Influence of the dropper tip design on the size of eye-drops. *Pharm. Ind.*, 2001, 63, s. 402-409.
41. ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Study of the eye drops dispensing and dose variability by using plastic dropper tips. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2006, 32, s. 197-205.
42. JHO, C., BURK, R.: Drop weight technique for the measurement of dynamic surface tension. *J. Colloid Sur. Sci.*, 1983, 95, s. 61-71.
43. VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: The influence of penetration enhancers on the volume instilled of eye drops. *J. Eur. J. Pharm.*, 1996, 42, s. 375-384.
44. JHO, C., CARRERAS, M.: The effect of viscosity on the drop weight technique for the measurement of dynamic surface tension. *J. Colloid Interface Sci.*, 1984, 99, s. 543-548.

-
45. DUDINSKI, O., FINNIN, B., REED, B.: Acceptability of thickened eye drops to human subjects. *Curr. Ther. Res.*, 1983, 33, 322-338.
46. WINFIELD, A., JESSIMAN, D.: WILLIAMS, A., ESAKOWITZ, L.: A study of the cause of non-compliance by patients prescribed eye-drops. *Br. J. Ophthalmol*, 1990, 74, s. 477-480.
47. QUIRLEY, H.: Number of people with glaucoma worldwide. *Br. J. Ophthalmol*, 1996, 80, s. 389-393.
48. KISS, M., GORDON, M., MELTZER, D.: Can ophthalmologist identify patients defaulting from pilocarpine therapy? *Am. J. Ophthalmol*, 1986, 101, s. 524-530.
49. CORLETT, A.: Aids to compliance with medication. *Br. Med. J.*, 1996, 313, s. 926-929.
50. FLORENCE, A.T., SIEPMANN, J.: *Modern Pharmaceutics vol. 2 : Applications and Advances*, 5th Ed., 2009, Infoma Healthcare USA, Inc., New York, s. 537, ISBN: 978-142006566-4, MISSEL, P. J., LANG, J. C., RODEHEVER, D. P. et al.: Design and evaluation of ophthalmic pharmaceutical products, s. 101-190.
51. Český lékopis 2009, Grada, Praha, 2009, Měření kapilárním viskozimetrem 2.2.9., s. 86-87.
52. URTTI, A.: Delivery of antiglaucoma drugs: Ocular vs systemic absorption. *J. Ocul. Pharmacol.*, 1984, 10 (1), s. 349-357.
53. MISHIMA, S., GASSET, A., KLYCE, S. D., Jr, BAUM, J. L.: Determination of tear volume and tear flow. *Invest. Ophthalmol.*, 1966, 5, s. 264-276.
54. BROWN, R., LYNCH, M.: Design of eyedropper tips for topical beta-blocking agents. *Am. J. Ophthalmol*, 1986, 102, s. 123-124.
55. URTTI, A., SALMINEN, L.: Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. *Surv. Ophthalmol.*, 1993, 37 (6), s. 435-456.

-
56. PETURSON, G., COLE, R., HANNA, G.: Treatment of galucoma using minidrops of clonidine. *Arch. Ophtalmol*, 1984, 102, s. 1180-1981.
57. CHRAI, S., MAKOID, M., ERIKSEN, S. et al.: Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophtalmic drugs. *J. Pharm. Sci*, 1974, 63, s. 333-338.
58. PATTON, T.: Pharmacokonetic evidence for improved ophthalmic drug delivery by reduction of instilled volume. *J. Pharm. Sci*, 1977, 66, s. 1058.
59. BROWN, R., LYNCH, M.: Design of eyedropper tips for topical beta-blocking agents. *Am. J. Ophtalmol*, 1986, 102, s. 123-124.
60. BLAUG, S, CANADA, A.: Relationship of viscosity, contact time and prolongation of action of methylcellulose containg ophtalmic solutions. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1965, 22, s. 662-666.
61. ZIMMELOVÁ, J.: Dávkování viskózních očních kapek. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 2009, 72 S.