

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra farmaceutické technologie

Dávkování očních kapek-charakterizace  
očních kapátek

Eye drop dosing - dropper tip characterization

**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

Autor: Mgr. Eliška Nesvadbová

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, PhD.

Hradec Králové 2014

„Prohlašuji, že tato rigorózní práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Datum:

Podpis:

Poděkování:

„Na tomto místě bych ráda poděkovala paní Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení, rady, trpělivost a pomoc při zpracovávání rigorózní práce. Poděkování dále patří mé rodině a příteli za psychickou podporu.“

# Obsah

1	Abstrakt.....	5
2	Abstract.....	6
3	Zadání .....	7
4	Úvod.....	8
5	Teoretická část .....	9
5.1	Základní požadavky na oční kapky.....	9
5.1.1	Sterilita.....	9
5.1.2	Mikrobiální nezávadnost.....	9
5.1.3	Osmotický tlak.....	10
5.1.4	Aktuální acidita.....	10
5.1.5	Povrchové napětí.....	10
5.1.6	Viskozita .....	11
5.2	Biodostupnost očních kapek .....	11
5.2.1	Anatomie oka.....	11
5.2.2	Slzní tekutina .....	12
5.2.3	Nežádoucí účinky .....	13
5.3	Dávkování očních kapek .....	13
5.3.1	Faktory ovlivňující velikost kapky .....	13
5.3.1.1	Formulační faktory .....	14
5.3.1.2	Dispenzační faktory.....	15
5.4	Obaly očních kapek.....	16
5.4.1	Oční kapátka .....	18
5.5	Použité přípravky .....	19
5.5.1	Syndrom suchého oka.....	19
	Oxyal.....	20
	Visine suché oči .....	20
	Systane zvlhčující oční kapky.....	20

	Visine classic .....	21
6	Experimentální část.....	22
6.1	Použité suroviny.....	22
6.2	Použité přístroje .....	22
6.3	Použité metody.....	22
6.3.1	Příprava roztoků benzalkonium chloridu.....	22
6.3.2	Měření hmotnosti kapek .....	23
6.3.3	Měření hustoty .....	25
6.3.4	Měření viskozity .....	25
6.3.5	Měření povrchového napětí .....	26
6.3.6	Měření osmolality .....	27
6.3.7	Stanovení FHB.....	27
7	Výsledky .....	28
8	Diskuse.....	42
8.1	Vliv formulačních faktorů.....	42
8.1.1	Vliv rozměrů kapátka.....	43
8.1.2	Vliv povrchového napětí.....	43
8.1.3	Vliv viskozity.....	44
8.2	Vliv dispenzačních faktorů .....	45
8.2.1	Vliv rychlosti kapání.....	45
8.2.2	Vliv dispenzačního úhlu .....	46
8.3	Hodnocení kapacitních systémů .....	46
8.3.1	Harkins-Brownův faktor .....	50
9	Závěry .....	51
10	Použitá literatura .....	52

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, PhD.

Posluchač: Mgr. Eliška Nesvadbová

Název rigorózní práce: Dávkování očních kapek - charakterizace očních kapátek

V této rigorózní práci bylo hodnoceno pět originálních komerčních očních kapek s různými dávkovacími systémy. Byla měřena hustota, viskozita, povrchové napětí a osmolalita přípravků. Byl studován vliv efektivního průměru kapátka, úhlu kapání a povrchového napětí na hmotnost kapek. Hmotnost kapky byla přímo úměrná efektivnímu průměru kapátka, povrchovému napětí tekutiny a dispenzačnímu úhlu kapání. Vliv úhlu kapání na hmotnost kapky byl závislý také na smáčení kapátka.

Pro jednotlivá kapátka byl určen Harkins-Brownův faktor, jehož hodnoty se pohybovaly v rozmezí 0,63 – 0,70. Výjimkou bylo kapátko K3 s hodnotou 0,56, které bylo velmi poruchové.

## 2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Department of Pharmaceutical Technology

Consultant: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, PhD.

Student: Mgr. Eliška Nesvadbová

Title of Thesis: Eye drop dosing - dropper tip characterization

Five original commercial eye drops with various dosing systems were investigated in this thesis. Density, viscosity, surface tension, and osmolality of the preparations were measured. Influence of an effective diameter of the dropper tip, the dispensing angle and surface tension on the drop weight was studied. The drop weight was directly proportional to the effective diameter of the dropper tip, surface tension of the solution and the dispensing angle. The influence of dispensing angle on the drop weight was also dependent on wetting of the dropper tip.

Harkins-Brown factor (FHB) was determined for each out of the dropper tips studied. Harkins-Brown factors ranged from 0.63 to 0.70 with the exception of the dropper tip K3 with FHB 0.56. Many failures in regular drop formation were observed using this dropper tip.

### 3 Zadání

Úkolem teoretické části je charakterizovat oční kapky a shrnout základní požadavky na ně. Dále je úkolem zpracovat literární rešerši zaměřenou na dávkování očních kapek, především faktory, které ovlivňují velikost aplikované kapky, a popis jejich obalů a kapátek.

Cílem experimentální části je zhodnotit 5 komerčních dávkovacích systémů pro oční kapky:

- Změřit fyzikálně chemické vlastnosti kapek (hustotu, povrchové napětí, viskozitu a osmolalitu).
- Zjistit vliv dispenzačního úhlu a efektivního průměru kapátka na hmotnost kapek produkovaných komerčními kapátky.
- Měřením hmotnosti kapek vody, 0,01% a 0,02% roztoku benzalkonium chloridu při dispenzačním úhlu  $90^\circ$  zjistit vliv povrchového napětí na hmotnost kapek produkovanými jednotlivými kapátky.
- Určit teoretickou hmotnost kapek a vyjádřit Harkins-Brownův faktor kapátek.
- Porovnat počet kapek v 1 ml přípravku uvedený výrobcem s experimentálně zjištěnou hodnotou.

## 4 Úvod

Oční kapky (oculoguttae) představují nejběžnější oční lékovou formu (tvoří více než 90% očních léků) a to díky jejich jednoduché aplikaci a výrobě. Oční kapky jsou vždy sterilní vodné nebo olejové roztoky, případně suspenze nebo emulze, určené ke vkapávání do oka.<sup>1</sup> Obsahují jednu nebo více účinných látek a látky pomocné, které slouží k úpravě viskozity, pH, osmotického tlaku či rozpustnosti účinné látky. Oční kapky jsou dodávány v jednodávkových nebo ve vícedávkových obalech. Oční kapky v jednodávkových obalech jsou určené k jednorázové aplikaci a neobsahují antimikrobní přísady. Oční kapky ve vícedávkových obalech se používají k opakované aplikaci (maximálně 4 týdny po otevření) a musí obsahovat antimikrobní látky, pokud nemá samo léčivo antimikrobní aktivitu.<sup>1</sup>

Roztoky jsou čiré, bez cizorodých částic, které by mohly dráždit oční tkáň.

Jsou-li oční kapky suspenze, musí být lehce roztřepatelné a mít dostatečně stabilní sediment, což je důležité pro rovnoměrné dávkování při aplikaci.

Jsou dodávány v plastových nebo skleněných lahvičkách různého provedení a, pokud není schváleno jinak, lahvičky obsahují maximálně 10 ml přípravku.<sup>2,3</sup>

Oční kapky se používají k léčbě přední části vnitřního oka (antiglaukomatika pro léčbu glaukomu, např. betablokátory timolol a betaxolol) a pro léčbu vnějšího oka. Sem patří látky ze skupiny antibiotik (např. gentamycin), antivirotik (aciklovir) či nesteroidních antiflogistik (diclofenac).<sup>1</sup>

## **5 Teoretická část**

### **5.1 Základní požadavky na oční kapky**

#### **5.1.1 Sterilita**

Sterilita je požadována do okamžiku otevření obalu léčivého přípravku a zajišťuje se nejčastěji sterilizací v konečném obalu. Sterilita očních kapek je důležitá především kvůli obávané aerobní gram-negativní bakterii *Pseudomonas aeruginosa*, která se vyskytuje téměř ve všech vodních zdrojích, disponuje vysokou oční patogenicitou a rezistencí vůči antibiotikům a vyvolává těžké ulcerace rohovky, což může vést až ke ztrátě zraku.<sup>1</sup>

#### **5.1.2 Mikrobiální nezávadnost**

Mikrobiální nezávadnost je požadována po otevření obalu léčivého přípravku. Přípravky v jednodávkových obalech, které jsou určeny k jednorázové aplikaci, neobsahují protimikrobní přísady. Přípravky v obalech vícedávkových musí obsahovat protimikrobní přísady. Doba, po kterou je zajištěna mikrobiální nezávadnost těchto přípravků, je 4 týdny po otevření, což je tedy maximální doba použitelnosti očních kapek ve vícedávkových obalech. Použité antimikrobní přísady musí vyhovovat zkoušce na Účinnost protimikrobních konzervačních látek (testuje se ve finálním složení přípravku), musí být kompatibilní s ostatními látkami v přípravku a účinné po celou dobu používání přípravku. Kombinací více protimikrobních látek v jednom přípravku se zvyšuje účinnost.<sup>1</sup>

Nejpoužívanější protimikrobní přísadou je kvarterní amoniová sloučenina benzalkonium chlorid. Jedná se o alkylbenzyl dimethylamonium chlorid, kde alkyly představují řetězce s počtem uhlíků 8-16. V očních kapkách se používá v koncentraci 0,004%-0,02%.<sup>4,5</sup>

Další protimikrobní přísady, které se používají, jsou například thiomersal, chlorbutanol, chlorhexidin nebo z novějších látek PURITE nebo Polyquaternium-1

(značený jako POLYQUAD), jehož výhodou je vysoká baktericidní účinnost a menší toxicita než u benzalkonium chloridu.<sup>5</sup>

### 5.1.3 Osmotický tlak

Oční kapky ve formě roztoku by měly být izotonické, hodnota jejich osmotického tlaku by se měla pohybovat okolo  $290 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ , což odpovídá tonicitě 0,9% roztoku chloridu sodného. Aplikace roztoků s výrazně rozdílným osmotickým tlakem, než má slzní tekutina, je dráždivá a bolestivá (zdravé oko toleruje rozmezí 0,4%-1,7% roztoku NaCl). Osmotické jevy na rozhraní membrán mohou poškodit funkci oka, hypotonické roztoky proto nesmí být aplikovány. Extrémně ředěné roztoky proto vyžadují úpravu osmotického tlaku pomocí izotonizačních přísad. Používá se například chlorid sodný nebo dusičnan draselný.<sup>6,1</sup>

### 5.1.4 Aktuální acidita

Hodnota pH očních kapek by se ideálně měla rovnat pH slzní tekutiny, což je 7,4. V praxi to však není vždy možné, neboť velkou většinu léčiv představují soli slabých bází, které jsou stabilní v kyselém prostředí. Proto se volí kompromis.

Většinou se pH očních kapek pohybuje v rozmezí 7-9, přičemž tolerované rozmezí je pH 5,8-11,4 (počítá se určitou omezenou pufrovací schopností slzní tekutiny). V tomto rozmezí pH roztoky oko nedráždí.

Úprava pH musí být také v souladu s izotonicitou, jelikož i pufr má osmotický efekt. Jako pufr se tedy používají euacidní izotonické roztoky boritanové, fosforečnanové či octanové.<sup>1,6</sup>

### 5.1.5 Povrchové napětí

Snížení povrchového napětí zlepšuje adhezi roztoku k rohovce a samotný terapeutický účinek. Příliš vysoké povrchové napětí však může zvýšit dráždivost přípravku. Hodnota povrchového napětí očních kapek by měla být přibližně  $30 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ . Ke snížení povrchového napětí se používá benzalkonium chlorid, který zároveň plní funkci protimikrobní přísady.<sup>1</sup>

### **5.1.6 Viskozita**

Zvýšením viskozity se prodlouží doba kontaktu účinné látky a tím zvýší biologická dostupnost. Viskozita slz se pohybuje v rozmezí 1,02-1,93 mPa·s. Ideální hodnota viskozity léčivých přípravků je vyšší, a to 15-25 mPa·s, u umělých slz 30-50 mPa·s. Roztoky viskóznější než 50 mPa·s se nedoporučují, protože mohou vyvolávat nepříjemné pocity při aplikaci či ucpat slzní kanálky.

Viskozitní přísady, které se používají v očních kapkách, jsou polymerní látky jako polyvinylalkohol či deriváty celulósy, karbomery nebo kyselina hyaluronová.<sup>1</sup>

## **5.2 Biodostupnost očních kapek**

Biodostupnost očních kapek ve formě roztoků je poměrně nízká, což je dáno nízkou propustností rohovky, krátkou dobou kontaktu s absorpční plochou, variabilitou dávky a tím, že přebytek tekutiny odchází nasolakrimální cestou do nosu. Z aplikované dávky se pouze 1-10% (obvykle však méně než 5%) dostane do přední komory oka.<sup>2,7</sup>

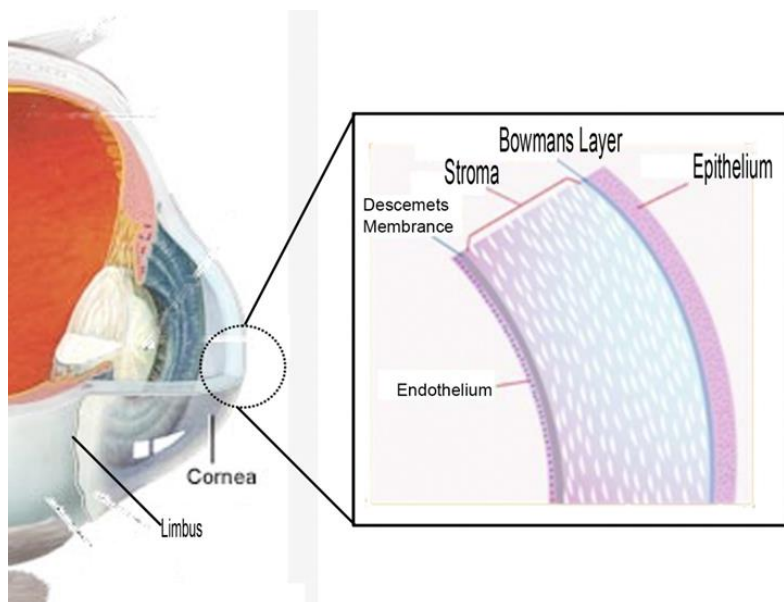
Zavření očí na 2 minuty po aplikaci kapky a kompresí odvodných slzných cest zvýší biologickou dostupnost.<sup>8</sup>

### **5.2.1 Anatomie oka**

Oko se skládá ze dvou segmentů, zadního a předního. Z předního segmentu hraje v propustnosti léčiv největší roli průhledná rohovka. Tu tvoří celkem 5 vrstev: svrchní vrstva (epitel), Bowmanova vrstva, stroma, Descemetova vrstva a spodní vrstva (endotel).<sup>9</sup> Hlavní bariérou v transportu léčiv do oka je rohovkový epitel. Obsahuje 90% buněk z celé rohovky. Tyto buňky k sobě velmi těsně přiléhají a tvoří 5-6 vrstev. Díky lipofilním vlastnostem epitelu velmi špatně pronikají hydrofilní léčiva.

Stroma, které představuje 90% tloušťky rohovky, znesnadňuje transport lipofilních léčiv díky svému hydrofilnímu charakteru.

Absorpce léčiva spojivkou také není efektivní, protože kapiláry, které jí prostupují, způsobují ztrátu léčiva do systémového oběhu.<sup>7</sup>



Obr. 1: Stavba rohovky<sup>10</sup>

### 5.2.2 Slzní tekutina

Funkce slzní tekutiny spočívá v ochraně povrchu oka (to zajišťuje především mucin, tvořící na povrchu oka hydrofilní vrstvu, která odstraňuje nečistoty) a lubrikaci. Je produkována slznými a spojivkovými žlázkami. Za normálních podmínek se tvoří denně asi 7  $\mu$ l slzní tekutiny, která pokrývá oko. Maximální objem, který může být udržen ve spojivkovém vaku, je okolo 30  $\mu$ l. Přebytek tekutiny odchází z oka nasolakrimální cestou.<sup>2,6,7</sup>

Slzný film má schopnost se rychle obnovovat, během 2-3 minut, a rychle odplavovat nečistoty. Proto se oční léčivé přípravky ve formě kapek udrží na místě působení jen asi 15-30 sekund, než jsou odplaveny.<sup>7</sup>

### **5.2.3 Nežádoucí účinky**

Odchodem přebytku léčiva nasolakrimální cestou dochází k jeho systémové absorpci do těla, která se děje přes nosohltan, ústa či gastrointestinální trakt. Farmakologický efekt je následně podobný intravenóznímu podání, léčivo se vyhne jaternímu „first-pass“ metabolismu.

S tím je spojené riziko nežádoucích systémových účinků, které byly hlášeny například u timololu či betaxololu-betablokátorů, používaných k léčbě glaukomu. Protože se receptory pro tyto molekuly nenacházejí pouze v oku, mohou systémově vstřebané betablokátory způsobit kardiovaskulární či respirační nežádoucí účinky.<sup>11,12</sup>

### **5.3 Dávkování očních kapek**

Aplikace očních kapek bývá problematická kvůli vysoké variabilitě objemů aplikovaných kapek a nízké biodostupnosti. Tu nelze zvýšit podáním většího množství roztoku, protože, jak již bylo zmíněno, přebytek odcházející nasolakrimální cestou může způsobit nežádoucí systémové účinky ( $\beta$ -blokátorů, používaných k léčbě glaukomu).<sup>2,13</sup>

Většinou se velikost aplikované kapky pohybuje v rozmezí 25-50  $\mu$ l, v průměru je to 40  $\mu$ l.<sup>6,13</sup> S ohledem na biofarmaceutické i ekonomické hledisko se jako nejvýhodnější objem kapky považuje 5-15  $\mu$ l.<sup>14</sup>

#### **5.3.1 Faktory ovlivňující velikost kapky**

Na rozdíl od perorálních kapek, na velikost očních kapek neexistují žádné normy.

Významné faktory, které ovlivňují velikost aplikované kapky lze rozdělit na formulační a dispenzační. Formulační faktory ovlivňuje výrobce očních kapek, jedná se například o fyzikálně chemické vlastnosti léčivého přípravku, design lahvičky a kapátka, zejména charakteristika zakončení očního kapátka. Dispenzační faktory, které ovlivňuje sám pacient, zahrnují manipulaci s kapátkem, především se jedná o úhel, při kterém je kapka do oka aplikována, a rychlost kapání.

### 5.3.1.1 Formulační faktory

Mezi hlavní formulační faktory, které určují velikost kapky, patří obecně fyzikální vlastnosti očních kapek a vlastnosti jejich obalu. Z vlastností obalu očních kapek je nejdůležitější materiál, ze kterého je vyrobena lahvička a kapátko, rozměry kapátka a objem lahvičky.

Materiál, ze kterého je vyrobeno kapátko, má vliv na smáčení otvoru kapátka, kde se kapka tvoří, což významně ovlivňuje efektivní průměr, na kterém kapka vzniká, a tedy i konečnou velikost aplikované kapky. Kapátka vyrobená z pryže mívají smáčivost velmi různou, existují nesmáčivé i vysoce smáčivé pryže (z nich vznikají největší kapky). Jejich smáčivost je navíc proměnlivá v čase, což je dáno opakovaným kontaktem roztoku s materiálem kapátka, a také změnami vlastností pryže v průběhu času. Z těchto důvodů jsou upřednostňována kapátka plastová.<sup>2</sup>

Z rozměrů kapátka hraje největší roli především vnější průměr a šířka jeho zakončení, kde kapka vzniká. Při konstantním vnitřním průměru kapátka se velikost kapky zvyšuje lineárně s rostoucím vnějším průměrem kapátka (to platí v případě, že objem lahvičky je 5 ml, při rostoucím objemu lahvičky vliv efektivního průměru na hmotnost kapky klesá).<sup>16</sup> Vnitřní průměr velikost kapky také ovlivňuje, ale nelineárně. V pokusech byly získány nejmenší kapky s kapátkem, které mělo vnitřní průměr roven přibližně polovině vnějšího průměru.<sup>15,17</sup>

Z fyzikálních vlastností se jedná především o povrchové napětí roztoku a viskozitu. Snížením povrchového napětí se sníží velikost kapky. Povrchové napětí je dané přítomností povrchově aktivní látky. V očních kapkách je to nejčastěji benzalkonium chlorid, sloužící zároveň jako protimikrobní přísada.

V roce 1864 objevil Tate vztah mezi hmotností kapky a dvěma formulačními faktory. Dokázal, že hmotnost kapky  $M$  je přímo úměrná povrchovému napětí  $\gamma$  a obvodu kapiláry  $2\pi \cdot r$ , ve kterém byla kapka vytvořena:

$$M = 2\pi \cdot r \cdot \gamma \quad (1)$$

Později však Harkins a Brown objevili, že se na konci kapiláry oddělí pouze 60-70% kapky. Proto zavedli korekční Harkins-Brownův faktor FHB, který je funkcí  $\phi$  poměru mezi poloměrem kapiláry  $r$  a objemu kapky  $V$ . FHB vyjadřuje poměr

naměřené hmotnosti padající kapky ( $m$ ) a teoretické ideální hmotnosti kapky, vytvořené na konci kapiláry ( $M$ ). FHB bývá zpravidla vždy nižší nebo roven 0,75:

$$FHB = \frac{m}{M} \leq 0,75 \quad (2)$$

V současné době se předpokládá, že v okamžiku oddělení kapky vzniká rovnováha mezi gravitační silou kapky  $F$  a kapilárními silami, které kapku drží na konci kapiláry:

$$F = m \cdot g = 2\pi \cdot r \cdot \gamma \quad (3)$$

Z této rovnice pak odvodíme hmotnost kapky:

$$M = \frac{2\pi \cdot r \cdot \gamma}{g} = \frac{D \cdot \gamma}{3,12} \quad (4)$$

Symbol  $g$  značí gravitační zrychlení, které má hodnotu  $9,80665 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$ ,  $D$  je efektivní průměr kapátka, na kterém kapka vzniká.

Vyjádření Harkins-Brownova faktoru z předchozí rovnice je následující:

$$FHB = \frac{m \cdot g}{2\pi \cdot r \cdot \gamma} = 3,12 \frac{m}{D \cdot \gamma} \quad (5)$$

Druhým důležitým formulačním faktorem z fyzikálních vlastností je viskozita. Pokud není viskozifiant zároveň povrchově aktivní látkou, tak do hodnoty  $15 \text{ mPa} \cdot \text{s}$  hmotnost kapky neovlivní. Přílišná viskozita způsobuje rozostřené vidění a nepříjemný pocit po aplikaci, malá viskozita zase snižuje biologickou dostupnost. Ideální hodnota viskozity je tedy  $15\text{-}30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ .<sup>2,16</sup>

### 5.3.1.2 Dispenzační faktory

Mezi dispenzační faktory patří úhel, při kterém je kapka aplikována, rychlost kapání, míra stlačení lahvičky či teplota.

Úhel, při kterém je kapka aplikována, se jeví jako nejpodstatnější. Se změnou úhlu se totiž mění efektivní průměr, tedy průměr, na kterém kapka vzniká a tedy i velikost kapky.

Pokud je lahvička držena svisle, pod úhlem  $90^\circ$ , je velikost kapky jasně vyměřena. Snižování dispenzačního úhlu tuto plochu snižuje a vede k poklesu hmotnosti kapky.

Dle pokusů bylo zjištěno, že pokles tohoto úhlu až na 48° může u některých kapátek vést k vytvoření kapky s nejmenší hmotností. Při aplikaci očních kapek je tedy nutné držet lahvičku co nejvíce vertikálně.

Pro pacienta neexistují žádné návody, jak správně oční kapky aplikovat. Obecně platí, že lahvička s očními kapkami by měla být pomalu otočena a opatrně pomalu stisknuta, jinak dojde ke spontánnímu uvolnění jedné nebo více kapek, u kterých nelze kontrolovat objem. Lahvička bývá obvykle uchopena na bocích mezi palec a ukazováček. Další možností však je uchopit ji palcem a prostředníčkem, ukazováčkem stisknout dno lahvičky a vytvářet tlak na dno lahvičky. Ačkoliv dno lahvičky bývá silnější než boční strany, pro vytvoření dostatečného tlaku uvnitř stačí menší deformace. Kapka se tak vytvoří rychleji za použití menší síly. Čím rychleji se oční kapky dávkuje, tím se však vytváří větší kapka.<sup>13</sup>

Změnou teploty se mění fyzikální vlastnosti roztoku, například zmíněné povrchové napětí nebo viskozita, a tím může být ovlivněna velikost kapky. Proto je důležité správné uchovávání očních kapek.<sup>2,17,13</sup>

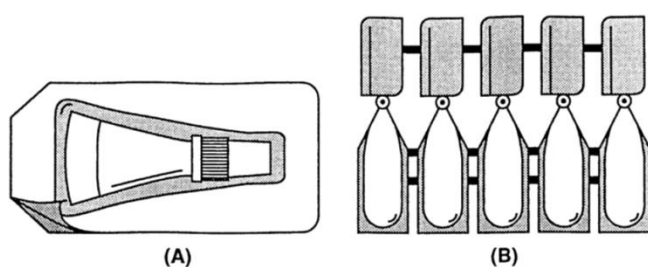
#### **5.4 Obaly očních kapek**

Oční kapky jsou v současnosti dodávány v široké škále plastových či skleněných obalů. Plastové obaly jsou používány v mnohem větší míře, protože mezi jejich nesporné výhody patří vyšší odolnost, menší hmotnost, nižší náklady na výrobu a více možností na jejich konstrukční provedení. Plastové obaly mají také tenčí stěnu (0,70-1,19 mm) než skleněné (2,00-2,20 mm), což spolu s jejich hustotou zajišťuje flexibilitu a elasticitu, tedy schopnost se deformovat a následně vrátit do původního stavu. Díky těmto vlastnostem se lahvička s očními kapkami dobře deformuje a snáze vytvoří uvnitř tlak důležitý pro odkápnutí kapky.<sup>2</sup> K jejich výrobě se používá polyetylen s nízkou hustotou, někdy s přísadami (typu antioxidantů, stabilizátorů, lubrikantů či barviv), nebo polypropylen, jak je požadováno v Evropském lékopise.<sup>2,18</sup>

Obaly očních kapek musí splňovat ochrannou funkci a být kompatibilní s léčivým přípravkem.<sup>19</sup> Jejich konstrukce by měla umožnit pacientovi jednoduchou aplikaci po

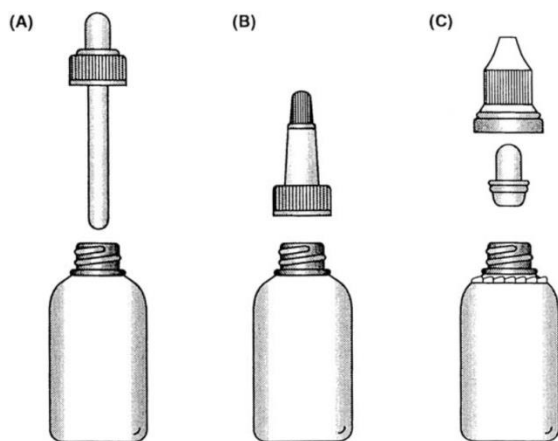
jednotlivých kapkách malých objemů a to bez rizika poranění oka. V současné době nejsou k dispozici žádné lékopisné požadavky na konstrukci obalů očních kapek ani na objem aplikovaného roztoku.<sup>18,16</sup>

Obaly očních kapek jsou jednodávkové či vícedávkové. Oční přípravky v jednodávkových obalech se dodávají v objemech 0,1-1 ml a nesmí obsahovat protimikrobní přísady.<sup>2</sup>



Jednodávkové obaly se skládají z tubulární stlačitelné části a špičatého kužele s otočnou částí nebo uzavíratelným víčkem (obr. A). Jsou dodávány samostatně nebo po více kusech (obr. B)

Obr. 2: Jednodávkové obaly<sup>2</sup>



Vícedávkové obaly se obvykle skládají ze tří hlavních částí, kterými jsou ohebná lahvička na obsah léčivé látky, hrot či kapátko a uzavírací víčko, sloužící k utěsnění obalu po každé aplikaci. Skleněné lahvičky mívají odnímatelnou pipetku (obr. A) či pryžovou savičku (obr. B), plastové jsou vybaveny kapátkem (obr. C).

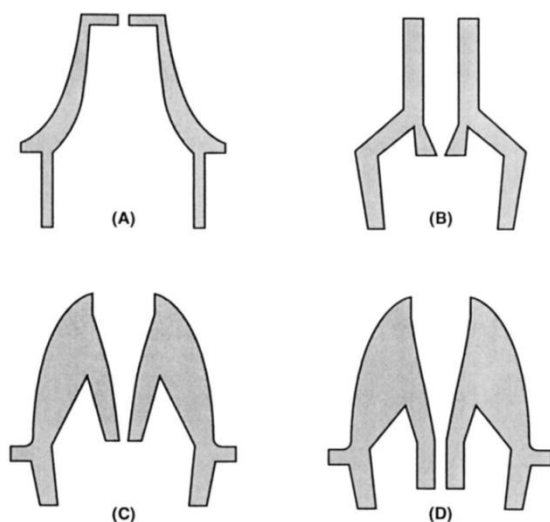
Obr. 3: Vícedávkové obaly<sup>2</sup>

### 5.4.1 Oční kapátka

Existují různé typy očních kapátek, není ovšem žádný univerzální pokyn na jejich konstrukci. Kapátka by neměla mít ostrý hrot, aby nedošlo k poranění oka při aplikaci léčivého přípravku. Kapátko v principu formuje kapku zúžením sloupce kapaliny. Proto změny rozměrů kapátka mohou výrazně ovlivnit velikost kapky. Jak již bylo uvedeno, při konstantním vnitřním průměru kapátka se velikost kapky zvyšuje lineárně s rostoucím vnějším průměrem.<sup>2,14</sup>

Z materiálů, které se k výrobě kapátek používají, se upřednostňuje plast a to z důvodů již uvedených v kapitole Formulační faktory.

Kapátka jsou klasifikována na základě jejich geometrických parametrů.



U plastových vícedávkových obalů rozlišujeme 4 základní typy kapátek. Kapátko s malým kalibrovaným otvorem (A), kapátko s rovným prodlouženým válcem a zúžením (B), kapátko s kuželovitým vnějším válcem (C) a typ C s úzkou válcovitou částí obsahující vnitřní otvor (D).

Obr. 4: Typy kapátek

Ostatní typy plastových či skleněných kapátek jsou založeny na podobných principech.<sup>2</sup>

Čím je menší průměr vnějšího ústí, tím je menší plocha, na které se kapka vytváří, a tím menší kapka vznikne.

## **5.5 Použité přípravky**

### **5.5.1 Syndrom suchého oka**

Téměř všechny použité přípravky jsou indikovány jako umělé slzy k léčbě syndromu suchého oka. Výjimkou je poslední přípravek, Visine classic, který se používá k odstranění edému spojivek, hyperemie a k úlevě při podrážděných očích.

Syndrom suchého oka se vyznačuje sníženou tvorbou slz anebo změnou složení slzného filmu, který slouží k zvlhčování a ochraně povrchu oka a usnadňuje pohyb očních víček.

Pacient se syndromem suchého oka pociťuje pálení, řezání či „cizí těleso“ v oku. Může se objevit také zarudnutí. K syndromu suchého oka přispívá například okolní prostředí (příliš suché nebo větrné), hormonální změny, užívání některých léků, dlouhodobá práce na počítači či sledování televize.

#### *Tears naturale II*

Výrobce: Alcon-Couvreur n.v., Belgie

Účinnou látkou tohoto léčivého přípravku je Dextran 70, 1 mg a Hydroxypropylmethylcelulosa, 3 mg v 1 ml roztoku (20 kapek). Dále obsahuje POLYQUAD<sup>TM</sup> (Polyquadii chloridum) v množství 0,01 mg v 1 ml roztoku.

Používá se k symptomatické léčbě suchého oka a jako dočasná úleva při podráždění očí. Dávkuje se dle potřeby 1-2 kapky do spojivkového vaku.<sup>20</sup>

#### *Refresh*

Výrobce: Allergan Pharmaceuticals Ireland, Irsko

Jedná se o 0,5% roztok karmelosy, který se používá při pocitu suchého oka nebo podráždění očí pyly, prachem, oslněním nebo námahou. Jako protimikrobní přísadu obsahuje PURITE 0,005%.

Dávkuje se dle potřeby 1-2 kapky do každého oka.

### Oxyl

Výrobce: Tubilux Pharma S.p.A, Itálie

Oxyl je lubrikační oční roztok složený ze sodné soli kyseliny hyaluronové (0,15 %), kyseliny borité, Protectoru<sup>TM</sup>, chloridu sodného, chloridu draselného a Oxydu<sup>TM</sup>.

Zajišťuje rychlou a trvalou úlevu suchým, unaveným a podrážděným očím.

Dávkuje se dle potřeby 1-2 kapky do každého oka.

### Visine suché oči

Výrobce: Johnson & Johnson Consumer France S.A.S., Francie

Přípravek obsahuje povidon K25, karbomer 974P, benzalkonium chlorid, glycerol (85%), triglyceridy se středně dlouhým řetězcem, trihydrát octanu sodného a vodu.

Používá se pro zklidnění, zvláčnění a úlevu očí.

Dávkuje se po jedné kapce do každého oka 3-4krát denně.

### Systane zvlhčující oční kapky

Výrobce. Alcon Laboratories, USA

Tyto oční kapky obsahují polyethylenglykol 400, propylenglykol, hydroxypropyl-guar, kyselinu boritou, chlorid sodný, chlorid draselný, chlorid vápenatý, chlorid hořečnatý, chlorid zinečnatý a POLYQUAD 0,001%.

Zajišťují rychlou a dlouhodobou úlevu od pocitů suchosti, podráždění, pálení a pocitu cizího tělesa v oku, způsobené prachem, kouřem, ultrafialovými paprsky, dlouhodobým sledováním televize nebo prací na počítači.

Dávkuje se dle potřeby v průběhu celého dne.

### Visine classic

Výrobce: Janseen Cilag S.A., Francie

Léčivý přípravek obsahuje jako hlavní účinnou látku tetryzolin 0,5 mg v 1 ml (20 kapek), dále kyselinu boritou, tetraboritan sodný, benzalkonium chlorid a chlorid sodný.

Tetryzolin je imidazolové sympatomimetikum, které stimuluje  $\alpha$ -adrenergní receptory, má tedy vasokonstrikční a dekongestivní účinky. Používá se na odstranění symptomů edému spojivek a hyperemie vyvolané podrážděním očí. Mezi jeho další účinky patří zmírnění svědění, pálení a nadměrného slzení. Kontraindikován je u dětí do 2 let a osob s glaukomem s úzkým úhlem.

Dávkuje se 2-3krát denně 1 kapka do spojivkového vaku. Neměl by se používat bez vědomí lékaře déle než 5 dní.<sup>21</sup>

## 6 Experimentální část

### 6.1 Použité suroviny

Čištěná voda, Farmaceutická fakulta UK

Ultračistá voda, Farmaceutická fakulta UK

Benzalkonium chlorid, PhEur5, Sigma-Aldrich

### *Komerční přípravky*

Tears naturale II	Alcon-Couvreur n.v., Belgie
Refresh	Allergan Pharmaceuticals Ireland, Irsko
Oxyal	Tubilux Pharma S.p.A, Itálie
Systane	Alcon Laboratories, USA
Vissine classic	Janseen Cilag S.A., Francie
Visine suché oči	Johnson & Johnson Consumer France S.A.S., Francie

### 6.2 Použité přístroje

Analytické váhy Kern, ABJ 120-4M, d=0,1 mg, Německo

Ultrazvuková lázeň Bandelin Sonorex, RK 106, Německo

Automatický hustoměr DMA 4100 M, Anton Paar, Rakousko

Ubbelohdeho viskozimetr, Sklárny Kavalier, Česká republika

Traubeho stalagmometr

Automatický semi-mikro osmometr, Knauer, Německo

Mikropipeta Eppendorf Research 200, 20-200  $\mu$ l, Německo

### 6.3 Použité metody

#### 6.3.1 Příprava roztoků benzalkonium chloridu

Připravila jsem si 0,01% a 0,02% roztok benzalkonium chloridu (BAC) naředěním z 51,6% roztoku BAC čištěnou vodou  $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$  v odměrné baňce. Roztoky jsem uchovávala v dobře uzavřené nádobě v temnu.

### 6.3.2 Měření hmotnosti kapek

Hmotnost kapek jsem měřila na analytických vahách tak, že jsem na váhy umístila kádinku a vytárovala. Poté jsem lékovku obrátila dnem vzhůru a postupně odkapávala jednotlivé kapky stiskem uprostřed těla lahvičky rychlostí jedné kapky za 2 sekundy. Takto jsem odkapala 10 jednotlivých kapek a hmotnosti zaznamenala.

Nejprve jsem měřila hmotnost kapek jednotlivých komerčních přípravků. Použila jsem celkem 5 originálních komerčních přípravků s lahvičkami o objemech 10 a 15 ml. Přípravkům jsem určila kódy RP1 až RP6. Podobně jsem označila 5 kapátek, K1 až K6. Přehled dávkovacích systémů a jejich charakteristik je uveden v Tabulce 1 s vyznačením průměru vnitřní kapiláry  $d$  (mm) a efektivního vnějšího průměru  $D$  (mm).

V kódování jsem také vyznačila úhel, pod kterým byly kapky odkapávány. Například kód  $KIRPI_{45^\circ}$  znamená, že byla měřena hmotnost kapek přípravku RP1 (Tears naturale II) pomocí kapátka K1 při úhlu  $45^\circ$ .

Od každého kapátka jsem určila a do tabulky zaznamenala hmotnost 10 kapek z originálního balení při dispenzačním úhlu  $90^\circ$  (svisle), poté jsem lahvičku naklonila a tentýž experiment jsem provedla odkapáváním při dispenzačním úhlu  $45^\circ$  (šikmo). Po skončení měření jsem přípravky z originálních obalů slila do sběrných lahviček pro měření fyzikálně-chemických vlastností. Obaly včetně kapátek jsem promyla čištěnou vodou a nechala vysušit.




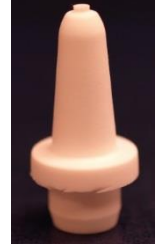


K dalšímu měření hmotnosti kapek jsem použila modelové kapaliny, kterými byla čištěná voda a připravený 0,01% a 0,02% roztok BAC. K dispozici byla jednotná kapací lahvička o objemu 10 ml. Tu jsem vždy naplnila pomocí injekční stříkačky 10 ml modelové kapaliny, odkapala 10 kapek pod úhlem  $90^\circ$  a zapsala jejich hmotnost. Celý postup jsem zopakovala se všemi kapátky.

Získané hodnoty jsem zaznamenala do tabulky.

Pro jednotlivé modelové kapaliny jsem přiřadila zkratky, kde  $V$  značí čištěnou vodu,  $BAC1$  je 0,01% roztok bezalkonium chloridu a  $BAC2$  je 0,02% roztok benzalkonium chloridu. V kódování je také vyznačen úhel, pod kterým byly kapky odkapávány.

Výsledky kapání jsou uvedeny v tabulkách 2-16.

Tab. 1: Přehled použitých kapacích systémů s kódováním

Název	kód přípravku	kód kapátka	objem lahvičky (ml)	rozměry kapacího ústí		kapátko
				d(mm)	D(mm)	
Tears naturale II	RP1	K1	15	1,6	3,1	
Refresh	RP2	K2	15	2,1	4,2	
Oxyal	RP3	K3	10	0,5	4,5	
Visine suché oči	RP4	K4	10	1,0	1,7	
Systane	RP5	K5	10	1,7	3,3	
Visine classic	RP6	K6	15	2,6	3,6	

### 6.3.3 Měření hustoty

Hustotu vzorků jsem měřila na automatickém hustoměru Anton Paar.

Přístroj jsem po zapnutí nechala nejprve 15 minut stabilizovat. Zkontrolovala jsem nastavení přístroje při 20°C pomocí ultračisté vody bez bublin, které jsem odstranila pomocí ultrazvukové lázně.

Při vlastním stanovení hustoty vzorků jsem nejprve připojila do postranního vstupu přístroje injekční stříkačku se vzorkem a celu jím důkladně propláchla. Nastavila jsem měření hustoty při 25°C a tlačítkem START zahájila měření. Po zaznění zvukového signálu, označující konec měření, jsem hodnotu hustoty zapsala. Poté jsem naplnila celu přístroje dalším 1 ml vzorku a měření opakovala.

Před nástřikem nového vzorku jsem celu vždy vypláchla čistou vodou a následně měřeným vzorkem.

Pro každý vzorek jsem hustotu stanovila pětkrát, vyjádřila jsem průměrnou hustotu a směrodatnou odchylku (SD). Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 17.

### 6.3.4 Měření viskozity

Ke stanovení viskozity vzorků jsem používala Ubbelohdeho viskozimetr. Dle předpokládané viskozity u jednotlivých vzorků jsem pro měření vybrala viskozimetr s konstantou  $A = 0,03002$  a/nebo viskozimetr s konstantou  $A = 0,010192$ . Měření probíhalo při teplotě  $25 \pm 0,05^\circ\text{C}$ .

Při vlastním měření jsem naplnila viskozimetr vzorkem a nasála jej nad značku. Stopkami jsem měřila dobu průtoku vzorku mezi dvěma značkami na viskozimetru. Každý vzorek jsem proměřila 5krát a časy v sekundách zaokrouhlené na 1 desetinné místo zaznamenala. Z průměrné doby průtoku jsem vypočítala kinematickou viskozitu pomocí rovnice<sup>22</sup>:

$$v = A \cdot (t - B/t) \quad (6)$$

kde:

$v$  je kinematická viskozita ( $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ),  
 $A$  značí konstantu viskozimetru,  
 $t$  je průměr dob průtoku (s),  
 $B/t$  je korekce na kinetickou energii

Následně jsem vypočítala dynamickou viskozitu dle rovnice:

$$\eta = \nu \cdot \rho \quad (7)$$

kde:

$\eta$  je dynamická viskozita (mPa·s),

$\nu$  je vypočítaná kinematická viskozita ( $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ),

$\rho$  značí průměrnou hustotu kapaliny ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ) při 25°C.

Vypočtené hodnoty dynamické viskozity jednotlivých vzorků jsou uvedeny v Tabulce 17.

### 6.3.5 Měření povrchového napětí

Povrchové napětí jsem měřila pomocí Traubeho stalagmometru.

Přístroj jsem upevnila na stojan. Vzorek jsem nasála nad horní rysku stalagmometru a nechala odkapávat kapku po kapce do kádinky. Počet kapek, které se vytvořily z objemu určeného ryskami stalagmometru, jsem zaznamenala. Pro každý vzorek jsem měření provedla 5krát. Z daných hodnot jsem spočítala průměr počtu kapek a povrchové napětí podle rovnice:

$$\gamma_T = \frac{P_V \cdot \rho_T}{P_T \cdot \rho_V} \gamma_V \quad (8)$$

kde:

$\gamma_T$  je povrchové napětí měřeného vzorku ( $\text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$ ),

$P_V$  je počet kapek vody,

$\rho_T$  je hustota měřeného roztoku ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ),

$P_T$  je průměrný počet kapek měřeného roztoku,

$\rho_V = 0,9971 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$  je hustota vody při 25°C,

$\gamma_V$  je povrchové napětí vody při 25°C ( $71,97 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ )<sup>23</sup>.

Před každým vzorkem jsem zkontrolovala promytí stalagmometru určením počtu kapek pro čištěnou vodu. Výsledné hodnoty povrchového napětí pro jednotlivé vzorky jsou uvedeny v Tabulce 17.

### 6.3.6 Měření osmolality

Osmolalitu vzorků jsem měřila na osmometru Knauer.

Po zapnutí přístroje jsem ho nechala 5 minut stabilizovat. Před vlastním měřením bylo nutné nastavit přístroj na hodnotu  $0 \text{ mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}$  pomocí ultračisté vody a na hodnotu  $400 \text{ mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}$  pomocí roztoku chloridu sodného, který byl získán rozpuštěním 12,687 g čistého chloridu sodného v 1,0 kg čištěné vody.<sup>24</sup>

Poté jsem přístroj kalibrovala pomocí roztoků chloridu sodného.<sup>25</sup> Z výsledků měření jsem získala rovnici kalibrační přímky (9) s koeficientem korelace  $R=1,000$ :

$$y=0,987833x+3,63333 \quad (9)$$

kde  $x$  je ideální hodnota osmolality ( $\text{mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) a  $y$  je naměřená osmolalita ( $\text{mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).

Při měření osmolality vzorků jsem postupovala tak, že jsem nejprve napipetovala 150  $\mu\text{l}$  vzorku mikropipetou do měřicí zkumavky a vložila ji do termistoru osmometru. Vyčkala jsem 1 minutu na ochlazení vzorku a zapnula měření. Konec měření byl ohlášen zvukovým signálem. Před každým novým měření vzorku jsem pečlivě vymyla měřicí zkumavku čištěnou vodou a vysušila.

Každý vzorek jsem proměřila 3krát. Výsledné průměrné hodnoty osmolality jednotlivých vzorků jsou uvedeny v Tabulce 17.

### 6.3.7 Stanovení FHB

U každého kapátka jsem pomocí rovnice (4) vypočítala hodnotu ideální hmotnosti kapky  $M$  (mg). Pro určení Harkins-Brownova faktoru pomocí rovnice (2) jsem využila průměrnou hmotnost kapek ( $n = 50$ ) při dispenzačním úhlu  $90^\circ$ .

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 20.

## 7 Výsledky

Tab. 2: Hmotnost kapek přípravku RP1 v mg při úhlu 90° za použití kapátka K1

kapátko	1	2	3	4	5
<i>KIRPI</i> <sub>90°</sub>	44,8	43,8	45,1	42,6	45,4
	42,4	45,7	43,3	43,0	48,5
	42,7	45,4	45,1	43,0	50,1
	43,6	44,0	44,3	43,0	46,0
	41,8	47,0	43,6	42,7	45,4
	43,9	44,9	49,7	42,0	47,9
	43,1	46,4	42,5	43,1	47,3
	41,2	46,1	43,0	42,8	48,2
	44,3	46,2	41,0	40,8	46,6
	41,2	43,8	43,9	43,3	48,4
<i>průměr</i>	<b>42,90</b>	<b>45,33</b>	<b>44,15</b>	<b>42,63</b>	<b>47,38</b>
<i>SD</i>	<b>1,26</b>	<b>1,16</b>	<b>2,30</b>	<b>0,73</b>	<b>1,53</b>

Tab. 3: Hmotnost kapek přípravku RP1 v mg při úhlu 45° za použití kapátka K1

kapátko	1	2	3	4	5
<i>KIRPI</i> <sub>45°</sub>	37,4	48,0	37,2	39,3	42,6
	38,4	48,2	40,2	41,7	38,0
	39,8	47,4	39,2	42,2	38,3
	37,3	48,3	40,7	39,3	41,0
	37,6	48,7	39,7	36,8	39,1
	38,2	50,7	38,2	39,1	37,7
	38,2	50,3	37,8	37,4	36,2
	37,7	51,5	37,8	36,7	38,6
	38,5	51,1	38,4	39,1	37,8
	38,4	57,5	39,3	38,0	37,8
<i>průměr</i>	<b>38,15</b>	<b>50,17</b>	<b>38,85</b>	<b>38,96</b>	<b>38,71</b>
<i>SD</i>	<b>0,73</b>	<b>2,95</b>	<b>1,15</b>	<b>1,87</b>	<b>1,83</b>

Tab. 4: Hmotnost kapek přípravku RP2 v mg při úhlu 90° za použití kapátka K2

kapátko	1	2	3	4	5
<i>K2RP2<sub>90°</sub></i>	59,2	59,2	58,7	56,4	55,0
	56,8	59,3	58,4	59	57,6
	59,1	61	60,3	59,4	56,8
	59,8	60,2	59,2	58,6	58,6
	59,5	60,8	59,5	58,6	57,6
	58,7	61,1	58,1	58,1	59,0
	59,6	61,5	59	59,3	59,4
	58,3	60,4	56,5	58,3	60,8
	59,9	60,2	59,6	60,1	60,2
	59,8	60,7	59,2	57,9	57,6
<i>průměr</i>	<b>59,07</b>	<b>60,44</b>	<b>58,85</b>	<b>58,57</b>	<b>58,26</b>
<i>SD</i>	<b>0,95</b>	<b>0,75</b>	<b>1,04</b>	<b>1,01</b>	<b>1,71</b>

Tab. 5: Hmotnost kapek přípravku RP2 v mg při úhlu 45° za použití kapátka K2

kapátko	1	2	3	4	5
<i>K2RP2<sub>45°</sub></i>	47,0	47,1	51,0	46,2	48,1
	48,8	47,2	49,4	47,4	46,7
	48,1	46,9	49,1	46,9	46,3
	46,7	46,3	50,4	46,5	45,0
	48,9	47,0	52,4	45,0	46,2
	48,1	48,0	49,5	45,3	45,9
	48,8	47,1	49,6	43,6	44,8
	49,7	47,6	49,1	45,6	46,3
	48,8	48,2	48,6	44,9	46,8
	48,5	47,3	48,2	44,9	46,8
<i>průměr</i>	<b>48,34</b>	<b>47,27</b>	<b>49,73</b>	<b>45,63</b>	<b>46,29</b>
<i>SD</i>	<b>0,91</b>	<b>0,55</b>	<b>1,24</b>	<b>1,13</b>	<b>0,94</b>

Tab. 6: Hmotnost kapek přípravku RP3 v mg při úhlu 90° za použití kapátka K3

kapátka	1	2	3	4	5
<i>K3RP3<sub>90°</sub></i>	55,6	50,9	49,0	48,7	53,8
	50,6	51,4	48,3	47,8	49,4
	51,6	52,7	49,9	49,9	52,1
	51,4	55,1	55,9	49,0	49,0
	53,0	52,4	49,2	48,2	53,2
	54,2	53,1	50,1	47,1	49,2
	45,4	51,5	50,2	48,7	47,7
	53,4	52,8	50,3	48,9	52,2
	52,8	51,2	50,3	51,6	47,7
	52,7	51,4	50,5	50,1	49,4
<i>průměr</i>	<b>52,07</b>	<b>52,25</b>	<b>50,37</b>	<b>49,00</b>	<b>50,37</b>
<i>SD</i>	<b>2,75</b>	<b>1,26</b>	<b>2,07</b>	<b>1,28</b>	<b>2,25</b>

Tab. 7: Hmotnost kapek přípravku RP3 v mg při úhlu 45° za použití kapátka K3

kapátka	1	2	3	4	5
<i>K3RP3<sub>45°</sub></i>	37,7	39,5	37,3	39,9	39,1
	36,1	42,9	38,9	40,8	37,4
	34,1	36,8	42,2	44,3	38,8
	34,7	42,9	44,6	38,8	37,6
	35,3	40,0	38,6	41,9	37,2
	35,5	38,6	37,9	40,3	36,2
	36,7	35,6	43,7	43,0	35,0
	39,4	42,3	37,4	38,4	37,0
	38,0	41,7	40,4	46,7	38,5
	36,9	41,8	39,5	43,3	37,8
<i>průměr</i>	<b>36,44</b>	<b>40,21</b>	<b>40,05</b>	<b>41,74</b>	<b>37,46</b>
<i>SD</i>	<b>1,63</b>	<b>2,57</b>	<b>2,62</b>	<b>2,61</b>	<b>1,23</b>

Tab. 8: Hmotnost kapek přípravku RP5 v mg při úhlu 90° za použití kapátka K5

kapátka	1	2	3	4	5
<i>K5RP5<sub>90°</sub></i>	41,9	44,6	42,2	45,5	42,4
	43,1	44,6	41,2	45,1	42,5
	42,7	44,4	43,5	44,4	42,8
	43,4	44,3	42,6	44,4	44,6
	42,7	44,4	41,7	44,6	43,3
	44,1	43,6	42,6	46,1	42,9
	43,3	44,7	42,3	43,6	43,5
	43,7	44,2	41,7	45,1	41,5
	43,5	44,3	42,1	46,3	45,3
	42,5	44,6	43,1	45,3	39,4
<i>průměr</i>	<b>43,09</b>	<b>44,37</b>	<b>42,3</b>	<b>45,04</b>	<b>42,82</b>
<i>SD</i>	<b>0,65</b>	<b>0,32</b>	<b>0,69</b>	<b>0,82</b>	<b>1,62</b>

Tab. 9: Hmotnost kapek přípravku RP5 v mg při úhlu 45° za použití kapátka K5

kapátka	1	2	3	4	5
<i>K5RP5<sub>45°</sub></i>	36,9	38,5	35,2	37,3	38,3
	36,8	38,2	37,6	38,5	38,1
	37,5	35,4	38,1	38,1	39,5
	37,6	37,8	37,2	37,9	40,2
	36,9	38,6	38,0	38,8	39,5
	37,6	38,6	38,3	39,8	39,9
	37,3	38,4	39,0	39,0	39,6
	38,9	38,5	38,9	40,3	41,5
	38,2	37,4	38,5	38,0	41,7
	37,2	36,1	39,4	37,8	40,4
<i>průměr</i>	<b>37,49</b>	<b>37,75</b>	<b>38,02</b>	<b>38,55</b>	<b>39,87</b>
<i>SD</i>	<b>0,65</b>	<b>1,13</b>	<b>1,19</b>	<b>0,94</b>	<b>1,17</b>

Tab. 10: Hmotnost kapek přípravku RP6 v mg při úhlu 90° za použití kapátka K6

kapátka	1	2	3	4	5
<i>K6RP6<sub>90°</sub></i>	35,7	37,2	34,6	37,6	36,2
	30,7	38,8	35,1	38,1	35,8
	27,1	36,5	36,5	36,4	35,1
	36,8	36,8	38,1	37,6	35,3
	36,1	35,5	36,7	37,6	37,3
	32,3	33,5	38,2	34,0	35,6
	35,3	38,2	38,2	35,4	32,1
	36,6	38,1	37,3	36,7	35,3
	36,9	37,2	38,5	34,7	33,5
	35,5	33,7	38,1	37,2	35,2
<i>průměr</i>	<b>34,3</b>	<b>36,55</b>	<b>37,13</b>	<b>36,53</b>	<b>35,14</b>
<i>SD</i>	<b>3,24</b>	<b>1,81</b>	<b>1,38</b>	<b>1,39</b>	<b>1,43</b>

Tab. 11: Hmotnost kapek přípravku RP6 v mg při úhlu 45° za použití kapátka K6

kapátka	1	2	3	4	5
<i>K6RP6<sub>45°</sub></i>	31,9	31,6	34,5	33,0	30,7
	32,2	33,1	33,7	32,3	31,6
	31,7	32,9	33,1	32,8	31,7
	32,4	32,1	33,0	32,4	31,0
	30,9	32,5	32,5	31,8	32,3
	32,1	31,6	32,2	34,7	31,8
	31,1	28,7	32,2	33,1	31,6
	31,0	33,6	32,3	33,0	32,1
	32,0	32,8	32,2	32,3	32,7
	32,3	32,8	32,5	32,3	31,3
<i>průměr</i>	<b>31,76</b>	<b>32,17</b>	<b>32,82</b>	<b>32,77</b>	<b>31,68</b>
<i>SD</i>	<b>0,56</b>	<b>1,38</b>	<b>0,77</b>	<b>0,79</b>	<b>0,60</b>

Tab. 12: Hmotnost kapek modelových kapalin v mg s použitím kapátka K1 a jednotné kapací lahvičky při úhlu 90°

<i>náplň</i>	<i>hmotnost kapek (mg)</i>					<i>Ø (mg)</i>	<i>SD</i>
<i>BAC2</i>	40,32	41,42	40,37	40,37	38,75	<b>40,25</b>	<b>1,09</b>
<i>BAC1</i>	37,46	37,84	37,25	37,91	37,67	<b>37,63</b>	<b>0,65</b>
<i>V</i>	39,97	39,08	38,59	39,5	39,04	<b>39,24</b>	<b>0,88</b>

Tab. 13: Hmotnost kapek modelových kapalin v mg s použitím kapátka K2 a jednotné kapací lahvičky při úhlu 90°

<i>náplň</i>	<i>hmotnost kapek (mg)</i>					<i>Ø (mg)</i>	<i>SD</i>
<i>BAC2</i>	52,21	53,48	50,37	51,8	49,63	<b>51,50</b>	<b>1,61</b>
<i>BAC1</i>	54,56	56,74	56,25	58,22	55,37	<b>56,23</b>	<b>1,48</b>
<i>V</i>	60,1	59,96	59,02	59,8	56,77	<b>59,13</b>	<b>1,46</b>

Tab. 14: Hmotnost kapek modelových kapalin v mg s použitím kapátka K3 a jednotné kapací lahvičky při úhlu 90°

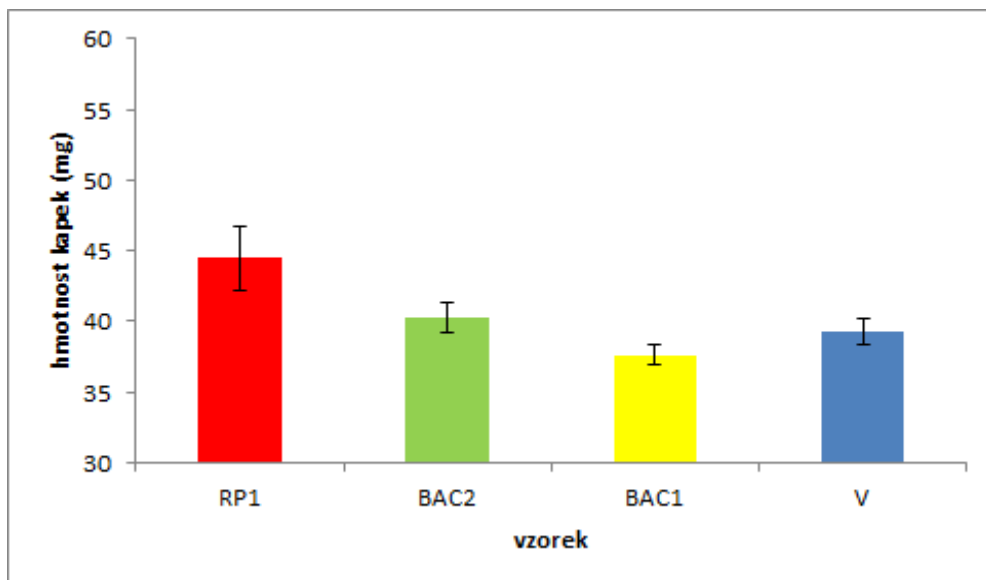
<i>náplň</i>	<i>hmotnost kapek (mg)</i>					<i>Ø (mg)</i>	<i>SD</i>
<i>BAC2</i>	48,72	50,39	50,76	50,84	49,60	<b>50,11</b>	<b>2,15</b>
<i>BAC1</i>	51,88	53,84	53,31	53,95	51,59	<b>52,83</b>	<b>3,29</b>
<i>V</i>	52,38	51,23	50,16	52,48	50,73	<b>51,37</b>	<b>2,08</b>

Tab. 15: Hmotnost kapek modelových kapalin v mg s použitím kapátka K5 a jednotné kapací lahvičky při úhlu 90°

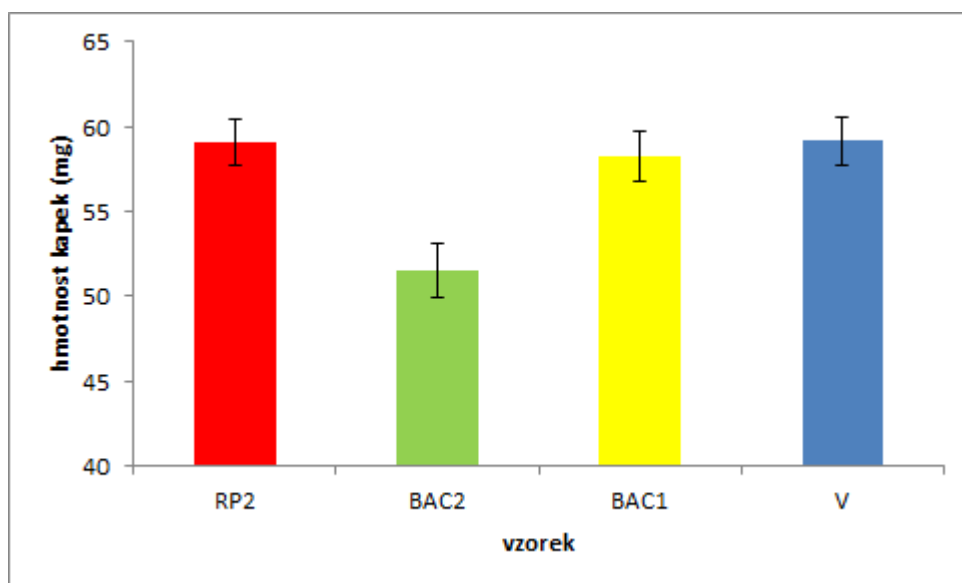
<i>náplň</i>	<i>hmotnost kapek (mg)</i>					<i>Ø (mg)</i>	<i>SD</i>
<i>BAC2</i>	33,59	38,46	36,55	33,51	38,36	<b>36,00</b>	<b>2,57</b>
<i>BAC1</i>	34,62	39,77	37,67	35,38	37,00	<b>37,00</b>	<b>2,10</b>
<i>V</i>	35,66	40,45	33,79	35,05	39,25	<b>37,00</b>	<b>2,76</b>

Tab. 16: Hmotnost kapek modelových kapalin v mg s použitím kapátka K6 a jednotné kapací lahvičky při úhlu 90°

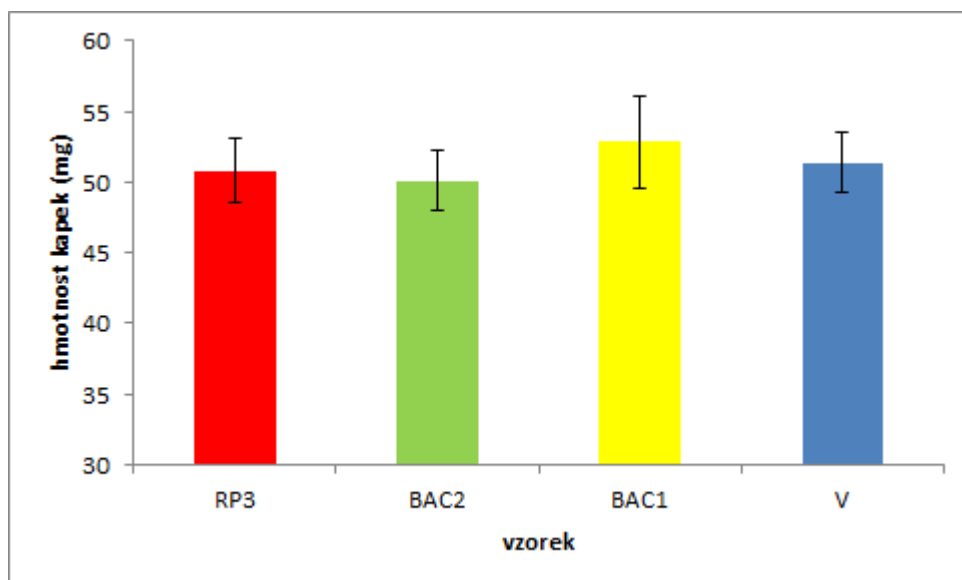
<i>náplň</i>	<i>hmotnost kapek (mg)</i>					<i>Ø (mg)</i>	<i>SD</i>
<i>BAC2</i>	44,18	42,95	43,05	43,97	43,42	<b>43,52</b>	<b>1,88</b>
<i>BAC1</i>	48,14	47,04	47,14	46,03	47,40	<b>47,14</b>	<b>1,61</b>
<i>V</i>	46,39	48,19	47,21	45,06	45,63	<b>46,54</b>	<b>4,22</b>



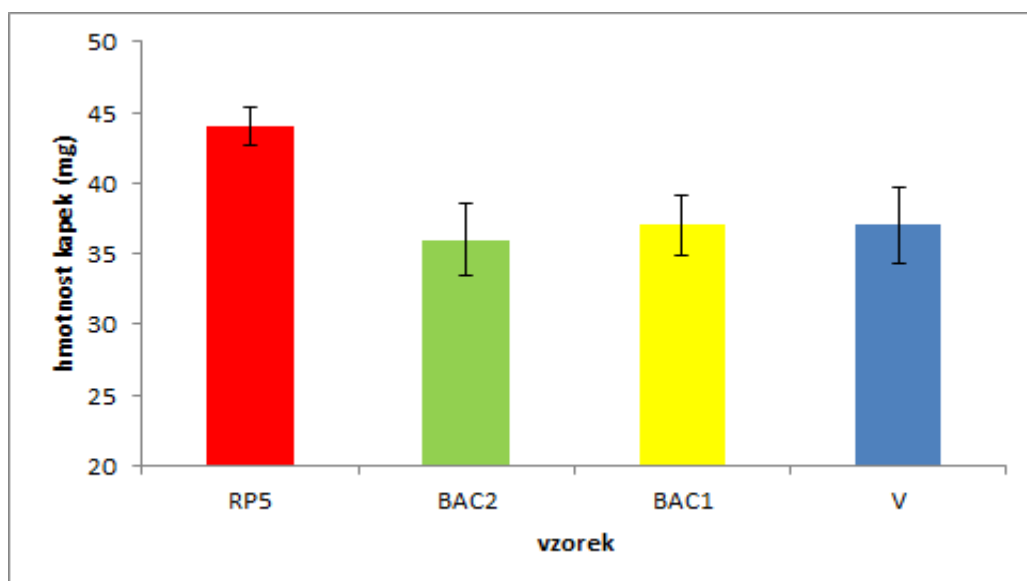
Obr. 5: Průměrné hmotnosti kapek přípravku RP1 a modelových kapalin produkovaných kapátkem K1 při úhlu 90°



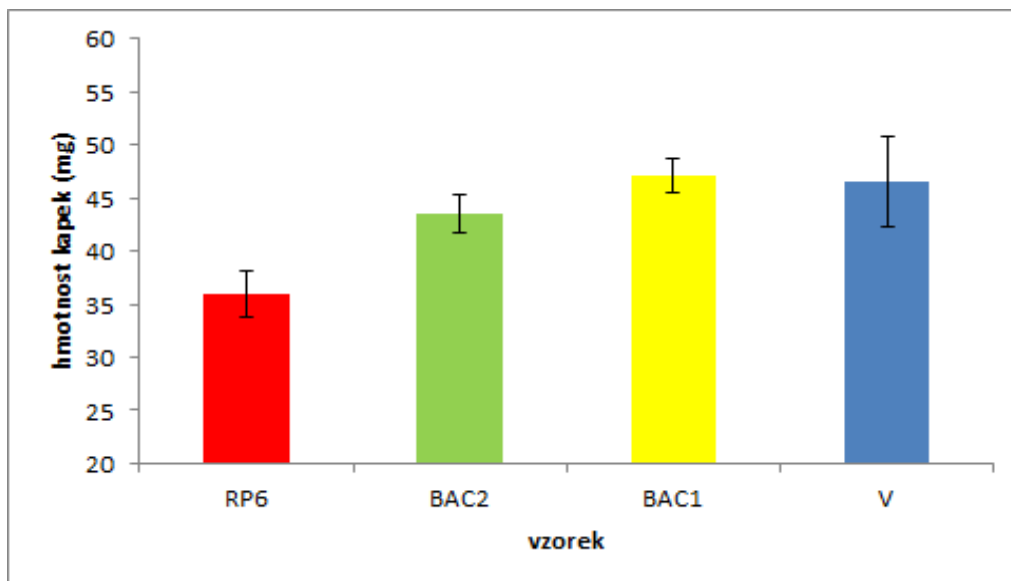
Obr. 6: Průměrné hmotnosti kapek přípravku RP2 a modelových kapalin produkovaných kapátkem K2 při úhlu 90°



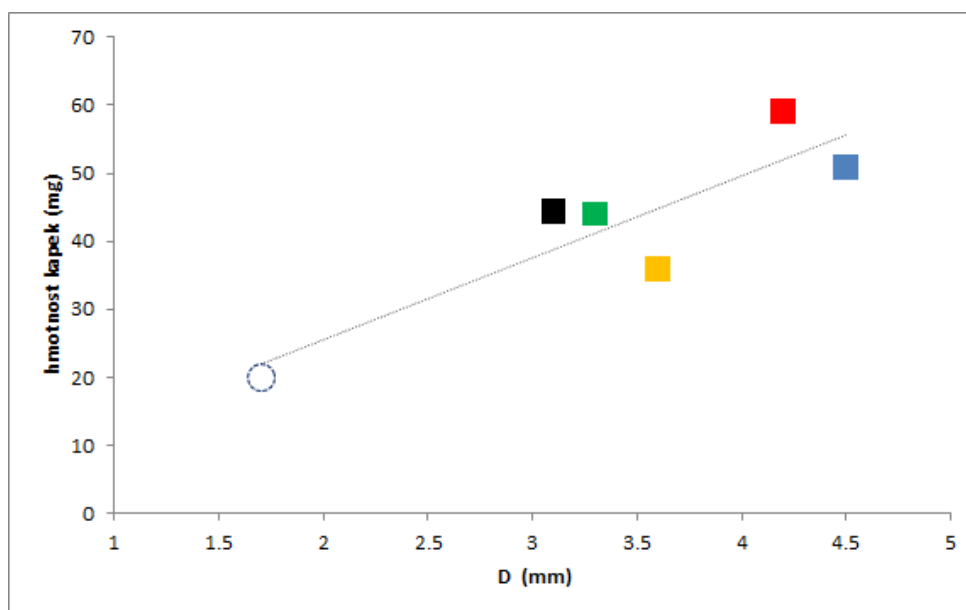
Obr. 7: Průměrné hmotnosti kapek přípravku RP3 a modelových kapalin produkovaných kapátkem K3 při úhlu 90°



Obr. 8: Průměrné hmotnosti kapek přípravku RP5 a modelových kapalin produkovaných kapátkem K5 při úhlu 90°



Obr. 9: Průměrné hmotnosti kapek přípravku RP5 a modelových kapalin produkovaných kapátkem K5 při úhlu 90°



Obr. 10: Vliv vnějšího průměru kapátka K1-K6 na hmotnost kapky (■K1, ■K2, ■K3, ○K4, ■K5, ■K6)

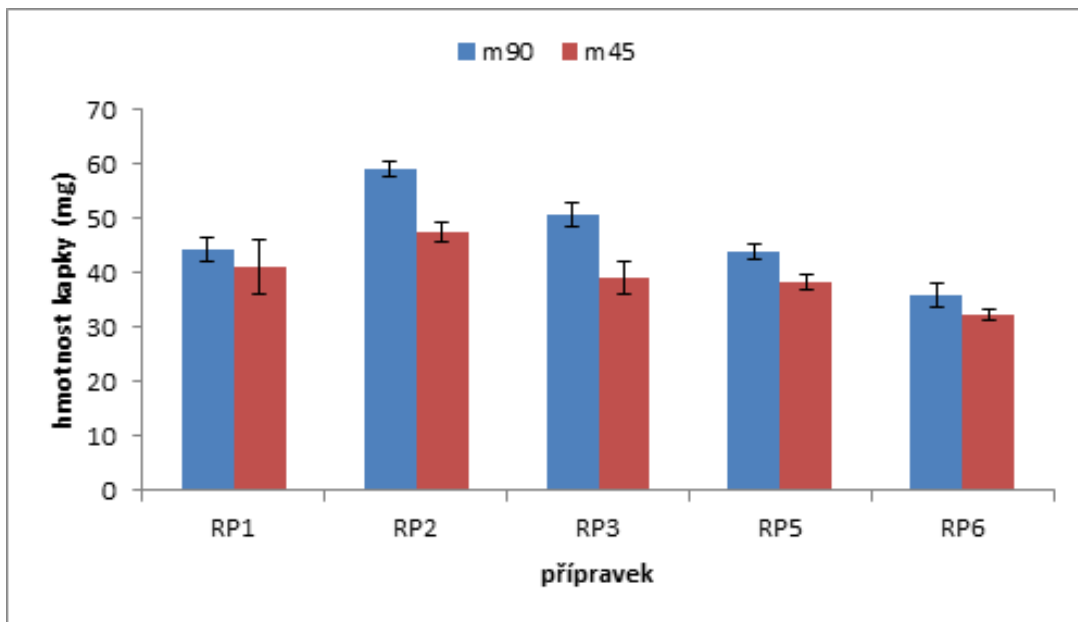
Tab. 17: Fyzikálně chemické vlastnosti vzorků

vzorek	Hustota $\rho$ ( $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ )	Viskozita $\eta$ ( $\text{mPa}\cdot\text{s}$ )	Povrchové napětí $\gamma_T$ ( $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ )	Osmolalita $m_{os}$ ( $\text{mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ )
RP1	1,0049	6,47	62,95	298
RP2	1,0056	2,81	69,24	282
RP3	1,0050	4,42	61,67	286
RP5	1,0039	7,09	65,92	296
RP6	1,0037	0,96	48,93	287

Tab. 18: Povrchové napětí a celkové průměrné hmotnosti kapek\* jednotlivých přípravků RP1-RP5 a modelových kapalin za použití kapátek K1-K5 při úhlu  $90^\circ$  a  $45^\circ$

kapátko	RP		$\gamma$ ( $\text{mN}/\text{m}$ )	BAC2	$\gamma$ ( $\text{mN}/\text{m}$ )	BAC1	$\gamma$ ( $\text{mN}/\text{m}$ )	V	$\gamma$ ( $\text{mN}/\text{m}$ )
	$m_{90^\circ}$ ( $\text{mg}$ )	$m_{45^\circ}$ ( $\text{mg}$ )		$m_{90^\circ}$ ( $\text{mg}$ )		$m_{90^\circ}$ ( $\text{mg}$ )		$m_{90^\circ}$ ( $\text{mg}$ )	
K1	44 (2,27)	41 (4,99)	62,95	40 (1,09)	62,65	38 (0,65)	68,84	39 (0,88)	71,97
K2	59 (1,33)	47 (1,75)	69,24	51 (1,61)		56 (1,48)		59 (1,46)	
K3	51 (2,28)	39 (2,89)	61,67	50 (2,15)		53 (3,29)		51 (2,08)	
K5	44 (1,36)	38 (1,31)	65,92	36 (2,57)		37 (2,10)		37 (2,76)	
K6	36 (2,18)	32 (0,97)	48,93	44 (1,88)		47 (1,61)		47 (4,22)	

\* v závorkách je uvedena hodnota směrodatné odchylky



Obr. 11: Vliv dispenzačního úhlu na průměrnou hmotnost kapek přípravků RP1- RP6

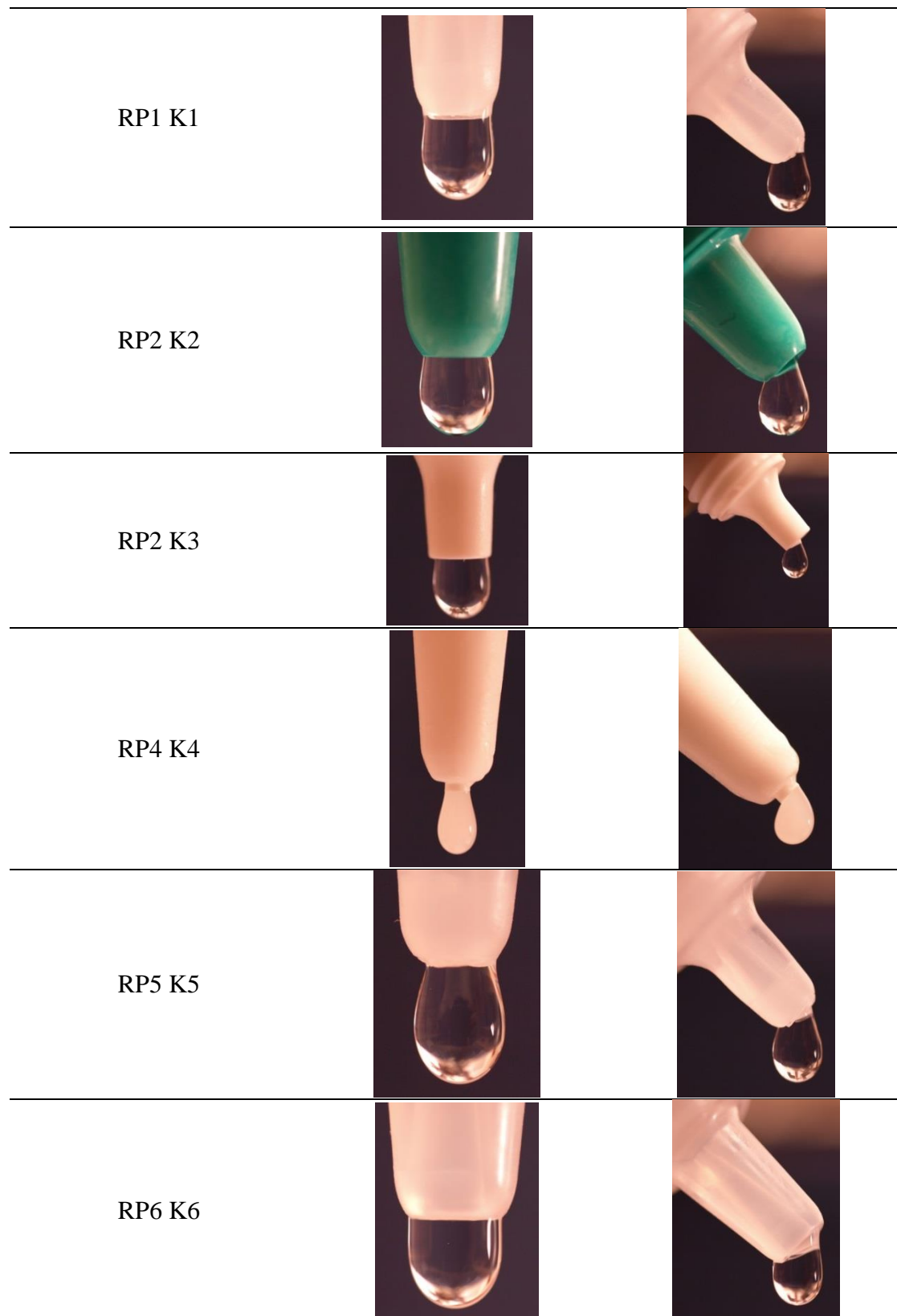
Tab. 19: Výsledky hodnocení významnosti dispenzačního úhlu pomocí analýzy rozptylu (ANOVA)

Zdroj variability	Součet čtverců	Stupně volnosti	Průměrný čtverec	F-hodnota	Hodnota pravděpodobnosti	F-kritická
mezi skupinami	6338,9	1,0	6338,9	132,6	$p \geq 0,99$	3,9
ve skupinách	23802,5	498,0	47,80			
celkem	30141,4	499,0				

Tab. 20: Harkins-Brownův faktor (FHB) studovaných kapátek

kapátka	D (mm)	$\gamma$ (mN/m)	$m_{90^\circ}$ (mg)	M (mg)	FHB
K1	3,1	62,95	44	63	0,70
K2	4,2	69,24	59	93	0,63
K3	4,5	61,67	51	89	0,56
K5	3,3	65,92	44	70	0,63
K6	3,6	48,93	36	56	0,64

Obr. 12: Kapání originálních přípravků RP1-RP6 kapátky K1-K6 při úhlu 90° a 45°



## 8 Diskuse

Oční kapky jsou nejčastější oční lékovou formou. Mnohdy obsahují účinné látky, které mohou při systémovém vstřebávání vést k vážným nežádoucím účinkům. Proto je velice důležitá velikost kapky, která je do oka aplikována. Tu ovlivňuje celá řada faktorů formulačních, jako jsou fyzikálně-chemické vlastnosti přípravku či rozměry kapátka, a faktorů dispenzačních, kam patří především dispenzační úhel.<sup>2</sup>

Rigorózní práce se zabývá faktory, které ovlivňují velikost kapky.

V práci bylo zkoumáno 5 originálních přípravků očních kapek různých výrobců: Tears naturale II, Refresh, Oxyal, Systane a Visine classic, označenými v práci jako RP1 až RP6, s jejich 5 originálními kapátky K1 až K6. Kódování přípravků a charakteristiky dispenzačního systému a kapátek jsou shrnuty v Tabulce 1.

U všech přípravků byly změřeny hmotnosti kapek za použití jejich originálních lahviček a kapátek, a to při dispenzačním úhlu 90° (svisle) a 45° (šikmo). Výsledky jsou uvedeny v Tabulkách 2-11. Pro technické potíže, které budou diskutovány dále, bylo z pokusu vyloučeno kapátko K4.

Pro eliminaci významného vlivu objemu kapací lahvičky<sup>16</sup> byly následně stanoveny hmotnosti kapek modelových vzorků 0,02% a 0,01% roztoku benzalkonium chloridu (BAC2 a BAC1) a vody (V) z jednotné kapací lahvičky o objemu 10 ml, při dispenzačním úhlu 90°, a to za použití všech pěti kapátek. Výsledky jsou uvedeny v Tabulkách 12-16.

Dále byly u jednotlivých přípravků stanoveny fyzikálně-chemické vlastnosti: hustota, viskozita, povrchové napětí a osmolalita. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 17.

### 8.1 Vliv formulačních faktorů

Mezi formulační faktory, které ovlivňují velikost kapky, se řadí tvar a rozměry kapátka (největší roli hraje vnější průměr kapátka), a fyzikálně-chemické vlastnosti přípravku, především povrchové napětí. Formulační faktory ovlivňuje výrobce přípravku.<sup>15,13</sup>

Hustota přípravků se pohybovala v rozmezí 1,0037-1,0056 g·cm<sup>-3</sup>. Všechny přípravky byly přibližně isoosmotické v rozmezí osmolality 282-298 mOsm·kg<sup>-1</sup>.

### 8.1.1 Vliv rozměrů kapátka

Mezi hlavní parametry, které přímo ovlivňují velikost kapky, patří rozměr kapiláry a vnější průměr kapátka. Platí, že s konstantním vnitřním průměrem velikost kapky roste lineárně se zvětšujícím se vnějším průměrem. Změna vnitřního průměru výslednou hmotnost kapky také ovlivňuje, ale vztah není lineární.<sup>17,15</sup>

V této práci byly zaznamenány průměrné hmotnosti kapek přípravků RP1-RP6 a modelových kapalin V, BAC1 a BAC2 produkovaných kapátky K1-K6 při úhlu 90° (Tab. 18). Rozměry průměru vnitřní kapiláry  $d$  (mm) a efektivního vnějšího průměru  $D$  (mm) u jednotlivých kapátek jsou uvedeny v Tabulce 1. Vliv vnějšího průměru kapátka  $D$  na průměrnou ( $n = 50$ ) hmotnost kapky RP při dispenzačním úhlu 90° je patrný z Obrázku 10. Je zde vidět přímý vztah mezi hmotností kapek a vnějším průměrem kapátka  $D$  naznačený přímkou. Hmotnost kapky pro kapátko K4 je naznačena kroužkem. Jak bude diskutováno dále, byla hmotnost zjištěna pro menší počet hodnot než u ostatních kapátek.

Při kapání je však výsledná kapka ovlivněna také povrchovým napětím měřené kapaliny. Největší kapka (59 mg) byla produkována kapátkem K2, které mělo druhý největší vnější průměr (4,2 mm) (Tab. 1). V tomto případě byla velikost kapky přímo ovlivněna povrchovým napětím, které bylo u přípravku RP2 nejvyšší (69,24 mN·m<sup>-1</sup>) (Tab. 18).

Naopak nejmenší kapku (36 mg) produkovalo kapátko K6 s efektivním vnějším průměrem  $D = 3,6$  mm (Tab. 1) u přípravku RP6, který měl díky obsahu benzalkonium chloridu nejnižší povrchové napětí (48,93 mN·m<sup>-1</sup>) (Tab. 18).

### 8.1.2 Vliv povrchového napětí

Povrchové napětí roztoku je jedním z hlavních faktorů, který ovlivňuje velikost kapky. Vztah mezi nimi je lineární, se zvyšujícím se povrchovým napětím se zvyšuje velikost kapky, jak uvádí Tateův zákon v rovnici 1.<sup>16,26</sup>

V této práci bylo změřeno povrchové napětí pomocí Traubeho stalagmometru u všech pěti přípravků RP1-RP6, i modelových kapalin BAC2, BAC1 a V. Výsledné hodnoty spolu s průměrnými hmotnostmi kapek jsou zaznamenány v Tabulce 18.

Přípravek RP6, který měl nejmenší povrchové napětí  $48,93 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ , poskytoval kapátkem K6 kapky s nejmenší průměrnou hmotností  $35,93 \text{ mg}$ . Naopak, jak již bylo zmíněno, u přípravku RP2, u kterého bylo naměřeno největší povrchové napětí  $69,24 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ , produkovalo kapátko K2 kapky s největší průměrnou hmotností  $59,04 \text{ mg}$ , což odpovídá Tateovu zákonu.

Podobně lze hodnotit výsledky kapání modelových kapalin, V, BAC1 a BAC2, jednotlivými kapátky (Tab. 18).

Vliv povrchového napětí na hmotnost kapky je nejlépe vidět u kapátka K2 (Obr. 6), kde byla největší kapka  $59,13 \text{ mg}$  naměřena u vody s povrchovým napětím  $71,97 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ , naopak nejmenší kapka  $51,50 \text{ mg}$  u BAC2 s nejmenším povrchovým napětím  $62,65 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$  (Tab. 18).

Druhá největší kapka o hmotnosti  $51 \text{ mg}$  byla vytvořena u kapátka K3 u přípravku RP3 s povrchovým napětím  $61,67 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$  (Tab. 18). V tomto případě byla velikost kapky primárně ovlivněna rovným zakončením kapátka a jeho vnějším průměrem  $D = 4,5 \text{ mm}$ , který byl ze všech sledovaných kapátek největší (Tab. 1).

Z výsledků vyplývá, že s rostoucím povrchovým napětím hmotnost kapky vzrůstá, ale v konečném důsledku se na výsledné hmotnosti projeví i další faktory, především tvar a rozměr kapacího ústí.

### 8.1.3 Vliv viskozity

Viskozita je u očních kapek důležitá, zvláště u umělých slz, pro zvýšení biologické dostupnosti a tak i terapeutického účinku. Pro její zvýšení se při výrobě očních kapek používají různé viskozitní přísady.<sup>1</sup>

Obecně se soudí, že pokud je viskozita kapek nižší než  $15 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ , výslednou hmotnost kapky neovlivní.<sup>28</sup> Experimentálně bylo zjištěno, že hypromelosa v očních kapkách redukuje vliv snížení úhlu kapání na hmotnost kapek. Po naklonění kapátka může kapka sklouznout a tvořit se z laterální strany kapacího zakončení, čímž se zvýší efektivní průměr a vznikají kapky se srovnatelnou hmotností jako při úhlu  $90^\circ$ .<sup>27</sup>

Viskozitní přísada byla obsažena ve všech přípravcích, RP1 (hypromelosa), RP2 (karboxymethylcelulosa), RP3 (kyselina hyaluronová), RP4 (povidon K25), RP5 (polyethylenglykol 400), kromě přípravku RP6.

Velmi viskózní přípravek RP4 Visine suché oči, popisovaný výrobcem jako gelové kapky s povidonem K25, nebylo prakticky možné standardizovaně nakapat. Kapátko K4 mělo velmi malý otvor o průměru 1 mm (Tab. 1) a během kapání se tvořily kapky velmi nepravidelně (viz kapitola Hodnocení kapacích systémů). Přípravek RP4 a kapátko K4 byly z experimentu vyřazeny.

Viskozita přípravků byla měřena na Ubbelohdeho viskozimetru. Z průměrných časů toku kapaliny mezi dvěma značkami byla nejprve spočítána kinematická viskozita ( $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ) a z ní následně viskozita dynamická ( $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ). Hodnoty dynamické viskozity všech přípravků jsou uvedeny v Tabulce 17.

Z viskózních přípravků byla největší viskozita zjištěna u přípravku RP5 (7,09  $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ) s obsahem polyethylenglykolu 400, prakticky shodnou viskozitu s vodou měl přípravek RP6 (0,96  $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ), který žádnou viskozitní přísadu neobsahoval.

V průběhu experimentu nebylo přímo pozorováno, že by viskozita jednotlivých přípravků měla vliv na výslednou hmotnost kapky nebo na variabilitu hmotností. U přípravku RP5 s nejvyšší viskozitou (7,09  $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ) byla pozorována velmi malá variabilita hmotností kapek (Tab. 8), která však souvisí s kapacím systémem (kapitola Hodnocení kapacích systémů). U přípravku RP1, který obsahoval hypromelosu, byly ve srovnání s ostatními přípravky pozorovány menší rozdíly mezi kapkami při 90° (44 mg) (Tab. 2) a při 45° (41 mg) (Tab. 3), což odpovídá literatuře.<sup>27</sup> Příčinou tohoto jevu je povrchová aktivita hypromelosy. Při naklonění kapátka dojde k jeho smáčení a vytvoření větší kapky.

## **8.2 Vliv dispenzačních faktorů**

### **8.2.1 Vliv rychlosti kapání**

Rychlost, jakou je kapka odkápnuta, má na její výslednou hmotnost vliv. Platí přímá úměra, čím je rychlost kapání větší, tím větší kapka vzniká.<sup>13,28</sup>

Pro vyloučení vlivu rychlosti kapání byly kapky odkapávány standardní rychlostí přibližně 1 kapka/2 sekundy.

### **8.2.2 Vliv dispenzačního úhlu**

Kapací úhel má na hmotnost kapky značný vliv. Je to dáno tím, že se změnou dispenzačního úhlu se změní efektivní průměr, na kterém kapka vzniká. Pokud budeme snižovat úhel kapání z 90° až na 45°, efektivní průměr se bude postupně zmenšovat a tím i hmotnost vzniklé kapky.<sup>2,13</sup>

U kapátka, které má zaoblenou špičku a jeho efektivní průměr tak není zcela vymezen jako u plochého kapátka, však může dojít v průběhu kapání k jeho smáčení. Tím se efektivní průměr zvětší a vznikne větší kapka, což bylo mnohokrát experimentálně potvrzeno pro různá kapátka.<sup>2,17</sup>

Vliv dispenzačního úhlu na hmotnost kapky použitých přípravků je patrný z Obrázku 11. Výsledky statistické analýzy (ANOVA) uvádí Tabulka 19. Vliv úhlu kapání byl významný u všech přípravků ( $p \geq 0,99$ ). U všech kapátek došlo ke snížení hmotnosti kapky při snížení úhlu kapání, v souladu s teorií (Obr. 12).<sup>2,16</sup>

Při hodnocení modelových kapalin byla nejmenší smáčivost pozorována pro vodu, která měla nejvyšší povrchové napětí ( $71,97 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ ), naopak nejvíce smáčel BAC2 s nejnižším povrchovým napětím ( $62,65 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ ) (Tab. 18). U kapátka K1 (Tab. 1), které mělo zaoblené zakončení a tedy ne zcela přesně definovaný efektivní průměr, je patrný vliv zaobleného zakončení na výslednou velikost kapky (Obr. 12). Jak je zřejmé z výsledků v Tab. 12, díky smáčení byla největší kapka s hmotností 40 mg zaznamenána pro roztok BAC2 s nejnižším povrchovým napětím, zatímco kapka z vody s vyšším povrchovým napětím byla menší (39,24 mg).

### **8.3 Hodnocení kapacích systémů**

Léčivé přípravky jsou dodávány v široké škále plastových nebo skleněných lahviček s kapátkem, která mají různé parametry a různá provedení. Neexistují žádné specifické požadavky na konstrukci a rozměry kapátek.<sup>2</sup>

V této práci byly použity komerční dávkovací systémy tvořené plastovou lahvičkou a kapátkem. U lahviček jsem hodnotila především jejich tuhost. Ta může ovlivnit tlak,

který se musí vyvinout pro odkápnutí kapky, a tedy rychlost, s jakou je kapka odkápnuta. Na tužší lahvičku je třeba vyvinout větší tlak, kapka tak vznikne pomaleji a její výsledná hmotnost je větší.<sup>17</sup> U kapátek jsem posuzovala variabilitu tvorby kapky, tendence k zadržování vzduchu v kapiláře a k tvorbě bublin, a smáčení. Dále jsem hodnotila tvar zakončení jednotlivých kapátek. U kapátek s plochým zakončením či vyhloubením okolo kapací kapiláry je velikost kapky dána hranou či prohlubní na zakončení, zatímco u zaoblených kapátek je efektivní obvod ovlivněn smáčením.

Lahvička přípravku RP1 (Tears naturale II) byla snadno stlačitelná a kapání bylo pravidelné. Kapátko K1 mělo zaoblenou špičku s velikostí otvoru 1,6 mm a vnitřní kapilárou. Okolo otvoru byl vnější prstenec, který částečně vymezoval velikost kapky (Tab. 1). Průměrné hmotnosti kapek přípravku RP1 poskytovaných kapátkem K1 byly 44 mg při 90° a 41 mg při 45° (Tab. 18, Obr. 12).

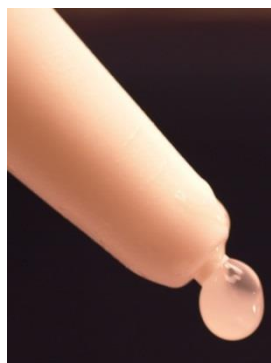
Lahvička přípravku RP2 (Refresh) byla poměrně tuhá a hůře stlačitelná, ale kapky se tvořily pravidelně. Kapátko K2 mělo velikost otvoru 2,1 mm s miskovitým zakončením, které udávalo velikost kapky (Tab. 1). Ve vnitřní dutině se nacházely 4 přepážky. Průměrné hmotnosti kapek přípravku RP2 poskytovaných kapátkem K2 byly 59 mg při 90° a 47 mg při 45° (Tab. 18, Obr. 12).

Lahvička přípravku RP3 (Oxyal) byla tuhá, špatně stlačitelná a kapky se tvořily nepravidelně. Kapátko K3 mělo velmi malý otvor (0,5 mm) s rovnou plochou na zakončení (Tab. 1). Průtok kapaliny dutinou kapátka nebyl omezen kapilárou a kapátko kapalo velmi nepravidelně, často se tvořily bubliny (viz obrázek) zvláště při měření při úhlu 90° (Tab. 6).



Průměrné hmotnosti kapek přípravku RP3 poskytovaných kapátkem K3 byly 51 mg při 90° a 39 mg při 45° (Tab. 18, Obr. 12).

Kapátko K4 mělo velmi malý vyvýšený otvor o velikosti 1 mm (Tab. 1) a uvolňovalo viskózní kapky přípravku RP4 (Visine suché oči) velmi nepravidelně, často se tvořily bubliny (viz obrázek), které způsobovaly pění a vysokou variabilitu hmotností kapek.



Lze přibližně říci, že hmotnost se pohybovala okolo 20 mg při úhlu 90° a okolo 16 mg při úhlu 45°, kapat pod tímto úhlem však bylo velmi problematické (Obr. 12). Kapátko K4 a přípravek RP4 proto musely být v průběhu pokusu vyřazeny.

Přípravek RP5 (Systane) měl lahvičku rovněž poměrně tuhou. Kapátko K5 se vzhledem ke své zaoblené špičce, prstenci okolo kapacího otvoru a kapiláře uvnitř kapátka velice podobalo kapátku K1 (Tab. 1), mělo však rozdílné rozměry. Velikost vnějšího průměru kapátka K5 byla 3,3 mm a velikost otvoru 1,7 mm. (Tab. 1).

Kapalo téměř bez poruchy, jen občas došlo k tvorbě bublin. Během experimentu jsem pozorovala smáčení kapacího zakončení (viz obrázek). Nesmáčené kapátko produkovalo při 90° kapky přípravku RP5 o hmotnosti přibližně 37 mg, zatímco hmotnost kapek ze smáčeného kapátka byla přibližně 44 mg při 90° a 38 mg při 45° (Tab. 18, Obr. 12).



Lahvička přípravku RP6 (Visine classic) byla měkká, velmi dobře stlačitelná, kapky se uvolňovaly již při lehkém stisku. Po otočení lahvičky dnem vzhůru se kapka tvořila samovolně. Kapátko K6 bylo zaoblené, s otvorem velkým 2,6 mm a prstencovitým vyhloubením okolo (Tab. 1). Uvnitř kapátka byla kapilára a dutina rozdělená na 2 přepážky. Průměrné hmotnosti kapek přípravku RP6 produkovaných kapátkem K6 byly 36 mg při 90° a 32 mg při 45° (Tab. 18, Obr. 12).

Během experimentu byly s výjimkou K4 největší problémy pozorovány s kapátkem K3 a to díky velmi časté tvorbě bublin. Variabilita vzniklých kapek tak byla vysoká (Tab. 6). Kapátko mělo také tendenci tvořit při stlačení proud kapaliny namísto kapek, protože kapátko mělo jen jednoduchou konstrukci bez vnitřní kapiláry omezující proudění (Obr. 4A).

Jako nejlepší kapátka z pěti, která byla v pokusu zařazena, se jevila kapátka K2 a K5. Kapala pravidelně, bez poruch a poskytovala kapky s jen malými odchylkami v hmotnostech. U kapátka K2 byly pravidelné hmotnosti dané jeho miskovitým zakončením, které jednoznačně vymezovalo hmotnost kapky, u kapátka K5 to byl prstenec okolo otvoru (Tab. 1).

Průměrná hmotnost kapky při svislém kapání ( $n = 50$ ) a hustota přípravku umožnily výpočet objemu kapky. Porovnání experimentálně zjištěného objemu kapky a počtu kapek v 1 ml přípravku a porovnání s údaji výrobce uvádí závěrečná tabulka 25.

Tab. 25: Objem kapek ( $\mu\text{l}$ )

Přípravek	objem kapky ( $\mu\text{l}$ )	počet kapek/ml	
		výrobce	experiment
<b>RP1</b>	44	20	23
<b>RP2</b>	59	neuvádí	17
<b>RP3</b>	51	neuvádí	20
<b>RP5</b>	44	neuvádí	23
<b>RP6</b>	36	20	28

U třech z pěti hodnocených přípravků výrobce hodnotu o počtu kapek v 1 ml přípravku neuvádí. U přípravků RP1 a RP6 se uvedené hodnoty mírně lišily od experimentálně zjištěné hodnoty.

### **8.3.1 Harkins-Brownův faktor**

Při odkapávání kapaliny vlivem gravitace se ze zakončení kapiláry neuvolňuje celá kapka, která se na efektivním průměru vytvoří. Harkins a Brown uvedli, že se odtrhne pouze 60-70% kapky, a zavedli Harkins-Brownův faktor, který je poměrem skutečné naměřené hmotnosti odkápnuté kapky a teoretické hmotnosti kapky, která se vytvoří na efektivním průměru kapátka. Tento faktor bývá nižší nebo roven 0,75.<sup>16,29</sup>

Při hodnocení kapátek pro oční kapky bylo navrženo, aby hodnota Harkins-Brownova faktoru byla využita pro charakterizaci kapátek. Pro určení HBF je nutné vypočítat nejprve teoretickou hmotnost kapek při dispenzačním úhlu 90°. K výpočtu jsem použila experimentálně zjištěné povrchové napětí kapek a efektivní průměr kapátka D. Výsledné hodnoty FHB jsou uvedeny v Tabulce 20.

S výjimkou K3 jsou všechny hodnoty v souladu s teorií<sup>29</sup>. Skutečná hmotnost kapek byla 63 – 70% teoretické hmotnosti. U kapátka K3 byla zjištěna hodnota FHB 0,56. Jak již bylo zmíněno, toto kapátko nemělo uvnitř kapiláru a bylo velmi poruchové.

## 9 Závěry

Z výsledků této rigorózní práce je možné formulovat následující závěry:

1. Hmotnost kapky byla přímo ovlivněna efektivním průměrem kapátka  $D$ . U kapátek s prohloubením či plochou na odkapávacím zakončení byl efektivní průměr jasně vymezen. U kapátek se zaoblenou špičkou mělo na výslednou velikost kapky vliv smáčení, které bylo určeno přítomností povrchově aktivních látek v přípravku.
2. Snížení dispenzačního úhlu z  $90^\circ$  na  $45^\circ$  má významný vliv ( $p \geq 0,99$ ) na výslednou hmotnost kapky. Při snížení úhlu dochází ke zmenšení hmotnosti kapky. Tato závislost byla zaznamenána u všech kapátek při kapání originálních přípravků.
3. Povrchové napětí mělo na velikost kapky přímý vliv. Při větší hodnotě povrchového napětí byla pozorována větší hmotnost kapky.  
Povrchové napětí kapaliny ovlivnilo smáčení kapacího zakončení kapátka. Pro nesmáčené kapátko K5 byla zaznamenána menší průměrná kapka (37 mg) než pro smáčené (44 mg).
4. Vliv viskozity na výslednou hmotnost kapky nebyl pozorován. Přítomnost hypromelosity v přípravku K1 snížila rozdíl v hmotnosti kapek kapaných při úhlu  $90^\circ$  a  $45^\circ$ .
5. Byly určeny hodnoty FHB kapátek v rozmezí 0,56 -0,70.  
Z hodnocených kapacích systémů byla jako nejlepší vyhodnocena kapátka K2 a K5 s FHB 0,63, která kapala bez výrazných poruch.  
Kapátko K3 s FHB 0,56 lze naopak považovat za nejproblematičtější a velmi poruchové.
6. Experimentálně zjištěný počet kapek v 1 ml přípravku byl u přípravků RP1 a RP6 mírně vyšší, než údaj uvedený výrobcem. V ostatních případech tento údaj uveden nebyl.

## 10 Použitá literatura

---

- 1 CHALABALA, M., a kol.: Technologie léků. 1997, Galén, Praha, str. 538-542, ISBN 80-85824-68
- 2 VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Determinants of eye drop size. *Surv. Ophthalmol.* 49 (2), 2004, str. 197-200.
- 3 ČESKÝ LÉKOPIS 2009, Doplněk 2013, CD ROM, Ocularia, str. 878-879
- 4 NOECKER, R.: Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Advances in Therapy.* 2001, 18 (5), str. 205-215
- 5 FLORENCE, T., A., SIEPMANN, J.: *Modern Pharmaceutics, Applications and Advances*, Volume 2, 5<sup>th</sup> Ed., 2009, Informa Healthcare, 537 str., ISBN 978-1-4200-6566-4. MISSEL, P., J., LANG, J., C., RODEHEAVER, P., D., JANI, R., CHOWHAN, M., A., CHASTAIN, J., DAGNON, T.: Design and Evaluation of Ophthalmic Pharmaceutical Products, str. 122-124.
- 6 TROY, D., B., BERINGER, P.: *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>th</sup> Ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins, 2 393 str., ISBN 0-7817-4673-6. LANG, C. J., ROEHRS, E. R., JANI, R.: Ophthalmic preparations. str. 854-862
- 7 GAUDANA, R., ANANTHULA, H. K., PAREKY A., and MITRA, A. K.: Theme: Established drug delivery technologies: Successes and challenges. *Ocular Drug Delivery. The APPS Journal.* 2010; 12: str. 348-349. ISSN 1550-7416
- 8 MLČÁK, P., KARHANOVÁ, M., FEBU, MAREŠOVÁ, K.: Aktuální farmakoterapie. Konzervativní léčba glaukomu. *Praktické lékárenství*, 5(1) 2009, str. 22. ISSN 1801-2434 (tištěná verze) 1803-5329 (online verze)
- 9 FLORENCE, A. T., SIEPMANN, J. (eds): *Modern Pharmaceutics. Vol. 2. Applications and advances.* 5<sup>th</sup>. Ed. New York: Informa Healthcare, 2009. 537 str., ISBN: 1-4200-6566-1. MISSEL, P. J. et al: Design and evaluation of ophthalmic pharmaceutical products. s. 101-189.
- 10 The vision for tomorrow, 2013, <http://www.visionfortomorrow.org/aniridias-impact-on-vision/>, ke dni 28.7. 2013

- 
- 11 URTTI, A., SALMINEN, L.: Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. *Surv. Ophthalmol.* 6, 1993, str. 436-437
- 12 LEDERER, CH. M., RALPH, H. E.: Drop size of commercial glaucoma medications. *Am. J. Ophthalmol.*, 1986; str. 693-694. ISSN 1879-1891
- 13 ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Systematic study of factors affecting eye drop size and dosing variability. *Pharmazie.* 60, 2005, str. 917-920
- 14 KUMAR, S., KARKI, R., MEENA, M., PRAKASH, T., RAJESWARI, T., GOLI D.: Reduction in drop size of ophthalmic topical drop preparations and the impact of treatment. *J. Adv. Pharm. Technol. & Res.* 2(3) 2011, str. 192-194
- 15 BROWN, R. H., HOTCHKISS, M. L., DAVIS, E. B.: Creating smaller eyedrops by reducing eyedropper tip dimension. *Am. J. Ophthalmol.* 99, 1985, str. 460-464
- 16 ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Classification of plastic eye dropper tips using Harkin's and Brown's factor. *Pharmazie.* 62, 2007, str. 750-753
- 17 ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Study of eye drops dispensing and dose variability by using plastic dropper tips. *Drug Dev. and Ind. Pharm.* 32, 2006, str. 197-205. ISSN 0363-9045 (tištěná verze)
- 18 VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Influence of the dropper tip design on the size of eye-drops. *Pharm. Ind.* 63, 2001, str. 402-403
- 19 MICHAEL, R., RICHARDS, E.: Ophthalmic products. str. 434
- 20 AISLP - mikro-verze 2013, stav k 4. 11. 2013, článek 0049629, Tears Naturale II OPH GTT SOL 1x15 ML
- 21 AISLP – mikro-verze 2013, stav k 4. 11. 2013, článek 0084570, Visine classic OPH GTT SOL 1x15 ML
- 22 Zkušební list pro viskozimetr Ubbelohde, sklárny Kavalier
- 23 ROWE, R. C. et al: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2006, str. 803-806
- 24 Návod výrobce k osmometru Knauer
- 25 ČESKÝ LÉKOPIS 2009, Doplněk 2013, CD-ROM, Osmolalita, str. 106

- 
- 26 TATE, T.: On the magnitude of a drop of liquid formed under different circumstances. *Phil. Mag.*, 27, 1864, str. 176–180. Převzato z citace: 16
- 27 ŠKLUBALOVÁ, Z., ZDRÁHALOVÁ, A.: The influence of methylcellulose and hypromellose on the weight of eye drops. *Folia Pharm. Univ. Carol.*, 39, 2010, str. 41
- 28 JHO, C., CARRERAS, M.: The effect of viscosity on the drop weight technique for the measurement of dynamic surface tension. *J. Colloid. Interface Sci.* 99, 1984, 543-548
- 29 HARKINS, W., D., BROWN, F., E.: Determination of surface tension and the weight of falling drops. *J. Am. Chem. Soc.* 41, 1919, 499–524. Převzato z citace: 16