

**Univerzita Karlova v Praze**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V  
HRADCI KRÁLOVÉ**

**Katedra farmaceutické technologie**

**STUDIUM VLIVU PŘÍSADY  
HYETELOSY NA HMOTNOST  
OČNÍCH KAPEK**

(Diplomová práce)

Hradec Králové 2006/2007

Radka Sváčková

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně a použila jsem pouze literaturu, kterou jsem uvedla.

Ráda bych poděkovala PharmDr. Zdeňce Šklubalové Ph.D. za odborné vedení mé diplomové práce.

# **OBSAH**

1	Úvod .....	7
1.1	Pracovní úkoly.....	9
2	Teoretická část.....	10
2.1	Anatomie zrakového ústrojí .....	10
2.2	Ochranné mechanismy oka .....	11
2.3	Oční přípravky.....	12
2.3.1	Formulace očního přípravku .....	13
2.3.2	Obaly očních přípravků .....	14
2.4	Faktory ovlivňující velikost kapky.....	15
2.4.1	Formulační faktory .....	16
2.4.2	Dispenzační faktory.....	18
2.5	Používané oční viskozifianty a jejich vlastnosti.....	21
2.5.1	HEC .....	22
3	Experimentální část .....	26
3.1	Použité suroviny .....	26
3.2	Použitá zařízení a pomůcky.....	26
3.3	Postup přípravy roztoku hydroxyethylcelulosity.....	26
3.4	Měření viskozity.....	27
3.5	Výběr kapacího nástavce a lahvičky .....	28
3.6	Sestavení experimentálního schématu.....	29
3.7	Stanovení hmotnosti kapky .....	30
3.8	Vliv přísady HEC na hmotnost kapky.....	30
4	Výsledky.....	32
4.1	Tabulky a grafy .....	32
5	Závěry ' .....	58
6	Diskuse .....	59
7	Souhrn .....	63
	Literatura .....	64

# 1 Úvod

Moderní způsob života klade stále vyšší nároky na kvalitu vidění. Oční obtíže mohou být někdy prvním příznakem závažné celkové choroby a mohou pomoci po detailním vyšetření k časnému a tím často úspěšnému léčení základní choroby. V praxi se nejčastěji oční lékařství potýká s očními chorobami jako jsou záněty, ať už mikrobiální nebo alergické, nádory, poruchy slzného ústrojí, které se projevují nadměrným slzením nebo špatným odtokem slz a v neposlední řadě s glaukomem, nebo-li zeleným zákalem, jehož příznakem je zvýšený nitrooční tlak.<sup>1</sup>

Zachování zrakových funkcí, žádné nebo minimální vedlejší účinky, zachování normálních aktivit pacienta, při kladení důrazu na kvalitu života, to jsou hlavní cíle moderní oční terapie.<sup>2</sup> Farmakoterapie bývá nejčastěji lokální a spočívá v aplikaci očních kapek nebo oční masti, případně může být doplněna systémovou terapií. Jelikož však celková léčba s sebou přináší riziko možných nežádoucích účinků, omezuje se praktická terapie spíše na lokální podávání přípravků.<sup>3</sup>

Ve většině případů má léčba dlouhodobý charakter a její úspěch závisí nejen na správném výběru očních kapek oftalmologem, ale v neposlední řadě také na pacientově spolupráci. Aplikace léku musí být pro pacienta co nejjednodušší a co nejméně nepohodlná a nepříjemná. Je zřejmé, že musí být kladen důraz zvláště na vhodné balení kapek umožňující jednoduchou manipulaci a snadnou aplikaci kapky.<sup>4</sup> Ke správné compliance také patří vysvětlení podstaty onemocnění a mechanismů léčby včetně informací o nežádoucích účincích, co nejmenší počet a koncentrace léků s co nejnižší frekvencí kapání a technika kapání.<sup>2</sup>

Většina očních léčiv podaných systémově má z krve omezený přístup na místo účinku v oku, proto se v oční terapii nejčastěji využívá topická aplikace. Ale, i po topické aplikaci může dojít k tomu, že se léčivo dostane do systémové cirkulace. Po aplikaci jsou oční kapky slzami zředěny a mohou být odvedeny z prekorneální oblasti nazolakrymálním kanálkem<sup>5</sup> Odvod léčiva

probíhá velmi rychle, tím se limituje jeho kontakt s místem absorpce na 3–10 min.<sup>6</sup> To může mít za následek snížení biodostupnosti léčiva a zároveň zvýšení nepříznivých systémových účinků.<sup>5</sup>

Cílem moderních terapeutických postupů v oční terapii je dosáhnout optimální koncentrace léčiva na místě jeho aktivity a prodloužit dobu než dojde k jeho eliminaci. Doba po kterou je léčivo k dispozici, i jeho eliminace závisí na fyzikálně–chemických vlastnostech roztoku, ve kterém je léčivo aplikováno, stejně tak na anatomii a fyziologii oka.<sup>6</sup> Léčivo po aplikaci a zředění slzami, musí difundovat přes mucinovou vrstvu rohovky, projít celou rohovkou (epitel stroma, endotel) a přejít do komorového moku.<sup>7</sup>

Efektivní přístup ke zlepšení biodostupnosti při topické aplikaci a snížení výskytu nepříznivých účinků je používání polymerů jako pomocných látek, které brání odtoku léčiv z prekorneální oblasti. Nadějně se zdá být také používání dočasných derivátů (proléčiv), kdy dochází ke zvýšenému průniku léčiva rohovkou a je pozorováno menší systémové zatížení léčivem, částicových systémů (lipozomů, nanočástic) nebo insertů.<sup>5</sup>

## ***1.1 Pracovní úkoly***

Pracovní úkoly diplomové práce byly formulovány následovně:

- 1) V teoretické části prostudovat dostupné informace zaměřené na problematiku topické oční aplikace léčiv a na faktory, které hrají významnou roli při dávkování očních přípravků. Prostudovat dostupnou literaturu o použití viskozifiantů, zejména HEC, v očních kapkách.
- 2) V experimentální části zjistit vliv přísady hyetelosity na hmotnost očních kapek.
  - a) orientačně určit viskozitu koncentrační řady roztoků HEC pomocí kapilárního viskozimetru
  - b) ve scgeeningovém experimentu posoudit simultánní vliv druhu kapacího nástavce, přísady HEC a dispenzačního úhlu na hmotnost očních kapek
  - c) detailně prozkoumat vliv přísady 0 – 0,75 % HEC na hmotnost kapek získaných ze dvou různých kapacích nástavců při dvou různých dispenzačních úhlech

## **2 Teoretická část**

### ***2.1 Anatomie zrakového ústrojí***

Periferní část zrakové ústrojí se skládá z oční bulby a přídatných orgánů, t.j. víčka, spojivka, slzné ústrojí a okohybné svaly.<sup>1</sup> Oční koule se skládá ze tří základních vrstev,<sup>8</sup> povrchová vrstva je tvořena vpředu rohovkou, vzadu bělimou (sclera). Rohovka (cornea) je hladká, průsvitná, bezbarvá, obsahuje četná nervová zakončení, proto je také nejcitlivější tkání lidského těla.<sup>1</sup> Tloušťka rohovky není všude stejná. Nejtenčí je kolem středu (0,8 mm – 0,9 mm), nejsilnější kolem rohovkového okraje (1,0 mm – 1,2mm). Za normálního stavu nemá rohovka žádné cévy. Její výživa je obstarávána cévní pletení kolem jejího okraje, dále je výživa realizována z komorové vody a částečně ze slz. Rohovka je vzhledem ke své optické mohutnosti nejdůležitější složkou optického systému oka.

Střední vrstva je tvořena cévnatkou, duhovkou a řasnatým tělískem. Cévnatka (choroidea) obsahuje množství cév. Její hlavní funkcí je výživa oka. Vpředu přechází v řasnaté tělísko (corpus ciliare), které je na svém povrchu poseto kapilárami, jejichž epitel produkuje komorový mok. Duhovka (iris) tvoří přepážku mezi menším předním a větším zadním segmentem oka.

Nitrooční prostor se skládá z přední a zadní oční komory (camera anterior, posterior oculi), čočky (lens) a sklivce (corpus vitreum). Do přední komory oční pronikne méně než 10 % z aplikované kapky, většinou ještě méně než 1 – 2 %.<sup>6</sup> Zbytek objemu může být odváděn nosními dutinami a postupovat až do gastrointestinálního traktu, zde je systematicky absorbován sliznicí nebo se může presystematicky metabolizovat jaterním first - past efektem. Takto mohou oční přípravky způsobovat i vedlejší účinky.<sup>9</sup> Obě komory jsou spojeny zornicí a jsou vyplněny komorovým mokem.<sup>1</sup> To je čirá tekutina, skládající se z 98 % vody, 1,4 % NaCl a obsahuje též stopy bílkovin a sacharidů.<sup>10</sup> Komorový mok slouží k výživě čočky a rohovky a má důležitou úlohu při

udržování nitroočního tlaku. Tento tlak je důležitý pro udržení tvaru oční koule.

Oční víčka (palpebrae) chrání oko před poraněním, nečistotami a oslněním. Při okrajích víček jsou umístěny mazové a hlenové žlázy, vnitřní plochu víček pokrývá spojivka (conjunctiva). Prostor mezi přední částí oka a víčky, krytý spojivkou, se nazývá spojivkový vak, který je součástí slzného aparátu.

Slzy jsou produkovány v slzné žláze (glandula lacrimalis) umístěné při horním zevním okraji očnice. Denně se vytvoří ve zdravém oku asi 1 g slz.<sup>1</sup> Slzy se dostávají z místa produkce pomocí vývodu do spojivkového vaku. Spolu s hlenem, produkovaným spojivkou, tvoří zvlhčující ochranný povlak předního segmentu oka. Na okrajích víček se nachází slzné body (punctata lacrimalia), kterými začíná slzorodné ústrojí. Po nasátí slz slznými body jsou slzy odváděny slznými kanálky (canaliculi lacrimales) do slzného váčku (saccus lacrimalis), umístěného v jamce slzné kosti při kořeni nosu. Z váčků odtékají slzovodem (duktus nasolacrimalis) do dolního nosního průduchu.<sup>1</sup>

## **2.2 Ochranné mechanismy oka**

Součástí oka je několik různých struktur se specifickými fyziologickými funkcemi. Ochranné mechanismy oka zajišťují dokonalé vidění, zodpovídají za čištění a eliminaci cizorodých látek vně i uvnitř oka. Tyto mechanismy narušují příjem léčiva a snižují jeho biodostupnost.

Na odvodu léčiva z prekorneální oblasti se podílí slzní drenáž, obnova slzného filmu a korneální a nekorneální absorpce. Slzní drenáž je rychlejší než korneální absorpce.<sup>5</sup> Zadržením léčiva v prekorneální oblasti se může zvýšit jeho absorpce a minimalizovat vedlejší účinky.<sup>5</sup>

Spojivkové a slzné žlázy produkují hydrofilní vrstvičku filmu, který pokrývá rohovku a spojivku. Žlázy na okraji víček produkují lipofilní tekutinu, která tento film překrývá a brání jeho odpařování. Slzný film se



průběžně doplňuje, tomu napomáhá mrkání.<sup>11</sup> Protože korneální absorpce je obtížná pro hydrofilní léčiva a léčiva s vyšší molekulovou hmotností, léčivo musí projít přes rohovku (ta má tři základní vrstvy - epitel, stroma a endotel), uplatňuje se i nekorneální absorpce. Zde léčiva mohou procházet přes bělimu a spojivku až do komorového moku.<sup>12</sup>

### **2.3 Oční přípravky**

Oční přípravky jsou sterilní, tekuté, polotuhé nebo tuhé přípravky určené k podání na oční bulvu nebo spojivku, nebo k vložení do spojivkového vaku. Český lékopis 2005 rozlišuje několik druhů očních přípravků, a to oční kapky, oční vody, prášky pro oční kapky a oční vody, polotuhé oční přípravky a oční inzerty.<sup>13</sup> Polotuhé přípravky se dále dělí na oční masti, krémy a gely, určené k aplikaci pod oční víčka a do spojivkového vaku. V oční terapii se také používají parenterální přípravky pro aplikaci do rohovky, slivce či oční koule a pevné lékové formy, které se umisťují do spojivkového vaku.

Oční přípravky mohou obsahovat různé účinné látky. Jsou to anestetika používaná topicky při chirurgických zákrocích; protiinfekční látky s účinkem antibakteriálním, antifugálním a antivirotickým; protizánětlivé (kortikosteroidy) a antihistaminika; látky snižující nitrooční tlak, např. beta - blokátory; adstringentia; diagnostika jako je fluorescein, který umožňuje odhalit poškození epitelu; parasymptomimetika, např. pilokarpin, který způsobuje miozu a zvyšuje sekreci slzných žláz, zároveň snižuje nitrooční tlak; mezi léčiva s parasymptolytickým efektem patří atropin, který dilataje zorničku, inhibuje slzení a zvyšuje nitrooční tlak.<sup>11</sup>

Při označování očních přípravků je nutné na signaturu uvést název protimikrobní látky a její koncentraci. U vícedávkových obalů se uvede kolikrát denně se může oční přípravek použít a poučit pacienta, že celková doba užívání očních kapek nesmí přesáhnout čtyři týdny.<sup>9</sup>

### 2.3.1 Formulace očního přípravku

Díky fyziologickým požadavkům oka a jeho omezené schopnosti tolerance přípravku, jsou na složení očního přípravku kladeny specifické požadavky. Oční přípravky se vyrábějí za použití materiálů a metod určených k zajištění sterility a zabránění kontaminace a množení mikroorganismů. Při formulaci očního přípravku jsou zohledněny některé fyzikálně - chemické vlastnosti použitých komponent i výsledného produktu. Jsou to rozpustnost, stabilita, optimální pH a kompatibilita.<sup>9</sup>

Za terapeutický efekt léčivého přípravku je zodpovědná účinná látka. Ta je obsažena ve vehikulu, které může být vodné nebo olejové. Další součástí přípravku jsou pomocné látky, mezi něž zahrnujeme protimikrobní látky, viskozifikanty, pufrů, izotonické přísady, antioxidanty a tenzidy.

Protimikrobní látky eliminují výskyt mikroorganismů.<sup>11</sup> Používají se jen u vícedávkových obalů. Nejpoužívanější je chlorid benzalkonia (BAC) a to nejčastěji v koncentraci 0,01 %, lidské oko je schopno tolerovat koncentraci do 0,02 %.<sup>11</sup> Jeho účinnost může být omezena přítomností polyvalentních kationtů, naopak zvýšena aromatickými alkoholy nebo edetanem disodným.<sup>11</sup> Jako povrchově aktivní látka snižuje povrchové napětí očních kapek. Méně často se používá chlorhexidin a organické rtuťnaté soli, jako je dusičnan fenylrtuťnatý nebo thiomersal.<sup>9</sup>

Tkáně oka jsou velice citlivé na vlastnosti aplikovaných léčivých přípravků. Zatímco zdravé oko toleruje široký rozsah osmotického tlaku (chlorid sodný v koncentraci 0,7 - 1,5 %), nemocné oko vyžaduje úpravu hypotonických roztoků. Ke zmírnění podráždění, které může nastat při aplikaci očních kapek nevhodné tonicity se přidávají k očnímu přípravku izotonizační přísady, které zajišťují úpravu hypotonických očních kapek na izotonickou hodnotu. Nejčastěji se používá NaCl. V některých případech se jako izotonické přísady také používají dusičnan draselný nebo glukosa.<sup>9</sup>

K zajištění optimálního pH očního přípravku se používají vhodné pufrů. Lidské slzy mají normálně pH 7,2 - 7,4.<sup>11</sup> Při aplikaci očních přípravků je

okem tolerováno jejich pH v rozmezí 3,5 - 10,5.<sup>9</sup> Úprava pH očního přípravku je důležitá k zajištění požadovaného efektu účinné látky, její lepší snášenlivosti lidským okem i pro zajištění stability léčivého přípravku během uchovávání. Nejpoužívanější pufrů jsou borátový, fosfátový a citrátový pufr.<sup>11</sup>

Pro ochranu látek před oxidací ve vodném prostředí se do očních kapek přidávají antioxidanty, především siřičitan a disiřičitan sodný. Podpůrný efekt mají chelatační činidla, která vychytávají těžké kovy katalyzující rozpad účinné látky. Používá se např. edetan disodný.

Smáčedla, nebo-li tenzidy ovlivňují povrchové napětí kapek a přidávají se především k suspenzním očním přípravkům. Příkladem této skupiny pomocných látek je polysorbát 80.<sup>11</sup>

Viskozifianty zvyšují viskozitu přípravku a tím prodlužují dobu působení aplikovaného přípravku a zvyšují terapeutický efekt účinné látky.<sup>9</sup> Viskozifianty omezují také průnik očních kapek do nosních dutin. Mezi látky zvyšující viskozitu se řadí deriváty celulosy, polyvinylalkohol, algináty, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol, dextran, polyakryláty a kyselina hyaluronová.<sup>14</sup>

### **2.3.2 Obaly očních přípravků**

Dle Českého lékopisu 2005 je obal pro farmaceutické použití výrobek určený k ochraně a skladování léčiv a zdravotnických prostředků, se kterými je nebo může být v přímém styku. Uzávěr je součástí obalu. Obal je proveden tak, aby jeho obsah mohl být odebrán způsobem vhodným pro určené použití. Zabezpečuje různý stupeň ochrany obsahu v závislosti na jeho charakteru a na vnějších podmínkách skladování a minimalizuje ztráty obsahu. Obal nesmí fyzikálně nebo chemicky působit na obsah tak, že by se změnila deklarovaná jakost obsahu.<sup>13</sup>

Obaly, použité pro uchovávání očních kapek se skládají ze tří částí: kapací lahvičky, kapátka a uzávěru. Lze je rozdělit na jednodávkové a

vícedávkové.<sup>1</sup> Jednodávkový obal obsahuje takové množství přípravku, které je určeno pro celkové nebo částečné spotřebování při jednom podání. Vícedávkový obal obsahuje takové množství přípravku, které je určeno pro dvě nebo více podání.<sup>13</sup>

Pro výrobu kapacích lahviček pro oční kapky se používá sklo a plast. Objem kapací lahvičky je obvykle 5 – 15 ml.<sup>15</sup> Sklo je chemicky inertní materiál, účinná bariéra proti vlhkosti a vzduchu, je průhledné, což je výhodou pro pozorování nečistot, snadno se umývá a sterilizuje. Většinou se používá tmavé sklo, aby chránilo obsah kapací lahvičky před světlem. Nevýhodou je jeho křehkost, hmotnost a cena. Plast je lehký, odolný vůči nárazu a levný. Mohou se k němu přidávat antioxidanty, stabilizátory, barviva a změkčovadla. Podle Ph. Eur. 2004<sup>16</sup> se může používat na výrobu kapacích lahviček, pro oční přípravky, polyetylen nebo polypropylen. Na vlastnostech těchto polymerů a tloušťce stěn závisí flexibilita kapací lahvičky.<sup>17</sup> Nevýhodou plastového obalu je jeho propustnost pro páry a plyny, navíc může interagovat s nějakou součástí očního přípravku. Kapátka jsou vyráběny rovněž z plastu nebo pryže. Kapilára resp. centrální vývod uvnitř kapátka je různých tvarů a velikostí.<sup>15</sup> Obaly jsou plněny a uzavírány za aseptických podmínek.<sup>11</sup>

## ***2.4 Faktory ovlivňující velikost kapky***

Velikost kapky je jedním z faktorů, který může ovlivnit slzní drenáž a absorpci léčiva.<sup>12</sup> Fyziologický objem slz je průměrně 7  $\mu$ l, 1  $\mu$ l je tvořen prekorneálním slzným filmem a po 3  $\mu$ l se tvoří v každém okrajovém slzném menisku. Spojivkový vak může pojmout pouze 20 - 30  $\mu$ l tekutiny, aniž by docházelo k přetékání do vedlejších nosních dutin.<sup>18</sup> Pro srovnání, většina komerčních očních kapek má objem 30 – 70  $\mu$ l. Chrai a kol.<sup>12</sup> zjistili, že odvod léčiva slzní drenáží je tím větší, čím větší kapka je aplikována. Demonstrovali to na pokusech na králíkovi. Při opakované aplikaci oční kapky je také výhodné dodržovat 5 min intervaly mezi kapáním, lze takto dosáhnout

minimalizace slzní drenáže.<sup>12</sup> Optimální velikost kapky je přibližně 20  $\mu\text{l}$ . Menší kapka způsobuje slabší reakci slzného aparátu a zpomalení tvorby slz.<sup>19</sup>

Na druhé straně terapeutická odpověď a biodostupnost léčiva není závislá na velikosti kapky. Při podání dvou různých objemů (20 a 50  $\mu\text{l}$ ) 0,5 % roztoku pilokarpinu, byla pozorovaná ekvivalentní terapeutická odpověď. Větší oční kapka je slzní drenáží rychleji odváděná z povrchu rohovky než malá kapka. Léčivo obsažené ve větší kapce je absorbováno vysoce propustnou nosní sliznicí rychleji a může být i rychleji absorbováno systémovou cirkulací. Menší oční kapka je ve spojivkovém vaku déle zadržována, velmi malé objemy (1 – 4  $\mu\text{l}$ ) se do nosní sliznice nedostanou vůbec. Výsledkem pomalé absorpce léčiva je prodloužený účinek i při nízké koncentraci léčiva.<sup>20</sup>

Velikost kapky je určena formulačními a dispenzačními faktory. Mezi formulační faktory patří design a vlastnosti lahvičky a kapátka a fyzikálně - chemické vlastnosti aplikovaného roztoku.<sup>21</sup>

## 2.4.1 Formulační faktory

### 2.4.1.1 Design a vlastnosti lahvičky a kapátka

Design kapátka je určen rozměry vnitřního a zevního otvoru kapátka, kapiláry uvnitř kapátka a tvarem. Pokusy bylo zjištěno, že při konstantním vnitřním průměru otvoru kapátka, velikost kapky lineárně vzrůstá se vzrůstajícím vnějším průměrem otvoru kapátka. Vnitřní průměr také ovlivňuje velikost kapky, ale vztah není lineární.<sup>22</sup> Délka kapátka je minoritní, má bezvýznamný vliv na velikost kapky.<sup>15</sup>

Stlačením kapací lahvičky dojde k její deformaci, vzduch uvnitř lahvičky se stlačí, donutí roztok projít skrz kapiláru uvnitř kapátka a kapka se zformuje na vnější plošce kapátka.<sup>22</sup> Proto, důležitou vlastností pro kapátka, je druh materiálu, ze kterého je kapátko vyrobeno.<sup>15</sup> Používají se kapátka vyrobená z plastu nebo pryže.<sup>11</sup> Smáčivost plastového a pryžového kapátka je různá, to ovlivňuje velikost oční kapky.<sup>15</sup> Pryžový materiál je vysoce smáčivý.

Jestliže povrch, na kterém se utváří kapka je velmi smáčivý, dojde k tvorbě kapky s vyšší hmotností než pokud se kapka utvoří na nesmáčivém povrchu. Ke smáčení může dojít i během opakovaného podávání očních kapek, obzvláště již zmiňovaným pryžovým kapátkem. U plastového kapátka nebyl pozorován vzrůst hmotnosti kapky vlivem smáčení.<sup>23</sup>

#### 2.4.1.2 Fyzikálně - chemické vlastnosti

Mezi dvě nejdůležitější fyzikálně - chemické vlastnosti roztoku, které ovlivňují velikost kapky patří viskozita a povrchové napětí.<sup>21</sup>

### **Vliv viskozity**

Při zkoumání vlivu koncentrace používaných viskozifiantů na hmotnost očních kapek, Van Santvliet a Ludwig<sup>24</sup> připravili jako porovnávací roztoky dextran v koncentraci 8, 12 a 17 %, glycerol 50, 60 a 73 %, HPC, typu G v odpovídající koncentraci 0,45%, 0,64 a 1,20 %, typu H 0,13 % a typu L 2,00 %.<sup>24</sup> U všech použitých roztoků viskozifiantů byla naměřena viskozita v rozmezí 5 až 25 mPa.s. Roztoky dextransu a glycerolu se projevují Newtonovským chováním, roztoky HPC mají pseudoplastické vlastnosti. Experimentálně zjišťovali hmotnosti kapek jednotlivých roztoků viskozifiantů. Roztoky naplnili plastové kapací lahvičky s objemem 10 ml. Kapací lahvička byla stlačována konstantní rychlostí, odpovídající 30 nebo 100 otáček/min. Tento přístroj umožnil simulovat rychlost stlačení kapací lahvičky pacientem.

Van Santvliet a Ludwig<sup>24</sup> demonstrovali nevýznamný vliv viskozity na hmotnosti kapky až do hodnoty 25 mPa.s.

Patton a Robinson<sup>12</sup> při pokusech s PVA (polyvinylalkohol) a MC (metylcelulosa) demonstrovali vztah mezi viskozitou a retenčním časem. Po přidavku viskozifiantu se zvýší biodostupnost léčiva, díky tomu lze podat oční kapku menší velikosti. Optimální viskozita u králíka je v rozmezí 12 - 15 cps (centipoise).<sup>20</sup>

## **Vliv povrchového napětí**

Přídavek látek s povrchově aktivními vlastnostmi do formulace očních kapek pomáhá redukovat velikost kapky.<sup>21</sup> To bylo zjištěno při pokusech s urychlovači prekorneálního průniku (snižují povrchové napětí rohovky, tím urychlují průnik kapky do oka). Hodnotily se látky s různou povrchovou aktivitou (tenzidy) oproti fosfátovému pufru. Opět byla zjišťovaná hmotnost kapek a standardní odchylky při obou rychlostech stlačení kapací lahvičky (30 a 100 otáček/min) a obou úhlech kapání (90° a 45°) pro každý roztok tenzidu. Zjištěný vztah mezi hmotností kapky a povrchovým napětím roztoku je lineární.<sup>18</sup>

Při experimentálním zkoumání vlivu látky s povrchově aktivními vlastnostmi (BAC) na různé druhy materiálu ze kterého je kapátko vyrobeno, došlo k redukcí hmotnosti kapky po přidání BAC do očních kapek, ale jen tvořených pryžovým kapátkem, smáčeným i nesmáčeným. Povrchová aktivita roztoku neměla žádný vliv na hmotnost kapek u plastových kapátek.<sup>25</sup>

### **2.4.2 Dispenzační faktory**

Hlavním dispenzačním faktorem je způsob manipulace kapací lahvičkou pacientem. Ne každý pacient je dostatečně informován. Podle obecných pravidel by měl pacient kapací lahvičku držet vertikálně nad spojivkovým vakem. Aniž by se dotkl jakékoli části oka, stlačením kapací lahvičky by měl aplikovat jednu kapku očního přípravku. Ke stlačení lahvičky se používá palec a ukazováček,<sup>26</sup> tělo kapací lahvičky se stlačí uprostřed, čímž lze zajistit konstantní průměrnou hmotnost podávané oční kapky<sup>15</sup> (alternativou je přidržování lahvičky palcem a prostředníčkem, ukazováček tlačí na dno nádoby).<sup>26</sup>

Velikost kapky také ovlivňuje úhel kapání při aplikaci očních kapek, dále rychlost stlačení lahvičky, která ovlivňuje rychlost tvorby kapky a konečně teplota, při které pacient přípravek uchovává.<sup>26</sup> Síla, která je použita

na stlačení lahvičky není stále stejná (oproti přístrojům, použitých v experimentálních pokusech, ty stláčí kapací lahvičku konstantní silou).<sup>22</sup> Každý pacient vyvíjí jinou sílu při stlačení lahvičky, což se odvíjí od jeho zdravotního stavu.<sup>26</sup> Síla, kterou je možno použít na stlačení, se mění i s flexibilitou lahvičky.<sup>22</sup>

#### *2.4.2.1 Rychlost tvorby kapky*

Autoři Van Santvliet a Ludwig<sup>24</sup> se zaměřili na zjištění hmotnosti kapky různých viskozifiantů v závislosti na rychlosti tvorby kapky. Pro svůj experimentální pokus si pro porovnávání zvolili roztoky dextransu (molekulovou hmotností 78500), glycerolu, hydroxyetylcelulosity - HEC (Natrasol 250G), hydroxypropylcelulosity - HPC (Klucel G), sodné soli karboxymethylcelulosity - NaCMC (Blanose M) a alginátu sodného, dále xantanovou klovatinu (Keltrol T) a karragenan (Actigam CS11). Jako srovnávací roztok použili fosfátový pufr (pH 7,4), s viskozitou blízkou vodě a nevykazující povrchově aktivní vlastnosti.

Pokus byl proveden jako v předešlých experimentech, vážením hmotnosti utvořené kapky při různých rychlostech stlačování kapací lahvičky (30 a 100 otáček/min), ta byla fixovaná při různých úhlech kapání (30° a 90°).

Autoři studie zjistili, že průměrná hmotnost kapky všech zkoušených roztoků viskozifiantů při rychlosti 100 otáček/min, je 45 mg a významně se neliší od hmotnosti kapky roztoku fosfátového pufru (45,37 mg). Tato rychlost simuluje rychlé stlačení kapací lahvičky a rychlé utváření kapky. Větší hmotnost kapky byla zjištěna jen u karragenanu (46,35 mg) a naopak nejnižší u HPC (28,01 mg). Zpomalení rychlosti na 30 otáček/min vedlo ke snížení průměrné hmotnosti kapky o 5 % a u HPC dokonce o 10,8 %. Při této rychlosti byla kapací lahvička stlačována pomaleji a kapka se tvořila pozvolna. Ze studie vyplývá, že čím pomaleji se utváří kapka, tím menší je její hmotnost.



#### 2.4.2.2 Úhel kapání

V další části experimentu se Van Santvliet a Ludwig<sup>24</sup> zabývali vlivem úhlu kapání na hmotnost kapky. Pacienti při aplikaci očních přípravků obvykle kapou při různých úhlech kapání v rozmezí od 30° do 90°. Studiemi bylo zjištěno, že volený úhel má vliv na hmotnost utvořené kapky. Byly porovnávány roztoky viskozifiantů o různé koncentraci s roztokem fosfátového pufru. HPC (Klucel - G, H, L typ), typ G odpovídá koncentraci 0,64 %, H 2,00 % a L 0,13 %. NaCMC (Blanose - M, H, L typ), M typ je v koncentraci 1,00 %, H 2,00 % a L 0,40 %. Úhly kapání byly zvoleny 45° a 90°. Znovu byla použita rychlost stlačení kapací lahvičky 30 nebo 100 otáček/min. Autoři studie zjistili, že kapky s největší průměrnou hmotností se vytvoří při úhlu 90° a rychlosti 100 otáček/min a to konkrétně u G typu HPC (45,37 mg) a M typu NaCMC (45,37 mg). Snížením rychlosti se hmotnost utvořené kapky zmenšila o 3 % u HPC a 5 % u NaCMC.

Při změně úhlu na 45° došlo také ke zmenšení hmotnosti průměrné kapky a to o 10 %, ale jen u roztoku fosfátového pufru a NaCMC.<sup>24</sup> Zmenšení hmotnosti kapky autoři studie vysvětlují změnou sklonu kapátka, tím dojde k odlišnému rozprostření kapky na vnější plošce kapátka a velikost kapky se zredukuje.<sup>26</sup>

Paradoxně u HPC byl, při úhlu 45°, zaznamenán vzrůst hmotnosti kapky o 4 % při rychlosti 100 otáček/min a dokonce o 15 % při rychlosti 30 otáček/min. Zvýšení hmotnosti kapky je většinou pozorováno u látek bez povrchově aktivních vlastností, ale u všech zkoumaných roztoků HPC, ve výše uvedených koncentracích, byly naměřeny hodnoty povrchového napětí menší než 45 mN/m. Toto zvýšení hmotnosti kapky u HPC lze vysvětlit smáčením vnějšího povrchu kapacího nástavce během formování kapky. Kapací nástavec použitý v tomto experimentu není příliš vhodný pro aplikaci očních kapek.<sup>24</sup>

## ***2.5 Používané oční viskozifianty a jejich vlastnosti***

Problémem, při aplikaci očních kapek, jsou obranné mechanismy oka, jako je slzení a mrkání. Kapka, tak zůstává v místě aplikace jen pár minut, dokonce se redukuje na 1–10 % své původní velikosti.<sup>26</sup> Viskozifianty se k očním přípravkům přidávají z důvodu prodloužení účinku přípravku, zlepšení biologické dostupnosti léčivé látky, zvýšení tolerance očního přípravku a snížení vzniku systémových nežádoucích účinků.<sup>27</sup> Viskozifianty jsou tvořeny koloidními disperzemi vysokomolekulárních polymerů, které mohou bobtnat ve vodě nebo vodných roztocích léčivých a pomocných látek, případně jsou schopné z tekutého roztoku přecházet v gel.<sup>14</sup>

Zvyšováním viskozity roztoku se zvyšuje biodostupnost hydrofilních i lipofilních léčiv. Chrain a Robinson (1974)<sup>5</sup> zkoumali rychlost odtékání viskózního roztoku metylcelulosity (MC) z místa aplikace. Roztok, který obsahoval i léčivo pilokarpin byl aplikován do spojivkového vaku pokusného králíka. Rychlost odtoku zkoumaného roztoku, obohaceného o viskozifiant MC se zpomalovala se vzrůstající viskozitou.

Zajímavý je také rozdíl v rychlosti odtékání viskózních roztoků u člověka a u králíka. Zaki a kol. (1986)<sup>5</sup> měřili prekorneální odtok roztoků obsahujících PVA nebo HPMC. Díky mohutnějšímu slzení a silnějšímu mrkacímu reflexu zjistili, že roztoky polymerů odtékaly u člověka rychleji než u králíka.<sup>14</sup>

Viskozifianty používané do očních přípravků lze posuzovat také podle způsobu použití. Kromě klasických očních kapek s rozpuštěným polymerem se nověji používají přípravky obsahující polymery gelující in situ.<sup>28</sup> Tyto polymery, se projevují reverzibilním fázovým přechodem. Jejich viskozita se zvyšuje změnou pH nebo teploty v prekorneální části nebo interakcí s fyziologickými ionty. Tím se zvýší biodostupnost léčiv a odtok přípravku z prekorneální oblasti je zpomalen.<sup>5</sup>

Mezi gely vzniklé botnáním se řadí celuloza, polyvinylalkohol (PVA), kyselina hyaluronová a karbomery. Z želatiny, agaru, pektinu, kyseliny alginové poloxamerů a celulozoacetátftalátu (CAP), vznikají gely in situ.<sup>28</sup>

Důležitou charakteristikou viskozních očních přípravků je viskozita a reologické chování. Roztoky polymerů s Newtonovským chováním nejsou pro používání v oční terapii příliš vhodné. Lze je použít jen v nízké viskozitě, při vyšší viskozitě je jejich aplikace bolestivá. Tímto chováním se projevuje PVA. Roztoky polymerů s pseudoplastickým a plastickým chováním jsou pro přidávání do očních přípravků nejvhodnější. I při vyšší viskozitě nedochází k dráždění oka. Do této skupiny patří např. hyaluronová kyselina nebo karbomery.<sup>28</sup>

Polymery jsou často součástí očních roztoků a suspenzí. Ve vodě rozpustná léčiva se ochotně uvolňují z hydrofilních gelů, a to díky slzám, které rychle pronikají dovnitř gelu. Typickými polymery, tvořící hydrofilní gely jsou polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, MC, CMC, HPC, polyakrylamid, karboxyvinyl polymer (Carbopol), HEC.<sup>5</sup> Hydrofilní gely se s výhodou používají u těch pacientů, kteří z různých důvodů špatně snášejí oční masti.

Používání koloidních disperzních soustav má také své nevýhody. Ačkoli část léčiva po instalaci oční kapky zůstává ve spojivkovém vaku jako určité depo, většina očního přípravku je z místa aplikace odstraněna slzným tokem. Některá léčiva se totiž rychle uvolňují z nosiče, tedy polymerní disperzní soustavy. Proto musí být složení některých očních přípravků modifikováno přidáním pomocných látek s bioadhezivními vlastnostmi.<sup>29</sup>

Nejběžnějšími polymery mající bioadhezivní vlastnosti jsou polykarbofil, hyaluronová kyselina, chitosan a CMC.<sup>5</sup>

### **2.5.1 HEC**

Dle Českého lékopisu 2005: Hyetellosum, syn. Hydroxyethylcellulosum.<sup>13</sup> Americký lékopis ji popisuje jako částečně

substituovaný poly(hydroxyethyl)eter celulosy [dle ČL 2002 O - (2 - hydroxyethylovaná) celulosa]. HEC existuje v různých modifikacích, které se liší viskozitou a stupněm substituce. To ovlivňuje její schopnost dispergovat se ve vodě. Je charakterizována jako bílý, nažloutle bílý hygroskopický prášek nebo granule, bez chuti a zápachu. Hustota pro prášek nebo granule je 0,35 - 0,61 g/cm. 2 % vodný roztok HEC má hodnotu relativní hustoty 1,0033. Hydroxyethylcelulosa je dobře rozpustná v horké vodě a ve studené vytváří koloidní roztoky. Prakticky nerozpustná je v acetonu, ethanolu 96 %, toluenu, etheru a dalších organických rozpouštědlech.

Experimentálně bylo zjištěno, že HEC má hodnotu povrchového napětí 67,3 mN/m.<sup>30</sup> Ovšem bylo zjištěno, že hodnoty povrchového napětí vodných roztoků HEC se mění v závislosti na jejich pH. Povrchové napětí u 1 % roztoku HEC bylo měřeno při pH 4,0 až do pH 8,0. Zatímco povrchové napětí kyselého a neutrálního 1 % roztoku HEC bylo 65 mN/m, u roztoku s pH 8,0 kleslo až na 55 mN/m. Je zřejmé, že povrchové napětí se snižuje se zvyšujícím se pH.<sup>31</sup>

HEC se vyrábí ve dvou typech a jedenácti různých dynamických viskozitách a WP - typ, který je rozpustný ve vodě a QP - typ, který lze ve vodě dispergovat. Pro 2 % roztok se viskozita může pohybovat v rozmezí 2 - 20000 mPa.s.<sup>30</sup> Dle ČL 2002 se hodnoty zdánlivé viskozity suroviny musí pohybovat v rozmezí 75 – 140 % hodnoty uvedené v označení na obalu.<sup>13</sup>

Zvyšující se teplota snižuje viskozitu vodného roztoku hydroxyethylcelulosy, ochlazením se obnoví původní viskozita.<sup>30</sup> Snížením viskozity se zvyšuje nebezpečí její enzymatické degradace.

K vodnému roztoku hydroxyethylcelulosy lze přidávat protimikrobní přísady, tím se docílí potlačení enzymatické degradace v důsledku napadení bakteriemi a houbami z okolního prostředí.

Roztok hydroxyethylcelulosy lze také sterilizovat v autoklávu.<sup>30</sup> Po 30 minutách parní sterilizace (121 °C) došlo ke zjevnému snížení viskozity roztoku HEC.<sup>32</sup>

Vodné roztoky hydroxyethylcelulosy<sup>33</sup> se připravují ze suroviny, kterou lze ve vodě dispergovat, tedy z QP - typu. Hydroxyethylcelulosa se navlhčí ve 20 - 25 °C teplé vodě, po důkladném smáčení se roztok zahřeje na 60 - 70 °C, při této teplotě dojde k dispergaci. Stejného procesu dispergace můžeme docílit přípravou slabě alkalického roztoku. Rozpouštění hydroxyethylcelulosy závisí tedy na teplotě,<sup>34</sup> pH a na soustavném promíchávání roztoku, tím zabráníme tvorbě shluků částic, které by stěžovaly přístup rozpouštědla. K tvorbě počáteční suspenze hydroxyethylcelulosy můžeme použít i nevodné rozpouštědlo jako je ethanol, ale v praxi se upřednostňuje voda.<sup>30</sup>

Z hlediska srovnání hydroxyethylcelulosy s ostatními viskozifianty bylo zjištěno, že HEC je okem lépe tolerována než více dráždivé a více povrchově aktivní roztoky HPC a HPMC. Při pokusech na dobrovolnících bylo prokázáno, že HEC v různých koncentracích vytváří na rohovce homogenní nedráždivý film. Zatímco roztoky HPC a HPMC se snadno mísí se slzní tekutinou a tvoří film nepravidelný. Všichni dotazovaní potvrdili, po aplikaci roztoků HPC a HPMC, zvýšené slzení a frekvenci mrkání, rozmazané vidění. Toto dráždění nebylo tak intenzivní po aplikaci roztoku HEC.<sup>35</sup>

Protože se hydroxyethylcelulosa přidává do očních přípravků, které obsahují i další pomocné látky, je důležitá její snášenlivost s ostatními složkami přípravku. Ve studii, která se zabývala srovnáním HEC s kyselinou polyakrylovou, byla zkoumána tolerance s hojně užívanou protiantimikrobiální přísadou benzalkonium chloridem. Hydroxyethylcelulosa, jako viskozifiant, je jednoznačně více kompatibilní s benzalkonium chloridem než kyselina polyakrylová.<sup>36</sup>

V české databázi registrovaných přípravků AISLP, je hydroxyethylcelulosa jako pomocná látka obsažena komerčních přípravcích COSOPT, FLAVEX, TOBRADEX a TRUSOPT.<sup>37</sup> V zahraničních přípravcích se hydroxyethylcelulosa používá jako vlastní účinná látka při syndromu suchého oka a to v přípravcích ROHTO ZI CONTACT (Metholatum, Austr.), LACRIGEL (Winter, Ger.), V -TEARS (Vitamed, Izrael), COMFORT

TEARS (Pilthington Barnes - Hind, USA), TEAR GARD (Lee, USA). Je rovněž součástí přípravku pro gonioskopické vyšetření GONIOSCOPE (Alcon, USA). Je obsažena také v přípravku MINIMS ARTIFICIAL TEARS (Chauvin, Ire., Bausch and Lomb, UK, Smith and Neptew, Austr.),<sup>38</sup>

### **3 Experimentální část**

#### ***3.1 Použité suroviny***

Čištěná voda ČL 2002 - FaF UK Hradec Králové

Hydroxyethylcelulosa (Hyetellosum) ČL 2002 - Fluka Biochemika, Germany

#### ***3.2 Použitá zařízení a pomůcky***

analytické váhy A&D HR - 120, A&D Company, Limited, Japan (d = 0,1)

váhy KERN 440 - 47, Germany (d = 0,1)

váhy A&D EK - 120G, A&D Company, Limited, Japan (d = 0,01)

digitální stopky DS 35, ZPA Pragotron, ČR

viskozimetr UBBELOHDE, TS č. 10682, Sklárný KAVALIER, n.p.

SÁZAVA, závod 02 - Držkov, ČR

injekční stříkačky (10 ml, 20 ml)

teploměr

kádinka

lahvička na oční kapky 10 ml

kapací nástavce - plast, pryž

#### ***3.3 Postup přípravy roztoku hydroxyethylcelulosy***

Pro přípravu zásobního roztoku 2 % slizu hydroxyethylcelulosy jsem si nejdříve navážila celé potřebné množství čištěné vody a zahřála na 60 - 370 °C. Na hladinu jsem nasypala navážku hydroxyethylcelulosy a za míchání dispergovala smáčené částice ve vehikulu. V míchání jsem pokračovala až do vychladnutí roztoku, kdy došlo k dokonalému rozpuštění částic a ke vzniku čirého, průhledného slizu. Sliz byl uchováván v uzavřené lahvi při pokojové teplotě v temnu.

### 3.4 Měření viskozity

Ze zásobního 2 % roztoku HEC jsem ředěním připravila roztoky o koncentraci 0,25 %; 0,5 %; 0,75 %; 1 %; 1,5 %. Spolu s výchozí koncentrací jsem tyto roztoky použila k měření doby průtoku kapilárním viskozimetrem a k výpočtu kinematické viskozity. Kapilární viskozimetr musí být před použitím dobře odmaštěn, musí být dokonale čistý a suchý. Přístroj nesmí být při měření vystaven otřesům. Čas průtoku vzorku by měl ležet v rozmezí 100 až 1000s. Viskozimetr se plní se hadičkou a stříkačkou tak, aby hladina v nádobce byla mezi ryskami. V souladu s pokyny ČL 2002 pro měření s kapilárním viskozimetrem jsem realizovala měření všech vzorků. Plnění viskozimetru vzorkem měřené kapaliny jsem prováděla pozvolna tak, aby se v kapalině nevytvořily vzduchové bublinky. Viskozimetr byl při měření umístěn v temperovací lázni ( $20 \pm 0,5$  °C) ve svislé poloze, naplněný viskozimetr byl temperován před měřením 30 minut. Měřila jsem dobu průtoku vzorku viskozimetrem s přesností na 0,1 s. U každého vzorku jsem toto měření opakovala, dokud se čas pěti po sobě následujících měření nelišil o méně než 1s. Podle rovnice (1) jsem vypočítala kinematickou viskozitu:

$$v = K \cdot t \quad (1)$$

v.....kinematická viskozita ( $\text{mm}^2/\text{s}$ )

K.....konstanta viskozimetru

t.....aritmetický průměr změřených dob průtoku (s)

Výsledky měření kapilárním viskozimetrem jsou uvedeny v Tab. 1. včetně hodnot konstanty K pro použité viskozimetry.



Závislost kinematické viskozity na koncentraci roztoku byla linearizována transformací podle rovnice (2), charakterizované koeficientem korelace  $r = 0,9994$ :

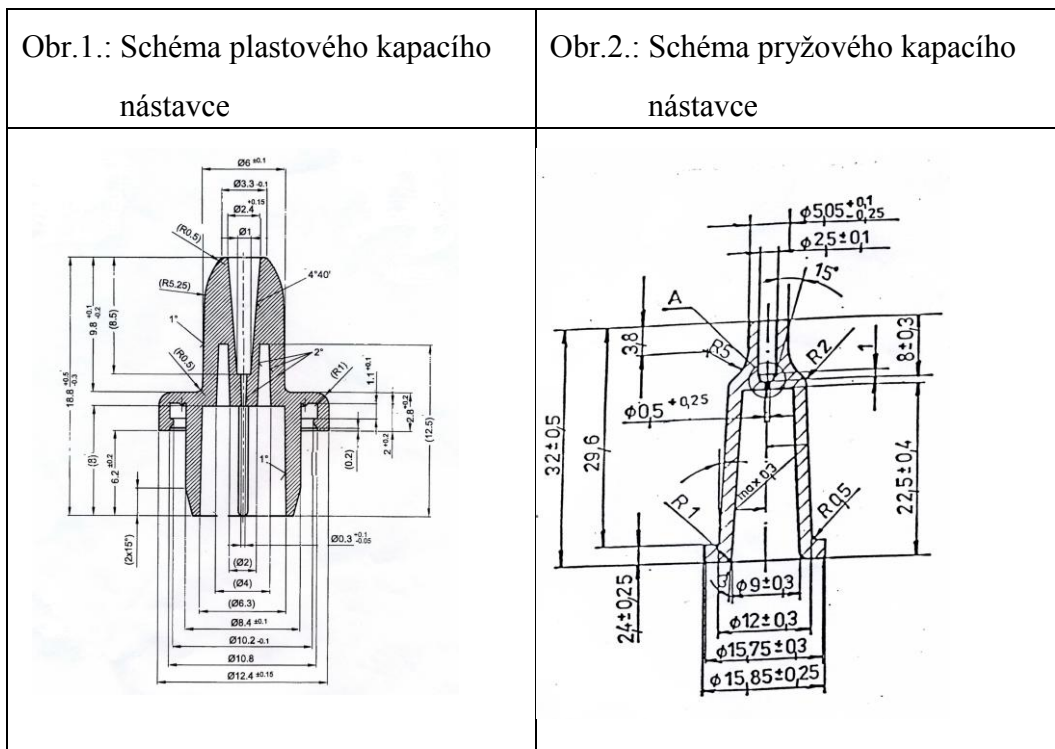
$$\ln v = 7,3062 \cdot \sqrt{c} - 1,8752 \quad (2)$$

c..... koncentrace roztoku (%)

Závislost viskozity roztoků HEC na koncentraci je zachycena na Obr.3. (nelineární závislost) a Obr.4. (linearizovaná závislost).

### ***3.5 Výběr kapacího nástavce a lahvičky***

Pro experimentální měření jsem použila nové, nepoužité a nepoškozené kapací nástavce, plastové a pryžové. Pět plastových a pět pryžových kapátek jsem si označila čísly. K experimentu jsem použila plastovou kapací lahvičku o objemu 10 ml, na kterou jsem při měření postupně nasazovala vybrané kapací nástavce. Zvolené typy kapacích nástavců včetně jejich geometrických parametrů jsou zobrazeny na Obr. 1 a 2



### 3.6 Sestavení experimentálního schématu

Pro sestavení experimentálního schématu jsem si zvolila faktory, které jsou potenciálně významné pro hmotnost očních kapek: druh kapacího nástavce (A), úhel kapání (B), viskozitu náplně (C). Každý faktor byl zkoumán na dvou různých úrovních. Kapací nástavec jsem použila buď pryžový nebo plastový. Kapky jsem kapala pod dvěma různými úhly kapání buď 90° nebo 45°. Pro studium vlivu přísady hyetelosity na hmotnost kapek jsem jako náplň lahvičky použila buď čištěnou vodu nebo roztok hyetelosity. Dle utvořeného experimentálního schématu jsem si, pro větší přehlednost, okódovala jednotlivé pokusy. Experimentální schéma včetně použitých kódů je uvedeno v Tab.2.

### ***3.7 Stanovení hmotnosti kapky***

Při stanovení hmotnosti kapek jsem kapací lahvičku vždy naplnila 10 - ti ml zkoušeného vzorku, buď čištěné vody, nebo roztokem HEC o různé koncentraci. Po naplnění lahvičky zvoleným roztokem jsem připevnila pryžové nebo plastové kapátko tak, abych se při manipulaci nedotkla zakončení kapacího otvoru. Stlačením lahvičky uprostřed jejího těla jsem vytvořila kapku, kterou jsem po odkápnutí do vytárované kádinky, umístěné na analytických vahách, zvažila a zjištěnou hmotnost v miligramech zapsala. Dbala jsem na to, aby rychlost kapání byla srovnatelná a aby se ve zkoušeném vzorku netvořily bubliny. Hmotnost kapek jsem zjišťovala nejdříve při svislém kapání (při úhlu 90°). Po získání deseti hodnot jsem lahvičku sklonila (úhel kapání 45°) a stejným způsobem zjistila hmotnosti kapek při tomto úhlu. Pokus jsem opakovala pro každé z vybraných pěti plastových a pryžových kapátek.

Z deseti hodnot hmotností kapek jsem pro každé kapátko vypočítala průměrnou hmotnost kapky a směrodatnou odchylku (SD) a vyjádřila také celkovou průměrnou hmotnost kapky ( $n = 50$ ) pro daný druh kapátka.

### ***3.8 Vliv přísady HEC na hmotnost kapky***

Pro studium vlivu HEC na hmotnost očních kapek jsem nejprve ve screeningovém experimentu použila jako náplň lahviček (faktor C) buď čištěnou vodu nebo 0,25 % roztok hyetelosity. Postupem uvedeným v předcházející části jsem zjistila průměrnou hmotnost kapky v jednotlivých experimentálních uspořádáních. Výsledky screeningového experimentu jsou uvedeny v posledním sloupci tabulky 2. Výsledky statistického hodnocení pomocí 3 - faktorové analýzy rozptylu (ANOVA) jsou uvedeny v tabulce 3.

Pro upřesnění vlivu přísady HEC na hmotnost očních kapek jsem si připravila řadu roztoků v koncentracích 0 %; 0,16 %; 0,25 %; 0,50 % a 0,75 %. Pro každou koncentraci jsem zjistila hmotnost kapek podle postupu uvedeného v části „Stanovení hmotnosti kapek“. Výsledky měření jsou uvedeny v tabulkách 4 - 23. Na obr. 5.a 6. je zachycen průběh kapání při zvolených

úhlech kapání pro plastové, resp. pryžové kapátko, zatímco obr. 7. a 8. umožňují porovnání obou druhů kapátek při stejném úhlu kapání. Výsledky statistického hodnocení pomocí 2 - faktorové analýzy rozptylu jsou uvedeny v tabulkách na str.34 - 54.

## 4 Výsledky

### 4.1 *Tabulky a grafy*

Tab. 1: Výsledky měření kapilárním viskozimetrem a vypočítané hodnoty kinematické viskozity

<b>koncentrace %</b>	<b>doba průtoku (s)</b>	<b>průměrná doba průtoku (s)</b>	<b>konstanta viskozimetru</b>	<b>kinematická viskozita (mm<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>)</b>
<b>0,25 %</b>	195,1 195,0 195,0 195,3 195,1	195,10	0,02996	<b>5,83</b>
<b>0,50 %</b>	247,4 246,3 247,4 247,0 246,2	246,90	0,09926	<b>24,50</b>
<b>0,75 %</b>	327,8 326,8 326,8 327,2 327,8	327,28	0,3006	<b>98,40</b>
<b>1,0 %</b>	236,0 235,0 235,0 234,4 234,2	234,92	1,0112	<b>237,50</b>

<b>1,5 %</b>	368,6	368,84	2,997	<b>1105,4</b>
	368,0			
	369,0			
	369,3			
	369,3			
<b>2,0 %</b>	477,5	476,70	9,841	<b>4691,2</b>
	476,3			
	477,3			
	476,4			
	476,0			

Tab. 2.: Experimentální schéma screeningového pokusu

<b>č.</b>	<b>uspořádání pokusu</b>	<b>kód pokusu</b>	<b>hmotnost kapky (mg)</b>
1.	plast, 45°, HEC	01PC	45,1
2.	pryž, 45°, HEC	02RC	48,2
3.	plast, 90°, HEC	03PC	48,8
4.	pryž, 90°, HEC	04RC	55,3
5.	plast, 45°, voda	05PV	39,5
6.	pryž, 45°, voda	06RV	43,7
7.	plast, 90°, voda	07PV	43,3
8.	pryž, 90°, voda	08RV	43,7

Tab. 3.: Výsledky třífaktorové analýzy rozptylu

zkoumaný vliv	průměrný rozptyl	stupeň volnosti	průměrný čtverec	$F_{1/4}$	kritická $F_{1/4}$
A	25,205	1	25,2050	6,40	12,22
B	26,645	1	26,6450	6,77	
C	57,770	1	57,7700	14,67	
reziduum	15,750	4	3,9375		
celkem	160,08	7			

Tab.4.: Hmotnosti kapek (mg) vody u plastového kapátka, při úhlu kapání 45°

kapátko č.	1	2	3	4	5
	50,3	44,4	49,0	49,4	47,0
	45,9	43,3	44,7	51,4	45,1
	43,4	42,5	45,2	50,2	46,8
	46,4	42,3	48,1	51,1	41,9
	46,3	45,3	46,3	47,8	46,6
	43,9	45,2	41,6	47,0	48,2
	45,3	41,9	43,7	49,4	47,1
	47,2	41,2	48,4	49,8	44,1
	44,7	41,6	42,9	48,7	46,3
	49,9	44,8	46,6	48,9	48,1
<b>průměr</b>	<b>46,3</b>	<b>43,3</b>	<b>45,7</b>	<b>49,4</b>	<b>46,1</b>
<b>SD</b>	<b>2,30</b>	<b>1,56</b>	<b>2,47</b>	<b>1,36</b>	<b>1,93</b>

Tab.5.: Hmotnosti kapek (mg) vody u plastového kapátka, při úhlu kapání 90°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	49,1	48,6	47,9	41,0	48,1
	52,2	45,4	45,5	44,3	50,3
	46,5	44,1	51,1	43,0	51,7
	53,9	49,7	46,5	46,2	48,4
	52,5	43,8	48	44,8	45,3
	52,0	51,6	48,4	43,3	49,9
	54,4	49,9	46	44,9	51,0
	53,1	45,5	49,5	46,1	50,2
	48,8	43,8	45,5	46,4	47,4
	48,9	48,4	45,7	44,2	49,8
<b>průměr</b>	<b>51,1</b>	<b>47,1</b>	<b>47,4</b>	<b>44,4</b>	<b>49,2</b>
<b>SD</b>	<b>2,62</b>	<b>2,89</b>	<b>1,90</b>	<b>1,68</b>	<b>1,91</b>



Tab.6.: Hmotnosti kapek (mg) vody u pryžového kapátka, při úhlu kapání 45°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	46,1	53,8	63,5	56,6	53,5
	47,2	53,7	59,5	54,3	55,9
	45,1	52,1	62,1	59,6	56,8
	45,9	50,8	59,6	59,8	53,5
	48,7	53,6	62,0	60,4	58,8
	45,8	52,4	61,3	59,1	51,1
	48,5	49,4	56,4	61,1	54,1
	46,2	45,6	57,7	61,5	50,4
	45,7	45,2	57,0	59,8	50,9
	47,7	48,0	57,5	55,9	52,1
<b>průměr</b>	<b>46,7</b>	<b>50,5</b>	<b>59,7</b>	<b>58,8</b>	<b>53,7</b>
<b>SD</b>	<b>1,25</b>	<b>3,28</b>	<b>2,47</b>	<b>2,39</b>	<b>2,76</b>

Tab.7.: Hmotnosti kapek (mg) vody u pryžového kapátka, při úhlu kapání 90°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	55,4	56,8	64,3	59,9	58,1
	55,4	59,5	63,0	63,9	55,1
	53,4	50,2	60,4	63,4	64,2
	58,3	58,5	64,8	62,3	58,7
	54,2	58,8	60,5	61,8	61,4
	59,8	56,4	66,8	53,0	57,9
	56,3	52,3	64,7	59,1	58,7
	58,1	57,5	67,8	58,6	54,9
	58,9	56,0	69,1	62,6	59,5
	58,4	56,1	68,7	63,3	63,9
<b>průměr</b>	<b>56,8</b>	<b>56,2</b>	<b>65,0</b>	<b>60,8</b>	<b>59,2</b>
<b>SD</b>	<b>2,17</b>	<b>2,91</b>	<b>3,12</b>	<b>3,31</b>	<b>3,17</b>

Tab. 8.: Hmotnosti kapek (mg) 0,16 % HEC u plastového kapátka,  
při úhlu kapání 45°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	47,4	43,1	48,8	46,2	48,3
	45,1	46,0	48,8	48,1	48,9
	47,6	46,4	46,0	45,5	50,4
	47,9	48,3	47,4	46,7	48,5
	47,9	42,3	46,8	48,5	48,5
	48,9	43,6	50,8	45,4	47,5
	43,7	42,2	49,8	46,3	46,1
	50,1	45,1	46,7	46,0	44,5
	50,1	45,1	51,7	47,5	48,0
	47,6	45,6	48,5	50,2	47,0
<b>průměr</b>	<b>47,6</b>	<b>44,8</b>	<b>48,5</b>	<b>47,0</b>	<b>47,8</b>
<b>SD</b>	<b>2,00</b>	<b>1,96</b>	<b>1,86</b>	<b>1,53</b>	<b>1,62</b>

Tab.9.: Hmotnosti kapek (mg) 0,16 % HEC u plastového kapátka,  
při úhlu kapání 90°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	51,2	48,0	48,6	49,6	52,0
	49,9	48,2	48,6	50,7	52,5
	47,8	47,2	46,8	52,0	51,6
	53,0	47,2	51,6	49,1	53,3
	51,9	48,1	47,5	50,7	50,7
	51,9	46,3	50,2	48,0	53,8
	53,8	49,0	47,0	49,7	51,8
	51,5	46,9	47,3	52,3	51,6
	50,4	45,3	48,2	46,5	50,6
	50,0	47,4	52,3	51,6	53,2
<b>průměr</b>	<b>51,1</b>	<b>47,4</b>	<b>48,8</b>	<b>50,0</b>	<b>52,1</b>
<b>SD</b>	<b>1,71</b>	<b>1,05</b>	<b>1,93</b>	<b>1,83</b>	<b>1,08</b>

Tab.10.: Hmotnosti kapek (mg) 0,16 % HEC u pryžového kapátka,  
při úhlu kapání 45°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	51,6	49,4	57,6	47,5	53,8
	52,0	49,1	59,2	48,0	53,5
	52,9	52,5	57,5	47,1	57,3
	49,9	47,8	55,0	48,7	56,3
	51,8	50,9	55,0	46,8	57,2
	52,2	49,7	59,5	48,5	55,3
	53,2	54,5	59,4	45,7	56,7
	52,3	49,4	55,4	45,3	55,4
	54,8	54,3	57,5	46,6	54,3
	55,4	51,3	55,1	46,1	54,3
<b>průměr</b>	<b>52,6</b>	<b>50,9</b>	<b>57,1</b>	<b>47,0</b>	<b>55,4</b>
<b>SD</b>	<b>1,59</b>	<b>2,26</b>	<b>1,88</b>	<b>1,15</b>	<b>1,41</b>

Tab.11.: Hmotnosti kapek (mg) 0,16 %HEC u pryžového kapátka,  
při úhlu kapání 90°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	58,9	53,2	66,8	54,9	64,1
	57,5	55,4	63,0	54,9	65,4
	58,6	58,8	62,6	55,6	65,5
	57,3	54,8	61,6	57,5	66,1
	57,3	55,8	64,6	53,6	66,2
	55,7	57,2	63,2	55,5	62,5
	56,5	55,9	66,1	58,4	62,5
	57,9	56,2	65,0	58,6	64,7
	58,8	58,4	65,6	53,6	64,1
	58,8	58,6	63,4	55,6	68,3
<b>průměr</b>	<b>57,7</b>	<b>56,4</b>	<b>64,2</b>	<b>55,8</b>	<b>64,9</b>
<b>SD</b>	<b>1,08</b>	<b>1,82</b>	<b>1,68</b>	<b>1,79</b>	<b>1,77</b>

Tab.12.: Hmotnosti kapek (mg) 0.25 % HEC u plastového kapátka,  
při úhlu kapání 45°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	46,9	46,9	45,7	45,5	45,5
	45,1	45,3	44,0	45,7	47,0
	45,2	48,9	48,2	46,2	49,9
	45,2	48,1	47,3	45,6	46,5
	46,9	43,5	46,4	43,4	46,9
	46,4	45,6	49,1	46,6	45,4
	49,0	50,1	46,9	46,9	43,9
	47,3	46,8	48,9	46,9	44,1
	42,4	45,8	48,8	44,8	46,6
	47,5	46,9	49,9	47,1	43,8
<b>průměr</b>	<b>46,2</b>	<b>46,8</b>	<b>47,5</b>	<b>45,9</b>	<b>46,0</b>
<b>SD</b>	<b>1,81</b>	<b>1,90</b>	<b>1,81</b>	<b>1,14</b>	<b>1,86</b>

Tab.13.: Hmotnosti kapek (mg) 0.25 % HEC u plastového kapátka,  
při úhlu kapání 90°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	48,5	50,0	50,2	49,2	52,7
	50,4	51,2	48,1	50,7	50,1
	52,3	49,4	49,4	47,4	47,2
	53,6	47,5	47,7	48,5	48,2
	54,0	50,9	50,2	51,2	48,4
	54,6	49,5	50,3	46,9	48,6
	49,9	49,1	47,2	49,4	48,1
	48,4	47,8	49,7	50,6	49,9
	50,8	47,5	50,9	47,1	48,7
	48,1	49,4	48,2	48,2	49,0
<b>průměr</b>	<b>51,1</b>	<b>49,2</b>	<b>49,2</b>	<b>48,9</b>	<b>49,1</b>
<b>SD</b>	<b>2,44</b>	<b>1,31</b>	<b>1,28</b>	<b>1,56</b>	<b>1,52</b>



Tab.14.: Hmotnosti kapek (mg) 0.25 % HEC u pryžového kapátka,  
při úhlu kapání 45°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	56,2	56,6	59,1	60,4	59,5
	52,2	56,6	59,9	58,7	59,8
	56,3	58,6	60,7	58,6	55,1
	54,6	57,3	57,4	57,5	58,1
	56,7	57,1	57,4	59,9	57,4
	53,7	54,6	61,1	57,7	60,3
	56,9	56,9	60,8	56,2	56,9
	57,3	59,3	62,8	59,9	57,9
	57,8	55,5	64,3	58,4	59,2
	58,0	58,8	63,8	60,6	59,6
<b>průměr</b>	<b>56,0</b>	<b>57,1</b>	<b>60,7</b>	<b>58,8</b>	<b>58,4</b>
<b>SD</b>	<b>1,89</b>	<b>1,47</b>	<b>2,41</b>	<b>1,42</b>	<b>1,61</b>

Tab.15.: Hmotnosti kapek (mg) 0.25 % HEC u pryžového kapátka,  
při úhlu kapání 90°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	60,0	63,2	65,4	64,1	59,6
	63,3	65,2	66,7	63,3	60,1
	60,3	69,2	68,8	64,2	61,1
	59,9	64,1	66,8	68,3	65,0
	60,6	69,6	67,7	63,8	64,0
	60,4	63,7	69,4	64,7	63,3
	60,8	68,9	68,5	64,0	60,6
	54,7	63,5	69,6	66,1	60,5
	59,2	69,3	67,0	67,4	60,9
	57,2	67,1	69,1	65,4	66,8
<b>průměr</b>	<b>59,6</b>	<b>66,4</b>	<b>67,9</b>	<b>65,1</b>	<b>62,2</b>
<b>SD</b>	<b>2,30</b>	<b>2,71</b>	<b>1,39</b>	<b>1,66</b>	<b>2,43</b>

Tab.16.: Hmotnosti kapek (mg) 0.50 % HEC u plastového kapátka,  
při úhlu kapání 45°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	51,3	48,3	46,9	47,9	47,1
	52,3	50,5	46,9	47,4	47,3
	48,8	48,2	48,3	46,8	48,8
	51,8	46,2	49,3	47,3	53,2
	55,6	48,6	47,3	49,6	50,1
	50,9	50,6	47,7	47,2	49,9
	50,3	48,7	48,7	47,8	46,0
	52,5	45,6	48,1	47,1	49,7
	51,2	46,4	49,2	47,3	49,3
	52,7	45,7	46,5	45,8	52,9
<b>průměr</b>	<b>51,7</b>	<b>47,9</b>	<b>47,9</b>	<b>47,4</b>	<b>49,4</b>
<b>SD</b>	<b>1,78</b>	<b>1,85</b>	<b>0,99</b>	<b>0,96</b>	<b>2,34</b>

Tab.17.: Hmotnosti kapek (mg) 0.50 % HEC u plastového kapátka,  
při úhlu kapání 90°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	56,4	51,6	48,2	55,4	54,3
	56,1	52,5	52,5	52,2	53,9
	52,5	52,1	49,7	54,0	54,5
	54,1	51,6	50,8	53,8	53,6
	58,8	53,1	52,7	52,3	50,5
	53,1	51,3	51,8	53,0	52,8
	53,4	52,0	53,6	51,0	55,0
	53,0	51,8	54,5	54,7	51,4
	54,0	50,6	53,8	53,5	54,3
	55,3	52,8	52,4	52,7	53,3
<b>průměr</b>	<b>54,7</b>	<b>51,9</b>	<b>52,0</b>	<b>53,3</b>	<b>53,4</b>
<b>SD</b>	<b>1,97</b>	<b>0,74</b>	<b>1,95</b>	<b>1,29</b>	<b>1,43</b>

Tab.18.: Hmotnosti kapek (mg) 0.50 % HEC u pryžového kapátka,  
při úhlu kapání 45°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	59,6	54,7	63,8	57,7	61,3
	59,6	55,3	63,7	58,4	57,5
	65,6	56,7	60,6	56,8	59,0
	66,4	57,6	64,0	57,0	61,6
	61,4	61,5	63,8	58,9	60,5
	61,6	60,6	64,6	54,4	64,3
	61,5	59,3	61,5	59,1	58,4
	60,7	59,8	61,5	56,7	59,3
	58,5	54,2	67,9	57,7	59,3
	60,0	56,6	62,4	55,7	57,1
<b>průměr</b>	<b>61,5</b>	<b>57,6</b>	<b>63,4</b>	<b>57,2</b>	<b>59,8</b>
<b>SD</b>	<b>2,58</b>	<b>2,56</b>	<b>2,07</b>	<b>1,45</b>	<b>2,16</b>

Tab.19.: Hmotnosti kapek (mg) 0.50 % HEC u pryžového kapátka,  
při úhlu kapání 90°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	68,4	66,2	72,4	66,0	70,1
	68,1	69,3	70,7	67,2	67,6
	69,9	69,5	71,7	63,9	67,2
	69,4	69,7	69,1	64,5	67,5
	68,3	67,0	70,4	66,5	69,4
	68,3	71,3	69,8	67,2	66,5
	67,5	67,2	69,1	64,1	69,5
	69,7	67,9	71,4	65,1	70,3
	67,9	69,7	70,2	67,5	70,2
	70,4	70,3	70,6	67,6	68,3
<b>průměr</b>	<b>68,8</b>	<b>68,8</b>	<b>70,5</b>	<b>66,0</b>	<b>68,7</b>
<b>SD</b>	<b>0,98</b>	<b>1,64</b>	<b>1,08</b>	<b>1,45</b>	<b>1,41</b>

Tab.20.: Hmotnosti kapek (mg) 0.75 % HEC u plastového kapátka,  
při úhlu kapání 45°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	43,3	45,5	45,9	45,2	48,5
	46,3	45,1	46,9	45,1	47,8
	42,1	42,8	46,7	45,4	46,7
	41,9	44,1	45,6	45,6	48,6
	44,8	43,1	45,9	44,8	46,4
	43,0	45,1	45,9	45,4	48,7
	42,3	43,9	49,7	44,0	46,0
	42,7	42,7	52,8	48,3	47,6
	45,7	46,0	51,6	44,5	47,1
	43,0	45,0	49,5	45,9	47,5
<b>průměr</b>	<b>43,5</b>	<b>44,3</b>	<b>48,1</b>	<b>45,4</b>	<b>47,5</b>
<b>SD</b>	<b>1,55</b>	<b>1,18</b>	<b>2,65</b>	<b>1,15</b>	<b>0,94</b>

Tab.21.: Hmotnosti kapek (mg) 0.75 % HEC u plastového kapátka,  
při úhlu kapání 90°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	51,4	53,3	50,5	49,8	53,9
	50,8	53,6	52,6	50,6	54,5
	51,0	50,8	49,9	52,4	54,2
	50,6	51,2	51,8	52,4	53,3
	48,0	49,8	51,0	51,6	53,6
	51,8	52,3	48,6	51,7	55,1
	51,0	50,2	50,1	50,6	56,5
	51,4	52,6	51,9	52,1	55,2
	50,9	51,9	48,2	49,0	52,9
	49,1	52,8	50,2	50,2	53,2
<b>průměr</b>	<b>50,6</b>	<b>51,9</b>	<b>50,5</b>	<b>51,0</b>	<b>54,2</b>
<b>SD</b>	<b>1,16</b>	<b>1,30</b>	<b>1,41</b>	<b>1,17</b>	<b>1,11</b>



Tab.22.: Hmotnosti kapek (mg) 0.75 % HEC u pryžového kapátka,  
při úhlu kapání 45°

<b>kapátko č.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	56,7	57,7	56,3	54,5	60,8
	58,5	57,4	60,5	55,5	58,5
	55,3	58,9	58,5	58,3	58,5
	57,6	60,4	59,8	55,1	59,2
	56,7	56,2	60,0	56,7	57,4
	61,3	59,1	56,1	57,0	59,4
	60,0	57,5	58,8	53,9	60,1
	55,0	61,2	54,5	57,3	59,7
	55,0	61,3	55,4	57,3	62,2
	53,2	61,4	58,5	53,6	57,6
<b>průměr</b>	<b>56,9</b>	<b>59,1</b>	<b>57,8</b>	<b>55,9</b>	<b>59,3</b>
<b>SD</b>	<b>2,48</b>	<b>1,89</b>	<b>2,11</b>	<b>1,62</b>	<b>1,46</b>

Tab.23.: Hmotnosti kapek (mg) 0.75 % HEC u pryžového kapátka,  
při úhlu kapání 90°

kapátko č.	1	2	3	4	5
	64,5	69,4	67,9	66,0	69,2
	70,4	68,3	67,9	67,5	72,7
	68,1	73,5	68,3	65,8	70,7
	65,3	72,8	70,2	64,6	74,1
	66,2	69,3	69,4	66,6	69,7
	65,4	69,8	70,1	64,4	71,8
	69,4	68,1	69,2	66,2	74,3
	65,5	71,9	67,6	66,8	71,1
	67,3	70,5	68,2	66,2	72,3
	66,2	70,1	68,8	67,9	71,0
<b>průměr</b>	<b>66,8</b>	<b>70,4</b>	<b>68,8</b>	<b>66,2</b>	<b>71,7</b>
<b>SD</b>	<b>1,93</b>	<b>1,83</b>	<b>0,93</b>	<b>1,11</b>	<b>1,70</b>

Tab. 24.: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu - vliv náplně a úhlu pro  
plastové kapátko

zkoumaný vliv	součet čtverců	stupeň volnosti	průměrný čtverec	F	kritická F	významnost
B	153,475	1	153,4752	54,00	4,08	>99 %
C	85,147	4	21,2867	7,49	2,61	>99 %
interakce	25,687	4	6,4217	2,26	2,61	nevýznamná
reziduum	113,700	40	2,8425			
celkem	378,009	49				

Tab. 25.: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu - vliv náplně a úhlu pro  
pryžové kapátko

zkoumaný vliv	součet čtverců	stupeň volnosti	průměrný čtverec	F	kritická F	významnost
B	744,980	1	744,9800	68,34	4,08	>99 %
C	547,085	4	136,7713	12,55	2,61	>99 %
interakce	46,510	4	11,6275	1,07	2,61	nevýznamná
reziduum	436,060	40	10,9015			
celkem	1774,635	49				

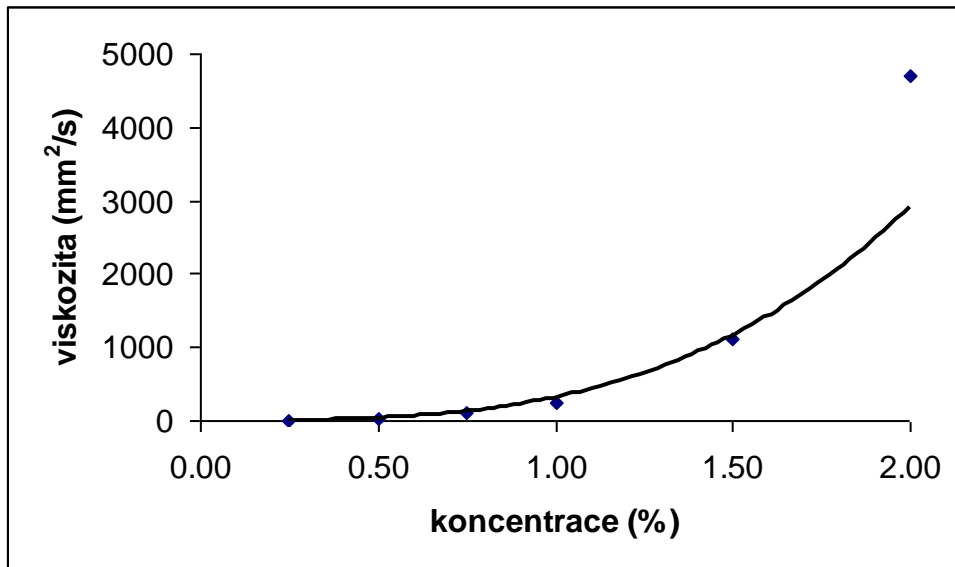
Tab. 26.: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu - vliv viskozity náplně a  
druhu kapacího nástavce při úhlu 45°

zkoumaný vliv	součet čtverců	stupeň volnosti	průměrný čtverec	F	kritická F	významnost
A	1151,040	1	1151,0400	159,43	4,08	>99 %
C	137,673	4	34,4182	4,77	2,61	>99 %
interakce	82,989	4	20,7472	2,87	2,61	>95 %
reziduum	288,784	40	7,2196			
celkem	1660,486	49				

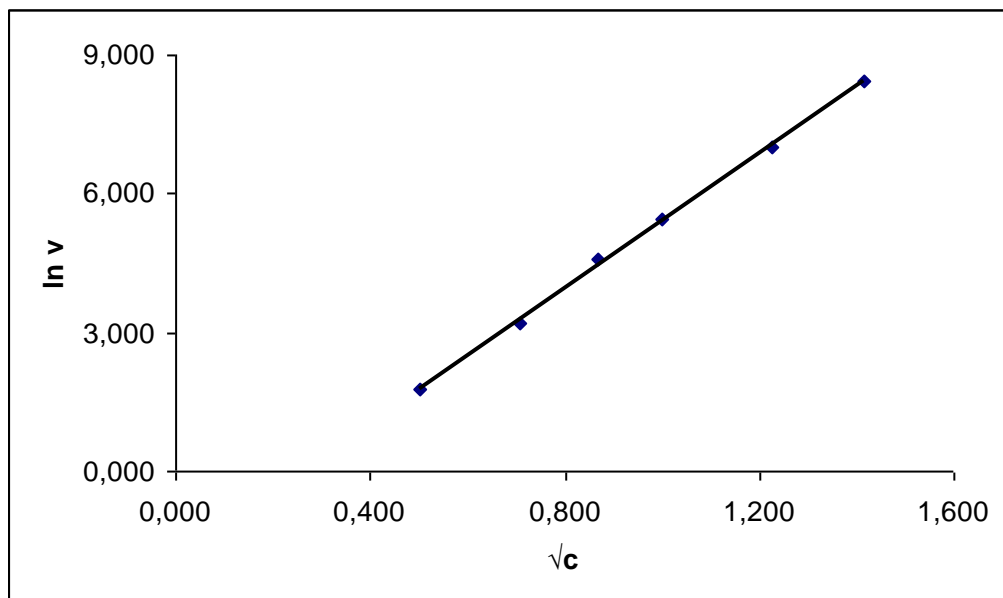
Tab. 27.: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu - vliv viskozity náplně a  
druhu kapacího nástavce při úhlu 90°

zkoumaný vliv	součet čtverců	stupeň volnosti	průměrný čtverec	F	kritická F	významnost
A	2384,642	1	2384,6420	365,50	4,08	>99 %
C	398,406	4	99,6015	15,27	2,61	>99 %
interakce	85,361	4	21,3403	3,27	2,61	>95 %
reziduum	260,976	40	6,5244			
celkem	3129,385	49				

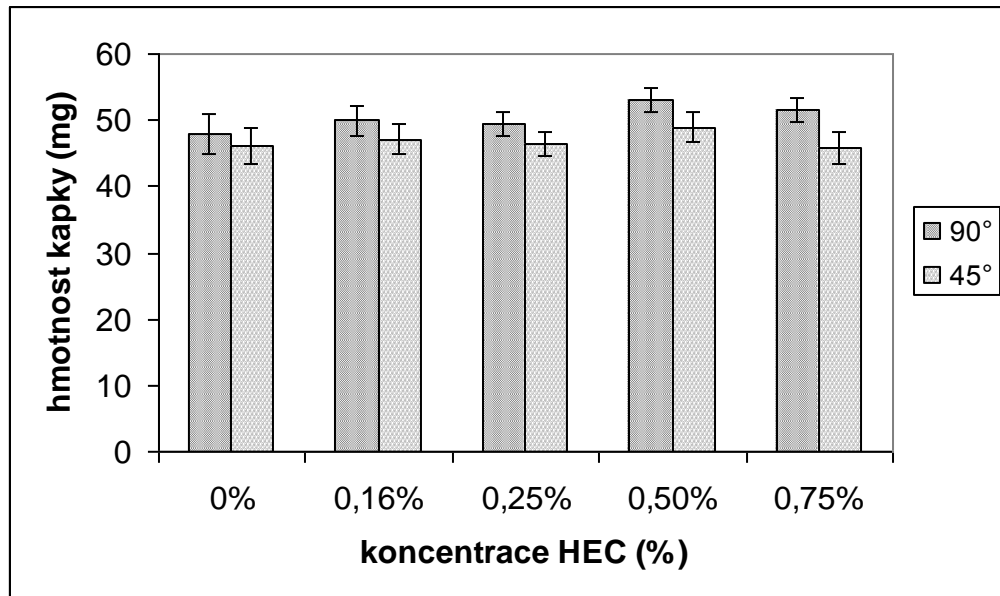
Obr.3.: Závislost kinematické viskozity na koncentraci roztoku



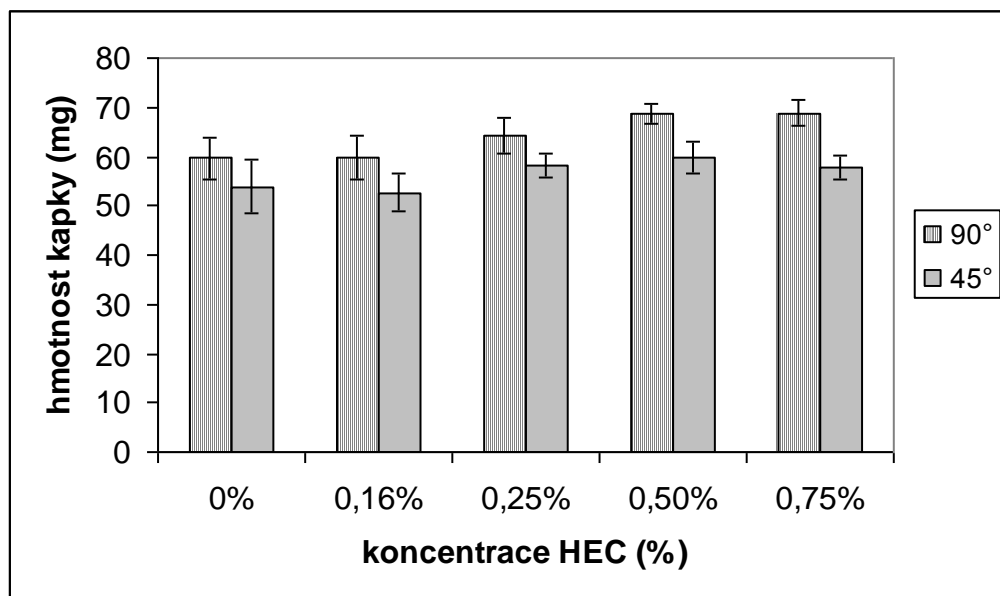
Obr.4.: Linearizace závislosti kinematické viskozity na koncentraci roztoku



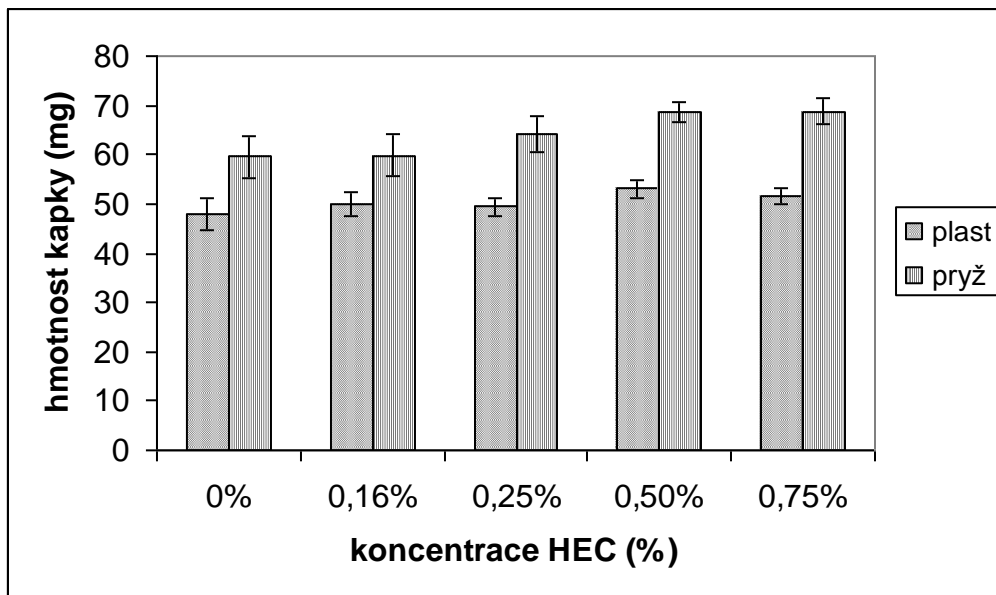
Obr.5.: Porovnání průměrné hmotnosti kapky roztoků HEC pro plastové kapátko v závislosti na úhlu kapání



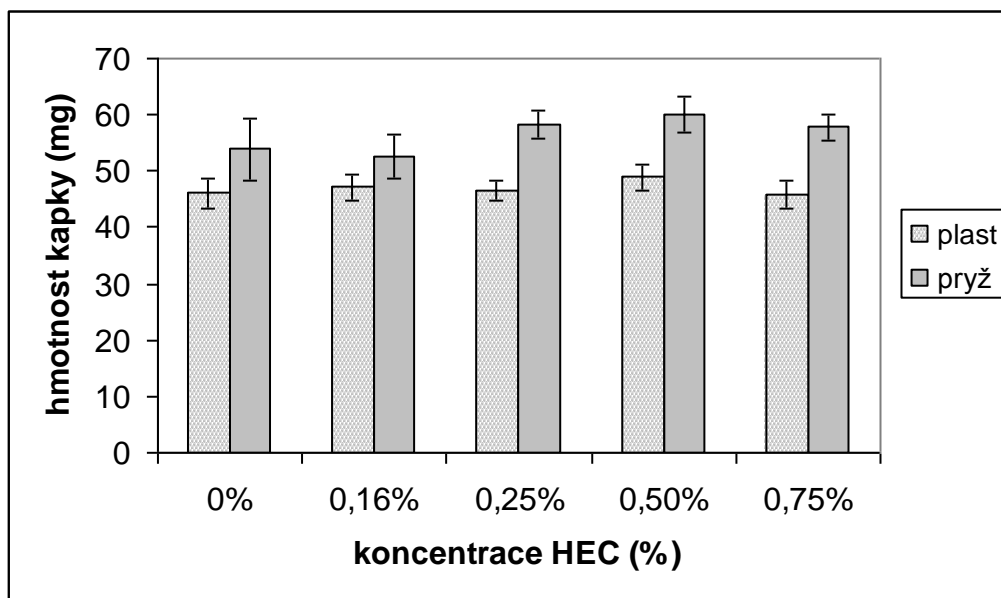
Obr.6.: Porovnání průměrné hmotnosti kapky roztoků HEC pro pryžové kapátko v závislosti na úhlu kapání



Obr.7.: Porovnání průměrné hmotnosti kapky roztoků HEC pro plastové a pryžové kapátko při úhlu kapání 90°



Obr.8.: Porovnání průměrné hmotnosti kapky roztoků HEC pro plastové a pryžové kapátko při úhlu kapání 45°



## 5 Závěry

- 1) Hec vykazuje nelineární závislost viskozity na koncentraci. Viskozita se se vzrůstající koncentrací zvyšuje.
- 2) V simultánním třífaktorovém screeningovém experimentu byl zjištěn významný vliv ( $p \geq 0,05$ ) přísady 0,25 % HEC na hmotnost očních kapek.
- 3) Mezi nesmáčeným plastovým a pryžovým nástavcem není významný rozdíl. Oba nástavce poskytují kapky vody o srovnatelné hmotnosti v závislosti na úhlu kapání.
- 4) Smáčený pryžový nástavec produkuje významně ( $p \geq 0,01$ ) větší kapky než plastový nástavec bez ohledu na úhel kapání.
- 5) Hmotnost kapek se významně ( $p \geq 0,01$ ) snižuje při snížení úhlu kapání z  $90^\circ$  na  $45^\circ$  pro oba nástavce.
- 6) Příklad HEC v koncentraci 0,16 - 0,75 % významně ( $p \geq 0,01$ ) zvyšuje hmotnost kapek v závislosti na použité koncentraci, druhu kapacího nástavce a úhlu kapání.
- 7) Maximální zvýšení hmotnosti kapek bylo zaznamenáno pro pryžový nástavec ( o 15 % ve srovnání s vodou) při nejvyšší koncentraci HEC (0,75 %) a úhlu kapání  $90^\circ$ .

## **6 Diskuse**

Oční kapky představují tradiční lékovou formu pro aplikaci léčiv do oka. Výrazné bariérové mechanismy oka jsou ovšem příčinou nízké biodostupnosti léčiv při podávání vodných roztoků. Opatření směřující ke zvýšení absorpce léčiv jsou zaměřena především na prodloužení doby kontaktu přípravku s oční tkání. Nejjednodušším zásahem je doplnění složení přípravku o vhodný viskozifiant, který způsobí zvýšení jeho viskozity a zpomalení odplavování po aplikaci.<sup>5</sup> K tomuto účelu je v praxi využívána řada polymerů, tradiční významnou skupinu představují deriváty celulózy.<sup>39</sup>

Účinek léčiv v oku je také podmíněn celkovou dávkou léčiva aplikovanou do oka. Protože oční kapky jsou dávkovány po kapkách, je z tohoto pohledu důležitá velikost kapky. Ta je ovlivněna řadou faktorů souvisejících s dávkovacím zařízením (lahvička, kapací nástavec) a způsobem aplikace (úhel kapání, rychlost kapání), ale také s vlastnostmi aplikovaného roztoku.<sup>26</sup> Viskozita a povrchové napětí roztoku patří mezi faktory, které velikost vzniklé kapky výrazně ovlivňují.

V této diplomové práci byl zkoumán vliv přísady HEC na hmotnost očních kapek získaných ze dvou druhů kapacích nástavců. Aby, bylo možné využít literární poznatky o vlivu viskozifiantů na hmotnost oční kapky,<sup>24</sup> bylo v počáteční fázi cílem nejprve určit vztah mezi koncentrací a viskozitou roztoku HEC. Výsledky měření jsou uvedeny v tab.1. Nelineární závislost viskozity na koncentraci roztoků HEC je zachycena na obr.3. Linearizace transformací obou proměnných (rovnice 2) umožnila získat přímou závislost (obr.4) s korelačním koeficientem 0,9994.

Vlivem hydroxyetylcelulosity na hmotnost oční kapky (spolu s dalšími viskozifianty) se zabývali autoři Van Santliet a Ludwig<sup>24</sup> použili 1,1 % a 1,7 % roztok, charakterizovaný hodnotou dynamické viskozity 9 mPa.s, resp. 26,5 mPa.s.<sup>35</sup> Na základě výsledků citace došli k závěru, že zatímco viskozita



roztoků do 15 mPa.s hmotnost kapky významně neovlivňuje, povrchová aktivita viskozifiantů je pro hmotnost výsledné kapky velmi důležitá.

V této diplomové práci byl simultánně studován vliv tří faktorů, které by mohli mít významný vliv na hmotnost kapky: druh kapacího nástavce (faktor A), úhel kapání (faktor B) a přísada HEC (faktor C). Uvedené faktory byly zkoumány na dvou úrovních: faktor A - plastový nebo pryžový kapací nástavec, faktor B - úhel kapání 90° nebo 45°, faktor C - voda nebo 0,25 % roztok HEC.

Schéma pokusného uspořádání je uvedeno v tab.2. V závěrečném sloupci tabulky jsou uvedeny průměrné hmotnosti kapek ( $n = 50$ ). Zjištěné výsledky byly vyhodnoceny třífaktorovou analýzou rozptylu, která potvrdila významnost ( $p \geq 0,05$ ) přísady 0,25 % HEC na hmotnost kapek (tab.3). Toto zjištění není v souladu s údaji v článku Van Santlieta a Ludwiga,<sup>24</sup> podle něhož viskozita nižší než 15 mPa.s hmotnost oční kapky významně neovlivňuje. Významný vliv druhu kapacího nástavce (faktor A) na hmotnost očních kapek nebyl v tomto případě prokázán, neboť oba studované nástavce měly srovnatelné parametry, t.j. poloměr kapacího otvoru (viz.obr.1 a 2), a proto poskytoval kapky vody v srovnatelné hmotnosti. Rovněž vliv úhlu kapání (faktor B) se ve screeningovém experimentu neprojevil. Nesmáčené pryžové kapátko poskytuje při obou úhlech kapání kapky obdobné velikosti, zatímco u plastového kapátka se hmotnost kapky snižuje v souladu se snižující se viskozitou.

Vliv přísady HEC jsem proto zkoumala v další části diplomové práce podrobněji pro oba kapací nástavce a oba dispenzační úhly. Použila jsem koncentrační řadu roztoků HEC v rozsahu 0 - 0,16 - 0,25 - 0,5 - 0,75 %. Výsledky jsou uvedeny v tab. 4 - 23 pro jednotlivé testované nástavce a v přehledných tab. 24 a 25, kde jsou uvedeny průměrné hmotnosti kapek ( $n = 50$ ) a směrodatné odchylky (SD). Tyto výsledky byly zpracovány metodou dvoufaktorové analýzy rozptylu. Výsledky ANOVA, uvedené v tab. 26 - 29,

slouží jako podklad k diskusi o vlivu studovaných faktorů na hmotnost očních kapek.

#### Vliv druhu kapacího nástavce (faktor A)

Hmotnost kapky je významně ovlivněna konstrukcí a rozměry odkapávací části kapacího nástavce. Bylo zjištěno, že vnitřní i vnější poloměr kapacího otvoru jsou nejdůležitějšími faktory ovlivňující výslednou hmotnost.<sup>19</sup> Plastové i pryžové nástavce testované v této diplomové práci mají z tohoto pohledu srovnatelné vnitřní poloměry, jak je zřejmé z obr. 1 a 2. Proto při svislém kapání (úhel 90°) poskytují oba nástavce kapky vody o srovnatelné hmotnosti 43 mg (plastový) a 44 mg (pryžový). V případě kapání roztoků hydroxyetylcelulosy však vlivem zvýšení se viskozity a mírného snížení povrchového napětí dochází k postupnému smáčení nástavců, což se projevilo rozdíly v hmotnosti kapek. Vlivem smáčení docházelo ke zvětšení poloměru efektivního obvodu, na němž kapka vzniká, což u nástavců odpovídá vnějšímu poloměru plošky obklopujícímu kapací otvor. Efektivní poloměr u pryžového nástavce je větší než u plastového, a proto poskytuje smáčený pryžový nástavec významně ( $p \geq 0,01$ ) větší kapky než plastový nástavec a to při obou úhlech kapání (tab. 26 a 27, obr. 7 a 8). Podobné smáčení bylo u pryžového nástavce pozorováno již dříve při kapání roztoku povrchově aktivní protimikrobní látky benzalkonium - chloridu.<sup>23</sup>

#### Vliv úhlu kapání (faktor B)

Snížením úhlu kapání z 90° na 45° dochází ke zmenšení hmotnosti kapky, která se vytváří z menšího odkapávacího obvodu.<sup>15</sup> Vliv úhlu kapání na hmotnost kapek z testovaných plastových a pryžových nástavců je přehledně shrnut v tab. 24 a 25. Vliv úhlu kapání na hmotnost kapek u plastového kapátka je zakreslen na obr. 5. Je zřejmé, že zmenšení úhlu kapání z 90° na 45° vedlo k signifikantnímu ( $p \geq 0,05$ ) zmenšení hmotnosti kapek. Stejně chování bylo zaznamenáno i u pryžového kapátka (obr. 6).

### Vliv přísady HEC

Jak již bylo zmíněno, z výsledků screeningového experimentu vyplynulo, že přísada 0,25 % hydroxyethylcelulosy významně zvýšila hmotnost oční kapky. Tento vliv se podílí na celkovém rozptylu téměř 60 % (tab. 3). Při podrobnějším studiu vlivu stoupající koncentrace HEC na hmotnost kapek byla použita koncentrační řada 0 - 0,16 - 0,25 - 0,50 - 0,75 % roztoků HEC, která pokrývala rozmezí viskozity od cca 6 mPa.s až po 98 mPa.s. Jak je zřejmé z tab. 24 již přísada 0,16 % HEC zvýšila hmotnost kapek o cca 4 % pro plastové kapátko při svislém kapání a o cca 2 % při šikmém kapání oproti vodě. Na druhé straně vlivem přísady 0,50 - 0,75 % HEC bylo zjištěno celkové zvýšení o pouhých cca 7 - 8 %, což je výrazně méně, než bylo pro stejný typ nástavce zjištěno v přítomnosti MC<sup>40</sup> a HPMC.<sup>41</sup> U pryžového nástavce přísada 0,16 % HEC nevyšila hmotnost kapky ve srovnání s hmotností kapky vody bez ohledu na úhel kapání. Na druhé straně při zvýšení koncentrace HEC se hmotnost kapky ve srovnání s vodou zvýšila, např. pro 0,75 % roztok HEC byla o 15 % vyšší při úhlu 90° a o cca 7 % vyšší při úhlu 45°. Stejně jako v případě plastového kapátka byly rozdíly ve zjištěných hmotnostech výrazně odlišné od výsledků při použití MC a HPMC. Menší, i když významné ( $p \geq 0,01$ ) ovlivnění hmotnosti kapek přísadou HEC pravděpodobně souvisí se snížením povrchové aktivity této látky oproti MC a HPMC, které jsou známy jako polymerní tenzidy. Experimentálně zjištěná hodnota povrchového napětí 2 % roztoku HEC byla 67,3 mN/m, což je blízké povrchovému napětí vody.<sup>30</sup> K podobným výsledkům při použití HEC došli i autoři Ugri Hunyadvári a kol.<sup>31</sup>

## **7 Souhrn**

Cílem práce bylo studium vlivu přísady hyetelosity na hmotnost očních kapek získaných kapáním ze dvou různých kapacích nástavců, pryžového a plastového, při dvou různých úhlech kapání, 90° a 45°. Při systematickém kapání koncentrační řady 0,16 - 0,75 % roztoku HEC s viskozitou v rozmezí cca 6 - 98 mPa.s byla zjišťována hmotnost kapek a porovnána s hmotností kapek vody získanými za srovnatelných experimentálních podmínek. Ve screeningovém třífaktorovém experimentu bylo zjištěno, že mezi nesmáčenými nástavci není významný rozdíl, oba nástavce produkují při svislém kapání kapky vody o přibližně stejné hmotnosti (43,5 mg). Přisadou HEC se hmotnost kapek významně zvýšila vlivem smáčení povrchu odkapávací části u obou nástavců. Smáčený pryžový nástavec produkoval významně větší kapky než smáčený plastový nástavec, a to při obou úhlech kapání. Snížením úhlu kapání z 90° na 45° se významně snížila hmotnost kapek pro oba studované nástavce. Detailním studiem bylo pro oba kapací nástavce zjištěno významné zvýšení hmotnosti kapek v přítomnosti přísady HEC v koncentračním rozmezí 0,16 - 0,75 % v porovnání s hmotností kapky vody. Největší kapky s průměrnou hmotností cca 72 mg byly zaznamenány u pryžového nástavce pro 0,75 % roztok HEC při úhlu kapání 90°.

## Literatura

---

- <sup>1</sup> Austrata, R., Vančurová, J.: Nauka o zraku. Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, Brno, 2002, 226 S
- <sup>2</sup> Mohlerová, Š., Současné trendy v terapii glaukomu. [www.zeleny-zakal.cz](http://www.zeleny-zakal.cz)
- <sup>3</sup> [www.zeleny-zakal.cz](http://www.zeleny-zakal.cz)
- <sup>4</sup> Výborný, P., Sejčková, L., Antiglaukomatika – obsah konzervačních látek a compliance. [www.zeleny-zakal.cz](http://www.zeleny-zakal.cz)
- <sup>5</sup> Sasaki, H., Yamamura, K., Nishida, K., Nakanuta, J., Ichikava, M.: Delivery of drug to the eye by topical application. Retina and eye research, 15 (2), 1996, 583-620
- <sup>6</sup> Chastain, J. E.: General considerations in ocular drug delivery. In: Mitra, A. K. (Ed.): Ophthalmic drug delivery systems. New York, 2003, 59 - 107
- <sup>7</sup> Torbora, G. J., Grabowski, S. R.: Principles of anatomy and physiology. HarperCollins Publ. Inc., New York, 1996, 453 - 486
- <sup>8</sup> Aeneis, H., Daubera, W.: Anatomický obrazový slovník. Grada Publishing s. r. o., 2. vydání, Praha, 1996, 464 S
- <sup>9</sup> Lund, W. (Ed.): The British pharmaceutical codex. 12<sup>th</sup> Ed., Pharmaceutical Press, 1994, S 1117
- <sup>10</sup> Petrovický, P., Druga, R.: X. Zrakové, sluchové orgány, orgány s vnitřní sekrecí. In: Petrovický, P. a spol.: Systematická, topografická a klinická anatomie, Karolinum, Praha, 1996, 3-87
- <sup>11</sup> Richards, R.M.E.: Ophthalmic products. In: Winfield, A.J. (Ed.): Pharmaceutical practice. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1998, 289-299
- <sup>12</sup> Mach, S., Mitra, A. K., Hughes, P. M.: Overview of ocular drug delivery. In: Mitra, A. K. (Ed.): Ophthalmic drug delivery systems. New York, 2003
- <sup>13</sup> Český lékopis 2005. Grada Publishing,a.s., Praha, 2005

- 
- <sup>14</sup> Buralassi, S., Chetoni, P., Saettone, M. F.: Hydrogels for ocular delivery of pilocarpine: Preliminary evaluation in rabbits of the influence of viscosity and of drug solubility. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42 (6), 1996, 385-392
- <sup>15</sup> Van Santliet, L., Ludwig, A.: Influence of the dropper tip design on the size of eye-drops. *Pharm. Ind.*, 63, 2001, 402-409
- <sup>16</sup> European Pharmacopoeia. 5<sup>th</sup> Ed., Aubin, Ligugé, France, 2004
- <sup>17</sup> Van Santliet, L., Ludwig, A.: Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles, Part I: Influence of the packaging characteristics. *Pharm. Ind.*, 61, 1999, 92-96
- <sup>18</sup> Van Santliet, L., Ludwig, A.: The influence of penetration enhancers on the volume instilled of eye drops. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 45 (2), 1998, 189 - 198
- <sup>19</sup> Brown, R.H., Hotchkiss, M.L., Davis, E.B.: Creating smaller eyedrops by reducing eyedropper tip dimensions. *Am. J. Ophthalmol.*, 99, 1985, 460-464
- <sup>20</sup> Urtti, A., Salminen, L.: Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. *Surv. Ophthalmol.*, 37 (6), 1993, 435 - 456
- <sup>21</sup> Van Santliet, L., Ludwig, A.: Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles, Part II: Influence of the physico – chemical properties of the formulation and the manipulation technique by the patient. *Pharm. Ind.*, 61, 1999, 194 - 198
- <sup>22</sup> Van Santliet, L., Ludwig, A.: Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles, Part III: Comparison between volunteers and elderly patients. *Pharm. Ind.*, 61, 1999, 276 - 280
- <sup>23</sup> Šklubalová, Z., Zatloukal, Z.: Systematic study of factors affecting eye drop size and dosing variability. *Die Pharmazie*, 60 (12), 2005, 917-921
- <sup>24</sup> Van Santliet, L., Ludwig, A.: Influence of the physico-chemical properties of ophthalmic viscolysers on the weight of drops dispensed from a flexible dropper bottle. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7 (4), 1999, 339-345
- <sup>25</sup> Boháčová, J.: Kapky II. Testování vlastností kapacích nástavců. Diplomová práce. UK Farmaceutická fakulta. 2005

- 
- <sup>26</sup> Van Santliet, L., Ludwig, A.: Determinants of eye drop size. *Surv. Ophthalmol.*, 49 (2), 2004, 197-213
- <sup>27</sup> Ludwig, A., Van Ooteghem, M.: Influence of the viscosity and the surface tension of ophthalmic vehicles on the retention of a tracer in the precorneal area of human eyes. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14 (15-17), 1988, 2267-2284
- <sup>28</sup> Zignani, M., Tabatabay, C., Gurny, R.: Topical semi-solid drug delivery: kinetic and tolerance of ophthalmic hyrogels. *Adv. Drug Del. Rev.*, 16 (1), 1995, 51-60
- <sup>29</sup> Ludwig, A.: The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv. Drug Del. Rev.*, 57 (11), 2005, 1595 - 1639
- <sup>30</sup> Kibbe, A.H. (Ed.): *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3<sup>rd</sup> Ed., Am. Pharm. Ass. Pharm. Press, Washington, London, 2000, 240-243
- <sup>31</sup> Ugri Hunyadvári, É., Tóthné Kiss, G., Kissné Koczka, C.: Study of polymer containing eye-drops.III. Surface tension of polymer solutions. *Acta Pharm. Hung.*, 65, 1995, 41-45
- <sup>32</sup> Bohdal, A., Narsimhan,G., Hem, S.L., Kulshreshtha, A., Effect of Steam Sterilization on the Rheology of Polymer Solutions. *Pharm. Dev. Technol.*, 8 (3), 2003, 219 - 228
- <sup>33</sup> Guo, J. H., Skinner, G. W., Harcum, W. W., Barnum, P. E.: Pharmaceutical applications of naturally occurring water – soluble polymers. *PSTT*, 6 (1), 1998, 254 - 261
- <sup>34</sup> Persson, B., Nilsson, S., Bergman, R.: Dynamic surface tension of dilute aqueous solutions of nonionic cellulose derivatives in relation to other macromolecular characterization parameters. *J. Col. Interf. Sci.*, 218 (2), 1999, 433 - 441
- <sup>35</sup> Ludwig, A., Van Haeringen, N. J., Bodelier, V. M. W., Van Ooteghem, M.: Relationship between precorneal retention of viscous eye drops and tear fluid composition. *Int. Ophthalmol.*, 16 (1), 1992, 23-26

- 
- <sup>36</sup> Coquelet, C., Lakhchaf, N., Pages, B., Persin, M., Rao, L.S., Sarrazin, J., Tarrago, G.: Association between benzalkonium chloride and a poly(acrylic acid) gel. Study by microfiltration and membrane dialysis. *J. Membr. Sci.*, 120 (2), 1996, 287-283
- <sup>37</sup> AISLP
- <sup>38</sup> Martindale, 34<sup>th</sup> Ed., William Clonk, Suffolk, 2005, S 2756
- <sup>39</sup> Le Boursais, C.H., Trepel-Acar, L., Rhodes, C.T., Sado, P.A., Leverage, R.: New ophtalmic delivery systems. *DDIP*, 21 (1), 1995, 19-59
- <sup>40</sup> Veselá, A.: Studium vlivu přísady metylcelulosity na hmotnost očních kapek. Diplomová práce. UK Farmaceutická fakulta. 2007, v tisku
- <sup>41</sup> Nováková, H.: Studium vlivu přísady hypromelosity na hmotnost očních kapek. Diplomová práce. UK Farmaceutická fakulta. 2006