

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

**STUDIUM VLIVU PŘÍSADY DERIVÁTŮ
CELULOSY NA HMOTNOST OČNÍCH KAPEK**
(Rigorózní práce)

Hradec Králové 2007

Zdráhalová Anna

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

Hradec Králové 2007

Děkuji PharmDr. Šklubalové za odborné připomínky při zpracování rigorózní práce a rodině za hmotnou i duševní podporu.

1 Obsah

1 Obsah.....	3
2 Úvod.....	4
3 Pracovní úkoly rigorózní práce	5
4 Teoretická část.....	5
4.1 Faktory ovlivňující hmotnost očních kapek	6
4.1.1 Design a vlastnosti kapátka a kapací lahvičky	6
4.1.2 Fyzikálně – chemické vlastnosti roztoku očních kapek	10
4.1.3 Dispenzační faktory.....	12
5 Experimentální část	15
5.1 Suroviny	15
5.2 Pomůcky a přístroje.....	15
5.3 Výběr kapátek.....	15
5.4 Příprava zásobních roztoků derivátů celulosy.....	16
5.4.1 Příprava 2% roztoku methylcelulosy a 2% roztoku hypromelosy ..	16
5.4.2 Příprava 2% roztoku hyetelosy.....	16
5.4.3 Příprava 2% roztoku sodné soli karmelosy	17
5.5 Měření viskozity roztoku sodné soli karmelosy.....	17
5.6 Měření hmotnosti kapek.....	19
6 Výsledky.....	21
7 Diskuse	56
7.1 Vliv methylcelulosy	57
7.2 Vliv hypromelosy	58
7.3 Vliv hyetelosy.....	59
7.4 Vliv sodné soli karmelosy	60
8 Závěry.....	65
9 Souhrn	67
10 Literatura	69

2 Úvod

Oční kapky patří mezi nejčastěji užívané lékové formy při léčbě oka. Úspěšnost léčby závisí na správné aplikaci přípravku. Při ní je důležitý aplikovaný objem kapky, který úzce souvisí s fyziologickými možnostmi oka zadržet přípravek na svém povrchu a umožnit tak léčivé látce proniknout tkání na místo účinku. Spojivkový vak je schopen zadržet cca 20 μl (některé zdroje uvádí 30 μl)¹ kapaliny bez toho, že by přetekla nebo vyvolala reflexní mrkání.² Objem očních kapek by se měl pohybovat ideálně v rozmezí 5 – 15 μl ³, případně 20 μl .⁴

Objem očních kapek není normativně určen. U většiny komerčních kapek se pohybuje v rozmezí 40 – 50 μl .¹ Aplikace objemu většího než je objem ideální však nevede ke zvýšení biodostupnosti léčiva, ale naopak hrozí, že se nadbytečné množství dostane z oka nasolakrymální cestou do systémové cirkulace, kde může způsobit vedlejší nežádoucí účinky.⁵ Navíc z ekonomického hlediska znamená velká kapka zbytečné plýtvání.⁶

Hmotnost, resp. objem, očních kapek ovlivňuje celá řada faktorů. Mezi nejdůležitější z nich patří design a vlastnosti kapátka a lahvičky a fyzikálně – chemické vlastnosti očních kapek. Nezanedbatelný je také vliv pacientovy manipulace s lahvičkou.⁷

Uvedené ovlivňující faktory lze tedy v podstatě rozdělit na dvě skupiny z hlediska možnosti jejich ovlivnění:⁷

- 1) formulační faktory, které určuje výrobce: design kapátka a lahvičky a vlastnosti samotných kapek
- 2) dispenzační faktory ovlivněné pacientem: teplota kapek, úhel kapání, rychlost kapání.

Příspěvek jednotlivých vlivů na hmotnost očních kapek byl popsán v průběhu let mnohokrát. Při použití očních kapek však všechny faktory ovlivňující jejich hmotnost působí simultánně a komplexně a nelze je striktně od sebe oddělit. To komplikuje situaci při reálném využití očních kapek k léčbě očních chorob.

3 Pracovní úkoly rigorózní práce

1. V teoretické části zpracovat podrobnou literární rešerši zaměřenou na faktory ovlivňující velikost očních kapek.
2. Orientačně určit kinematickou viskozitu koncentrační řady roztoků sodné soli karmelosy (NaCMC) pomocí kapilárního viskozimetru.
3. Pomocí koncentrační řady v rozmezí 0 – 1,00% detailně prostudovat vliv přísady derivátů celulosy: methylcelulosy (MC), hypromelosy (HPMC), hyetelosy (HEC) a sodné soli karmelosy (NaCMC) na hmotnost očních kapek získaných z vybraného plastového kapátka při dvou dispenzačních úhlech 90° a 45°.

4 Teoretická část

Jak už bylo uvedeno dříve, hmotnost očních kapek je ovlivněna několika faktory. Na dávkovací systém pro oční kapky (kapátko a lahvička) lze nahlížet jako na složitější model kapiláry. Proto základní zákonitosti, které platí při odkapávání kapky z kapiláry vlivem gravitace, se uplatňují v modifikované a komplikovanější podobě také u očních kapek.

Jestliže necháme volně odkapávat kapky ze sloupce kapaliny v kapiláře, jejich hmotnost ovlivňuje několik faktorů. Především dle Tateho zákona je hmotnost kapky (M) přímo úměrná povrchovému napětí kapaliny (σ) a poloměru kapiláry (r).⁸

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

Na rozdíl od kapiláry, kde vznikají kapky vlivem gravitace, je tvorba očních kapek způsobena vnějším tlakem na lahvičku, přičemž tato lahvička není vždy ve svislé poloze, ale dispenzační úhel se pohybuje v rozmezí 30 – 90° od horizontální roviny. Proto se musí zvážit i vliv pacientovy manipulace s lahvičkou. Stejně jako u kapiláry rozhodují o velikosti kapky tvary a velikosti kapátek, které jsou značně různorodé. V neposlední řadě jsou důležité vlastnosti náplně lahvičky stejně jako u kapiláry, např. povrchové napětí.

Povrchové napětí roztoku může způsobit i smáčení zakončení kapiláry, potom velikost kapky se liší dle toho, zda vzniká na vnitřním nebo vnějším průměru otvoru kapiláry.⁷

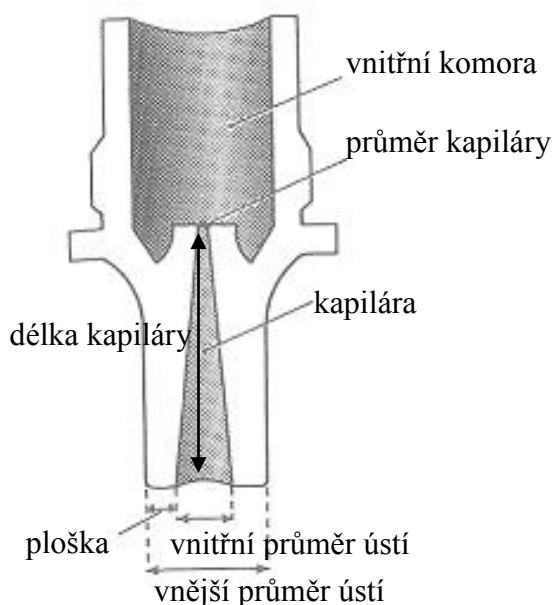
4.1 Faktory ovlivňující hmotnost očních kapek

4.1.1 Design a vlastnosti kapátka a kapací lahvičky

S výjimkou 10. vydání francouzského lékopisu⁹, kde je uveden test na počet kapek v 1 mililitru, nejsou lékopisné požadavky na design kapátka nebo lahvičky očních kapek stanoveny. Evropský lékopis určuje pouze materiál (polyethylen s nízkou hustotou - LDPE - s přísadami nebo bez nich; polypropylen - PP) pro výrobu lahvičky.¹⁰ Díky tomu existují na trhu různé tvary a velikosti kapátek a lahviček. Rozmanitost kapátek má za příčinu i velký rozptyl v hmotnosti očních kapek.

Sortiment materiálu lahviček a kapátek až tak široký není. Lahvičky se používají skleněné nebo plastové a kapátka jsou plastová a pryžová. Z použitých plastů se nejčastěji setkáme s LDPE a PP. Skleněné lahvičky mají odnímatelnou skleněnou pipetu s pryžovým balonkem nebo jsou fixně spojeny s pryžovým nebo plastovým kapátkem. Ovšem skleněné lékovky v současné době téměř vytlačily plastové lahvičky pro jejich výhodnější vlastnosti. Ty se většinou vyrábějí ve spojení s plastovým kapátkem. Kapátko s nejjednodušším tvarem má jen otvor bez kapiláry (viz obr. 2). Kvůli prevenci proti vystříknutí proudu kapaliny při stisku lahvičky byl vyvinut design s prodlouženou rovnou kapilárou, kterou musí projít kapalina před tím, než se dostane k ústí kapátka (obr. 3). Vývoj směřuje především k modifikaci designu kapiláry uvnitř kapátka – od nejjednoduššího tvaru kapiláry jako je kónický tvar (obr. 4) k těm složitějším, např. prstencové vyhloubení ústí kapátka (obr. 5) či malé kapiláry ve tvaru kříže (obr. 6).⁷

Obr. 1: Popis částí kapátka



Mezi základní parametry kapátka, které ovlivňují hmotnost kapek, patří průměr kapiláry, případně její délka, a tvar zakončení kapacího otvoru (viz obr. 1).

Velikost kapky určuje především vnější průměr ústí a rozměr plošky mezi vnějším a vnitřním průměrem ústí kapátka (obr. 1), protože v této oblasti dochází k formaci kapky. Mezi vnějším průměrem ústí kapátka a hmotností kapky existuje lineární závislost.^{6,11} Při konstantním vnitřním průměru ústí kapátka je hmotnost kapky přímo úměrná rozměrům vnějšího průměru ústí. Závislost mezi vnitřním průměrem ústí kapátka a hmotností kapky není lineární. Bylo prokázáno¹¹, že nejmenší kapka vznikne, jestliže rozměr vnitřního průměru tvoří přibližně polovinu vnějšího obvodu ústí kapátka.

Studiem kapátek se stejnými poloměry kapiláry, ale rozdílnou délkou, bylo zjištěno, že u kapátka s delší kapilárou se tvořily kapky s vyšší hmotností. Ovšem rozdíl v hmotnostech kapek mezi kapátkem s krátkou a kapátkem

s dlouhou kapilárou nebyl statistický významný. Jestliže se lišily kapiláry v délce o 0,01 mm, hmotnost kapky se změnila o 1%.³

V případě, že ústí kapátka tvoří ploška (viz obr. 2, 3, 7), může za určitých okolností být kromě vnitřního průměru ústí důležitým aspektem ovlivňujícím hmotnost kapky také vnější průměr ústí. Pokud je zakončení kapátka hemisférické (obr. 4, 5, 6), existuje pouze jediný rozměr ústí a ten rozhoduje o velikosti kapky.

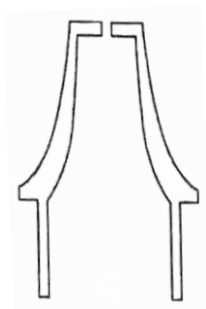
Tvar zakončení kapacího nástavce ovlivňuje hmotnost kapek hlavně v korelaci s nakláněním lahvičky a se smáčením kapátka, což bude podrobněji probráno v kapitole 4.1.3. Většina kapátek má oblé zakončení, což chrání oko před úrazem při aplikaci očních kapek. Jiná, např. typické pryžové kapátko (obr. 7), mají relativně širokou plošku mezi vnějším a vnitřním průměrem ústí. Kapky z nesmáčeného pryžového kapátka při dispenzačním úhlu 90° se tvoří na vnitřním průměru ústí kapátka. Ovšem při kapání roztoků s obsahem povrchově aktivních látek (např. protimikrobní látky) nastává reálná šance, že povrchovou aktivitou může dojít ke smáčení této plochy a kapka se tvoří namísto z vnitřního z vnějšího průměru ústí. Tím se zvýší i její hmotnost.¹¹

Problém variability hmotnosti kapky tvořené z lahvičky ve svislé poloze odpadá při použití kapátka s prstencovým vyhloubením (obr. 5). Výhodou tohoto designu je při kapání při dispenzačním úhlu 90° přesně definovaná plocha, ze které kapka vzniká.³

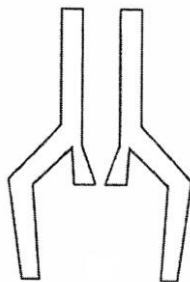
Kromě délky kapiláry byl studován i vliv tvaru kapiláry na hmotnost kapek.³ Design kapátka může být i složitější, jak ukazuje obr. 6. Toto kapátko má v dolní části čtyři malé obdélníkové kapilárky, které ústí v jednu větší kapiláru ústící na zakončení kapátka. Kapilárky mají na průřezu tvar kříže. Složitý tvar kapátka zvyšuje odpor vůči proudu kapaliny. Účelem netypického designu kapátka je zpomalení toku kapaliny, aby se tvořily kapky jedna po druhé a kapalina nevytékala proudem. Proto zde chybí vliv rychlosti stlačení lahvičky na hmotnost kapky. Na druhé straně je při kapání potřeba vyvinout větší sílu při stisku lahvičky a dispenzace kapky trvá déle. Výhoda designu je proto

limitována u pacientů se sníženými fyzickými schopnosti, kterým činí potíže vyvinout větší sílu, obzvláště je – li kapátko nasazeno na rigidní lahvičku.¹²

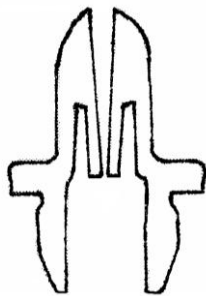
Obr. 2: Plastové kapátko



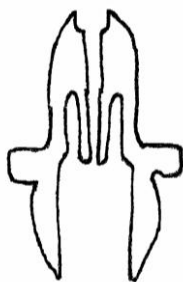
Obr. 3: Plastové kapátko s rovnou kapilárou



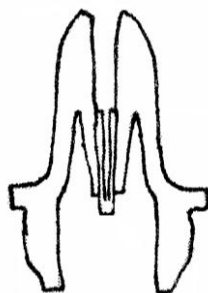
Obr. 4: Plastové kapátko s kónickou kapilárou



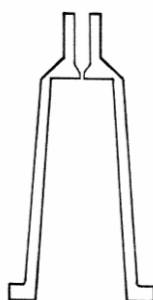
Obr. 5: Plastové kapátko s prstencovým vyhloubením na zakončení kapátka



Obr. 6: Plastové kapátko se čtyřmi malými kapilárami uspořádanými do tvaru kříže a umístěnými v nižších partiích kapátka



Obr. 7: Pryžové kapátko



Tloušťka stěny plastové lahvičky a hustota plastu určují flexibilitu, elasticitu a tuhost lahvičky. Při stisku flexibilní lahvičky je potřeba vynaložit menší sílu k vytvoření stejného tlaku uvnitř lahvičky než u rigidní a doba dispenzace kapky je kratší.⁷ Z flexibilní lahvičky se mohou vytvořit kapky s nižší hmotností, ovšem snížení hmotnosti není statisticky významné. Také se ale může vytvořit kapka větší, a to v případě, že je na flexibilní lahvičce nasazeno kapátko se speciálním designem (čtyři kapiláry ve tvaru kříže – obr. 6) a je nutné k tvorbě kapky vyvinout větší sílu ve srovnání s rigidní lahvičkou a kapátkem s jednoduchým designem. Flexibilní lahvička přináší výhodu snazší manipulace především pro pacienty s fyzickým omezením. U rigidní lahvičky se lépe kontroluje tvorba kapky.¹²

4.1.2 Fyzikálně – chemické vlastnosti roztoku očních kapek

Nejdůležitější z fyzikálně - chemických vlastností roztoku, která ovlivňuje hmotnost očních kapek, je povrchové napětí. Mezi povrchovým napětím a

hmotností kapky je přímá úměrnost. Čím nižší je povrchové napětí, tím menší kapky se tvoří (rovnice (1)). Na lahvičku se vyvine menší síla a vytvoří se nižší tlak uvnitř lahvičky k dispenzaci kapky za kratší dobu.¹³

Povrchová aktivita obsahových látek v roztoku závisí nejen na jejich koncentraci, ale také na teplotě. Rostoucí koncentrace povrchově aktivní látky v roztoku snižuje povrchové napětí (a s ním hmotnost kapky) pouze do kritické micelární koncentrace a nad touto hodnotou se povrchové napětí již nemění.¹⁴ Závislost mezi teplotou a povrchovým napětím je nepřímo úměrná; s teplotou roste kinetická energie molekul a v důsledku toho se sníží povrchové napětí roztoku.¹⁴

Povrchově aktivní látkou v roztoku může být např. vlastní účinná látka (tetrakain), protimikrobní přísada (benzalkonium – chlorid, chlorobutanol), viskozifiant (hytelosa, hypromelosa), penetrační urychlovače (Polysorbat 80, tyloxapol, Polidocanol)⁷ nebo tenzidy (Polysorbat 80)¹³.

Dalším důležitým fyzikálně – chemickým aspektem ovlivňujícím tvorbu kapek je viskozita roztoku. Viskozifianty se v očních kapkách používají k prodloužení doby kontaktu léčiva s povrchem oka a zvýšení biodostupnosti léčiva do oka.¹⁵ Pokud viskozifiant není povrchově aktivní látkou, uvádí se, že viskozita roztoku do 25 mPa·s neovlivňuje hmotnost kapky.¹³ Některé zdroje ovšem uvádějí hraniční hodnotu viskozity, která ještě neovlivní hmotnost kapky, 15 mPa·s.¹⁶ Pro odkápnutí viskózního roztoku je nutné stlačit lahvičku větší silou. Ta způsobí větší rozdíl v tlacích uvnitř a vně lahvičky, který je nutný pro tvorbu kapky viskózního roztoku. Doba tvoření viskózní oční kapky je delší nežli dispenzace fosfátového pufru.¹³

Příliš viskózní roztoky mohou působit v oku diskomfortně, naopak málo viskózní oční kapky se podobají vodnému roztoku a neprodlužují dobu kontaktu přípravku s povrchem oka. Existuje tedy optimální rozmezí hodnot viskozity, které se pohybuje v rozmezí 15 – 30 mPa·s.⁷

Na rozdíl od viskozity nemá reologické chování roztoku vliv na hmotnost kapky, ale z hlediska subjektivního pocitu v oku působí komfortněji

pseudoplastické roztoky oproti Newtonským díky tomu, že během mrkání se sníží jejich viskozita a kladou menší odpor pohybu víček.⁷ Molekulová hmotnost viskozifiantů běžně používaných v očních kapkách se pohybuje v rozmezí od 95000 do 1150000 daltonů.⁷ Hmotnost očních kapek nezávisí na molekulové hmotnosti použitého viskozifiantu v roztocích Newtonského typu (s konstantní viskozitou).¹⁷

Jak již bylo zmíněno, hmotnost očních kapek může být ovlivněna také teplotou roztoku. Kolísání teploty, např. skladováním kapek v chladničce, ovlivňuje nejen vlastnosti kapek: povrchové napětí, viskozitu a hustotu, ale zároveň i rigiditu plastové lahvičky nebo pryžového kapátka.⁷

4.1.3 Dispenzační faktory

Správná aplikace očních kapek se provádí při dispenzačním úhlu 90° od horizontální roviny mírným stiskem lahvičky. Pokud se lahvička obrátí dnem vzhůru příliš rychle, ukápně samovolně několik kapek za sebou, a tudíž nelze kontrolovat jejich objem.¹⁸

Existují dvě běžně používané možnosti stisknutí lahvičky. Jestliže se lahvička stiskne jen palcem a ukazováčkem na bocích, musí nejprve hladina kapaliny vystoupit výše a stlačit vzduch uvnitř lahvičky. Teprve potom se stlačená kapalina dostane do kapátka a vytvoří se kapka. Alternativní metodou je současný stisk boků lahvičky palcem a prostředníčkem a dna lahvičky ukazováčkem. Tím pádem se přímo stlačuje vzduch uvnitř lahvičky, který vytlačí kapalinu ven a vytvoří se kapka. Vzhledem k tomu, že dno bývá slabší než stěny, je nutné vyvinout na lahvičku menší sílu (o cca 25%) a doba dispenzace se také zkrátí. Ovšem hmotnosti kapek u obou metod jsou srovnatelné.⁷

To neznamena, že by vlastní aplikace očních kapek neovlivňovala jejich hmotnost. Mezi dispenzační faktory, kdy hmotnost kapky určuje sám pacient, patří dispenzační úhel a rychlost tvorby kapky.²⁰

Dispenzační úhel udává míru naklonění lahvičky (resp. kapátka) vůči horizontální rovině. Ve skutečnosti se dispenzační úhel pohybuje v rozmezí od 90 do 30° od horizontální roviny. Bylo zjištěno, že při snížení dispenzačního úhlu z 90° na 45° se zmenší obvod, ze kterého se kapka odtrhává. V souladu s Tateho zákonem (1), hmotnost kapky závisí přímo na obvodu, a proto se tvoří kapky s nižší hmotností. Tento fakt byl opakovaně potvrzen pro různá kapátka.^{3,12,18,20}

Výsledný efekt úhlu kapání závisí také na povrchové aktivitě roztoku a smáčení kapátka. Míru smáčení kapátka určuje tvar zakončení kapátka, vlastnosti materiálu kapátka a kohezní síly mezi materiálem kapátka a roztokem. Pravděpodobnost smáčení kapátka zvyšuje opakované kapání roztoku povrchově aktivní látky. Kapátko s hemisférickým zakončením (obr. 4) může být smáčeno jak při 45°, tak při 90°. Na druhé straně kapátko s prstencovým vyhloubením (obr. 5) má při úhlu 90° přesně ohraničený obvod, ze kterého se kapka odtrhne. Kapky jsou tvořeny pravidelněji, s menší variabilitou hmotnosti.¹³

Snížení dispenzačního úhlu u kapátka s prstencovým vyhloubením (obr. 5) doprovázejí i další problémy. U nesmáčeného kapátka dochází k větší redukci hmotnosti kapky ve srovnání s kapátkem s hemisférickým zakončením (obr.4).¹³ Ovšem při kapání roztoku s povrchovou aktivitou se smáčí povrch kapátka a při změně úhlu z 90° na 45° se kapka přesune přes vyhloubení otvoru kapátka. Kapka se potom tvoří laterálně z vnějšího povrchu bez geometricky blíže specifikovaného obvodu. V důsledku toho vzniká kapka se stejnou nebo i vyšší hmotností než při kapání ve svislé poloze.^{7,13} Laterální smáčení je patrné při 45° i u kapátka s hemisférickým zakončením.

Bylo zjištěno, že při velkém snížení úhlu kapání, např. na 30° a kapání roztoku s vysokou povrchovou aktivitou vznikají často v kapiláře kapátka se složitějším designem (obr. 6) vzduchové bubliny. To působí problémy při aplikaci kapek, neboť vznikají kapky s nižší hmotností (až 20 mg) a zvyšuje se variabilita dávkování.^{19,20}

Další nevýhodou sníženého dispenzačního úhlu je větší plocha fázového rozhraní voda/vzduch uvnitř lahvičky než při 90°. Aby hladina kapaliny vystoupala výše, je k vytvoření stejného tlaku uvnitř lahvičky jako při kapání při 90° nutné lahvičku více stisknout.⁷ Na lahvičku se tedy musí vyvinout větší síla při dispenzačním úhlu 45°, což může činit problémy pacientům se sníženými fyzickými schopnostmi.

Hmotnost očních kapek je také významně ovlivněna rychlostí stisku lahvičky.¹⁸ Při pomalém stisku dochází k pomalé tvorbě kapky, kdy zůstane u ústí kapátka neodtržený zbytek kapaliny a hmotnost kapky je nižší. Jestliže stiskneme lahvičku rychleji, udělíme kapalině určitý impuls, kapka se odtrhne od ústí celá a její hmotnost je vyšší.⁷ Na rozdíl od rychlosti stisku lahvičky nehraje pro hmotnost kapky roli síla stisku. K vytvoření kapky je třeba dosáhnout určitého tlaku uvnitř lahvičky, ale nezávisí na tom, jakou silou se ho dosáhne. Vztah mezi rychlostí stisku lahvičky a hmotností kapky je ovlivněn i designem kapátka. U kapátka se složitějším designem (obr. 6) nebyl vliv rychlosti stisknutí lahvičky na hmotnost kapek prokázán. Hmotnost kapky z tohoto typu kapátka nezávisela na rychlosti stisku, protože průchod kapaliny je zpomalen čtyřmi malými kapilárami ve tvaru kříže.¹⁹

Další dispenzační faktor, který by mohl mít vliv na hmotnost kapky, je zbytkový objem v lahvičce. Vliv objemu náplně lahvičky na hmotnost očních kapek byl studován s lahvičkou o celkovém objemu 10 ml. Zmenšení objemu náplně z 10 ml na 7 ml a/nebo 4 ml nemělo statisticky významný vliv na velikost očních kapek.²⁰ Zmenšování objemu náplně lahvičky při postupném spotřebovávání pacientem je tedy obecně chápáno jako nevýznamné pro hmotnost kapek.

5 Experimentální část

5.1 Suroviny

Methylcelulosa (Methylcellulosum) ČL 2002, Kulich, Hradec Králové/ Říčany

Hypromelosa (Hypromellosum) ČL 2002, Kulich, Hradec Králové/ Říčany

Hyetelosa (Hydroxyethylcellulosum), Fluka BioChemika

Sodná sůl karmelosy (Carmellosum natricum) ČL 2002, Kulich, Hradec Králové/ Říčany

Čištěná voda ČL 2002

5.2 Pomůcky a přístroje

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

Váhy KERN 440-47, Germany (d = 0,1g)

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

Ubbelohdeho viskozimetr (Sklo Union, sklárny Kavalier, n. p. Sázava)

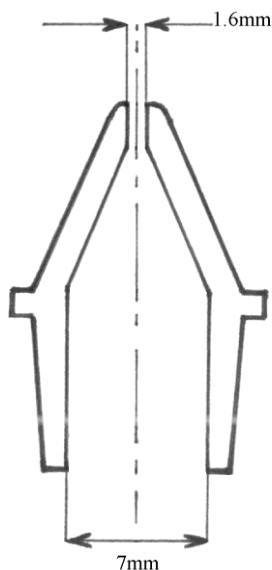
Plastové kapátko (Ocula, Nýrsko, ČR)

Plastová lahvička na oční kapky 25ml (Ocula, Nýrsko, ČR)

5.3 Výběr kapátek

Vybírala jsem nová plastová kapátka (s pracovním označením „Bralen“), která jsem důkladně prohlédla, abych zjistila, zda nemají viditelný defekt v oblasti kapacího otvoru. Vybraná kapátka (vždy 5 nových plastových kapátek pro každý druh derivátu celulosy) jsem si pro snazší identifikaci označila čísly od 1 do 5. Nákres kapátka s potřebnými rozměry je zachycen na obrázku č. 8.

Obr. 8: Průřez plastovým kapátkem



5.4 Příprava zásobních roztoků derivátů celulosy

5.4.1 Příprava 2% roztoku methylcelulosy a 2% roztoku hypromelosy

Oba zásobní roztoky byly připraveny metodou řízeného bobtnání.

Na vodní lázni jsem si zahřála na 90°C asi polovinu z celkového použitého množství vody (cca 100 g) v 300 ml infúzní láhvi. Na hladinu horkého rozpouštědla jsem nasypala 4,0 g prášku methylcelulosy, příp. hypromelosy, a ponechala bez míchání smáčet. Poté, co prášek klesl ke dnu, jsem láhev vyndala z vodní lázně, doplnila do 200,0 g čistou vodou pokojové teploty a ihned míchala do vychladnutí. Následně jsem láhev uzavřela a uložila na 24h do chladničky k dorozpuštění derivátu celulosy.

5.4.2 Příprava 2% roztoku hytelosy

Do 300 ml infuzní láhve jsem si navázila 196 g čisté vody. Na hladinu jsem nasypala 4,0 g hytelosy a tyčinkou promíchala. Láhev jsem vložila do vodní

lázně a zahřívala za stálého míchání. Po rozpuštění hyetelosity jsem lahvičku vyjmula z vodní lázně, doplnila odpařenou vodu do 200,0 g a míchala sliz do vychladnutí. Zásobní roztok byl uchováván při pokojové teplotě v temnu.

5.4.3 Příprava 2% roztoku sodné soli karmelosy

Na vodní lázni jsem si zahřála 196 g čištěné vody v 300 ml lahvi a postupně za stálého míchání jsem přidávala navážku sodné soli karmelosy (4,0 g). Po vyjmutí láhve z vodní lázně jsem doplnila odpařenou vodu do 200,0 g a míchala sliz do vychladnutí. Zásobní roztok byl uchováván při pokojové teplotě v temnu.

5.5 Měření viskozity roztoku sodné soli karmelosy

K měření viskozity roztoku sodné soli karmelosy jsem použila Ubbelohdeho viskozimetry, které byly před měřením naplněny čištěnou vodou. Podle přibližně očekávané viskozity jsem zvolila pro danou koncentraci testovaného roztoku viskozimetr s určitou konstantou tak, aby průtok kapaliny mezi dvěma ryskami vyhovoval daným časovým limitům. Viskozimetr jsem třikrát promyla destilovanou vodou a opatrně naplnila roztokem sodné soli karmelosy pomocí injekční stříkačky s hadičkou. Při plnění jsem dávala pozor, aby v roztoku nevznikly vzduchové bubliny a hladina roztoku se nacházela mezi dvěma vyznačenými ryskami. Poté jsem viskozimetr vložila do vodní lázně a nechala temperovat 20 minut při $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Viskozimetr byl v lázni umístěn tak, aby se nedotýkal stěn nádoby, kapilára byla ve svislé poloze a vzorek během měření nevystoupil nad hladinu vodní lázně. Po nasátí roztoku nad horní rysku na kapiláře jsem měřila opakovaně dobu průtoku vzorku mezi dvěma ryskami. Jestliže se pět po sobě následujících časů nelišilo o více než 1 sekundu, měření jsem ukončila, časy zaznamenala do tabulky a vypočítala průměrnou hodnotu doby průtoku.

Pomocí vzorce (1) jsem zjistila kinematickou viskozitu ν ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)

$$\nu = A \cdot t - (2,8 / t) \quad (1)$$

kde: A je konstanta viskozimetru

t průměrná doba průtoku (s)

Vypočítané hodnoty kinematické viskozity, konstanty viskozimetrů a hodnoty průměrných dob průtoků jsou uvedeny v tabulce 1.

Hodnotu kinematické viskozity ν ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) lze pokládat za srovnatelnou s hodnotou viskozity dynamické η (mPa·s) za předpokladu, že hustota roztoku sodné soli karmelosy je stejná jako hustota vody.

Závislost kinematické viskozity na koncentraci sodné soli karmelosy je uvedena na obrázku č. 9.

Transformace hodnot podle rovnice (2)²¹ umožnila získat linearizovanou závislost (obr. 10), charakterizovanou koeficientem korelace $r = 0,9972$

$$\ln \eta = 5,4266 \cdot \sqrt{c} - 0,5581 \quad (2)$$

kde η je dynamická viskozita roztoku (mPa·s)

c je koncentrace NaCMC (%)

Pro ostatní deriváty celulosy byly využity dříve publikované obdobné linearizované rovnice závislosti viskozity na koncentraci:

pro methylcelulosu²²:

$$\begin{aligned} \ln \eta &= 5,4851 \cdot \sqrt{c} - 1,6300 \\ r &= 0,9939 \end{aligned} \quad (3)$$

pro hypromelosu²³:

$$\begin{aligned} \ln \eta &= 7,204 \cdot \sqrt{c} - 1,8075 \\ r &= 0,9933 \end{aligned} \quad (4)$$

pro hyetelosu²⁴:

$$\begin{aligned} \ln \eta &= 7,3062 \cdot \sqrt{c} - 1,8752 \\ r &= 0,9994 \end{aligned} \quad (5)$$

5.6 Měření hmotnosti kapek

Při zjišťování hmotnosti kapek z Bralenového kapátka jsem postupovala následovně:

Plastovou lahvičku pro oční kapky o objemu 25ml jsem naplnila 10 ml zkoumaného vzorku kapaliny tak, aby se netvořily v náplni vzduchové bubliny. Na lahvičku jsem nasadila kapátko, přičemž jsem dávala pozor, abych se při manipulaci s kapátkem nedotkla rukou kapacího zakončení a kapacího otvoru. Po nasazení jsem lahvičku pomalu obrátila dnem vzhůru (dispenzační úhel 90°). Pomalým stlačováním lahvičky se tvořila kapka, kterou jsem po odkápnutí do vytárované kádinky umístěné na analytických vahách zvažila. Na lahvičku jsem působila vždy stejným tlakem, aby rychlost vzniku kapky byla srovnatelná. Po každé kapce jsem sevření uvolnila k vyrovnání tlaku uvnitř lahvičky. Kapky, které odkáply samovolně při otočení lahvičky, nebyly do pokusu zahrnuty.

Pokud došlo v průběhu odkapávání ke vzniku bubliny v kapacím otvoru, lahvičku jsem postavila dnem dolů a mírným poklepáním a vyfouknutím vzduch odstranila.

Hmotnost každé kapky jsem zaznamenala. Po získání 10 hmotností kapek při dispenzačním úhlu 90° jsem stejným způsobem získala hmotnosti kapek pro dispenzační úhel 45° . Poté jsem odstranila kapátko, obsah lahvičky vyprázdnila, lahvičku jsem opět naplnila 10ml nového vzorku, nasadila další kapátko a pokračovala v experimentu.

Při sledování vlivu přísady zvolených derivátů celulosy na hmotnost očních kapek jsem použila pro každý derivát vždy 5 nových kapátek a jako náplň lahvičky vždy nejdříve vodu. Potom jsem teprve zjišťovala hmotnosti kapek roztoků methylcelulosy, hypromelosity, hyetelosity nebo sodné soli karmelosity ve stoupající koncentraci 0 – 0,15 – 0,25 – 0,50 – 0,75 – 1,00%.

Z hmotností 10 kapek v každém daném pokusu jsem vypočítala průměrnou hmotnost kapky ($n=10$) a směrodatnou odchylku (SD). Zjištěné hodnoty hmotností kapek získané z jednotlivých kapátek pro jednotlivé náplně a

rozdílné dispenzační úhly jsou uvedeny v tabulkách 2 – 49, tabulky 50-53 uvádějí průměrné hodnoty hmotností kapek (n=50) pro jednotlivé studované látky při obou dispenzačních úhlech. Tabulky jsou doplněny hodnotami intervalů spolehlivosti v rozmezí průměrná hmotnost $\geq \pm 1,96 \cdot SD$ pro $p=0,05$.

K vyhodnocení jsem použila metodu dvoufaktorové analýzy rozptylu (ANOVA), jejíž výsledky jsou uvedeny v tabulkách 56 – 61.

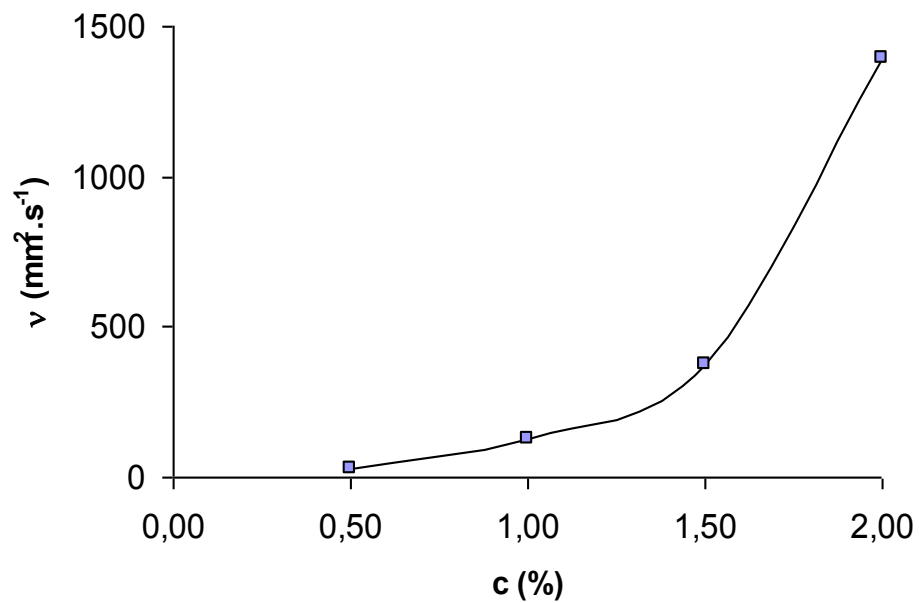
K porovnání zjištěných výsledků pro sledované deriváty slouží tabulky č. 54, 55. Celkový pohled na vliv stoupající koncentrace methylcelulosity, hypromelosity, hyltelosity a sodné soli karmelosity na hmotnost kapek nabízejí obrázky 15 a 16.

6 Výsledky

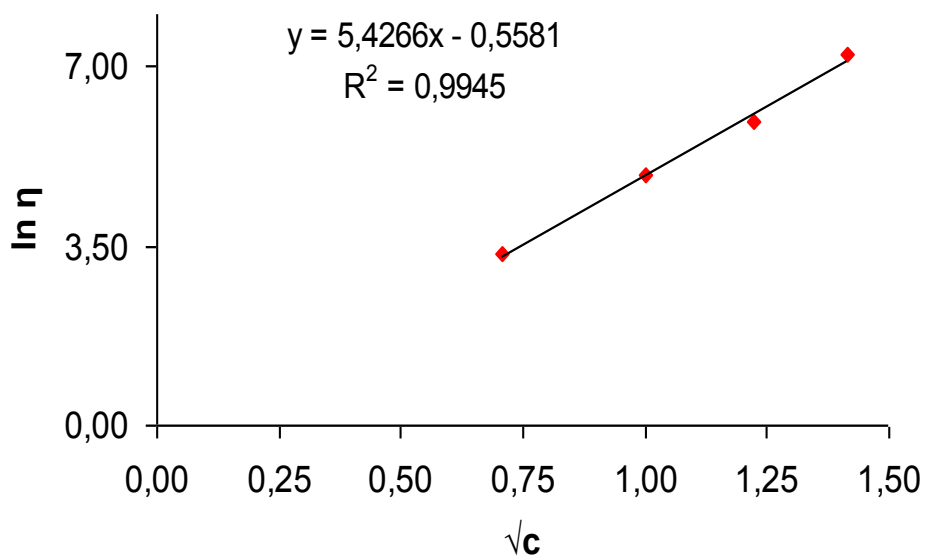
Tab. 1: Kinematická viskozita roztoků sodné soli karmelosy

koncentrace (%)	0,50	1,00	1,50	2,00
doba průtoku (s)	280,3	128,2	124,4	141,9
	280,3	128,6	124,4	141,9
	280,2	128,3	124,5	141,7
	280,2	128,3	124,5	141,2
	280,1	128,4	124,4	141,2
průměrná doba průtoku (s)	280,2	128,3	124,4	141,6
konstanta viskozimetru	0,09926	1,0112	2,997	9,841
kinematická viskozita (mm² · s⁻¹)	27,81	129,75	372,92	1393,17

Obr. 9: Závislost kinematické viskozity ν ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) na koncentraci (%) NaCMC



Obr. 10: Linearizovaná závislost viskozity na koncentraci NaCMC



Tab. 2: Hmotnosti kapek (mg) 0% MC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	43,5	41,3	43,0	38,5	41,6
	42,4	44,0	42,8	41,8	40,1
	39,8	42,0	42,9	42,7	41,1
	42,7	37,9	43,4	41,8	38,2
	40,7	37,2	40,7	41,0	39,9
	42,7	40,7	39,6	41,6	38,2
	40,6	37,2	40,8	41,7	39,0
	38,1	38,2	38,1	39,7	43,3
	41,1	42,6	40,6	39,6	39,6
	39,8	41,2	40,9	40,8	39,1
průměr	41,1	40,2	41,3	40,9	40,0
SD	1,7	2,4	1,7	1,3	1,6

Tab. 3: Hmotnosti kapek (mg) 0% MC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	45,8	46,9	45,0	43,6	48,8
	50,3	50,4	46,4	42,9	52,2
	49,3	51,4	46,5	42,9	52,0
	47,0	50,2	50,1	50,5	48,2
	51,8	43,8	50,1	48,7	48,7
	45,2	47,7	46,6	44,5	49,5
	48,5	44,2	47,2	45,8	50,7
	48,2	48,5	50,2	46,3	45,4
	49,9	50,1	51,0	49,6	46,8
	52,5	53,5	48,1	42,2	49,6
průměr	48,9	48,7	48,1	45,7	49,2
SD	2,4	3,1	2,1	3,0	2,1

Tab. 4: Hmotnosti kapek (mg) 0,15% MC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	68,0	56,3	45,0	49,1	53,3
	75,1	61,6	51,8	50,1	56,1
	59,9	61,1	45,6	48,2	57,4
	65,7	69,3	54,8	54,1	64,5
	67,4	57,6	49,6	50,0	49,4
	62,8	56,4	46,7	53,8	56,3
	57,3	58,2	47,0	53,5	64,3
	64,3	57,7	56,5	50,6	59,3
	69,3	62,6	50,4	58,1	52,1
	68,4	59,7	49,7	53,9	52,0
průměr	65,8	60,1	49,7	52,1	56,5
SD	5,1	3,9	3,8	3,0	5,1

Tab. 5: Hmotnosti kapek (mg) 0,15% MC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	60,0	55,4	58,6	57,3	59,8
	54,5	52,3	54,3	51,1	59,5
	58,4	57,2	45,2	63,2	59,0
	62,8	59,2	48,4	58,8	54,5
	57,8	54,5	50,3	58,9	57,2
	58,4	61,2	57,3	63,2	51,7
	59,0	61,4	45,1	62,0	57,4
	53,5	64,6	56,6	59,9	62,0
	65,1	64,9	57,9	59,7	56,7
	63,6	63,5	50,4	55,6	56,8
průměr	59,3	59,4	52,4	59,0	57,5
SD	3,7	4,4	5,2	3,7	2,9

Tab. 6: Hmotnosti kapek (mg) 0,25% MC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	63,8	74,8	63,0	65,8	58,7
	60,5	75,7	58,1	69,8	68,3
	64,1	77,1	59,9	59,1	56,3
	61,1	67,0	60,8	63,1	63,6
	59,9	79,6	67,8	58,8	69,7
	64,5	62,9	66,0	67,1	60,8
	69,4	77,0	61,1	68,9	62,3
	64,0	64,8	63,3	68,7	65,1
	63,5	70,3	61,4	57,6	63,4
	65,0	72,4	64,1	57,3	61,9
průměr	63,6	72,2	62,6	63,6	63,0
SD	2,7	5,7	2,9	5,0	4,1

Tab. 7: Hmotnosti kapek (mg) 0,25% MC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	68,9	58,7	55,6	65,9	58,2
	68,2	70,4	53,2	61,8	55,6
	66,6	68,4	63,2	64,6	62,3
	66,3	69,2	70,4	67,2	57,4
	71,4	75,7	59,6	64,9	62,2
	72,2	67,5	61,9	61,3	64,7
	72,8	65,9	58,3	67,4	72,4
	71,8	69,9	68,8	66,1	66,6
	64,5	66,6	59,3	63,0	60,1
	67,4	64,7	68,4	65,0	67,7
průměr	69,0	67,7	61,9	64,7	62,7
SD	2,9	4,4	5,8	2,1	5,2

Tab. 8: Hmotnosti kapek (mg) 0,50% MC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	64,0	66,2	60,5	79,5	66,9
	72,2	67,5	62,7	75,5	68,3
	74,0	68,5	55,3	78,8	68,6
	71,3	67,7	62,8	78,7	65,1
	68,3	74,2	59,9	73,2	64,4
	71,3	77,8	72,6	67,7	66,0
	67,6	68,8	60,4	74,3	69,7
	71,9	75,5	64,8	65,3	66,9
	70,9	71,7	66,5	68,4	70,8
	72,3	72,8	70,0	67,3	66,7
průměr	70,4	71,1	63,6	72,9	67,3
SD	2,9	3,9	5,1	5,3	2,0

Tab. 9: Hmotnosti kapek (mg) 0,50% MC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	71,6	65,9	70,5	68,7	67,7
	79,2	75,3	65,4	78,4	67,4
	70,6	70,1	61,3	70,4	68,3
	73,1	72,2	56,4	66,7	66,0
	71,9	65,9	59,4	73,1	61,8
	76,5	67,7	60,5	68,1	66,8
	72,1	68,7	76,5	69,7	61,5
	74,2	70,6	73,0	63,5	74,9
	70,6	71,1	70,9	64,6	66,6
	75,0	73,8	62,3	64,7	69,1
průměr	73,5	70,1	65,6	68,8	67,0
SD	2,8	3,2	6,7	4,5	3,8

Tab. 10: Hmotnosti kapek (mg) 0,75% MC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	78,4	91,5	88,9	108,2	96,2
	71,5	77,9	80,9	96,5	95,2
	83,9	81,1	80,1	86,3	95,8
	85,1	92,6	84,8	96,9	94,5
	87,1	84,9	83,4	90,5	88,4
	73,5	92,6	81,1	91,3	98,1
	72,7	88,9	92,7	81,4	80,0
	78,6	82,6	90,2	93,2	92,1
	84,1	94,0	81,3	105,5	86,5
	82,6	79,0	84,4	98,0	99,6
průměr	79,8	86,5	84,8	94,8	92,6
SD	5,6	6,1	4,4	8,1	6,0

Tab. 11: Hmotnosti kapek (mg) 0,75% MC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	75,7	89,4	89,8	85,0	96,7
	87,5	84,3	86,3	93,2	91,2
	83,4	87,4	88,9	95,5	80,2
	80,7	80,3	75,8	97,3	103,0
	83,4	87,1	73,6	102,9	93,4
	79,4	88,3	74,9	96,4	93,7
	83,0	97,8	90,6	103,4	96,4
	76,7	104,6	80,6	84,8	99,0
	76,8	91,5	86,4	104,2	89,0
	80,4	90,6	79,6	98,7	95,8
průměr	80,7	90,1	82,7	96,1	93,8
SD	3,7	6,8	6,5	6,9	6,2

Tab. 12: Hmotnosti kapek (mg) 1,00% MC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	87,3	91,9	110,1	110,5	109,7
	94,5	106,9	105,1	90,0	124,1
	86,7	96,7	107,4	111,7	129,0
	85,1	104,7	116,3	99,3	124,8
	91,2	102,4	105,6	98,1	129,2
	88,1	103,3	107,9	111,3	118,8
	90,2	107,7	98,5	106,8	129,0
	93,2	106,4	102,4	113,8	98,9
	84,2	104,4	106,7	118,7	112,9
	92,0	105,4	98,5	114,9	124,0
průměr	89,3	103,0	105,9	107,5	120,0
SD	3,5	5,0	5,3	9,0	10,0

Tab. 13: Hmotnosti kapek (mg) 1,00% MC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	93,1	97,6	89,1	104,6	108,2
	88,2	106,7	95,1	106,2	111,7
	91,5	107,2	90,3	120,7	103,1
	97,6	103,7	103,4	113,1	96,0
	88,1	112,8	95,5	113,1	112,3
	89,1	99,5	104,4	95,9	109,3
	97,3	99,1	104,9	114,6	103,9
	89,6	104,5	100,1	103,8	109,9
	87,1	95,0	98,1	115,4	110,7
	93,3	111,8	92,5	113,3	104,5
průměr	91,5	103,8	97,3	110,1	107,0
SD	3,8	6,0	5,8	7,3	5,1

Tab. 14: Hmotnosti kapek (mg) 0% HPMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	40,9	38,3	42,9	42,6	41,4
	38,4	40,5	42,9	43,7	41,9
	38,6	41,5	44,1	41,4	43,6
	39,1	37,4	43,0	41,9	42,7
	41,2	42,2	43,8	40,6	40,2
	37,3	40,2	41,7	43,6	43,3
	38,8	39,4	41,5	42,9	40,1
	42,1	41,6	42,1	41,7	39,8
	37,7	37,1	45,4	41,6	41,7
	39,0	42,2	42,3	41,7	41,0
průměr	39,3	40,0	43,0	42,2	41,6
SD	1,6	1,9	1,2	1,0	1,3

Tab. 15: Hmotnosti kapek (mg) 0% HPMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	47,6	47,2	47,6	47,3	46,4
	44,1	47,9	48,0	49,9	48,2
	47,2	46,1	51,2	47,8	46,5
	49,5	48,5	50,2	47,0	49,6
	46,5	46,2	44,8	49,8	47,6
	49,4	44,3	44,2	46,0	45,6
	47,9	44,3	51,3	50,1	51,8
	47,1	44,3	50,0	49,9	46,3
	43,3	44,4	46,3	48,9	46,4
	48,9	46,5	46,4	48,9	43,7
průměr	47,2	46,0	48,0	48,6	47,2
SD	2,1	1,6	2,6	1,4	2,2

Tab. 16: Hmotnosti kapek (mg) 0,15% HPMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	55,9	49,9	53,6	54,2	53,2
	51,4	46,1	53,1	50,5	52,2
	54,4	48,8	52,3	52,1	53,5
	53,1	47,2	53,7	55,4	52,0
	52,4	47,4	50,8	53,5	54,5
	54,9	46,7	54,0	53,5	51,8
	57,9	49,4	49,4	55,4	50,5
	52,4	50,1	48,6	53,1	49,3
	50,5	52,4	50,4	53,2	53,1
	53,2	50,8	52,3	54,5	54,8
průměr	53,6	48,9	51,8	53,5	52,5
SD	2,2	2,0	1,9	1,5	1,7

Tab. 17: Hmotnosti kapek (mg) 0,15% HPMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	47,7	50,2	49,2	52,5	51,5
	48,0	52,8	53,6	52,4	50,5
	49,9	50,1	50,6	49,1	51,5
	49,3	51,7	49,3	52,1	51,0
	52,1	53,4	48,6	50,5	51,3
	53,3	48,6	49,0	50,1	52,4
	47,7	52,5	51,2	53,3	55,9
	51,6	50,1	54,0	50,2	55,3
	52,7	49,5	56,5	53,0	50,5
	52,2	53,1	50,5	51,5	52,3
průměr	50,5	51,2	51,3	51,5	52,2
SD	2,2	1,7	2,6	1,4	1,9

Tab. 18: Hmotnosti kapek (mg) 0,25% HPMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	63,6	55,4	60,6	59,0	60,5
	56,4	56,7	65,9	62,0	61,2
	61,7	58,2	64,2	62,9	70,7
	57,9	53,3	60,5	63,7	67,5
	65,2	61,1	58,4	61,6	69,6
	63,6	57,7	58,5	53,8	65,9
	59,3	53,4	61,0	56,8	58,6
	62,7	56,8	59,7	60,7	72,6
	60,7	58,3	60,8	62,8	65,2
	62,9	61,0	61,6	58,4	71,9
průměr	61,4	57,2	61,1	60,2	66,4
SD	2,8	2,7	2,3	3,1	5,0

Tab. 19: Hmotnosti kapek (mg) 0,25% HPMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	61,6	61,7	55,2	59,2	68,4
	65,4	59,9	63,8	57,5	68,2
	66,4	56,9	61,7	55,5	66,8
	56,0	58,3	55,1	54,1	69,5
	62,1	59,6	61,2	59,7	65,4
	61,1	54,4	56,2	58,7	66,1
	62,4	59,9	61,7	58,8	55,8
	58,1	61,9	60,7	57,1	69,9
	58,7	62,0	64,9	62,4	69,2
	61,8	61,1	55,4	58,4	75,5
průměr	61,4	59,6	59,6	58,1	67,5
SD	3,2	2,4	3,8	2,3	5,0

Tab. 20: Hmotnosti kapek (mg) 0,50% HPMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	67,5	81,8	69,5	74,7	72,0
	64,3	82,9	68,8	75,0	78,1
	68,0	82,1	79,8	75,6	76,6
	64,7	86,9	72,1	69,1	74,0
	65,5	84,9	71,8	76,3	74,2
	67,9	84,5	77,9	85,8	78,4
	65,3	77,5	76,9	83,8	71,1
	67,4	87,6	76,1	78,9	77,2
	65,6	84,5	68,5	79,1	73,9
	66,9	78,9	76,2	80,0	71,9
průměr	66,3	83,2	73,8	77,8	74,7
SD	1,4	3,2	4,1	4,8	2,7

Tab. 21: Hmotnosti kapek (mg) 0,50% HPMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	77,8	73,6	73,9	68,1	68,1
	76,6	81,6	73,9	68,2	70,8
	71,4	76,8	73,9	68,1	69,7
	72,0	72,4	72,6	69,8	68,1
	68,9	62,8	80,3	71,0	72,6
	69,6	68,7	72,4	67,7	69,6
	74,6	82,2	76,0	70,9	76,3
	76,0	82,3	83,2	73,3	75,2
	73,0	83,5	79,5	72,4	75,0
	69,5	68,1	80,1	71,9	77,3
průměr	72,9	75,2	76,6	70,1	72,3
SD	3,2	7,2	3,9	2,0	3,5

Tab. 22: Hmotnosti kapek (mg) 0,75% HPMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	99,8	103,1	90,1	111,8	84,6
	107,5	103,2	82,8	89,4	90,8
	89,0	99,9	84,7	103,4	90,3
	101,0	97,1	86,5	115,0	94,7
	101,5	105,2	76,8	92,2	84,1
	102,8	102,0	86,1	111,9	88,2
	108,6	95,7	82,7	98,1	86,1
	92,0	100,0	79,7	96,8	91,5
	97,7	88,9	85,9	82,3	86,1
	99,0	88,6	74,9	84,6	84,1
průměr	99,9	98,4	83,0	98,6	88,1
SD	6,1	5,8	4,7	11,7	3,6

Tab. 23: Hmotnosti kapek (mg) 0,75% HPMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	99,9	108,9	96,6	108,7	95,1
	99,9	97,4	97,9	93,8	89,4
	98,1	112,2	102,8	81,8	92,3
	103,3	98,9	96,0	94,3	92,4
	95,4	115,3	113,8	86,4	81,7
	97,7	106,4	89,2	93,6	91,2
	99,5	115,4	94,2	91,9	94,8
	109,6	94,5	102,4	93,9	93,7
	94,1	99,2	101,4	92,7	88,8
	103,2	96,9	100,6	91,2	96,8
průměr	100,1	104,5	99,5	92,8	91,6
SD	4,5	8,1	6,5	6,9	4,3

Tab. 24: Hmotnosti kapek (mg) 1,00% HPMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	105,4	107,5	111,3	92,2	90,3
	113,3	107,1	109,8	106,7	104,5
	131,5	107,6	100,4	96,7	93,9
	135,2	107,3	92,5	108,4	116,3
	135,7	104,6	105,5	103,5	109,2
	114,4	101,2	105,2	99,4	100,8
	112,8	111,0	103,1	100,7	102,6
	120,5	118,1	110,4	104,7	112,5
	123,4	111,2	104,3	101,4	119,0
	119,4	99,5	99,0	101,4	99,1
průměr	121,2	107,5	104,2	101,5	104,8
SD	10,3	5,3	5,8	4,8	9,4

Tab. 25: Hmotnosti kapek (mg) 1,00% HPMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	128,9	102,3	99,6	124,2	105,6
	130,2	107,6	110,9	114,5	104,6
	131,5	111,4	117,8	117,3	97,4
	127,8	106,5	99,6	114,6	121,1
	132,0	101,1	111,0	93,4	99,7
	122,7	110,3	107,4	107,7	120,5
	133,8	106,1	119,5	92,3	102,1
	134,6	110,3	126,6	117,1	116,6
	131,2	116,6	112,8	97,0	93,8
	128,8	102,0	104,2	99,2	113,0
průměr	130,2	107,4	110,9	107,7	107,4
SD	3,4	4,9	8,7	11,4	9,8

Tab. 26: Hmotnosti kapek (mg) 0% HEC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	43,0	43,4	47,7	48,4	44,5
	42,4	44,6	41,7	41,8	40,9
	40,8	42,6	45,7	41,6	40,5
	45,3	43,4	48,4	46,8	41,4
	41,4	43,0	42,2	45,0	42,6
	41,9	41,7	43,1	42,4	43,0
	40,6	41,4	43,9	44,5	40,1
	40,3	41,8	44,6	42,9	40,2
	40,4	39,6	42,6	42,1	40,0
	40,8	39,9	46,7	43,9	43,6
průměr	41,7	42,1	44,7	43,9	41,7
SD	1,6	1,6	2,4	2,3	1,6

Tab. 27: Hmotnosti kapek (mg) 0% HEC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	48,3	47,3	52,4	47,3	49,5
	48,0	50,3	51,5	49,4	52,9
	51,8	48,9	51,3	49,3	51,0
	47,1	49,5	52,5	51,7	49,4
	46,9	47,2	50,7	50,1	50,8
	45,9	48,1	51,2	53,0	50,6
	48,6	47,7	52,7	51,6	50,2
	45,3	49,2	50,7	52,6	49,2
	47,2	48,0	49,8	50,4	52,9
	46,2	44,4	53,6	51,1	51,1
průměr	47,5	48,1	51,6	50,7	52,9
SD	1,8	1,6	1,1	1,7	1,3

Tab. 28: Hmotnosti kapek (mg) 0,15% HEC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	46,6	44,2	47,4	45,1	48,2
	49,3	44,2	44,5	44,6	47,1
	47,8	50,5	45,5	44,3	45,0
	48,3	41,5	41,1	44,2	45,9
	49,4	44,6	48,0	47,7	49,2
	52,0	51,3	49,2	47,1	48,6
	45,6	46,0	49,9	45,7	47,5
	50,4	44,8	50,5	43,9	48,1
	44,1	46,0	47,0	45,5	49,3
	46,3	46,1	47,2	50,5	49,2
průměr	48,0	45,9	47,0	45,9	47,8
SD	2,4	3,0	2,8	2,0	1,5

Tab. 29: Hmotnosti kapek (mg) 0,15% HEC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	48,1	50,3	47,8	50,0	46,9
	54,7	51,5	47,7	48,7	51,1
	55,4	51,2	55,2	45,4	47,8
	47,7	45,8	50,8	47,4	46,5
	51,7	47,9	46,6	49,3	49,4
	47,0	49,7	55,1	49,8	52,3
	49,5	49,4	51,1	52,2	49,7
	50,6	48,0	48,3	53,1	54,7
	52,8	51,0	49,7	52,0	47,1
	50,3	49,1	55,9	48,0	50,5
průměr	50,8	49,4	50,8	49,6	49,6
SD	2,9	1,8	3,5	2,4	2,6

Tab. 30: Hmotnosti kapek (mg) 0,25% HEC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	50,1	49,4	50,4	48,3	53,1
	49,4	46,2	46,7	47,5	45,8
	48,3	45,5	51,4	49,8	44,9
	45,1	46,4	46,2	49,4	48,6
	48,4	43,5	50,4	48,1	46,1
	47,6	48,7	49,6	51,9	52,0
	48,6	47,9	51,9	46,4	46,5
	48,1	47,9	49,8	52,6	45,6
	47,1	46,3	50,9	50,7	50,7
	52,1	46,5	47,6	44,6	48,1
průměr	48,5	46,8	49,5	48,9	48,1
SD	1,9	1,7	2,0	2,5	2,9

Tab. 31: Hmotnosti kapek (mg) 0,25% HEC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	54,9	51,8	50,1	56,1	49,8
	51,0	46,6	47,4	51,4	50,7
	50,2	48,3	52,4	49,7	54,0
	52,8	48,2	51,4	49,5	47,3
	53,2	54,8	49,3	57,8	47,6
	51,6	48,3	51,2	49,4	48,3
	48,6	49,2	50,7	48,0	51,4
	49,3	53,2	52,6	46,1	52,3
	53,1	48,6	51,5	48,9	49,1
	50,4	48,9	52,5	48,5	52,0
průměr	51,5	49,8	50,9	50,5	50,3
SD	2,0	2,6	1,6	3,7	2,2

Tab. 32: Hmotnosti kapek (mg) 0,50% HEC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	50,2	51,1	50,2	50,1	51,9
	48,7	51,9	52,3	44,6	45,1
	47,1	51,9	53,0	46,5	53,4
	48,9	47,2	52,4	47,4	49,7
	50,3	52,7	48,5	44,7	49,7
	47,0	51,4	51,8	47,4	46,5
	50,2	51,0	50,2	49,6	51,6
	51,5	50,5	49,6	46,2	45,5
	52,3	49,2	50,8	48,6	47,4
	48,2	49,7	50,1	47,8	51,1
průměr	49,4	50,7	50,9	47,3	49,2
SD	1,8	1,6	1,4	1,9	2,9

Tab. 33: Hmotnosti kapek (mg) 0,50% HEC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	50,8	52,5	51,9	48,6	50,8
	52,0	53,1	53,1	49,0	56,3
	56,3	53,7	55,1	50,4	52,7
	53,5	53,2	51,4	49,5	51,9
	57,5	45,8	53,6	51,1	54,0
	58,8	51,1	52,4	51,4	50,9
	49,0	47,6	48,5	52,4	51,8
	52,4	49,2	56,0	50,8	50,7
	54,0	49,5	55,3	51,2	50,4
	55,8	49,0	51,0	50,0	50,1
průměr	54,0	50,5	52,8	50,4	52,0
SD	3,1	2,7	2,3	1,2	1,9

Tab. 34: Hmotnosti kapek (mg) 0,75% HEC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	53,1	51,0	53,3	50,2	55,3
	50,1	52,3	50,4	49,9	51,3
	52,0	50,2	53,4	49,6	50,8
	56,8	52,5	52,7	49,7	49,7
	52,8	51,0	54,7	49,7	50,3
	54,3	54,6	52,7	52,4	50,9
	53,3	51,8	50,7	48,5	50,5
	52,2	50,4	50,1	50,1	50,8
	52,5	52,9	49,2	55,1	52,1
	54,1	53,0	50,9	50,7	48,9
průměr	53,1	52,0	51,8	50,6	51,1
SD	1,8	1,4	1,8	1,9	1,7

Tab. 35: Hmotnosti kapek (mg) 0,75% HEC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	52,4	56,4	54,9	53,2	54,7
	53,0	51,4	54,0	55,4	54,3
	53,4	56,2	56,7	55,6	52,7
	56,1	56,7	55,4	51,3	60,1
	57,4	54,6	57,8	53,8	58,9
	58,3	53,0	54,9	51,0	56,5
	54,9	57,9	53,9	57,2	59,1
	59,1	57,2	56,5	54,9	54,4
	54,7	59,3	53,7	56,8	53,6
	54,5	56,0	57,7	54,5	55,4
průměr	55,4	55,9	55,6	54,4	56,0
SD	2,3	2,3	1,5	2,1	2,6

Tab. 36: Hmotnosti kapek (mg) 1,00% HEC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	46,9	49,6	50,0	48,7	53,3
	46,1	51,8	49,2	48,1	54,7
	46,9	48,6	55,1	49,7	55,7
	47,2	47,5	50,0	49,3	50,7
	48,7	52,0	49,7	51,4	54,1
	49,4	52,9	51,0	50,2	49,0
	48,0	51,1	49,1	47,5	48,7
	46,1	47,9	51,4	51,6	51,6
	50,0	48,5	57,9	50,0	47,4
	48,0	52,4	50,1	51,9	51,5
průměr	47,7	50,2	51,4	49,8	51,7
SD	1,3	2,0	2,9	1,5	2,8

Tab. 37: Hmotnosti kapek (mg) 1,00% HEC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	53,1	51,1	53,2	49,3	53,0
	54,0	55,7	53,3	49,6	51,4
	49,6	52,7	51,2	49,5	54,7
	53,2	55,4	51,5	49,7	52,0
	52,1	50,4	53,3	50,3	53,8
	55,1	50,1	53,7	51,1	52,9
	51,6	50,5	50,4	49,9	54,0
	52,9	54,2	52,7	50,3	50,9
	55,5	51,4	53,7	48,8	52,6
	52,0	51,1	55,4	52,3	53,6
průměr	52,9	52,3	52,8	50,1	52,9
SD	1,7	2,1	1,5	1,0	1,2

Tab. 38: Hmotnosti kapek (mg) 0% NaCMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	41,1	44,0	47,8	45,8	45,1
	42,7	40,8	46,6	39,8	45,6
	41,7	41,9	47,5	43,2	45,0
	41,3	39,0	50,4	41,6	45,2
	44,3	38,2	50,8	42,3	40,6
	42,8	40,5	46,7	40,4	39,0
	41,8	40,5	52,3	44,1	40,9
	40,4	45,2	53,1	38,8	45,5
	46,0	42,3	47,7	41,8	45,1
	43,2	39,5	51,4	40,1	44,5
průměr	42,5	41,2	49,4	41,8	43,7
SD	1,7	2,2	2,4	2,1	2,5

Tab. 39: Hmotnosti kapek (mg) 0% NaCMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	44,3	50,0	42,1	49,2	43,0
	50,3	48,7	43,4	46,9	43,3
	48,4	53,3	44,5	44,4	50,1
	50,6	53,1	41,9	46,3	53,6
	48,1	54,7	39,3	44,1	49,3
	43,3	53,4	44,5	50,8	50,2
	51,6	43,9	40,4	45,1	45,8
	43,8	44,5	41,7	43,8	53,0
	47,7	50,0	43,4	48,3	48,4
	49,7	49,6	45,1	45,5	49,4
průměr	47,8	50,1	42,6	46,4	48,6
SD	3,0	3,7	1,9	2,3	3,6

Tab. 40: Hmotnosti kapek (mg) 0,15% NaCMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	48,9	43,0	47,6	43,8	45,4
	43,6	43,7	41,7	41,7	41,6
	41,9	45,2	44,1	44,4	48,4
	43,3	40,8	42,4	40,2	44,6
	45,1	43,8	44,3	39,1	42,8
	43,6	42,0	43,1	40,3	48,2
	45,9	43,9	43,8	40,1	43,0
	44,8	40,8	46,2	40,8	48,5
	41,7	42,7	40,2	40,7	42,9
	47,9	42,5	43,2	41,7	43,0
průměr	44,7	42,8	43,7	41,3	44,8
SD	2,4	1,4	2,1	1,7	2,6

Tab. 41: Hmotnosti kapek (mg) 0,15% NaCMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	49,1	49,5	52,2	47,1	45,9
	49,0	46,2	50,0	45,7	54,1
	48,8	45,4	48,6	45,0	53,7
	47,3	48,5	52,0	50,6	51,6
	50,4	48,7	48,1	51,3	54,4
	51,4	45,2	47,9	51,1	48,4
	52,0	47,7	49,2	44,2	46,2
	47,6	49,2	49,3	44,6	48,4
	51,1	45,4	47,5	45,4	52,6
	49,4	47,3	50,2	45,1	50,7
průměr	49,6	47,3	49,5	47,0	50,6
SD	1,6	1,7	1,6	2,9	3,2

Tab. 42: Hmotnosti kapek (mg) 0,25% NaCMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	48,5	46,3	45,8	42,2	44,2
	49,1	44,0	42,2	39,7	42,6
	47,5	44,6	45,1	44,6	42,8
	46,4	45,9	42,2	44,8	44,9
	47,3	44,5	48,4	43,1	40,6
	47,0	43,3	41,7	42,5	44,2
	48,5	43,9	42,2	42,3	43,7
	45,1	42,7	43,1	43,0	45,4
	46,1	43,0	45,2	39,6	44,1
	45,4	44,2	42,3	40,4	42,0
průměr	47,1	44,2	43,8	42,2	43,5
SD	1,4	1,2	2,2	1,8	1,4

Tab. 43: Hmotnosti kapek (mg) 0,25% NaCMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	50,2	44,3	51,6	46,7	50,9
	49,6	44,4	48,3	46,9	54,8
	51,8	46,4	49,1	47,3	52,0
	49,3	43,1	50,0	48,2	51,4
	50,1	47,4	49,2	49,9	51,6
	53,7	45,8	51,9	48,1	53,7
	50,5	48,3	47,6	47,3	54,4
	50,1	47,9	51,4	47,5	50,4
	55,4	48,1	49,9	48,5	50,0
	54,5	45,3	51,5	49,5	50,9
průměr	51,5	46,1	50,1	48,0	52,0
SD	2,2	1,8	1,5	1,1	1,7

Tab. 44: Hmotnosti kapek (mg) 0,50% NaCMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	46,3	44,1	44,5	42,2	44,6
	45,3	43,4	44,2	42,5	47,1
	49,7	46,7	46,9	39,0	45,5
	46,3	46,8	46,1	42,4	47,7
	49,4	48,0	43,7	40,2	43,8
	49,0	45,5	43,2	42,0	44,0
	48,6	43,6	46,9	41,2	44,1
	49,7	45,0	44,5	43,2	46,4
	44,8	46,8	43,6	41,8	46,5
	46,1	46,2	43,0	42,1	42,1
průměr	47,5	45,6	44,7	41,7	45,2
SD	1,9	1,6	1,5	1,2	1,8

Tab. 45: Hmotnosti kapek (mg) 0,50% NaCMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	53,2	50,0	51,0	47,9	49,6
	49,2	48,8	48,0	46,8	51,5
	49,8	49,0	49,3	48,3	49,2
	51,9	50,1	53,9	51,8	49,5
	49,5	53,5	53,7	50,0	49,6
	51,1	49,1	49,0	48,0	50,6
	50,5	48,9	52,2	51,5	50,2
	52,3	53,1	53,3	49,8	49,2
	52,6	49,1	53,9	50,3	50,2
	50,6	50,1	50,3	49,0	52,3
průměr	51,1	50,2	51,5	49,3	50,2
SD	1,4	1,7	2,2	1,6	1,0

Tab. 46: Hmotnosti kapek (mg) 0,75% NaCMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	48,9	44,8	44,3	46,0	45,9
	46,4	44,7	44,5	45,0	46,2
	46,8	45,9	43,4	44,8	48,0
	48,3	44,9	47,1	43,2	47,2
	46,0	43,9	45,5	42,7	47,6
	46,1	44,5	44,9	45,9	48,8
	47,7	43,3	46,8	46,1	47,1
	47,9	44,2	46,5	43,1	46,4
	46,0	45,4	46,6	46,3	46,5
	46,0	45,2	44,2	47,1	45,8
průměr	47,0	44,7	45,4	45,0	47,0
SD	1,1	0,8	1,3	1,5	1,0

Tab. 47: Hmotnosti kapek (mg) 0,75% NaCMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	49,9	51,4	52,2	51,2	52,3
	49,9	51,5	54,7	48,9	49,3
	49,8	52,5	51,9	49,5	50,4
	50,1	49,6	53,2	48,9	49,2
	50,9	52,2	52,5	50,4	50,3
	51,3	54,4	56,0	48,5	51,6
	52,9	51,7	56,0	52,0	52,6
	54,0	53,6	57,4	51,1	52,5
	51,8	52,9	52,0	51,2	52,3
	52,5	50,1	55,5	52,8	51,5
průměr	51,3	52,0	54,1	50,5	51,2
SD	1,5	1,5	2,0	1,5	1,3

Tab. 48: Hmotnosti kapek (mg) 1,00% NaCMC při úhlu 45°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	49,3	47,2	49,7	45,2	47,9
	47,1	49,3	50,5	45,4	47,7
	46,9	44,1	48,1	44,1	45,9
	48,2	48,5	47,2	46,4	45,9
	50,4	48,4	46,5	45,0	45,7
	50,7	48,4	49,9	46,9	45,5
	49,8	51,6	49,2	44,7	48,4
	51,6	48,8	46,6	45,8	47,5
	50,6	49,6	48,7	47,0	45,8
	50,6	50,1	45,8	45,4	50,5
průměr	49,5	48,6	48,2	45,6	47,1
SD	1,6	2,0	1,6	0,9	1,6

Tab. 49: Hmotnosti kapek (mg) 1,00% NaCMC při úhlu 90°

Kapátko					
	1	2	3	4	5
	52,8	53,6	52,3	51,6	52,6
	54,4	52,5	57,4	51,2	51,5
	54,7	52,4	57,5	50,1	53,2
	54,1	50,1	54,0	50,2	50,1
	54,3	51,6	52,4	52,8	52,3
	55,5	52,5	52,9	51,4	51,9
	57,4	52,1	52,7	55,7	54,9
	53,1	53,8	51,5	54,4	53,1
	52,5	53,0	52,9	53,4	52,3
	50,8	53,6	54,3	50,5	52,0
průměr	54,0	52,5	53,8	52,1	52,4
SD	1,8	1,1	2,1	1,9	1,2

Tab. 50: Průměrné hmotnosti kapek (mg) MC při dispenzačních úhlech 90° a 45°

koncentrace MC (%)	90°		45°	
	průměrná hmotnost (mg)	interval spolehlivosti (mg)	průměrná hmotnost (mg)	interval spolehlivosti (mg)
0,00	48,1	42,6-50,9	40,7	37,2-44,2
0,15	57,5	48,3-62,2	56,8	42,9-70,7
0,25	65,2	55,4-70,2	65,0	54,2-75,8
0,50	69,0	59,2-74,0	69,0	59,0-79,0
0,75	88,7	72,0-97,2	87,7	71,8-103,6
1,00	101,9	84,8-110,6	105,1	81,6-128,6

Tab. 51: Průměrné hmotnosti kapek (mg) HPMC při dispenzačních úhlech 90° a 45°

koncentrace HPMC (%)	90°		45°	
	průměrná hmotnost (mg)	interval spolehlivosti (mg)	průměrná hmotnost (mg)	interval spolehlivosti (mg)
0,00	47,4	43,3-51,5	41,2	37,5-44,9
0,15	51,3	47,4-55,2	52,1	47,2-57,0
0,25	61,2	52,0-70,4	61,3	52,7-69,9
0,50	73,4	64,2-82,6	75,2	62,5-87,9
0,75	97,7	82,6-112,8	93,6	74,8-112,4
1,00	112,7	89,4-136,0	107,8	88,2-127,4

Tab. 52: Průměrné hmotnosti kapek (mg) HEC při dispenzačních úhlech 90° a 45°

koncentrace HEC (%)	90°		45°	
	průměrná hmotnost (mg)	interval spolehlivosti (mg)	průměrná hmotnost (mg)	interval spolehlivosti (mg)
0,00	50,2	45,9-54,5	42,8	38,5-47,1
0,15	50,0	44,9-55,1	46,9	42,0-51,8
0,25	50,6	45,7-55,5	48,4	43,9-52,9
0,50	51,9	46,8-57,0	49,5	45,0-54,0
0,75	55,4	51,1-59,7	51,7	48,0-55,4
1,00	52,2	48,7-55,7	50,2	45,3-55,1

Tab. 53: Průměrné hmotnosti kapek (mg) NaCMC při dispenzačních úhlech 90° a 45°

koncentrace NaCMC (%)	90°		45°	
	průměrná hmotnost (mg)	interval spolehlivosti (mg)	průměrná hmotnost (mg)	interval spolehlivosti (mg)
0,00	47,1	39,5-54,7	43,7	36,4-51,0
0,15	48,8	43,7-53,9	43,5	38,8-48,2
0,25	49,5	44,0-55,0	44,2	39,7-48,7
0,50	50,4	46,9-53,9	44,9	40,0-49,8
0,75	51,8	47,9-55,7	45,8	42,9-48,7
1,00	53,0	49,5-56,5	47,8	43,9-51,7

Tab. 54: Průměrné hmotnosti kapek (mg) MC, HPMC, HEC a NaCMC při dispenzačním úhlu 90°

koncentrace (%)	MC	HPMC	HEC	NaCMC
0,00	48,1	47,4	50,2	47,1
0,15	57,5	51,3	50,0	48,8
0,25	65,2	61,2	50,6	49,5
0,50	69,0	73,4	51,9	50,4
0,75	88,7	97,7	55,4	51,8
1,00	101,9	112,7	52,2	53,0

Tab. 55: Průměrné hmotnosti kapek (mg) MC, HPMC, HEC a NaCMC při dispenzačním úhlu 45°

koncentrace (%)	MC	HPMC	HEC	NaCMC
0,00	40,7	41,2	42,8	43,7
0,15	56,8	52,1	46,9	43,5
0,25	65,0	61,3	48,4	44,2
0,50	69,0	75,2	49,5	44,9
0,75	87,7	93,6	51,7	45,8
1,00	105,1	107,8	50,2	47,8

Tab. 56: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu dispenzačního úhlu a náplně MC

vliv	součet čtverců	stupně volnosti	průměrný čtverec	F - hodnota	pravděpodobnost	F - kritická
dispenzační úhel	15,27	1	15,27	0,51	0,48	4,04
náplň	22901,61	5	4580,32	152,21	$3,16 \cdot 10^{-28}$	2,41
interakce	150,56	5	30,11	1,00	0,43	2,41
reziduum	1444,39	48	30,09			
celkem	24511,83	59				

Tab. 57: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu dispenzačního úhlu a náplně HPMC

vliv	součet čtverců	stupně volnosti	průměrný čtverec	F - hodnota	pravděpodobnost	F - kritická
dispenzační úhel	67,14	1	67,14	2,52	0,12	4,04
náplň	33204,98	5	6640,10	249,39	$4,09 \cdot 10^{-33}$	2,41
interakce	139,61	5	27,92	1,05	0,40	2,41
reziduum	1278,17	48	26,63			
celkem	34689,90	59				

Tab. 58: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu dispenzačního úhlu a náplně HEC

vliv	součet čtverců	stupně volnosti	průměrný čtverec	F - hodnota	pravděpodobnost	F - kritická
dispenzační úhel	181,55	1	181,55	109,76	$5,40 \cdot 10^{-14}$	4,04
náplň	295,52	5	59,10	35,73	$4,49 \cdot 10^{-15}$	2,41
interakce	49,44	5	9,89	5,98	0,0002	2,41
reziduum	79,40	48	1,65			
celkem	605,90	59				

Tab. 59: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu dispenzačního úhlu a náplně NaCMC

vliv	součet čtverců	stupně volnosti	průměrný čtverec	F - hodnota	pravděpodobnost	F - kritická
dispenzační úhel	395,33	1	395,33	106,66	$8,72 \cdot 10^{-14}$	4,04
náplň	166,74	5	33,35	8,10	$4,38 \cdot 10^{-06}$	2,41
interakce	10,08	5	2,02	0,54	0,74	2,41
reziduum	177,90	48	3,71			
celkem	750,06	59				

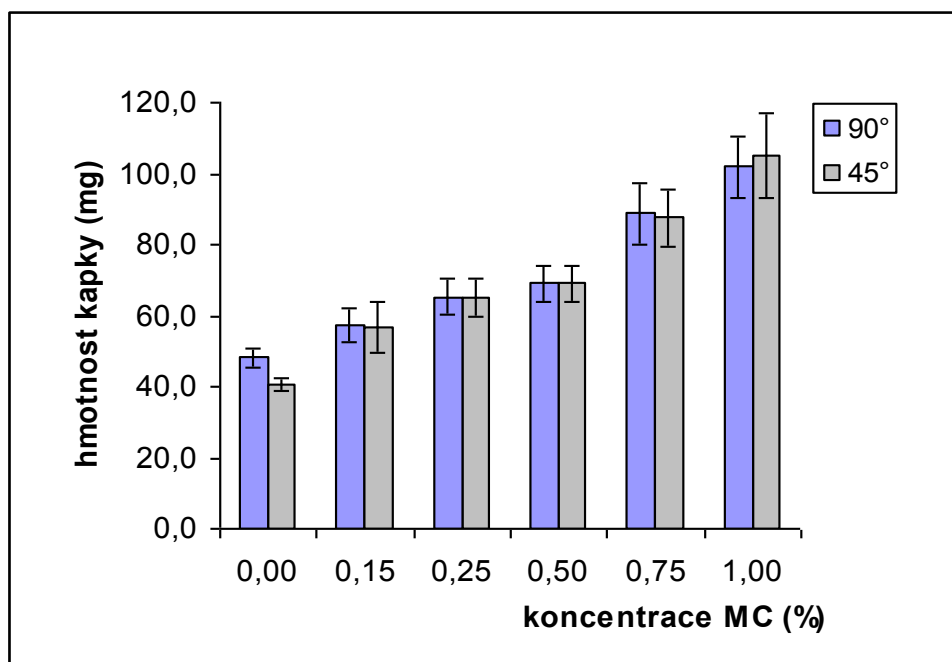
Tab. 60: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu dispenzačního úhlu a náplně MC – HPMC při dispenzačním úhlu 90°

vliv	součet čtverců	stupně volnosti	průměrný čtverec	F - hodnota	pravděpodobnost	F - kritická
dispenzační úhel	74,13	1	74,13	3,19	0,08	4,04
MC - HPMC	26688,26	5	5337,65	229,56	$2,76 \cdot 10^{-32}$	2,41
interakce	606,50	5	121,30	5,22	0,0007	2,41
reziduum	1116,10	48	23,25			
celkem	28484,99	59				

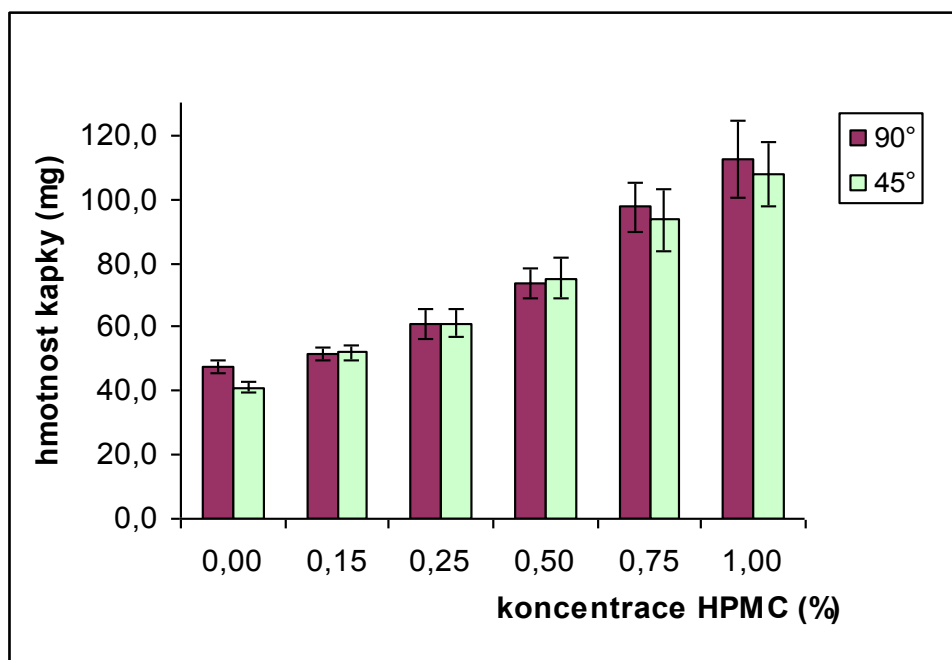
Tab. 61: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu dispenzačního úhlu a náplně HEC – NaCMC při dispenzačním úhlu 90°

vliv	součet čtverců	stupně volnosti	průměrný čtverec	F - hodnota	pravděpodobnost	F - kritická
dispenzační úhel	39,04	1	39,04	15,34	0,00003	4,04
HEC - NaCMC	183,18	5	36,64	14,39	$1,31 \cdot 10^{-08}$	2,41
interakce	30,31	5	6,06	2,38	0,05	2,41
reziduum	122,18	48	2,55			
celkem	374,71	59				

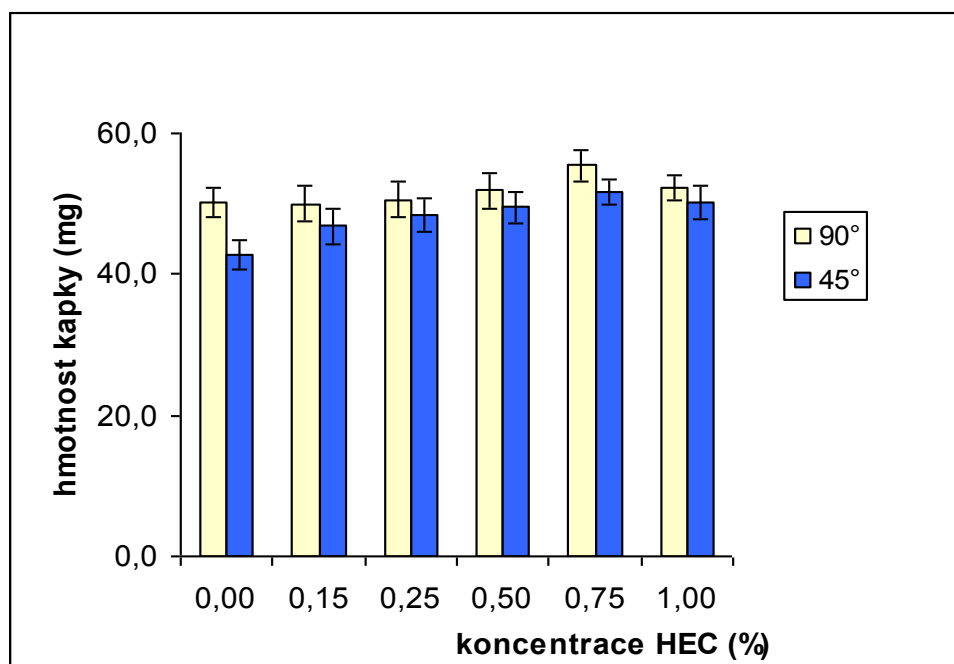
Obr. 11: Závislost hmotnosti kapky (mg) na koncentraci MC (%) při úhlech 90° a 45°



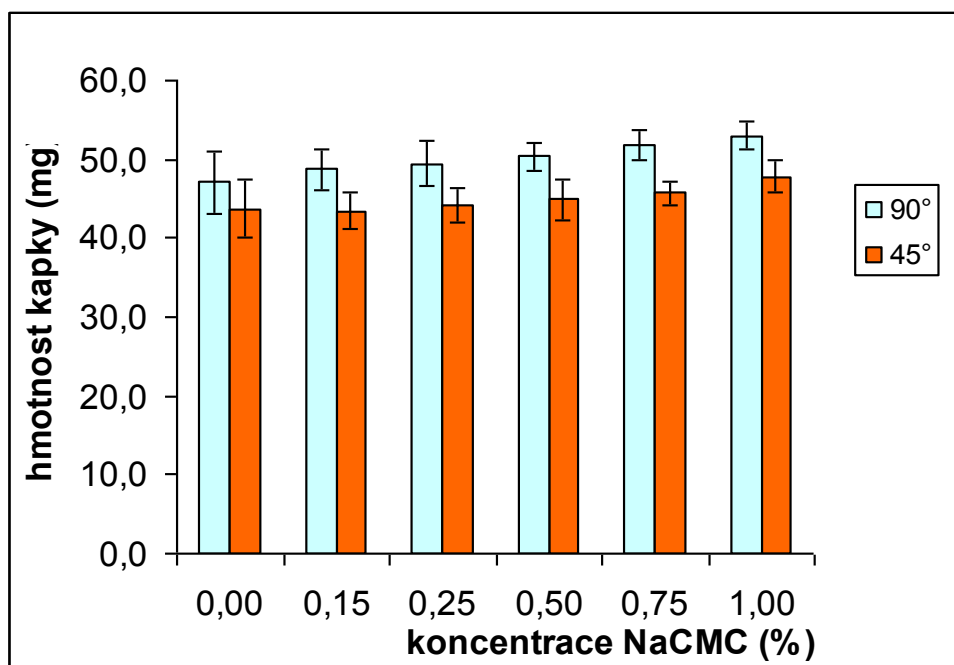
Obr. 12: Závislost hmotnosti kapky (mg) na koncentraci HPMC (%) při úhlech 90° a 45°



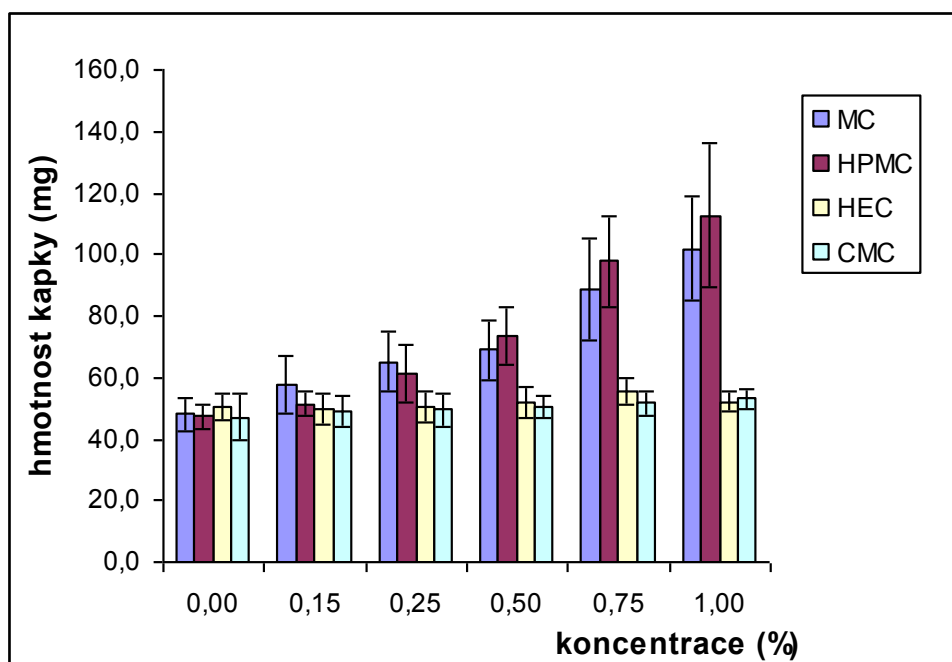
Obr. 13: Závislost hmotnosti kapky (mg) na koncentraci HEC (%) při úhlech 90° a 45°



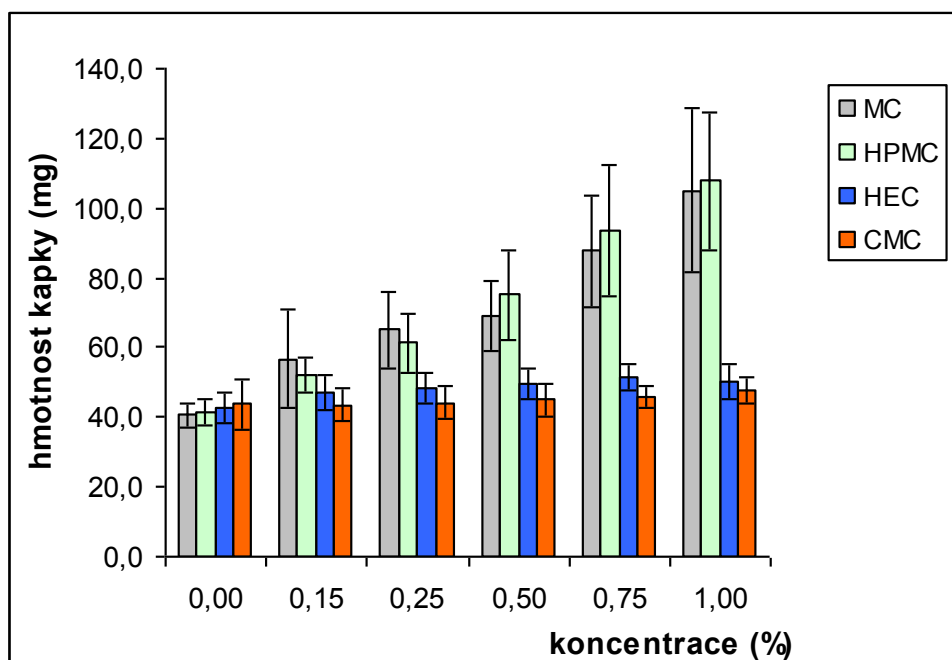
Obr. 14: Závislost hmotnosti kapky (mg) na koncentraci NaCMC (%) při úhlech 90° a 45°



Obr. 15: Závislost hmotnosti kapky (mg) na koncentraci (%) MC, HPMC, HEC a sodné soli NaCMC při úhlu 90°



Obr. 16: Závislost hmotnosti kapky (mg) na koncentraci (%) MC, HPMC, HEC a sodné soli NaCMC při úhlu 45°



7 Diskuse

Velikost aplikované oční kapky ovlivňuje míru dosaženého účinku léčivé látky, její vedlejší systémové účinky a dobu kontaktu léčivé látky s rohovkou. Existuje mnoho faktorů, které ovlivňují hmotnost kapky při kapání ze stlačitelné plastové lahvičky. Zejména se jedná o geometrické parametry kapátka a lahvičky, objem, složení a vlastnosti roztoku očních kapek. Tyto faktory se označují jako formulační a určuje je výrobce. Na druhé straně může velikost kapky ovlivnit i sám pacient (dispenzační faktory) volbou rychlosti kapání (zprostředkovaně, tj. silou stisku lahvičky) nebo dispenzačního úhlu.⁷

Cílem rigorózní práce bylo studium vlivu viskozifiantů na hmotnost očních kapek. V této skupině pomocných látek zaujímají významné místo deriváty celulosy, které se používají nejen v hromadně vyráběných přípravcích, ale také v magistraliter přípravě očních kapek.²⁵ S ohledem na lékárenskou přípravu očních kapek bylo zvoleno i plastové kapátko, které se v České republice pro tyto účely používá a které bylo pracovním označeno jako „Bralenové“ kapátko, příp. kapátko „Bralen“. Jeho schematický náčrt je uveden na obr. 8.

Vlivem viskozity na velikost očních kapek se zabývali Van Santvliet a Ludwig. Mezi jinými byly zkoumány také deriváty celulosy: hyetelosa (HEC), hypromelosa (HPMC) a sodná sůl karmelosy (NaCMC).¹⁷ Na základě zjištěných výsledků autoři dospěli k názoru, že viskozita roztoku do 25 mPa·s nemá vliv na velikost kapky. V průběhu experimentu ovšem zjistili, že kromě viskozity roztoku je důležitá také povrchová aktivita zvoleného polymeru, což bylo nejvíce patrné u HPC (hyprolosa), která měla ze zkoumaných látek nejnižší povrchové napětí. V důsledku toho byly získány v daném experimentálním uspořádání kapky s malou hmotností. Výsledná hmotnost očních kapek byla dále významně ovlivněna koncentrací viskozifiantu, zatímco molekulová hmotnost viskozifiantu se ukázala jako faktor nevýznamný.

Přídavek viskozifiantu může tedy ovlivnit hmotnost kapky jednak svou viskozitou a jednak svou povrchovou aktivitou. V souvislosti s geometrií a

konstrukcí kapátka (tvar zakončení kapacího otvoru, efektivní obvod kapacího otvoru, délka kapiláry)³ a také materiálem kapátka a jeho vlastnostmi (především smáčením)¹⁸ lze očekávat významný vliv přídavku viskozifiantu na hmotnost oční kapky. Proto byly v rigorózní práci zkoumány deriváty celulosy s rozdílnou povrchovou aktivitou: MC, HPMC, HEC, NaCMC. Pro detailní studium byly všechny látky studovány v koncentrační řadě 0 - 0,15 - 0,25 - 0,50 - 0,75 - 1,00% při dvou dispenzačních úhlech - 90° a 45°.

7.1 Vliv methylcelulosy

Závislost viskozity na koncentraci MC vyjadřuje rovnice (3). V rozmezí koncentrací 0,15 - 2,00% se pro použitý viskozitní typ pohybovala od 1,6 do 613 mPa.s.²² Výsledky hodnocení vlivu MC na hmotnosti očních kapek z Bralenového kapátka jsou uvedeny v tabulkách 2 - 13. V tabulce 50 jsou pak shrnuty průměrné hodnoty (n = 50) hmotností kapek pro oba dispenzační úhly spolu s intervalem odpovídajícím průměrné hmotnosti $\pm 1,96 \cdot SD$. Výsledky statistického hodnocení jsou shrnuty v tab. 56.

Přísada MC statisticky významně ($p \geq 0,01$) zvyšuje hmotnost oční kapky v závislosti na koncentraci MC. Přitom už přísada 0,15% MC zvyšuje průměrnou hmotnost kapky na cca 57 mg, tj. o 20% oproti vodě (48 mg) při úhlu 90° a o 40% oproti vodě (41 mg) při úhlu 45°. Přísada 1% MC má pak za následek zvýšení hmotnosti kapky na více než dvojnásobek při obou dispenzačních úhlech (102 mg pro 90°, 105 mg pro 45°).

MC vykazuje poměrně značnou povrchovou aktivitu, pro 0,05% roztok vyjádřenou hodnotou povrchové aktivity 50 - 59 mN·m⁻¹,²⁶ pro 0,1% roztok 45 - 55 mN·m⁻¹.²⁷ Při dávkování očních kapek docházelo k viditelnému smáčení zakončení kapátka, které se projevilo při obou studovaných úhlech kapání. Úhel kapání je pro hmotnost kapek významný.^{7,18} Na obr. 11 jsou zachyceny hmotnosti kapek pro dispenzační úhel 90° a 45°. Na rozdíl od literárních údajů byly hmotnosti kapek při obou dispenzačních úhlech

nevýznamně odlišné. Příčinou bylo smáčení zakončení kapacího nástavce jako odraz povrchové aktivity MC. V důsledku smáčení se nejen zvětšuje efektivní obvod, z něhož kapka odkapává při úhlu 90° , ale navíc může při naklonění lahvičky (úhel 45°) docházet ke sklouznutí kapky po smáčeném vnějším povrchu kapacího nástavce a laterální tvorbě větších kapek.²⁰ To bylo v této práci pozorováno mnohokrát. Důsledkem smáčení nástavce nebyla jen zvýšená hmotnost kapek, ale i variabilita. Podobné chování v přítomnosti MC bylo potvrzeno i pro jiný typ plastového kapátka a pro pryžové kapátko.¹²

7.2 Vliv hypromelosity

Závislost viskozity na koncentraci HPMC vyjadřuje rovnice (4). Viskozita roztoku se v rozmezí 0,15 - 2,00% pohybuje od 3 do 3554 mPa·s.²³ Podobně jako MC také HPMC vykazuje značnou povrchovou aktivitu.²⁶

Výsledky hodnocení vlivu přísady HPMC na hmotnost očních kapek získaných z kapátka „Bralen“ jsou uvedeny v tab. 14 - 25, průměrné hmotnosti ($n = 50$) kapek opět včetně intervalu spolehlivosti jsou shrnuty v tab. 51, výsledky ANOVA v tab. 57.

Přísada HPMC významně ovlivňuje hmotnost očních kapek. Se stoupající koncentrací HPMC se hmotnost kapek postupně zvyšuje. Už přísada 0,15% HPMC zvýšila průměrnou hmotnost kapky o cca 8% oproti vodě (47 mg) při úhlu 90° a o 26% oproti vodě (41 mg) při úhlu 45° . Při nejvyšší studované koncentraci (1%) byly zaznamenány průměrné hmotnosti kapek 113 mg a 108 mg pro dispenzační úhel 90° resp. 45° . Přitom bylo možné občas pozorovat i kapky o hmotnosti vyšší než 130 mg (viz první sloupec tab. 25).

Na obr. 12 je zachycen vliv přísady HPMC na hmotnost očních kapek při obou sledovaných dispenzačních úhlech. Obdobně jako u MC nebyl vliv dispenzačního úhlu významný, což bylo opět způsobeno smáčením vnějšího povrchu kapátka a častou laterální tvorbou kapek při šikmém kapání. Stejně

chování bylo v přítomnosti HPMC pozorováno také u pryžového kapátka a jiného typu plastového kapátka.²³

Statistickým hodnocením nebyly zjištěny významné rozdíly mezi hmotností očních kapek s přísadou MC a přísadou HPMC v koncentračním rozmezí 0,15 - 1,00%. Výsledky jsou shrnuty v tab. 60. Z obr. 15 je však patrné, že zatímco při nižší koncentraci (0,15 a 0,25%) jsou kapky větší v přítomnosti MC, od 0,5% dochází k výraznějšímu zvyšování hmotnosti v přítomnosti HPMC. Pravděpodobnou příčinou jsou rozdíly v povrchové aktivitě, zatímco viskozita roztoků HPMC je vždy vyšší oproti viskozitě roztoků MC o stejné koncentraci.

7.3 Vliv hyetelosity

Na rozdíl od obou předcházejících pomocných látek, lze HEC považovat za derivát celulosy s malým vlivem na povrchové napětí. To dokumentují i literární údaje; povrchové napětí 0,1% roztoku HEC leží v rozmezí 65-66 mN·m⁻¹.^{27,28} Závislost viskozity na koncentraci HEC vyjadřuje rovnice (5); viskozita se pohybuje v rozmezí 3 mPa·s pro 0,15% roztok až po 4691 mPa·s pro 2% roztok.²⁴ Zvláštností slizu připraveného z dispergovatelné formy HEC²⁷ jsou pozorovatelná vlákna z bobtnalých řetězců polymeru s tendencí k sedimentaci v nádobě, díky čemuž je nutné roztok před použitím důkladně homogenizovat.

Výsledky hodnocení vlivu přísady HEC na hmotnost očních kapek jsou uvedeny v tab. 26 - 37, průměrné hmotnosti (n = 50) a intervaly spolehlivosti pak v tab. 52. V tabulce 58 jsou shrnuty výsledky analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu přísady HEC a dispenzačního úhlu na hmotnost očních kapek. Oba faktory byly významné na hladině pravděpodobnosti $p \geq 0,01$.

Přísada HEC hmotnost očních kapek zvyšuje v závislosti na použité koncentraci. V porovnání s MC a HPMC jsou hmotnosti výsledných kapek významně nižší a maximální dosažené hmotnosti individuálních kapek byly jen o cca 15 mg větší (cca 60 mg - tab. 35) než kapky vody získané za stejných

dispenzačních podmínek. Zatím nevysvětlitelný je pokles hmotnosti kapky pro 1% roztok HEC v porovnání s předcházející koncentrací (0,75% HEC), který byl potvrzen i při opakovaném pokusu s HEC (nepublikovaná data) a pozorován i u jiných druhů kapátek.²⁴

V souladu s literaturou³ docházelo při snížení dispenzačního úhlu (obr. 13) ke zmenšování hmotnosti kapek v důsledku zmenšení obvodu odkapávací plochy. Na rozdíl od obou přecházejících typů derivátů celulosy bylo v souvislosti s již zmíněnou přítomností vláken HEC pozorováno, že při tvorbě kapky docházelo k výraznému „tažení“ kapaliny, aniž by došlo k jednoznačnému odtržení kapky. V takovém případě byly výsledky z hodnocení vyloučeny. Po důkladné předchozí homogenizaci mícháním (rozptýlení vláken řetězců v objemu roztoku) před naplněním roztoku HEC do kapací lahvičky byly tyto jevy zaznamenány už jen zřídka. Tato okolnost by ovšem mohla komplikovat dávkování přípravku, kdy důkladná homogenizace je svázána s protřepáním před aplikací a rizikem vzniku nežádoucích bublin. Řešením je také využití jiného viskozitního typu hyetelosity²⁷.

7.4 Vliv sodné soli karmelosity

Pomocí Ubbelohdeho kapilárního viskozimetru byla měřena kinematická viskozita 0,15 - 2,00% roztoků NaCMC. Výsledky jsou zaznamenány v tab. 1. Nelineární závislost viskozity roztoku NaCMC na koncentraci (obr. 9) byla linearizována transformací proměnných (obr. 10). Výsledná regresní rovnice (1) je charakterizována koeficientem korelace $r = 0,9972$. Zjištěná viskozita se pohybovala v rozmezí od 5 mPa·s po 1393 mPa·s. Podobně jako HEC ani NaCMC neovlivňuje výrazně povrchové napětí; povrchové napětí 0,05 - 1,5% roztoku se pohybuje v rozmezí 60-70 mN·m⁻¹.²⁸ Výsledky hodnocení vlivu přísady NaCMC na hmotnost očních kapek jsou uvedeny v tabulkách 38 - 49, průměrné hmotnosti ($n = 50$) jsou shrnuty pro oba dispenzační úhly v tabulce

53, včetně intervalu spolehlivosti. V tabulce 59 jsou uvedeny výsledky ANOVA.

Přísada NaCMC významně ($p \geq 0,01$) zvyšuje hmotnost očních kapek v závislosti na použité koncentraci. Se stoupající koncentrací se hmotnost kapek zvyšuje. Výsledné hmotnosti kapek však byly významně nižší v porovnání s hmotnostmi kapek v přítomnosti MC a HPMC a při nejvyšší použité koncentraci (1%) byly pouze o cca 13% (53 mg) vyšší ve srovnání s hmotností kapky vody (47 mg) při úhlu 90° . Významný ($p \geq 0,01$) vliv dispenzačního úhlu se projevil ve snížení hmotnosti kapky při úhlu 45° ve srovnání se svislým kapáním (tab. 53, obr. 14). Vliv NaCMC na hmotnost kapek byl srovnatelný s vlivem HEC, mezi látkami jsou jen nevýznamné rozdíly (tab. 61).

Celkové zhodnocení vlivu derivátů celulosy na hmotnost očních kapek při dispenzačním úhlu 90° ukazuje tabulka 54 a obrázek 15. Studované látky vytvářejí dvě skupiny s významně rozdílným vlivem na hmotnosti kapek. Tyto rozdíly nelze vysvětlit jen rozdíly mezi viskozitami těchto pomocných látek, jak je zřejmé z následujícího přehledu hodnot charakterizujících 2% roztoky, kde MC a HPMC s obdobným chováním, stejně jako HEC a NaCMC neleží v pořadí stoupající viskozity za sebou.

derivát celulosy	viskozita 2% roztoku
MC	613 mPa·s
NaCMC	1393 mPa·s
HPMC	3554 mPa·s
HEC	4691 mPa·s

Při tvorbě kapky je nutné uvažovat také o povrchové aktivitě látky. Zatímco MC a HPMC s výraznou povrchovou aktivitou markantně zvyšují hmotnosti kapek, látky s nízkou povrchovou aktivitou (HEC, NaCMC) zvyšují hmotnosti kapek pouze mírně.

Výrazný vliv MC a HPMC byl pozorovatelný během experimentu pouhým okem - vznikající kapka se netvořila z vnitřního obvodu kapacího otvoru (průměr 1,6 mm - obr. 8), ale z obvodu smáčeného zaobleného konce kapátka. V důsledku toho vznikaly kapky o velké hmotnosti. Druhým důsledkem rozdílného smáčení je zvýšená variabilita výsledků. Zjištěné výsledky pro tyto viskozifikanty jsou rozdílné od výsledků zjištěných pro HPC¹⁷ i urychlovačů penetrace s tenzidovým chováním.²⁹ Rozdíly mohou být zapříčiněny jednak rozdílným designem použitých kapátek, ale také rozdíly ve vlastnostech materiálu kapátka a uspořádáním experimentu, v porovnání s tenzidy také vlivem viskozity studovaných roztoků. Při opakovaném odkapávání vzorku byly zpočátku vždy zaznamenávány hmotnosti kapek nižší, které postupně vlivem smáčení narůstaly trendově až došlo k ustálení v určité oblasti hmotností. Při hodnocení vlivu viskozifikantů byly porovnávány ustálené hmotnosti kapek ze smáčených kapátek a hodnoty počátečních hmotností ani trendové hmotnosti nebyly brány v této rigorózní práci v úvahu, stejně jako samovolně odkápnuté kapky při otočení lahvičky dnem vzhůru.

Vliv studovaných látek na hmotnost očních kapek při šikmém kapání (úhel 45°) je shrnutý v tabulce 55 a na obrázku 16. Na rozdíl od MC a HPMC, v přítomnosti HEC a NaCMC byla hmotnost kapek významně nižší ve srovnání se svislým kapáním. Jak již bylo diskutováno, deriváty s vyšší povrchovou aktivitou způsobují, že vlivem smáčení kapátka kapka sklouzává po vnější straně (laterální tvorba kapky) a vytváří se kapky o vyšší hmotnosti. Tím se eliminuje vliv zmenšení odkapávacího obvodu na hmotnost kapek při náklonu kapátka.

Přídavek viskozifikantu k očním kapkám je běžnou metodou ovlivnění biodostupnosti léčivé látky prodloužením doby kontaktu s oční tkání.⁴ Používané koncentrace jsou závislé na druhu polymeru a jeho viskozitě. U studovaných derivátů celulosy závisí použitá koncentrace také na druhu léčivého přípravku (vyšší koncentrace jsou přidávány do přípravků sloužících jako náhrada slzní tekutiny).²⁵ Jak vyplývá z výsledků této rigorózní práce,

všechny studované viskozifianty významně zvyšují hmotnost kapky v závislosti nejen na koncentraci, ale také na své povrchové aktivitě. Pokud nebude přípravek obsahovat účinnou látku (umělé slzní tekutiny), nepřináší s sebou vyšší hmotnost kapek zvýšené riziko pro pacienta na rozdíl od očních kapek se silně účinnou léčivou látkou, kdy větší kapka s prodlouženou dobou kontaktu by mohla potenciálně vyvolat závažnější systémové vedlejší účinky.³⁰ V porovnání s vodnými roztoky léčiv je nutné konstatovat, že dávkování viskózních očních kapek je problematické. Při jejich aplikaci je nutné uvažovat i o dalších doprovodných jevech, jako je především častá tvorba vzduchových bublin v lahvičce i kapátku. Tím je omezen průtok kapaliny kapacím otvorem a v důsledku dochází k tvorbě kapek s výrazně rozdílnými hmotnostmi. Zvýšení viskozity přípravku může také vyvolat poruchy tvorby kapky jejím protažením do „vlákna kapaliny“, jak bylo již diskutováno u HEC. Obdobné jevy byly také občas pozorovány i u MC a HPMC především v nejvyšších koncentracích. To se projevilo vznikem kapek s extrémně velkou hmotností (130 mg i více).

Dalším faktorem, který významně ovlivňuje hmotnost kapek^{3,18} a který by mohl hmotnost viskózních kapek výrazně ovlivnit je rychlost tvorby kapky, která je při manuálním kapání spojená se silou stlačení lahvičky. Při kapání modelových viskózních kapek bylo pozorováno, že při rychlejším stlačení vznikaly kapky s vyšší hmotností. Vliv rychlosti stlačení byl v rigorózní práci značně eliminován nácvikem techniky kapání, při praktické aplikaci je ovšem závislý na individuálních schopnostech a informovanosti konkrétního pacienta. Na základě výsledků rigorózní práce je tedy možné shrnout, že z pohledu praktického využití studovaných viskozifiantů ze skupiny derivátů celulosy se jako nejvýhodnější jeví přísada sodné soli karmelosy (NaCMC). Příprava homogenního slizu je poměrně jednoduchá a nevyžaduje řízené smáčení částic. Při dispenzačním úhlu 90° se hmotnost kapky zvyšuje maximálně o cca 13% oproti vodě i při nejvyšší testované koncentraci NaCMC (1%), což je v limitu variability uváděné pro hmotnosti kapek z daného kapátka výrobcem ($\pm 20\%$). Při snížení dispenzačního úhlu až do 45° nebylo odkapávání roztoku s přísadou

NaCMC ovlivněno laterálním smáčením kapátka. Přísadu NaCMC lze ovšem doporučit pro magistraliter přípravu viskózních očních kapek pouze v případě, že nedochází k inkompatibilitám mezi pomocnými látkami a léčivou látkou.

8 Závěry

1. Měřením viskozity sodné soli karmelosy pomocí Ubbelohdeho kapilárního viskozimetru bylo zjištěno, že viskozita nelineárně vzrůstá se stoupající koncentrací. Transformací proměnných byla získána rovnice lineární regrese (2) charakterizovaná koeficientem korelace 0,9972.
2. Přísada studovaných derivátů celulosy: methylcelulosy (MC), hypromelosity (HPMC), hyetelosity (HEC) a sodné soli karmelosy (NaCMC) významně zvyšuje hmotnost očních kapek v porovnání s hmotností kapky vody. Výsledné hmotnosti kapky závisí na koncentraci viskozifiantu, na jeho vlastnostech a na dispenzačním úhlu.
 - a. Přísada MC a HPMC zvyšuje hmotnost kapek už v koncentraci 0,15%, a to při úhlu 90° o cca 8% (HPMC) až 20% (MC) a při úhlu 45° o 26% (HPMC) až 45% (MC).
 - b. Přísada MC a HPMC v koncentraci 1% zvyšuje hmotnost kapek až na více než dvojnásobek oproti hmotnosti kapky vody.
 - c. Nebyl zjištěn významný rozdíl v hmotnosti kapek roztoků MC a HPMC.
 - d. Přísada HEC a NaCMC zvyšuje hmotnost kapek významně méně než přísada MC a HPMC. Maximální zvýšení o cca 13% oproti hmotnosti kapek vody bylo zaznamenáno pro 1% roztok NaCMC při dispenzačním úhlu 90° .
 - e. Nebyl zjištěn významný rozdíl v hmotnosti kapek roztoků HEC a NaCMC.
3. Vliv snížení dispenzačního úhlu z 90° na 45° závisí na druhu použitého derivátu celulosy:
 - a. Kapky roztoků MC a HPMC měly při obou dispenzačních úhlech srovnatelnou hmotnost.
 - b. Kapky roztoků HEC a NaCMC byly při dispenzačním úhlu 45° významně menší než při dispenzačním úhlu 90° .

4. Vzhledem ke snadné přípravě zásobního roztoku, jen mírnému zvýšení hmotnosti kapek při svislém kapání a absenci laterální tvorby kapek při šikmém kapání je pro magistraliter práci možné doporučit přísadu NaCMC do 1%.

9 Souhrn

V této rigorózní práci byl sledován vliv přísady derivátů celulosy na hmotnost očních kapek získaných ze stlačitelné plastové lékovky v kombinaci s plastovým kapátkem („Bralen“). Kapáním roztoků methylcelulosy, hypromelosy, hyetelosy a sodné soli karmelosy v rozsahu koncentrace 0,15 - 1,00% byl zjištěn významný vliv na hmotnost očních kapek při dvou dispenzačních úhlech 90° (svislé kapání) a 45° (šikmé kapání). Příkladně 0,15% MC a HPMC zvýšila hmotnost o minimálně 8% oproti vodě, zatímco přísada 1% zvýšila hmotnost až na více než dvojnásobek. Významně nižší vliv HEC a NaCMC na hmotnost kapek ve srovnání s MC a HPMC se projevil v mírném nárůstu hmotnosti kapky při stoupající koncentraci polymeru. Maximální zvýšení hmotnosti kapky o 13% oproti vodě bylo zaznamenáno pro 1% roztok NaCMC.

Významné snížení hmotnosti kapky jako důsledek snížení dispenzačního úhlu z 90° na 45° se projevilo pouze u přísady HEC a NaCMC. Smáčením vnějšího povrchu zakončení kapátka při šikmém odkapávání roztoků MC a HPMC vedlo ke vzniku kapek, jejichž hmotnost byla srovnatelná s hmotností kapek při svislém kapání.

Vzhledem k mírnému nárůstu hmotnosti kapky a poměrně snadné přípravě zásobního roztoku bez potřeby řízeného smáčení částic lze pro přípravu viskózních očních kapek v lékárně v případě, že nedochází k inkompatibilitám s léčivými látkami, doporučit sodnou sůl karmelosy v koncentraci do 1%.

Summary

In this rigorous work the influence of the ingredient of the derivatives of cellulose on the weight of eye drops obtained from the compressible plastic vial in combination with the plastic dropper tip („Bralen“) was observed. The dropping of the solutions of methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose in the concentration range of 0,15 – 1,00%, a significant influence was observed on the weight of the eye drops in both dispensing angles, 90° (vertical dropping) and 45° (inclined dropping). The addition of the 0,15% MC and HPMC increased the weight at least 8%, while the 1% additive increased the weight more than doubled in comparison to water. HEC and NaCMC had significantly less influence on the weight of drops in comparison with MC and HPMC, which became evident in the slight increase of the weight of the drop in correlation with the increase of the concentration of the polymer. The 1% solution of NaCMC showed a maximum increase of the weight of the drop of 13% compared to water.

As a result of changing dispensing angle from 90° to 45°, a significant decrease of the drop's weight was shown only in the case of the additives, HEC and NaCMC. The wetting of outer surface of the top of the dropper tip, while dropping of the solutions, MC and HPMC, at 45°, lead to the creation of drops with the same weight as the drops created in the upright position.

Because of slight increase of the weight of the drop and relatively easy preparation of the stock solution without needing (řízené smáčení) of particles, it is possible to recommend NaCMC in concentrations up to 1% for the preparation of viscous eye drops in the pharmacy, only in the case that there are no incompatibilities with the active ingredient.

10 Literatura

- ¹ Sasaki, H., Yamamura, K., Nishida K., Nakamura, J., Ichikawa, M.: Delivery of drugs to the eye by topical application. *Prog. Retin. Eye Res.*, 15 (2), 1996, 583-620
- ² Lund, W. (Ed.): *British pharmaceutical codex*. 12th Ed., Pharmaceutical Press, 1994, 1117 S
- ³ Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Influence of the dropper tip design on the size of eye – drops. *Pharm. Ind.*, 63, 2001, 402-409
- ⁴ Ludwig, A., Van Ooteghem, M.: The influence of the drop size on the elimination of an ophthalmic solution from the precorneal area of human eyes. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 12, 1986, 2231-2242
- ⁵ Urtti A, Salminen L.: Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. *Surv. Ophthalmol.*, 37, 1993, 435-456
- ⁶ Brown, R.H., Lynch, M.G.: Design of eyedropper tips for topical beta – blocking agents. *Am. J. Ophthalmol.*, 102 (1), 1986, 123-124
- ⁷ Van Santvliet L., Ludwig A.: Determinants of eye drop size. *Surv. Ophthalmol.*, 49 (2), 2004, 197-213
- ⁸ Tate, T.: On the magnitude of a drop of liquid formed under different circumstances. *Phil. Mag.*, 27, 1864, 176-180
- ⁹ *Pharmacopée Française*. 10. Ed., Commission nationale de Pharmacopée, Paris, 1990
- ¹⁰ *European Pharmacopoeia*. 5th Ed., Council of Europe, Strasbourg, 2004
- ¹¹ Brown, R.H., Hotchkiss, M.L., Davis, E.B.: Creating smaller eyedrops by reducing eyedropper tip dimensions. *Am. J. Ophthalmol.*, 99, 1985, 460-464
- ¹² Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles. Part. I: Influence of the packaging characteristics. *Pharm. Ind.*, 61 (1), 1999, 92-96

-
- ¹³ Van Santvliet, 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 (2), 1999, 194-198
- ¹⁴ Moore, W.J.: *Fyzikální chemie*. 2. vyd., Nakladatelství technické literatury, Praha, 1981, 974 S
- ¹⁵ Le Bourlais, C. A., Treupel-Acar, L., Rhodes, C.T., Sado, P.A., Leverage, R.: New ophthalmic drug delivery systems. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 21 (1), 1995, 19-59
- ¹⁶ Jho, C., Carreras, M.: The effect of viscosity on the drop weight technique for the measurement of dynamic surface tension. *J. Colloid Interface Sci.*, 95, 1984, 543-548
- ¹⁷ Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Influence of the physico-chemical properties of ophthalmic viscolysers on the weight of drops dispensed from a flexible dropper bottle. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7 (4), 1999, 339-345
- ¹⁸ Šklubalová, Z., Zatloukal, Z.: Systematic study of factors affecting eye drop size and dosing variability. *Die Pharmazie*, 60 (12), 2005, 917-921
- ¹⁹ Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles. Part. III: Comparison between volunteers and elderly patients. *Pharm. Ind.*, 61 (3), 1999, 276-280
- ²⁰ Šklubalová, Z., Zatloukal, Z.: Study of eye drops dispensing and dose variability by using plastic dropper tips. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 32, 2006, 197-205
- ²¹ Zatloukal, Z., Mátlová, J.: Viskózní oční kapky. *Česk. Slov. Farm.*, 38, 1989, 49-52
- ²² Zdráhalová, A.: Studium vlivu přísady methylcelulosity na hmotnost očních kapek. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, 2007, 65 S

-
- ²³ Nováková, H.: Studium vlivu přísady hypromelosity na hmotnost očních kapek. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, 2006, 61 S
- ²⁴ Sváčková, R.: Studium vlivu přísady hyetelosity na hmotnost očních kapek. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, 2007, 67 S
- ²⁵ British National Formulary No. 51, Royal Pharm. Soc. of Great Britain, London, 2006, 533-549
- ²⁶ METHOCEL[®] cellulose ethers – Technical handbook, The Dow Chemical Company, 2002, 29 S
- ²⁷ Kibbe, A.H. (Ed): Handbook of pharmaceutical excipients. 3rd Ed., Am. Pharm. Ass. Pharm. Press, Washington, London, 2000, 336-339, 240-243
- ²⁸ Ugriné Hunyadvári, E., Tóthné Kiss, G., Kissné Koczka, Cs.: Study of polymer containing eye – drops. III. Surface tension of polymer solutions. Acta Pharm. Hung., 65, 1995, 41-44
- ²⁹ Van Santvliet, L., Ludwig, A.: The influence of penetration enhancers on the volume instilled of eye drops. Eur.J. Pharm.Biopharm., 45 (2), 1998, 189-198
- ³⁰ Urtti, A., Salvinen, L: Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. Surv. Ophthalmol., 37 (6), 1993, 435-456