

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Diplomová práce**

**Studium vlivu objemu roztoku na hmotnost očních kapek**  
**Study of influence of the solution volume on weight of eye drops**

**Radka Luknářová**

**2008**

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

Radka Luknárová

## Obsah

1. ÚVOD A PRACOVNÍ ÚKOLY DIPLOMOVÉ PRÁCE.....	4
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	6
2.1. Formulační faktory .....	7
2.1.1. Vlastnosti kapací lahvičky.....	7
2.1.2. Vlastnosti kapacího nástavce.....	8
2.1.3. Vlastnosti náplně .....	12
2.2. Dispenzační faktory.....	15
2.2.1. Dispenzační úhel .....	16
2.2.2. Rychlost kapání .....	17
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	18
3.1. Použité suroviny .....	18
3.2. Použitá zařízení .....	18
3.3. Měření hmotnosti kapek .....	18
3.4. Screeningový experiment .....	19
3.5. Studium vlivu objemu náplně na hmotnost kapek .....	19
3.6. Hodnocení výsledků .....	20
4. DISKUSE .....	43
4.1. Vliv druhu náplně lahvičky .....	44
4.2. Vliv dispenzačního úhlu .....	45
4.3. Vliv objemu .....	46
5. ZÁVĚR.....	48
6. SOUHRN.....	49
7. LITERATURA .....	51

# 1. ÚVOD A PRACOVNÍ ÚKOLY DIPLOMOVÉ PRÁCE

Oční přípravky jsou sterilní tekuté, polotuhé nebo tuhé přípravky určené k podání na oční bulvu a/nebo spojivku, nebo k vložení do spojivkového vaku. Rozlišujeme několik druhů očních přípravků: oční kapky, oční vody, prášky pro kapky a oční vody, polotuhé oční přípravky a oční inzerty. Optimálně by měla vhodná léková forma vycházet ze znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky daného léčiva. V případě oční aplikace jsou tyto informace bohužel často ještě nekompletní nebo zcela nejasné a při vývoji nových přípravků pro oční podání se výrazně uplatňuje i empirie.

Většina očních nemocí je léčena lokálně pomocí očních kapek. Oční kapky jsou vodné nebo olejové roztoky nebo suspenze obsahující jednu nebo i více léčivých látek určené ke vkapávání do oka. Oční kapky mohou obsahovat pomocné látky, např. k úpravě osmotického tlaku nebo viskozity, k úpravě nebo stabilizaci pH, ke zvýšení rozpustnosti účinných látek nebo ke stabilizaci přípravku, přičemž neovlivňují nepříznivě léčebný účinek přípravku a v použitých koncentracích nejsou příčinou přílišné místní dráždivosti. Vodné oční přípravky dodávané ve vícedávkových obalech obsahují vhodné protimikrobní látky ve vhodné koncentraci, kromě případu, kdy samotný přípravek má přiměřeně protimikrobní vlastnosti. Oční kapky ve formě roztoků jsou při vizuální kontrole prakticky čiré a prakticky bez částic. Oční kapky ve formě suspenze mohou vykazovat sediment, který je snadno roztřepatelný; takto vzniklá suspenze je natolik stabilní, aby umožňovala podání správné dávky. Vícedávkové přípravky jsou dodávány v obalech umožňujících podání ve formě jednotlivých kapek. Pokud není předepsáno a schváleno jinak, lahvičky obsahují nejvýše 10 ml přípravku.<sup>1</sup>

Oční kapky jako topická léková forma mají přes své široké použití problém v dosažení potřebné koncentrace léčiva v oční tkáni způsobený nízkou biodostupností. Ta je zapříčiněna ochrannými mechanismy oka zahrnující mrkání, reflexní slzení a slzní drenáž, které zabezpečují vlastní vidění a rychle

odstraňují z povrchu oka škodlivé částice, ale i molekuly léčiva.<sup>2</sup> Kromě ochranných mechanismů oka musí léčivo nejčastěji difusí překonat slzní film tzv. prekorneální bariéru a rohovku. Hlavním cílem současných výzkumů je dosažení vysoké a dlouhodobé účinnosti léčiva bez vedlejších toxických účinků systémové nebo lokální povahy<sup>3</sup>.

Diplomová práce měla následující pracovní úkoly:

1. Na základě literární rešerše podat v teoretické části přehled faktorů, které ovlivňují hmotnost očních kapek při dispenzaci.
2. Ve screeningovém experimentu orientačně vyhodnotit vliv tří potenciálně významných faktorů na hmotnost očních kapek produkovaných komerčním dispenzačním systémem pro ATROPIN POS<sup>®</sup> 0,5%.
  - a) vliv náplně – voda nebo roztok ATROPIN POS<sup>®</sup> 0,5%
  - b) vliv dispenzačního úhlu kapání – 90° nebo 45°
  - c) vliv objemu náplně – 10ml nebo 2 ml
3. V podrobném experimentu prozkoumat vliv snižujícího se objemu roztoku v lahvičce (10 ml, 8ml, 6 ml, 4 ml, 2 ml) na hmotnost kapek vody a komerčních očních kapek s obsahem 0,5% Atropini sulfas při dvou dispenzačních úhlech kapání 90° a 45°.
4. Zhodnotit vybraný komerční dispenzační systém pro oční kapky.

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

Používání očních kapek je velmi problematické kvůli velké proměnlivosti jejich objemu při aplikaci. Optimální velikost očních kapek je menší než 20  $\mu\text{l}$ , což je objem, který je schopný pojmout spojivkový vak a při kterém se nebezpečí vedlejších systémových účinků způsobených absorpcí nosní sliznicí snižuje.<sup>4</sup> Velikost kapek se ale u komerčně dostupných přípravků pohybuje mezi 25 – 70  $\mu\text{l}$ <sup>5</sup> s průměrnou hodnotou kolem 40  $\mu\text{l}$ .

Většina léčiv penetruje do oka transkorneální difusí. Účinné látky musí překonat slzní film a rohovku. Slzní film se skládá ze tří vrstev - vrchní lipofilní, střední hydrofilní a spodní lipofilní. Rohovka je opticky transparentní tkáň a skládá se z pěti vrstev. Pro účely transportu léčiv ji lze chápat jako třívrstvou membránu skládající se z vnějšího lipofilního epitelu s minimálním paracelulárním transportem, z hydrofilního stromatu s paracelulárním transportem a vnitřním lipofilním endotelem, který netvoří významnou bariéru pro transkorneální difuzi.<sup>2</sup> Aby léčivo prošlo přes slzní bariéru a rohovku, musí být rozpustné jak v tucích tak ve vodě; jeho prostup tedy záleží také na rozdělovacím koeficientu.<sup>6</sup>

Přebytečné množství tekutiny zapříčiní reflexní mrkání, slzení a urychlení slzní drenáže nasolakrimálním kanálkem. Většina léčiva je odvedena slzní drenáží během prvních 15 – 30 sekund.<sup>7</sup> Obvykle se uvádí, že je absorbováno méně než 5% aplikované dávky.<sup>8</sup> V nosohltanu se léčivo může vstřebat nosní sliznicí, přičemž se vyhýbá first-pass efektu a způsobuje systémové nežádoucí účinky.<sup>7</sup> Farmakologický účinek je pak podobný intravenóznímu podání. Velikost kapek nehraje důležitou roli, je-li je oční přípravek používán při léčbě suchých očí.<sup>9</sup> U roztoků s vysoce účinnými látkami, je potřeba, aby kapky obsahovaly přesnou dávku léčiva a tudíž měly daný objem Mezi nejzávažnější systémové vedlejší účinky patří výrazné snížení krevního tlaku po aplikaci beta-blokátorů např. timololu.<sup>9</sup> Systémové nežádoucí účinky a velká variabilita velikosti očních kapek jsou důvody k hledání optimální

velikosti očních kapek. Snížením objemu kapek na 5 - 15 µl dojde ke snížení slzní drenáže a tím prodloužení doby kontaktu léčiva s rohovkou, což zvyšuje biodostupnost léčiva a umožňuje tím i snížení koncentrace léčiva v očních kapkách při zachování stejného terapeutického účinku, redukcii systémových nežádoucích účinků a snížení ceny očních přípravků.

Velikost kapek je ovlivněna třemi skupinami vlivů: provedením a vlastnostmi kapátka a lahvičky, fyzikálně chemickými vlastnostmi roztoku a dispenzačními faktory<sup>1011</sup>

## ***2.1. Formulační faktory***

Většina komerčně vyráběných vícedávkových očních kapek se dodává v plastových stlačitelných lahvičkách vyráběných z polyethylenu nebo polypropylenu. Pouze pár přípravků zůstává ve skleněných lahvičkách ze stabilizačních důvodů. Lahvička je zakončena kapátkem, které je přikryté uzávěrem. Celý tento systém je konstruován tak, aby během používání docházelo k co nejmenší potenciální kontaminaci přípravku uvnitř lahvičky.

### **2.1.1. Vlastnosti kapací lahvičky**

#### ***Materiál lahvičky***

Polyethylen a polypropylen jsou syntetické materiály požadovány Evropským lékopisem pro výrobu obalů očních přípravků. Polyethylen poskytuje potřebnou pružnost lahvičce, polypropylen je tužší, odolnější vůči teplotě, propustnosti plynů a absorpci účinných látek z roztoku. Směsi polyethylenu a polypropylenu mohou obsahovat příměsi zahrnující antioxidanty, stabilizátory, změkčovadla, mazadla a změkčovadla.<sup>10</sup> Složky přípravku se při styku s lahvičkou neabsorbují na její povrch ani do ní nebo jí neprocházejí v množství, které by nepříznivě ovlivnilo přípravek a lahvička neuvolňuje do přípravku látky v množství ovlivňující jeho stabilitu nebo vyvolávající riziko toxicity<sup>1</sup>

### ***Pružnost lahvičky***

Plastové lahvičky jsou ve srovnání se skleněnými označovány za tenkostěnné. Šířka stěny se pohybuje v rozmezí od 0,70 – 1,19 mm a společně s hustotou směsi materiálu určují pružnost (schopnost deformace), elasticitu (schopnost návratu do původního stavu po deformaci) a tuhost (odolnost k deformaci).<sup>10</sup>

Pružnost lahvičky závisí na tloušťce stěny lahvičky a na vlastnostech polymeru. Pružnost má význam v souvislosti se silou, kterou je stlačována lahvička. Studium síly potřebné k vytvoření kapky se zabývali Van Santvliet, L., Ludwig, A. (1999). Lahvička obrácená dnem vzhůru byla konstantní rychlostí stlačována posunovacím zařízením plochou 20 mm<sup>2</sup>, která je připevněna k ose spojené s motorem. Rychlost se pak vyjadřuje počtem otáček motoru za minutu - rpm. K lahvičce je ještě připevněn manometr k měření tlaku uvnitř lahvičky během jejího stlačování.<sup>12</sup> Zjistili, že pro stlačení lahvičky s vyšší hustotou a tloušťkou stěny je potřeba větší síly než pro lahvičku s nižší hustotou a tloušťkou stěny. To je důležité jednak pro starší pacienty, u kterých se častěji vyskytují fyzické problémy s aplikací kapek a jednak pro rychlost tvorby kapky, která pak ovlivňuje její hmotnost ( viz dále). Pružnější lahvičku je fyzicky méně náročné stlačit a kapka pak vzniká mnohem rychleji než u rigidní lahvičky. S větší rychlostí tvorby kapky roste i její hmotnost. Bezprostřední souvislost mezi pružností lahvičky a hmotností kapky ale není.

### **2.1.2. Vlastnosti kapacího nástavce**

#### ***Materiál kapacího nástavce***

Pro velikost kapek je také důležitý materiál, z kterého je vyroben kapací nástavec. Může být použita buď směs polyethylenu a polypropylenu nebo pryž vyhovující lékopisným zkouškám jak na totožnost, tak na čistotu.

U kapacích nástavců je nutné uvažovat o tvorbě kapky nejen z vnitřního obvodu ústí kapiláry, ale v případě smáčení také v možnosti vzniku kapky na smáčeném vnějším obvodu zakončení nástavce, což vede k tvorbě kapky o



větší hmotnosti. To bylo prokázáno jak u pryžového<sup>11</sup>, tak i plastového<sup>13</sup> nástavce.

V ČR jsou používány kapací nástavce z pryže i plastu. Při srovnání plastového kapacího nástavce o šířce vnitřní kapiláry 1,6 mm s hemisférickým zakončením ústí kapacího nástavce a kapacího nástavce z pryže o šířce vnitřní kapiláry 2,5 mm s rovným zakončením ústí kapacího nástavce (vnější průměr ústí kapacího nástavce je 5 mm) bylo zjištěno,<sup>11</sup> že ve svislé poloze lahvičky poskytují oba kapací nástavce téměř stejné velikosti kapek (kapací nástavec z pryže – 44,8  $\mu$ l, kapací nástavec z plastu – 44,4  $\mu$ l). Při úhlu 45° dochází ke snížení objemu kapek u kapacího nástavce z plastu na 38,9  $\mu$ l, zatímco objem kapky u kapacího nástavce z pryže se téměř neměnil (44,6  $\mu$ l). Nebezpečí u kapacího nástavce z pryže je případné jeho smáčení, kdy dochází ke zvětšení obvodu, v kterém je kapka tvořena a tím k výraznému nárůstu objemu kapky a to jak při úhlu 90° (67,9  $\mu$ l) tak při úhlu 45° (59,4  $\mu$ l).<sup>11</sup>

### ***Tvar kapacího nástavce***

Kapátka jsou konstruována tak, aby zabránila souvislému toku tekutiny a umožnila tvorbu jednotlivé kapky stiskem lahvičky pacientem. Tato vlastnost je zajištěna kapilárou o různé šířce a délce, která zpomaluje tok tekutiny. Kapilára se může ve svém průběhu směrem k vnějšímu ústí kapacího otvoru rozšiřovat.<sup>10</sup>

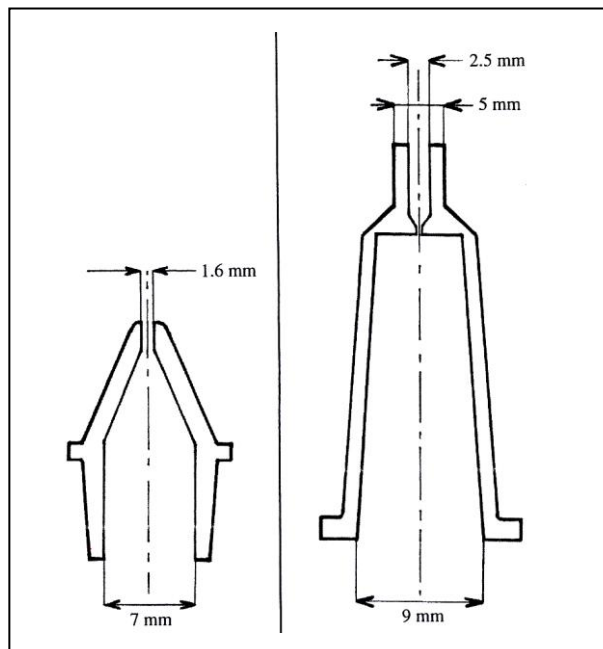
Kapilára je buď jedna větší nebo čtyři menší uspořádané do kříže, které se vlévají do jedné společné kapiláry (tzv. křížové kapátko).<sup>13</sup>

Příklad rozměrů čtyř kapátek uvádí tabulka převzatá z literatury, na níž lze vysvětlit některé rozměry kapacího nástavce, které jsou významné pro hmotnost vzniklé kapky. V ní  $a$  je průměr vnějšího ústí kapacího nástavce ( $K$ ),  $c$  je průměr vnitřního ústí kapacího nástavce a  $d$  je délka kapiláry.<sup>12</sup>

	K	a (mm)	c (mm)	d (mm)
	I	2,4	0,8	10,8
	I	2,4	$4 \cdot (0,05 \cdot 0,2)$	10,8
	II	2,0	0,2	10,7
	II	2,0	0,8	10,7

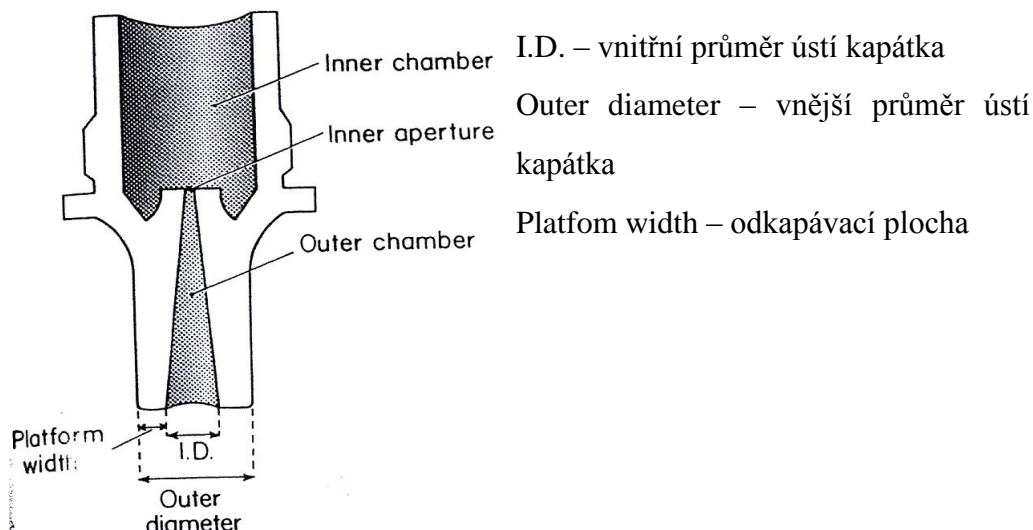
Při srovnání prstencovitého tvaru s větším průměrem vnějšího ústí kapátka (2,4 mm) a hemisferického tvaru s menším průměrem vnějšího ústí kapacího nástavce (2,0 mm) zjistíme, že větší hmotnost kapek poskytuje prstencovitý kapací nástavec. Hmotnost kapky je v tomto případě ovlivněna velikostí vnějšího průměru ústí kapacího nástavce.

Na obrázku vidíme další dva odlišné kapací nástavce. Levý kapací nástavec je vyroben z plastu, pravý kapací nástavec z pryže. Kromě materiálu se od sebe liší průměrem kapiláry a tvarem vnějšího ústí nástavce. Zatímco plastový kapací nástavec má zakončení hemisferické, nástavec z pryže má rovný konec.



### Ústí kapacího nástavce

Ústí kapacího nástavce je zakončeno tzv. odkapávací plochou, na které můžeme rozlišovat vnější a vnitřní průměr ústí kapacího nástavce.



Na velikost kapky má vliv jak vnější a vnitřní průměr kapacího nástavce, tak i poměr mezi těmito průměry.<sup>14</sup> Při konstantním vnitřním průměru se kapky lineárně zvětšují s rostoucím vnějším průměrem. Vnitřní průměr také ovlivňuje velikost kapek, ale tento vztah není lineární. Při konstantním vnějším průměru kapacího nástavce nejsou nejmenší kapky produkovány nejmenším vnitřním průměrem, ale průměrem, který je přibližně polovinou vnějšimu průměru. Bylo zjištěno, že poměr mezi vnitřním a vnějším průměrem by neměl být menší než 0,45.

Velikost očních kapek s různými vnějšími a vnitřními průměry ústí kapátka<sup>14</sup>

Vnější průměr v cm	Vnitřní průměr v cm	Oční kapka v $\mu\text{l}$	Poměr mezi průměry
0,452	0,305	49	0,67
0,452	0,257	42	0,57
0,452	0,206	51	0,46
0,357	0,206	38	0,58
0,330	0,150	23	0,45

0,305	0,150	24	0,49
0,224	0,150	22	0,67
0,119	0,051	19	0,43

U kapátek s vnějším průměrem menším než 0,119 cm neovlivňuje vnitřní průměr velikost kapek. Velmi malá kapátka ale mají dvě nevýhody. Kapky někdy nechtějí samovolně odpadnout a uvolní se až po zatřesení s lahvičkou a pacienti nemusí vnímat tak malou kapku v oku, což je vede k další aplikaci kapky.<sup>14</sup>

Pro hmotnost kapky je důležitý také tvar vnějšího ústí kapacího nástavce, který může být rovný, prstencovitý či hemisferický (viz dispenzační úhel).<sup>12</sup>

### 2.1.3. Vlastnosti náplně

#### *Povrchové napětí*

Základní vlastností povrchu každé kapaliny je tendence co nejvíce svou plochu zmenšit. Z mechanického hlediska se povrchová vrstva kapaliny chová jako tenká blána, napínána určitou povrchovou silou. Důsledkem této síly je povrchové napětí kapaliny, které umožňuje odkapávání kapaliny, vznik kapek. Pokud tomu nebrání jiné síly, zaujmají kapky kulový tvar, vyznačující se při daném objemu nejmenší plochou povrchu. S rostoucí teplotou povrchové napětí kapalin obecně klesá, tak jak tepelný pohyb molekul oslabuje působení mezimolekulových sil.<sup>15</sup>

Podle Tateho zákona (1) je hmotnost kapky  $M$  úměrná povrchovému napětí tekutiny ( $\sigma$ ) a poloměru ústí kapátka ( $r$ )<sup>16</sup>:

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

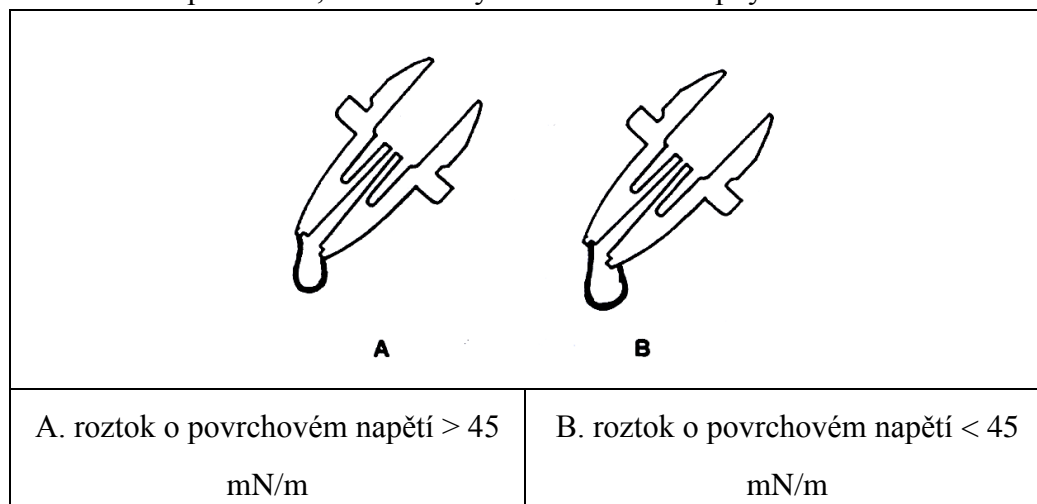
Snížením povrchového napětí roztoku vznikají kapky o menší hmotnosti.

Snížení povrchového napětí lze dosáhnout použitím amfifilních sloučenin, které se skládají z hydrofilní a hydrofobní části. Tyto látky se shromažďují v povrchové vrstvě roztoku, kde oslabují kohezní síly a snižují povrchovou energii.

Oční kapky se po aplikaci mísí se slzami, čímž se ředí a stávají se součástí vodní vrstvy slzného filmu. Jestliže je povrchové napětí roztoku mnohem menší než napětí slzní tekutiny ( $43 - 46 \text{ mN/m}$ )<sup>17</sup>, dochází k destabilizaci slzného filmu a začíná se objevovat podráždění. Může dojít až k přerušení lipidové vrstvy slzného filmu, jež je následováno vypařováním vodné vrstvy slzného filmu a zvýšením frekvence mrkacího reflexu, které se může objevit i po 30 minutách.<sup>18</sup>

Pro tvorbu menších kapek u povrchově aktivních roztoků není potřeba vyvíjet tak velkou sílu na lahvičku. Této výhody je možno využít pro starší lidi s fyzickými potížemi.<sup>19</sup>

Studiem se zjistilo, že u kapalin s povrchovým napětím menším než  $45 \text{ mN/m}$  může při snížení dispenzačního úhlu na  $45^\circ$  docházet ke smáčení zevní boční stěny kapacího nástavce během tvorby kapky, což vede ke zvětšení obvodu, ze kterého se kapka utváří, a tím ke zvýšení hmotnosti kapky.<sup>19</sup>



### ***Viskozita náplně***

I po rozpuštění léčiv mají oční kapky viskozitu vody. Po instalaci očních kapek do oka stéká kapalina rychle z povrchu rohovky a hromadí se ve spojivkovém vaku.<sup>20</sup> Spojivkový vak dokáže pojmout  $20 - 30 \mu\text{l}$  tekutiny bez přetékání na tvář<sup>21</sup>. V některých případech je účelné viskozitu očních kapek zvýšit pro zpomalení odtoku přípravku a prodloužení kontaktu s rohovkou. Viskóznější roztok snižuje oční dráždivost, slzení a pohyb víčka, a tím zpomaluje

zředování roztoku. Zvýšením viskozity se tak dosáhne stejného léčebného efektu i při menší koncentraci léčivé látky.<sup>22</sup>

Látky zvyšující viskozitu očních kapek jsou rozpustné ve vodě a jsou přírodního, semisyntetického nebo syntetického původu. Patří mezi ně např. polyvinyl alkohol, methylcelulosa, hypromelosa, hyprolosa, hyetelosa, polymery kyseliny akrylové (karbomery). Zvýšením koncentrace těchto látek v roztoku je možné získat kapky o vyšší viskozitě.

Viskozní roztoky z hlediska rheologie obvykle vykazují Newtonské nebo pseudoplastické chování. Pseudoplastické roztoky nabízejí menší rezistenci vůči pohybu víčku přes bulbu, a proto se od nich očekává lepší snášenlivost než od Newtonských roztoků.<sup>23</sup> Ideální viskozita očních roztoků je odhadována na 15 – 30 mPa·s. I vyšší viskozita viskoelastických polymerů může být v některých případech dobře tolerována pacientem.<sup>24</sup>

Studiem se zjistilo, že do hodnoty 25 mPa·s viskozita a reologické chování kapaliny nemá významný vliv na hmotnost kapek dispenzovaných z flexibilní lahvičky.<sup>19</sup>

### ***Objem kapaliny***

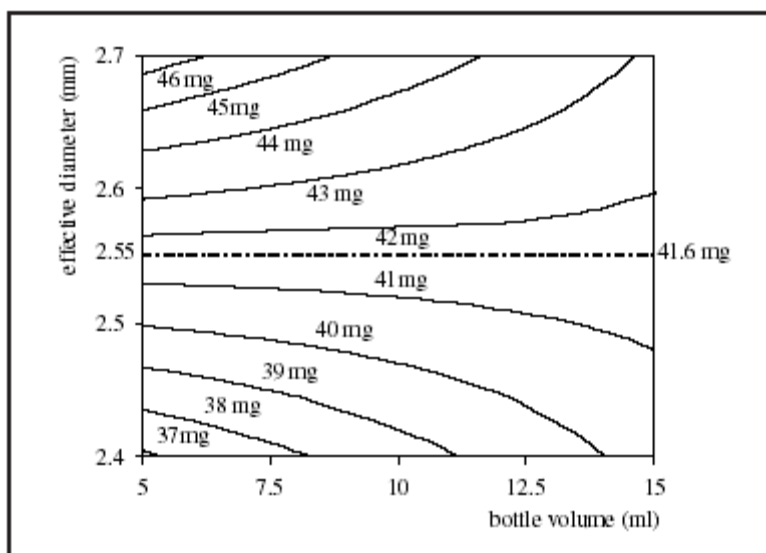
Obecně je očekáváno, že snížení reziduálního objemu kapaliny v lahvičce (během spotřeby) nemá vliv na hmotnost kapky.

Vliv zbytkového objemu kapaliny v lahvičce na hmotnost kapky byl studován u plastových lahviček. Bylo zjištěno, že pokud se použije lahvička o stejné velikosti (objemu), např. 10 ml, je v tomto případě vliv objemu kapaliny (10 ml, 7 ml, nebo 4 ml) na hmotnost kapek nevýznamný.<sup>13</sup>

Při studiu závislosti hmotnosti kapky na objemu lékovky (5, 10, nebo 15 ml) však bylo zjištěno, že velikost plné lahvičky hmotnost kapek ovlivňuje významně.<sup>25</sup> Pokud byl objem lahvičky konstantně roven 5 ml, hmotnost kapky vody i roztoků BAC (0,01% a 0,02%) lineárně rostla se zvětšením efektivního obvodu kapátka. Na druhé straně, pokud byl konstantní efektivní průměr kapátka, pak se zvyšováním objemu lahvičky se vliv efektivního obvodu

postupně snižoval, až při objemu lahvičky 15 ml se stal nevýznamným. Závislost mezi hmotností kapky, objemem lahvičky a efektivním průměrem lze znázornit pomocí prostorového grafu, v němž je plocha rozdělena na dvě symetrické části. Osou symetrie byl pro dané experimentální uspořádání efektivní obvod kapátka  $d = 2,55$  mm, při němž hmotnost kapek není ovlivněna objemem lahvičky. Velikost kapek se zvyšovala s rostoucím objemem lahvičky, nad osou je tomu naopak.

Obr. 1: Vliv objemu kapací lahvičky a účinného průměru kapátka na hmotnost kapek.<sup>25</sup>



## 2.2. Dispenzační faktory

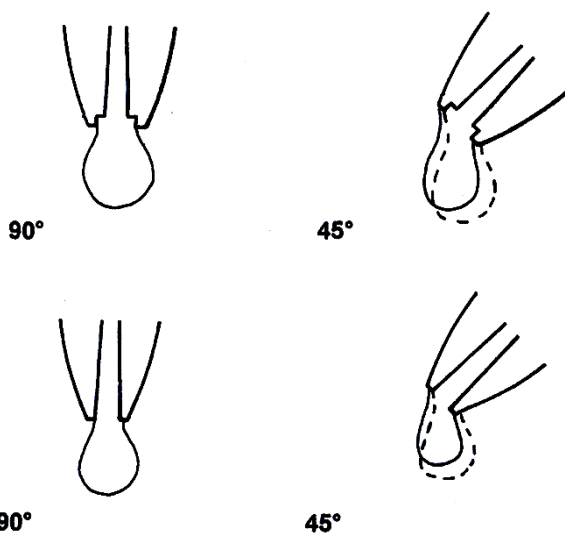
Většina pacientů dlouhodobě používající oční kapky je starší padesáti let.<sup>26</sup> U starších pacientů se častěji vyskytují fyzické obtíže během aplikace kapek se zvednutím rukou, záklonem hlavy a stlačením lahvičky, což vede ke snížení síly pro stlačení lahvičky a přítomnosti třesu v rukou. Lahvička by správně měla být držena dnem vzhůru a opatrně u dna stlačována. Pacient ovlivňuje velikost kapky právě úhlem, v němž lahvičku drží a rychlostí stlačení lékovky, která se promítá do rychlosti tvorby kapky.

### 2.2.1. Dispenzační úhel

Změna v dispenzačním úhlu ze svislé polohy ( $90^\circ$ ) do úhlu  $45^\circ$  má za následek snížení hmotnosti kapky. Je to způsobeno zmenšením efektivního obvodu, na němž kapka vzniká.<sup>27</sup> Podle Tateho zákona je hmotnost kapky přímo úměrná poloměru ústí kapacího nástavce, a proto dochází ke snížení hmotnosti kapky při změně úhlu z  $90^\circ$  na  $45^\circ$ . Výsledná hmotnost kapek při naklánění lahvičky závisí ale i na povrchovém napětí roztoku a smáčení vnějšího ústí kapátka.

Smáčení vnějšího ústí kapacího nástavce je stěží kontrolovatelné, protože nezáleží jen na tvaru nástavce, ale i na materiálu, z kterého je vyroben a povrchových kohezních silách mezi materiálem kapacího nástavce a roztokem. Smáčení vnějšího laterálního povrchu nástavce může zmírnit redukující účinek naklánění kvůli přetékání tekutiny přes obvod vnějšího ústí.<sup>19</sup> Smáčení kapátka se může zvětšovat s opakovanou aplikací kapek, kdy se zvyšuje variabilita objemu oční kapky a tím také dávka léčiva.

Pro hmotnost kapky je důležitý také tvar vnějšího ústí kapacího nástavce, který může být rovný, prstencovitý či hemisferický.<sup>12</sup>



Na obrázku vidíme porovnání tvorby kapky u prstencovitého a hemisferického zakončení ústí kapacího nástavce. V případě prstencovitého zakončení ústí kapacího nástavce se kapka tvoří ze zřetelně ohraničeného obvodu. Změnou úhlu na  $45^\circ$  se tento obvod zmenšuje a tím i hmotnost kapek. Záleží ale také na povrchovém napětí kapaliny a případném smáčení. Hemisferické zakončení



ústí kapacího nástavce bývá smáčeno jak při vertikální poloze tak při úhlu  $45^\circ$  a kapka není tvořena z přesně definovaného obvodu. Vlivem smáčení dochází během naklánění k tvorbě kapky i z vnějšího laterálního povrchu nástavce, čímž se zvětší efektivní obvod a následně i hmotnost kapky.<sup>10</sup>

Změna úhlu z  $90^\circ$  na  $45^\circ$  u kapátek s prstencovitým zakončením vede ke snížení hmotnosti kapek u roztoků s povrchovým napětím tekutiny větším než  $45\text{mN/m}$ . Pro roztoky s povrchovým napětím pod  $45\text{mN/m}$  dochází naopak ke zvyšování hmotnosti kapek při úhlu  $45^\circ$ .<sup>19</sup>

U hemisferického tvaru ústí kapátka, které není smáčeno dochází k lineárnímu snížení hmotnosti kapek během zmenšení úhlu ze svislé polohy ( $90^\circ$ ) až k úhlu  $30^\circ$ .

U křížového kapátka dochází během změny úhlu z  $90^\circ$  na  $48^\circ$  rovněž ke snížení hmotnosti kapek. Toto snížení ale není lineární, je popsáno kvadratickou rovnicí. Pod úhlem  $48^\circ$  dochází naopak k nárůstu hmotnosti kapek díky postranní tvorbě kapek.<sup>13</sup>

### **2.2.2.Rychlost kapání**

Vliv rychlosti kapání může být objektivně zjišťována pomocí přístroje, v kterém je lahvička zavěšeno dnem vzhůru. Lahvičku konstantní rychlostí stlačuje posunovací zařízení plochou  $20\text{mm}^2$ , které je připevněno k ose spojené s motorem. Rychlost se pak vyjadřuje počtem otáček motoru za minutu - rpm. K lahvičce je ještě připevněn manometr k měření tlaku uvnitř lahvičky během jejího stlačování.<sup>12</sup>

Hmotnost kapky produkovaná při 100rpm je o 4% větší než při 30rpm. Je to vysvětlováno tím, že při rychlejším tvoření kapek je v okamžiku utrnutí kapky z vnějšího ústí kapacího nástavce vstříknut do padající kapky dodatečný impuls tekutiny. Při pomalé rychlosti, tvoření kapky je pomalejší a objevuje se menší nebo žádný dodatečný impuls tekutiny.<sup>28</sup>

## **3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### ***3.1. Použité suroviny***

Čištěná voda ČL 2005

ATROPIN-POS 0,5%

ATROPIN-POS 0,5% obsahuje účinnou látku Atropini sulfas monohydricus 5mg v 1 ml (0,5%) a pomocné látky Benzalkonii chloridum, Natrii chloridum, Aqua pro injectione.

Výrobce: Ursapharm Arzneimittel GmbH und Co.KG, Saarbrücken, SRN

### ***3.2. Použitá zařízení***

Váhy (Kern ABJ 120 – 4M, 0,1 mg)

KERN & Sohn GmbH

Dispenzační systém pro ATROPIN-POS 0,5%, sestávající z plastového kapacího nástavce a plastové lahvičky 10ml (Obr. 1 a2)

### ***3.3. Měření hmotnosti kapek***

Lahvičku jsem naplnila daným objemem tekutiny pomocí injekční stříkačky a opatrně nasadila kapací nástavec, přičemž jsem se snažila vyhnout doteku s kapacím otvorem. Lahvičku jsem pomalu obrátila dnem vzhůru a pomalým stiskem uprostřed těla lahvičky jsem tvořila jednotlivé kapky. Po odkápnutí kapky jsem stisk povolila. Kapky, které odkáply po převrácení samovolně jsem do experimentu nepočítala. Na lahvičku jsem se snažila vyvíjet vždy stejný tlak, aby rychlost tvorby kapek byla stejná, v časovém intervalu 1 kapka/1 sec. Jestliže se tvořily v kapacím otvoru bubliny, otočila jsem lahvičku dnem dolů a mírným stiskem lahvičky jsem bublinu odstranila.

### ***3.4.Screeningový experiment***

Ve screeningovém experimentu jsem zjišťovala vliv tří faktorů na velikost kapek. Každý faktor měl dvě úrovně. Ověřovala jsem vliv dispenzačního úhlu, kde jsem posuzovala vliv úhlu při 45° oproti 90°. Standardem u tohoto faktoru je dispenzační úhel 90°. Dále jsem studovala vliv druhu náplně na velikost kapky, kde nižší úrovní tohoto faktoru je voda a vyšší HVLP kapky ATROPIN POS 0,5%. Třetím studovaným faktorem byl vliv objemu náplně na velikost kapky. Za standard jsem si zde zvolila původní objem roztoku atropinu v originální lahvičce, tedy 10 ml, nižší úroveň faktoru činilo 2 ml kapaliny v lahvičce.

Pro zjednodušení jsem si vytvořila experimentální schéma (tab.1), jež se skládá z 8 pokusných uspořádání, které obsahují kombinace nižších a vyšších úrovní faktorů. Každý pokus má svůj kód, který udává podmínky měření hmotnosti kapek a je umístěn v levém sloupci tabulky.

Písmeno V znamená voda, A atropin. Čísla 90 a 45 označují dispenzační úhly 90° a 45° a čísla 10 a 2 určují objem náplně v lahvičce, tzn. 10 ml a 2 ml. Např. kód A, 45, 10 znamená, že jsem měřila hmotnost kapek atropinu při dispenzačním úhlu 45° s 10 ml v lahvičce. V Posledním sloupci Tab. 1 jsou uvedeny průměrné hmotnosti kapek (mg) pro 5 kapátek (n=50).

K vyhodnocení významnosti studovaných vlivů ve screeningového experimentu jsem použila metodu třífaktorové analýzy rozptylu (ANOVA), jejíž výsledky jsou shrnuty v tabulce 30.

### ***3.5.Studium vlivu objemu náplně na hmotnost kapek***

Pro měření hmotnosti kapek jsem používala pět stejných kapátek, která jsem si označila čísla jedna až pět. Lahvičku jsem naplnila 10ml vody, nasadila kapací nástavec číslo jedna., otočila ji dnem vzhůru a při svislé poloze jsem stiskem lahvičky tvořila deset jednotlivých kapek. Kapky jsem ihned vážila na analytických váhách a hmotnost zaznamenala. Poté jsem odstranila kapací

nástavec, obsah lahvičky vyprázdnila, naplnila ji 8ml vody, nasadila opět kapací nástavec číslo jedna a vážila hmotnost dalších 10 kapek při svislé poloze. Stejně jsem pokračovala s 6ml, 4ml a nakonec 2ml vody v lahvičce. Postupně jsem vystřídala všech pět kapátek.

Potom jsem tento úsek experimentu opakovala při dispenzačním úhlu 45°.

Stejným způsobem jsem zjistila hmotnosti kapek pro HVLP kapky ATROPIN – POS 0,5%.

### ***3.6.Hodnocení výsledků***

Pomocí MS Excelu jsem ze zaznamenaných hmotností kapek vypočítala průměrnou hmotnost pro každý kapací nástavec a daný objem zvlášť a určila směrodatné odchylky (SD). Výsledky pro vodu jsou shrnuty v tabulkách 2-11, pro atropin v tabulkách 12-21, včetně průměrné hodnoty a SD pro jednotlivá kapátka.

V tabulkách 22 a 23 jsou uvedeny výsledky podrobného studia vlivu objemu náplně na hmotnost kapek vody při dispenzačních úhlech 45° a 90° s průměrnými hodnotami pro daný objem a SD, tabulky 24 a 25 uvádějí výsledky pro atropin, rovněž včetně průměrných hodnot a SD.

Hmotnosti kapek vody a atropinu pro jednotlivá kapátka v závislosti na objemu náplně při dispenzačních úhlech 90° a 45° jsou zachyceny na obr.3 – 6. Vliv úhlu kapání při různých objemech náplně na hmotnost kapek vody a atropinu je zobrazena na obr.7 a 8, vliv druhu náplně při různých objemech náplně na velikosti kapek na obr.9 a 10.

Na obrázku 11 porovnává průměrné hmotnosti kapek vody a atropinu při dispenzačním úhlu 90° a objemu náplně 10ml.

K vyhodnocení významnosti studovaných vlivů v detailním experimentu zaměřeném na zkoumání vlivu dispenzačního úhlu a objemu náplně jsem použila dvoufaktorovou analýzu rozptylu, jejíž výsledky jsou shrnuty v tabulkách 27 – 30.

Tab. 1: Experimentální schéma

<b>Kód</b>	<b>Druh náplně</b>	<b>Dispenzační úhel</b>	<b>Objem náplně</b>	<b>Průměrná hmotnost kapek (mg)</b>
<b>V, 90 10</b>	Voda	90°	10 ml	40,7
<b>A, 90, 10</b>	Atropin	90°	10 ml	32,1
<b>V, 45, 10</b>	Voda	45°	10 ml	36,1
<b>A, 45, 10</b>	Atropin	45°	10 ml	29,0
<b>V, 90, 2</b>	Voda	90°	2 ml	40,9
<b>A, 90, 2</b>	Atropin	90°	2 ml	32,8
<b>V, 45, 2</b>	Voda	45°	2 ml	36,0
<b>A, 45, 2</b>	Atropin	45°	2 ml	29,4

Tab. 2: Hmotnost kapek vody při 90° a objemu náplně 10ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	41,1	41,1	41,2	40,5	40,8
	40,1	40,1	39,9	41,4	41,7
	39,7	41,1	40,2	43,1	40,7
	38,6	41,5	41,3	43,0	40,3
	38,6	39,8	39,0	39,4	42,2
	39,0	40,0	41,1	42,0	41,1
	40,2	39,9	41,3	42,9	42,5
	39,0	41,0	42,0	40,4	41,2
	39,0	41,1	39,8	41,9	40,4
	38,7	39,9	43,2	40,7	42,2
<b>průměr</b>	<b>39,4</b>	<b>40,6</b>	<b>40,9</b>	<b>41,5</b>	<b>41,3</b>
<b>SD</b>	<b>0,8</b>	<b>0,7</b>	<b>1,2</b>	<b>1,3</b>	<b>0,8</b>

Tab. 3: Hmotnost kapek vody při 45° a objemu náplně 10ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	36,5	37,2	35,2	35,6	35,9
	36,0	36,5	35,6	34,8	34,8
	36,4	35,9	36,3	34,3	36,5
	35,8	33,9	36,6	37,5	34,9
	36,0	35,7	36,6	37,8	36,8
	36,0	35,4	34,8	37,2	35,5
	37,0	35,2	36,1	35,2	34,9
	36,4	36,5	37,9	36,7	37,3
	35,8	35,5	37,2	37,2	35,1
	36,2	35,6	36,7	36,4	35,9
<b>průměr</b>	<b>36,2</b>	<b>35,7</b>	<b>36,3</b>	<b>36,3</b>	<b>35,8</b>
<b>SD</b>	<b>0,4</b>	<b>0,9</b>	<b>0,9</b>	<b>1,2</b>	<b>0,9</b>

Tab. 4: Hmotnost kapek vody při úhlu 90° a objemu náplně 8ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	39,7	39,7	40,3	42,2	41,1
	38,2	41,8	40,2	41,0	42,2
	38,0	40,7	42,4	40,4	40,7
	38,9	40,3	41,3	41,6	41,2
	39,2	39,5	40,3	44,1	42,0
	40,5	40,3	41,4	43,9	41,3
	39,5	39,3	40,9	41,2	41,5
	38,9	41,1	40,0	42,0	42,7
	39,2	40,9	41,6	40,4	42,0
	39,2	40,0	41,5	41,8	40,2
<b>průměr</b>	<b>39,1</b>	<b>40,4</b>	<b>41,0</b>	<b>41,9</b>	<b>41,5</b>
<b>SD</b>	<b>0,7</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>1,3</b>	<b>0,7</b>

Tab. 5: Hmotnost kapek vody při úhlu 45° a objemu náplně 8 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	34,1	36,9	36,6	36,4	36,4
	33,7	35,4	36,2	35,5	35,5
	33,8	35,5	33,4	36,4	34,8
	33,0	36,4	37,3	37,6	35,5
	33,0	36,4	36,8	35,5	35,6
	30,7	36,5	36,4	36,2	34,4
	35,0	37,0	38,4	36,5	36,3
	35,0	37,2	34,9	34,8	34,8
	34,4	38,0	37,9	34,6	36,0
	34,3	37,1	34,2	35,2	36,4
<b>průměr</b>	<b>33,7</b>	<b>36,6</b>	<b>36,2</b>	<b>35,9</b>	<b>35,6</b>
<b>SD</b>	<b>1,3</b>	<b>0,8</b>	<b>1,6</b>	<b>0,9</b>	<b>0,7</b>

Tab. 6: Hmotnost kapek vody při úhlu 90° a objemu náplně 6 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	40,3	41,1	40,6	39,6	41,4
	38,7	41,4	40,9	41,4	41,2
	39,7	42,4	41,9	43,4	40,6
	39,4	40,2	42,8	43,2	49,1
	38,4	39,4	42,4	41,2	41,2
	38,0	39,7	41,8	39,3	41,5
	40,0	40,7	42,0	42,9	42,4
	39,8	40,2	39,3	42,6	41,0
	39,0	40,4	41,2	39,5	42,6
	40,2	40,1	41,0	40,5	41,3
<b>průměr</b>	<b>39,4</b>	<b>40,6</b>	<b>41,4</b>	<b>41,4</b>	<b>42,2</b>
<b>SD</b>	<b>0,8</b>	<b>0,9</b>	<b>1,0</b>	<b>1,6</b>	<b>2,5</b>

Tab. 7: Hmotnost kapek vody při úhlu 45° a objemu náplně 6ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	34,2	38,6	36,9	36,4	36,7
	33,5	37,8	38,3	37,9	35,9
	34,9	38,0	36,2	36,3	36,0
	35,1	37,3	37,3	36,8	36,2
	35,5	38,3	36,6	37,7	34,7
	34,7	36,9	36,5	36,9	35,3
	35,2	37,0	37,2	37,1	35,3
	36,0	36,2	35,5	37,8	36,0
	35,1	36,3	36,7	36,5	36,1
	35,5	36,8	37,7	36,4	34,7
<b>průměr</b>	<b>35,0</b>	<b>37,3</b>	<b>36,9</b>	<b>37,0</b>	<b>35,7</b>
<b>SD</b>	<b>0,7</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>0,6</b>	<b>0,7</b>



Tab. 8: Hmotnost kapek vody při úhlu 90° a objem a náplně 4ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	39,6	39,4	41,9	41,8	41,3
	36,4	42,3	40,2	40,0	40,6
	38,4	42,2	39,7	41,0	42,5
	39,3	39,7	40,7	42,0	42,4
	39,3	40,3	41,4	40,3	41,8
	39,9	40,2	41,5	42,0	42,3
	38,6	41,4	42,4	41,7	40,7
	39,4	42,2	42,2	41,9	41,4
	39,1	40,2	39,6	42,0	41,9
	40,1	40,1	42,2	41,7	41,9
<b>průměr</b>	<b>39,0</b>	<b>40,8</b>	<b>41,2</b>	<b>41,4</b>	<b>41,7</b>
<b>SD</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>0,7</b>	<b>0,7</b>

Tab. 9: Hmotnost kapek vody při úhlu 45° a objemu náplně 4ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	34,1	36,4	37,9	35,3	35,1
	35,0	36,0	36,4	35,8	35,6
	34,6	37,4	38,0	36,7	35,6
	33,3	36,3	35,9	36,9	35,1
	34,7	36,1	36,2	35,2	35,9
	34,7	35,5	36,6	35,3	34,9
	35,9	36,5	36,0	36,2	35,3
	34,9	36,1	37,5	36,0	35,9
	35,6	35,4	37,5	35,2	35,3
	34,6	35,5	35,5	35,6	36,1
<b>průměr</b>	<b>34,7</b>	<b>36,1</b>	<b>36,8</b>	<b>35,8</b>	<b>35,5</b>
<b>SD</b>	<b>0,7</b>	<b>0,6</b>	<b>0,9</b>	<b>0,6</b>	<b>0,4</b>

Tab. 10: Hmotnost kapek vody při úhlu 90° a objemu náplně 2ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	38,2	41,2	39,2	42,6	42,0
	39,3	42,1	41,3	40,0	41,7
	39,9	39,9	41,1	41,7	42,4
	40,3	40,6	39,2	41,0	41,9
	39,2	40,7	42,6	42,9	42,2
	39,7	41,4	42,7	41,8	41,4
	38,9	39,8	39,6	41,5	41,9
	40,2	41,3	41,4	40,9	41,8
	39,0	41,4	40,2	41,1	42,2
	39,7	39,4	41,8	41,3	40,1
<b>průměr</b>	<b>39,4</b>	<b>40,8</b>	<b>40,9</b>	<b>41,5</b>	<b>41,8</b>
<b>SD</b>	<b>0,6</b>	<b>0,9</b>	<b>1,3</b>	<b>0,8</b>	<b>0,6</b>

Tab. 11: Hmotnost kapek vody při úhlu 45° a objemu náplně 2 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	35,3	36,2	37,3	35,2	35,6
	35,4	37,5	36,3	36,5	34,7
	35,5	37,1	36,0	35,8	35,4
	35,1	37,8	36,5	35,7	35,1
	35,3	35,2	37,4	36,4	35,7
	34,9	36,6	37,6	36,4	35,9
	37,3	35,5	37,3	35,9	35,6
	34,4	36,5	34,7	37,4	34,7
	34,6	36,1	36,8	35,2	36,5
	35,3	35,8	37,1	36,2	36,9
<b>průměr</b>	<b>35,3</b>	<b>36,4</b>	<b>36,7</b>	<b>36,1</b>	<b>35,6</b>
<b>SD</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>0,9</b>	<b>0,7</b>	<b>0,7</b>

Tab. 12: Hmotnost kapek atropinu při úhlu 90° a objemu náplně 10ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	28,0	32,5	33,3	33,3	30,9
	28,4	34,0	34,5	30,9	31,6
	31,8	33,2	33,5	34,3	31,2
	30,5	32,3	33,9	32,3	31,2
	29,5	31,0	33,9	34,2	31,9
	29,8	31,8	32,5	32,3	31,5
	31,6	32,3	34,0	34,1	31,8
	30,0	33,3	32,3	32,6	29,3
	32,0	32,5	33,6	33,9	32,9
	30,5	33,2	32,7	32,1	31,7
<b>průměr</b>	<b>30,2</b>	<b>32,6</b>	<b>33,4</b>	<b>33,0</b>	<b>31,4</b>
<b>SD</b>	<b>1,4</b>	<b>0,9</b>	<b>0,7</b>	<b>1,1</b>	<b>0,9</b>

Tab. 13: Hmotnost kapek atropinu při úhlu 45° a objemu náplně 10ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	27,5	29,8	30,4	30,8	28,1
	27,7	31,0	31,9	30,7	28,5
	29,1	31,0	30,3	27,0	28,5
	27,6	28,9	28,9	27,6	28,9
	29,5	30,0	30,0	28,0	26,7
	27,7	30,1	27,5	28,3	28,7
	26,8	29,6	28,3	28,1	26,8
	28,7	29,8	30,9	27,1	30,5
	28,4	31,2	32,0	27,7	28,8
	27,8	30,4	31,0	27,6	29,7
<b>průměr</b>	<b>28,1</b>	<b>30,2</b>	<b>30,1</b>	<b>28,3</b>	<b>28,5</b>
<b>SD</b>	<b>0,8</b>	<b>0,7</b>	<b>1,5</b>	<b>1,4</b>	<b>1,2</b>

Tab. 14: Hmotnost kapek atropinu při úhlu 90° a objemu náplně 8 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	32,0	32,4	33,4	34,3	33,6
	33,7	33,3	34,4	33,5	31,1
	30,8	34,0	32,1	32,4	32,5
	31,8	34,1	35,0	34,2	32,9
	32,0	33,1	32,9	32,0	31,2
	29,4	32,9	35,0	34,1	30,8
	30,3	33,8	33,2	33,3	31,4
	32,5	33,5	33,5	34,8	31,5
	32,4	33,3	33,9	32,1	31,4
	30,8	33,7	34,6	33,1	32,7
<b>průměr</b>	<b>31,6</b>	<b>33,4</b>	<b>33,8</b>	<b>33,4</b>	<b>31,9</b>
<b>SD</b>	<b>1,2</b>	<b>0,5</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>	<b>0,9</b>

Tab. 15: Hmotnost kapek atropinu při úhlu 45° a objemu náplně 8 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	27,1	30,6	27,4	28,3	30,5
	26,7	27,9	30,4	26,6	29,0
	28,3	30,9	29,5	27,9	27,2
	27,7	31,0	30,6	28,2	29,2
	28,8	30,1	31,4	28,5	29,6
	28,7	30,1	31,6	27,4	29,5
	29,2	27,5	31,7	27,8	28,0
	27,9	30,1	28,7	27,8	29,5
	29,0	29,4	29,2	28,1	28,6
	26,5	28,4	31,5	29,5	27,5
<b>průměr</b>	<b>28,0</b>	<b>29,6</b>	<b>30,2</b>	<b>28,0</b>	<b>28,9</b>
<b>SD</b>	<b>1,0</b>	<b>1,3</b>	<b>1,5</b>	<b>0,7</b>	<b>1,0</b>

Tab. 16: Hmotnost kapek atropinu při úhlu 90° a objemu náplně 6 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	32,0	33,7	34,8	31,9	32,1
	31,7	33,6	32,4	35,4	31,4
	32,1	34,7	34,0	35,0	31,8
	31,5	32,9	33,0	35,2	33,5
	32,3	34,3	33,5	32,6	30,0
	34,3	32,0	34,9	32,1	32,9
	32,9	33,2	31,2	30,8	29,5
	31,9	32,0	33,6	30,7	29,2
	33,2	33,2	32,6	32,2	30,9
	32,9	32,5	33,4	32,2	32,6
<b>průměr</b>	<b>32,5</b>	<b>33,2</b>	<b>33,3</b>	<b>32,8</b>	<b>31,4</b>
<b>SD</b>	<b>0,8</b>	<b>0,9</b>	<b>1,1</b>	<b>1,8</b>	<b>1,5</b>

Tab. 17: Hmotnost kapek atropinu při úhlu 45° a objemu náplně 6 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	28,9	31,2	31,2	28,3	28,6
	29,0	28,3	29,5	28,9	29,1
	27,5	31,9	32,0	28,7	29,0
	27,6	31,3	31,7	29,0	28,6
	30,7	29,1	30,8	28,4	31,5
	27,2	30,7	30,3	28,6	30,1
	27,7	29,0	32,1	29,5	28,1
	25,6	31,1	30,2	29,2	29,5
	27,5	29,2	31,5	28,8	27,8
	26,0	29,7	30,2	28,7	28,1
<b>průměr</b>	<b>27,8</b>	<b>30,2</b>	<b>31,0</b>	<b>28,8</b>	<b>29,0</b>
<b>SD</b>	<b>1,5</b>	<b>1,2</b>	<b>0,9</b>	<b>0,4</b>	<b>1,1</b>

Tab. 18: Hmotnost kapek atropinu při úhlu 90° a objemu náplně 4 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	33,1	34,2	35,2	33,5	31,6
	32,6	35,4	35,6	30,2	33,9
	33,2	34,7	33,0	32,0	34,0
	31,3	35,1	33,3	32,4	33,4
	33,5	34,7	35,4	32,4	31,2
	31,1	32,9	35,3	33,5	33,4
	32,5	33,8	34,4	34,9	32,0
	32,8	33,1	34,1	33,8	32,6
	34,5	33,2	33,8	33,7	31,7
	33,9	33,9	35,3	32,0	29,6
<b>průměr</b>	<b>32,9</b>	<b>34,1</b>	<b>34,5</b>	<b>32,8</b>	<b>32,3</b>
<b>SD</b>	<b>1,1</b>	<b>0,9</b>	<b>1,0</b>	<b>1,3</b>	<b>1,4</b>

Tab. 19: Hmotnost kapek atropinu při úhlu 45° a objemu náplně 4 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	27,9	28,7	27,9	28,3	30,2
	27,6	29,6	30,3	28,5	29,1
	27,6	30,9	30,3	28,2	28,1
	28,5	31,6	31,6	29,0	29,7
	27,1	31,4	30,0	30,2	29,5
	26,5	29,2	30,4	30,9	29,9
	29,2	30,5	29,9	28,9	29,2
	29,0	29,7	30,0	29,2	29,9
	29,2	29,6	29,7	30,0	31,1
	28,6	30,3	32,3	29,9	30,7
<b>průměr</b>	<b>28,1</b>	<b>30,2</b>	<b>30,2</b>	<b>29,3</b>	<b>29,7</b>
<b>SD</b>	<b>0,9</b>	<b>1,0</b>	<b>1,2</b>	<b>0,9</b>	<b>0,8</b>

Tab. 20: Hmotnost kapek atropinu při úhlu 90° a objemu náplně 2 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	31,7	34,1	32,6	35,2	31,4
	33,6	32,9	34,2	34,3	31,0
	32,0	33,8	32,9	31,8	32,5
	30,6	33,5	33,8	35,5	31,9
	32,0	33,0	32,1	34,0	32,8
	32,3	33,6	33,3	33,3	31,8
	31,7	33,5	32,1	32,0	32,2
	32,4	34,2	34,2	32,1	32,5
	31,6	33,5	34,1	30,8	32,0
	33,1	32,9	33,5	31,3	32,8
<b>průměr</b>	<b>32,1</b>	<b>33,5</b>	<b>33,3</b>	<b>33,0</b>	<b>32,1</b>
<b>SD</b>	<b>0,8</b>	<b>0,5</b>	<b>0,8</b>	<b>1,7</b>	<b>0,6</b>

Tab. 21: Hmotnost kapek atropinu při úhlu 45 a objemu náplně 2 ml

	<b>Hmotnost kapek (mg)</b>				
<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	28,7	30,0	28,6	30,4	30,2
	26,8	30,7	31,8	30,4	28,8
	25,4	31,4	31,7	29,0	30,1
	27,7	30,8	30,4	29,5	29,7
	27,2	30,9	30,5	27,5	31,5
	25,8	31,7	30,0	28,6	29,1
	26,7	30,1	30,2	27,8	30,3
	27,2	28,7	29,9	29,6	30,4
	27,4	30,8	28,9	29,8	29,3
	26,3	29,5	31,8	28,0	30,0
<b>průměr</b>	<b>26,9</b>	<b>30,5</b>	<b>30,4</b>	<b>29,1</b>	<b>29,9</b>
<b>SD</b>	<b>1,0</b>	<b>0,9</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>0,8</b>









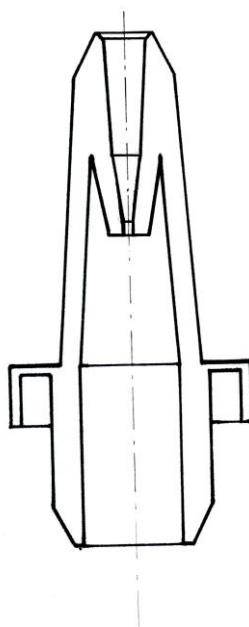




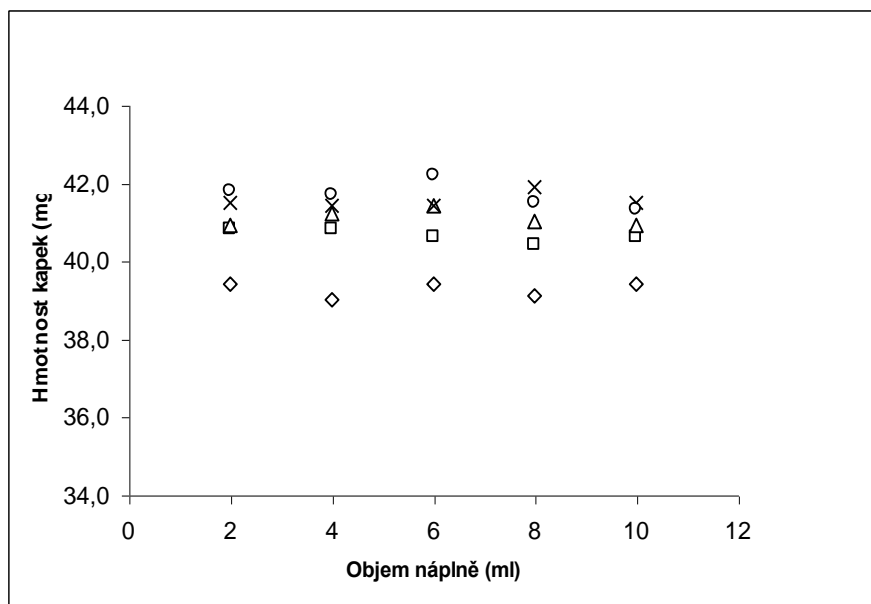
Obr. 1: Atropin



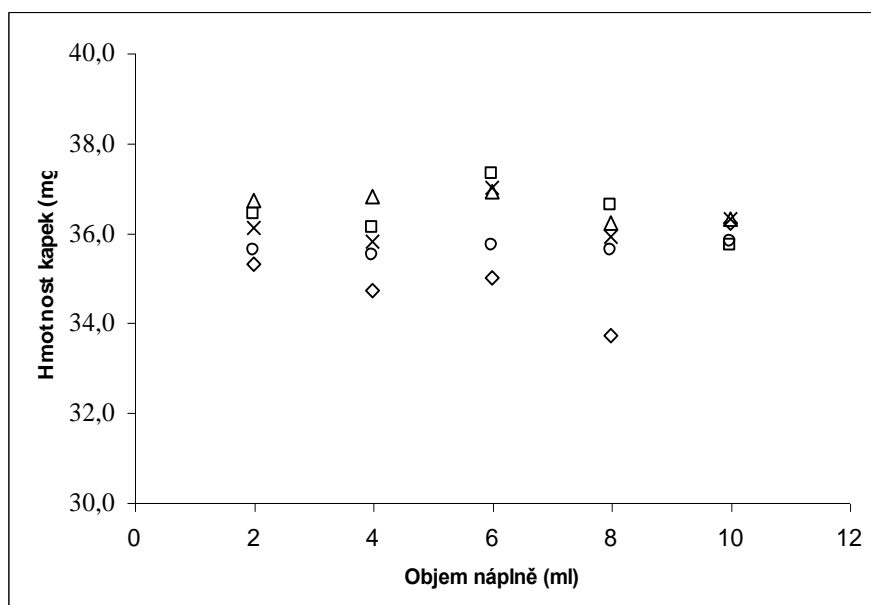
Obr. 2: Kapátko



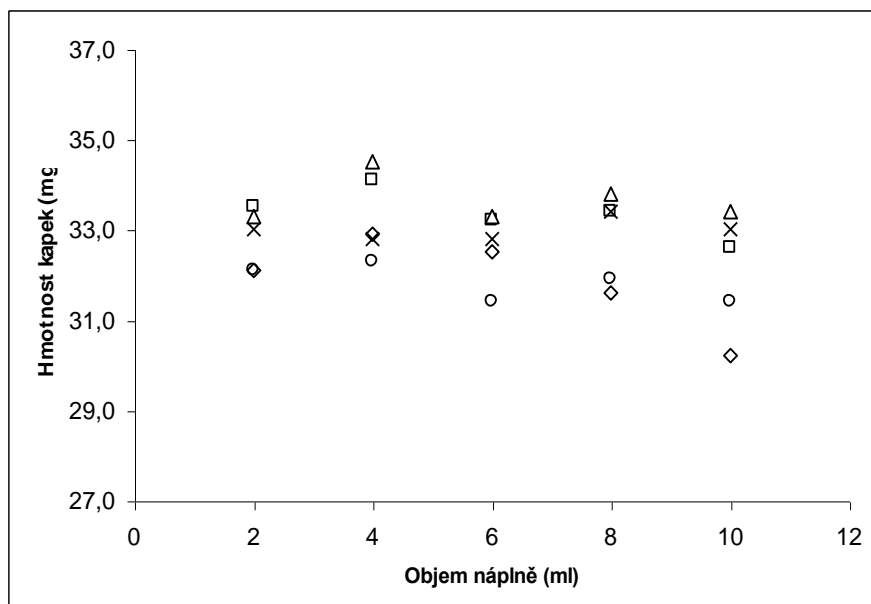
Obr. 3: Hmotnosti kapek vody v závislosti na objemu náplně při úhlu 90°



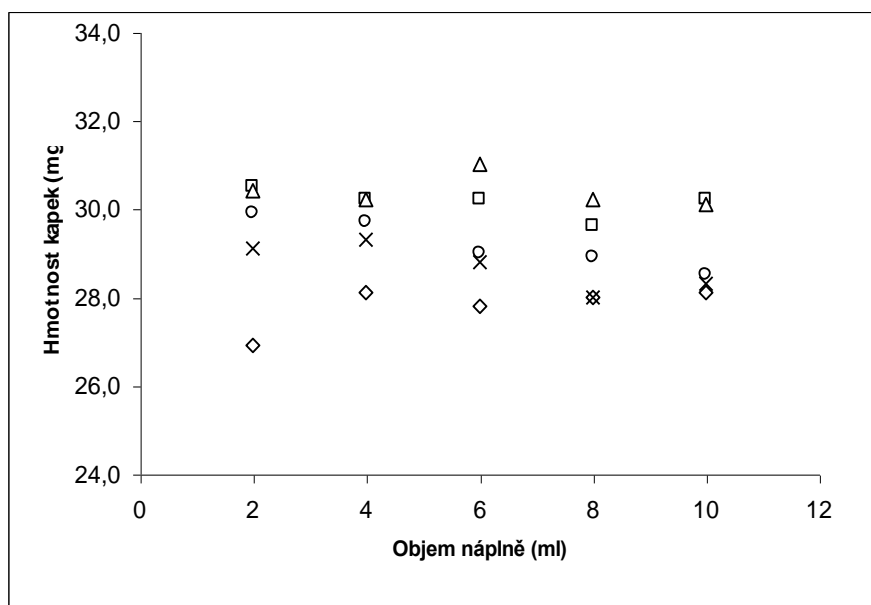
Obr. 4: Hmotnost kapek vody v závislosti na objemu náplně při úhlu 45°



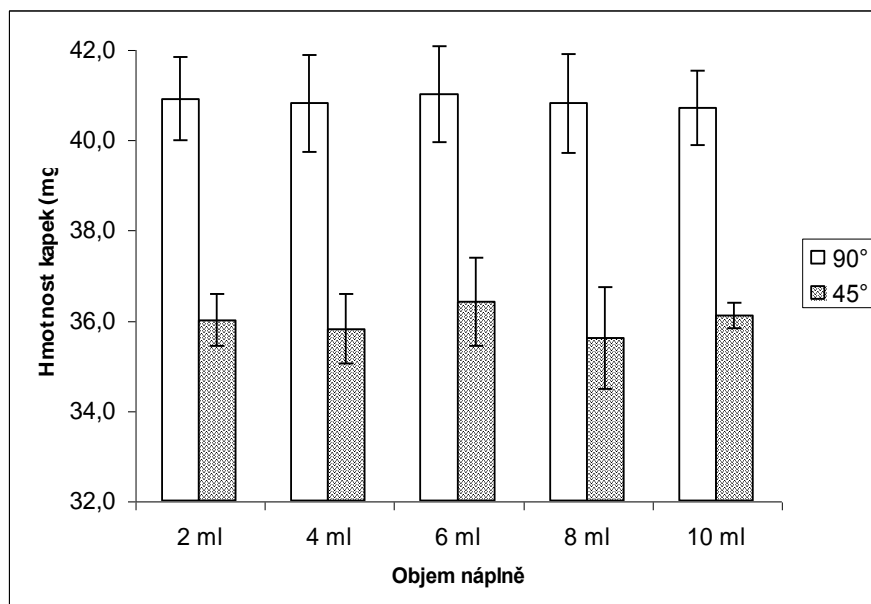
Obr. 5: Hmotnost kapek atropinu v závislosti na objemu náplně při úhlu 90°



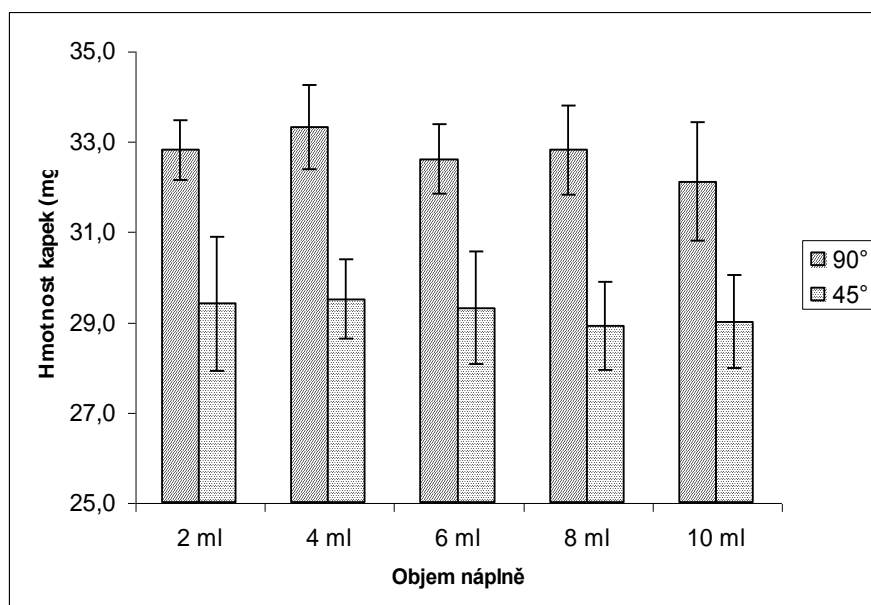
Obr. 6: Hmotnost kapek atropinu v závislosti na objemu náplně při úhlu 45°



Obr. 7: Hmotnost kapek vody v závislosti na objemu náplně

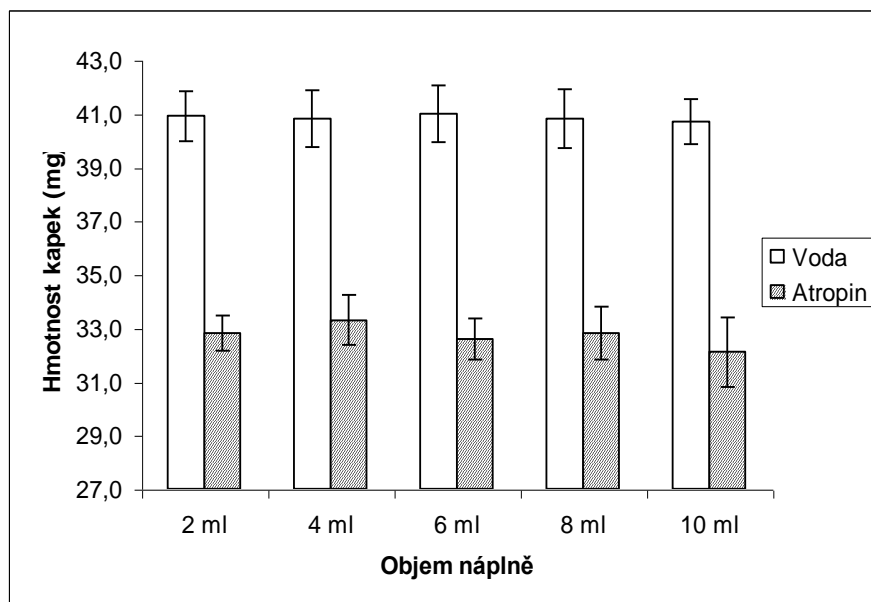


Obr. 8: Hmotnost kapek atropinu v závislosti na objemu náplně

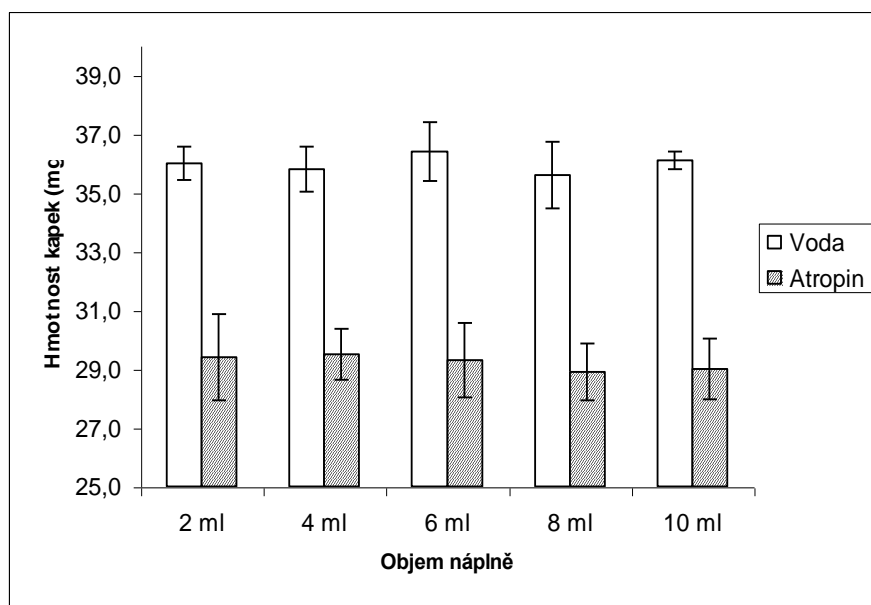




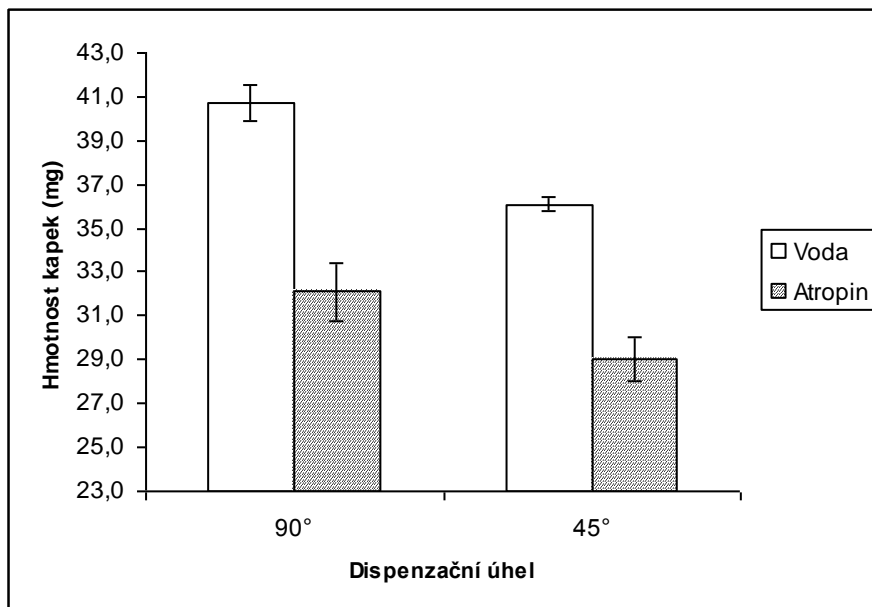
Obr. 9: Hmotnost kapek vody a atropinu v závislosti na objemu náplně při úhlu 90°



Obr. 10: Hmotnost kapek vody a atropinu v závislosti na objemu náplně při úhlu 45°



Obr. 11: Hmotnost kapek vody a atropinu v závislosti na dispenzačním úhlu s náplní 10 ml



## 4.DISKUSE

Většina očních léčiv je do oka aplikována po kapkách jako vodný roztok. Na rozdíl od perorálních kapek není objem očních kapek normativně určen a bylo zjištěno, že se pohybuje v širokém rozmezí 25-56  $\mu\text{l}$ <sup>5</sup>. Tato skutečnost je očními lékaři tolerována, přestože je poměrně dobře známo, že aplikovaný objem ovlivňuje nejen dávku léčiva, ale i jeho vedlejší účinky.<sup>29</sup>

Velikost kapek závisí na celé řadě faktorů, které lze v zásadě rozdělit na dvě skupiny- formulační faktory, určené výrobcem a dispenzační faktory, v nichž má rozhodující roli pacient<sup>10</sup>. Při systematickém výzkumu simultánního efektu sedmi potenciálně významných faktorů na objem očních kapek byl prokázán významný vliv druhu kapacího nástavce, dispenzačního úhlu a rychlosti kapání.<sup>11</sup>

V této diplomové práci byl hodnocen pouze plastový kapací nástavec, který je součástí sledovaného HVLP přípravku (obr. 1). Na obrázku 2 je schématicky zakreslen průřez kapátkem. Významný vliv rychlosti kapání na hmotnost očních kapek byl eliminován nácvikem techniky kapání se zvoleným dispenzačním systémem (lahvička + kapací nástavec), tak, že byly odkapávány jednotlivé kapky s dodržáním doby jedné sekundy na tvorbu kapky. Kapky byly průběžně váženy na analytických vahách a hmotnost zaznamenána.

V této práci byla hodnocena hmotnost očních kapek obsahujících atropin sulfát (ATROPIN POS<sup>®</sup> 0,5%) a porovnána s hmotností kapek vody získaných za stejných experimentálních podmínek. Kapky byly odkapávány z originální plastové lékovky a originálního plastového nástavce (obr.1).

Ve screeningovém experimentu byly sledovány tři zvolené faktory, které by mohly ovlivnit hmotnost očních kapek, jejich vliv byl studován na dvou vybraných úrovních: 1. druh náplně – buď voda nebo roztok atropinu, 2. dispenzační úhel – buď 90° nebo 45°, 3. objem roztoku v lahvičce- buď 10ml nebo 2ml. Experimentální schéma je uvedeno v tab.1, v nichž jsou rovněž uvedeny výsledné hmotnosti kapek. Výsledky byly zpracovány tří faktorovou

analýzou rozptylu ANOVA a jsou shrnuty v tab.26. Při hodnocení významnosti jednotlivých studovaných faktorů na hmotnost kapek byl zjištěn signifikantní vliv ( $p < 0,01$ ) náplně, úhlu kapání a jejich interakce. Hmotnost kapek byla cca 78% ovlivněna náplní lahvičky a z cca 21% úhlem kapání. Vliv objemu lahvičky při zvolené úrovni tohoto faktoru (10ml nebo 2ml) byl nevýznamný. Ve druhé části diplomové práce byl podrobně zkoumán vliv objemu náplně v lahvičce na hmotnost očních kapek. V rozmezí objemů 10 ml, 8ml, 6 ml, 4 ml, 2 ml byly zjišťovány hmotnosti kapek vody a roztoku atropinu získané při dispenzačním úhlu  $90^\circ$  a  $45^\circ$  z pěti kapátek. Výsledky jsou pro jednotlivá kapátka uvedeny v tab.2 – 21. Tabulky 22 a 23 uvádí průměrné hodnoty hmotnosti kapek vody v závislosti na objemu náplně při  $90^\circ$  a  $45^\circ$ , tab. 24 a 25 pak analogicky hodnoty pro roztok atropinu.

#### ***4.1. Vliv druhu náplně lahvičky***

V diplomové práci byla sledována hmotnost kapek vody a porovnáována s hmotností kapek roztoku atropinu sulfátu. Z výsledků diplomové práce vyplývá, že druh náplně měl na hmotnost očních kapek v mg významný vliv ( $p < 0,01$ ) vliv, hmotnost kapek roztoku atropinu byla vždy nižší ve srovnání s hmotností kapek vody, jak je přehledně zobrazeno na obr.11 pro oba dispenzační úhly. Signifikantní vliv náplně na hmotnost kapek lze vysvětlit složením HVLP přípravků ATROPIN POS<sup>®</sup> 0,5%. Tento přípravek obsahuje 0,5% atropinu sulfát, je izotonizován NaCl a jako protimikrobní látku obsahuje benzalkonium chlorid. Zatímco atropin sulfát ani NaCl nevykazují povrchovou aktivitu, benzalkonium chlorid je látka s tenzidovým chováním, která tak významně ovlivňuje povrchové napětí roztoku. Povrchové napětí roztoku může ovlivnit strukturu slzného filmu a změnit tak vlastnosti povrchu oka a průnik léčiva přes rohovku. To je známé např. pro urychlovače penetrace.<sup>30</sup> Kromě toho je hmotnost kapky vznikající na zakončení kapiláry přímo úměrná povrchovému napětí roztoku. Čím je povrchové napětí menší, tím menší kapka vzniká<sup>10</sup>

ATROPIN POS<sup>®</sup> 0,5% obsahuje 0,01% benzalkonium chloridu. Stalagmometricky byla zjištěna hodnota povrchového napětí 0,01% roztoku benzalkonium chlorid  $\sigma = 66,8 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ , zatímco  $\sigma = 72,8 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$  odpovídalo vodě. Sníženému povrchovému napětí odpovídají taky podle Tateho zákona<sup>5</sup> menší kapky. Z tohoto pohledu je zjištěný významný vliv druhu náplně na hmotnost očních kapek nutné přisoudit vlivu povrchovému napětí.

#### ***4.2. Vliv dispenzačního úhlu***

Hmotnost kapky vznikající na zakončení kapiláry při gravitačním svislém kapání je přímo úměrná obvodu ústí kapiláry. U kapacích nástavců je nutné uvažovat o tvorbě kapky nejen z vnitřního obvodu ústí kapiláry, ale v případě smáčení také v možnosti vzniku kapky na smáčeném vnějším obvodu zakončení nástavce. To bylo prokázáno jak u pryžového<sup>11</sup>, tak i plastového<sup>13</sup> nástavce. Změna (snížení) dispenzačního úhlu ze svislé (90°) polohy do šikmé (<90°) vede ke zmenšení efektivního obvodu, na němž kapka vzniká, a zmenšení kapky<sup>27</sup>. Významný vliv úhlu kapání (90° a 45°) na hmotnost očních kapek ( $p < 0,01$ ) byl prokázán v této diplomové práci pro obě studované náplně, tj. vodu i roztok atropinu (obr. 11). Zatímco při úhlu 90° byla průměrná hmotnost kapky vody cca 41 mg a roztoku atropinu 33 mg, při úhlu 45° se snížila u vody na 36 mg a u roztoku atropinu na 29 mg.

Na druhé straně bylo také již dříve zjištěno, že zmíněný vliv efektivního obvodu kapátka na hmotnost očních kapek závisí na jeho tvaru. U nástavců, jejichž konec je zaoblený, může docházet při naklonění ke sklouznutí vznikající kapky po vnějším povrchu nástavce. Při takové laterální tvorbě se hmotnost kapek zvýší a paradoxně pak vznikají při šikmém kapání kapky větší než při svislém<sup>13</sup>. Nástavec pro ATROPIN POS<sup>®</sup> 0,5% (obr. 1 a 2) byl mírně zaoblený, což je u kapacích nástavců pro oční kapky důležité z hlediska prevence poranění oka při aplikaci kapek. Při odchylce od úhlu kapání 90° však může u roztoku s nižším povrchovým napětím vést ke smáčení a laterální

tvorbě kapek. To bylo mnohokrát pozorováno v této diplomové práci. Pro roztok atropinu při úhlu  $45^\circ$  vznikaly na vnějším povrchu nástavce kapky s hmotností o cca 10 – 15% vyšší ve srovnání s kapkami vznikajícími za stejných podmínek z nesmáčeného zakončení. V takovém případě byly zjištěné hmotnosti kapek z hodnocení vyloučeny.

### **4.3. Vliv objemu**

Při gravitačním kapání je rychlost tvorby kapky ovlivněna výškou sloupce kapaliny, tj. hydrostatickým tlakem. Při nuceném kapání z kapacího nástavce pro oční kapky ke spontánní tvorbě kapky dochází jen výjimečně, a proto je obvykle vliv snižujícího se objemu na hmotnost očních kapek považován za nevýznamný. Objem náplně lahvičky souvisí se silou nutnou ke stlačení lahvičky. Čím méně je kapaliny, tím více vzduchu je v lahvičce a tím silněji musí být lahvička stlačena, než dojde k uvolnění kapky<sup>28</sup>

Obvyklý objem vícedávkových očních kapek je 5 ml nebo 10ml. Při studiu vlivu objemu na třech zvolených úrovních (10 – 7 – 4 ml) byl v optimalizačním experimentu vliv objemu nevýznamný.<sup>13</sup> Vzhledem k předpokladu nevýznamnosti změn hmotnosti očních kapek jako důsledku postupného snižování objemu nebyl tento faktor dosud systematicky zkoumán.

V této práci byl hodnocen podrobně vliv klesajícího objemu náplně v rozmezí 10 ml, 8 ml, 6 ml, 4 ml a 2 ml vody nebo roztoku atropinu při dispenzačním úhlu  $90^\circ$  a  $45^\circ$ . Pro eliminaci vlivu objemu náplně v průběhu experimentu byly lahvičky vždy před jednotlivou částí experimentu znovu naplněny zvoleným objemem kapaliny. Pro jednotlivá kapátka jsou výsledky shrnuty v tab. 22-25 Z obr. 3-10 nejsou zřejmé žádné trendy v klesání nebo zvyšování hmotnosti kapek jako důsledku snižujícího se objemu náplně, přestože u jednotlivých nástavců (obr 3-6) k mírným změnám hmotnosti kapek docházelo. Odchytky však leží v běžně tolerovaném intervalu variability hmotnosti očních kapek  $\pm 20\%$ <sup>28</sup>. Nevýznamnost vlivu objemu potvrdily i výsledky tří a dvou faktorové analýzy rozptylu ANOVA (tab. 26-30)

Zvolený dispenzační systém komerčního přípravku ATROPIN POS<sup>®</sup> 0,5% je tvořen bílou neprůhlednou plastovou lékovkou a bílým neprůhledným kapacím nástavcem s dlouhou kapilárou. Lékovka je poměrně rigidní a k jejímu stlačení je potřeba značná síla, což by mohlo být komplikací pro některé, zejména starší pacienty.<sup>12</sup> Nástavec je na konci zakulacený proti poranění oka. Při svislém (90°) kapání je hmotnost kapky závislá na povrchovém napětí roztoku, kapky roztoku atropinu byly proto nižší než kapky vody. Jejich průměrná hmotnost byla cca 33 mg, což odpovídá cca 31 kapkám / 1 ml přípravku. To je v rozporu s údaji výrobce, který uvádí 20 kapek / 1 ml.<sup>31</sup> Tento rozpor je při neznalosti techniky určování počtu kapek výrobcem těžké vysvětlit.

Na rozdíl od dřívějších zkušeností s plastovými i pryžovými nástavci byla u tohoto kapátka zaznamenána velmi nízká variabilita hmotností kapek, zejména u roztoku atropinu (nižší povrchové napětí) při kapání za standardních podmínek (90°, tvorba kapky rychlostí 1 kapka/ 1 s), která souvisela s malou tvorbou bublin uvnitř kapiláry nástavce. Vzhledem k tvaru zakončení, však byla zaregistrována zřetelná tendence ke smáčení roztokem léčiva, vedoucí k tvorbě větších kapek při dispenzačním úhlu 90° a laterální tvorbě větších kapek při dispenzačním úhlu 45°.

## 5.ZÁVĚR

1.Při simultánním hodnocení vlivu tří vybraných faktorů:náplně lahvičky, dispenzačního úhlu kapání a objemu náplně na hmotnost očních kapek bylo zjištěno, že hmotnost kapek byla významně ovlivněna povahou náplně (voda nebo roztok Atropini sulfas 0,5%), úhlem kapání (90° nebo 45°) a interakcí obou faktorů.

2. Při podrobném studiu vlivu objemu náplně v rozsahu 10 ml, 8ml, 6 ml, 4 ml, 2 ml byly zjištěny následující změny:

### 2.1. Vliv náplně lahvičky (faktor A)

Hmotnost kapek vody byla významně vyšší než hmotnost kapek roztoku Atropini sulfas 0,5% při obou dispenzačních úhlech kapání

### 2.2.Vliv dispenzačního úhlu kapání (faktor B)

Snížení úhlu kapání z 90° (svisle) na 45° (šikmo) vedlo k významnému snížení hmotnosti kapek vody i očních kapek s Atropinem sulfas 0,5%

### 2.3.Vliv objemu náplně (faktor C)

Snížení objemu kapaliny v lahvičce nemělo ve studovaném rozmezí 2 – 10 ml vliv na hmotnost kapek vody ani komerčních očních kapek ATROPIN POS<sup>®</sup> 0,5%.

3.Při standardizovaných podmínkách kapání (90°, 1 kapka/ 1 sekunda) poskytoval studovaný dispenzační systém kapky s malou variabilitou hmotnosti. Zjištěná průměrná hmotnost očních kapek ATROPIN POS<sup>®</sup> 0,5% byla 33 mg. Plastový kapací nástavec se zaobleným zakončením jevil výraznou tendenci ke smáčení, v jehož důsledku docházelo ke zvětšení hmotnosti kapky při svislém kapání a laterální tvorbě kapek při šikmém kapání, a následně tedy i ke zvýšení variability kapek.



## 6. SOUHRN

V této práci byl sledován vliv tří vybraných faktorů: druhu náplně, dispenzačního úhlu kapání a objemu náplně na hmotnost očních kapek. S využitím komerčně dostupného kapacího systému, který se skládal z plastové bílé lékovky a bílého plastového kapacího nástavce, byla studována hmotnost kapek vody a komerčních očních kapek ATROPIN POS<sup>®</sup> 0,5% s atropin sulfátem při úhlu kapání 90° a 45°. Hmotnost kapek roztoku atropinu byla významně ( $p < 0,01$ ) menší než hmotnost kapek vody vlivem nižšího povrchového napětí v důsledku obsahu protimikrobní, povrchově aktivní látky, benzalkonium chloridu. Při svislém kapání (90°) měly kapky roztoku atropinu průměrnou hmotnost cca 33 mg. Snížení úhlu kapání na 45° vedlo ke významnému ( $p < 0,01$ ) snížení hmotnosti kapek vody i roztoku atropinu, průměrná hmotnost kapek roztoku atropinu byla cca 29 mg. Žádné významné změny hmotnosti kapek v důsledku zmenšování objemu náplně nebylo ve studovaném rozmezí 2 – 10 ml pozorováno. Zvolený dispenzační systém poskytoval za standardních podmínek (90°, rychlost kapání 1k/1s) kapky s malou variabilitou hmotnosti, jeho nevýhodou však je poměrně rigidní lékovka a značná tendence ke smáčení a laterální tvorbě kapky při sníženém úhlu kapání.

### Summary

The work was focused on the influence of three selected factors on weight of eye drops: type of liquid, dispensing angle and volume of liquid. The commercially available dropping system used for the purpose of this investigation was formed by white plastic vial and white plastic dropper tip. The weight of drop of water and commercially product ATROPIN POS<sup>®</sup> (contains 0,5% atropine sulphate) was measured under two dispensing angles (90° and 45°). According to gained results, the weight of drop was significantly lower in the case of Atropine sulphate solution ( $p < 0,01$ ) then in the case of

water. This can be explained by lower surface tension caused by the presence of antimicrobial preservative and surfactant Benzalkonium chloride. The average weight of Atropine sulphate solution was cca 33 mg when dropped under dispensing angle 90°. When the dispensing angles was lowered to 45°, the weight of solution was only 29 mg, which is significantly lower value ( $p < 0,01$ ). On the other hand, no significant differences of weight of drop were found for different filling volumes ranging between 2 – 10 ml. The chosen dispensing system allowed for only little variability of weight of drop under standard conditions ( 90°, dropping speed 1 drop per second). As it's disadvantage, it can be considered relatively rigid vial and extensive tendency to wetting and lateral formation of drop under lower dispensing angle.

## 7.LITERATURA

- <sup>1</sup> Český lékopis 2005, Doplněk 2007. Grada publishing, a.s. Praha, 1505-1507
- <sup>2</sup> Macha, S., Mitra, A. K.: Overview of ocular drug delivery. In: Mitra, A. K. (Ed): Ophthalmic drug delivery system. Marcel Dekker, New York, 2003, 1-12
- <sup>3</sup> Ding, S.: Recent developments in ophthalmic drug delivery. PSTT, 1 (8), 1998, 328-335
- <sup>4</sup> 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
- <sup>5</sup> Lederer, C.M., Harold, R.E.: Drop size of commercial glaucoma medication. Am. J. Ophthalmol., 101, 1986, 691-694
- <sup>6</sup> Sunkara, G., Kompella, U. B.: Membrane transport processes in the eye. In: Mitra, A., K., (Ed): Ophthalmic drug delivery system. Marcel Dekker, New York, 2003, 13-58
- <sup>7</sup> Shell, J. W.: Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. Surv. Ophthalmol., 26, 1982, 207-218
- <sup>8</sup> Järvinen, K., Järvinen, T., Urtti, A.: Ocular absorption following topical delivery. Adv. Drug Del. Rev., 16 (1), 1995, 3-19
- <sup>9</sup> Van Buskirk, E. M., Fraunfelder, F. T.: Ocular beta-blockers and system effects. Am. J. Ophthalmol., 98, 1984, 623
- <sup>10</sup> Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Determinants of eye drop size. Surv. Ophthalmol., 49, 2004, 197-213
- <sup>11</sup> Šklubalová, Z., Zatloukal, Z.: Systematic study of factors affecting eye drop size and dosing variability. Pharmazie, 60 (12), 2005, 917-921
- <sup>12</sup> Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles. III. Comparison between volunteers and elderly patients. Pharm.Ind., 61 (3), 1999, 276-280

- 
- <sup>13</sup> 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
- <sup>14</sup> Brown, R. H., Hotchkiss, M. L., Davis, E. B.: Creating smaller eyedrops by reducing eyedropper tip dimensions. *Am. J. Ophtalmol.*, 99, 1985, 460-464
- <sup>15</sup> Bergethon, P.R., Simons, E.R.: *Biophysical Chemistry. Molecules to Membranes.* Springer-Verlag, New York, 1990, 83-87
- <sup>16</sup> Tate, T.: On the magnitude of a drop of liquid formed under different circumstances. *Phil. Mag.*, 27, 1864, 176-180
- <sup>17</sup> Pandit, J. C., Nagyová, B., Bron, A. J., Tiffany, J. M.: Physical properties of stimulated and unstimulated tears. *Exp. Eye Res.*, 66, 1977, 1058-1059
- <sup>18</sup> Marsh, R., Maurice, D.: The influence of non-ionic detergents and other surfactants on human corneal permeability. *Exp. Eye Res.*, 11, 1971, 43-48
- <sup>19</sup> Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Influence of the physico-chemical properties of ophthalmic viscolysers on the weight of drops dispensed from a flexible dropper bottle. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7, 1999, 339-345
- <sup>20</sup> Kaur, I. P., Kanwar, M.: Ocular preparations: The formulation approach. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 28, 2002, 473-493
- <sup>21</sup> Tsubota, K.: Tear dynamics and dry eye. *Prog. Ret. Eye Res.*, 17 (4), 1998, 565-596
- <sup>22</sup> Le Boursais, C.A., Treupel-Acar, L., Rhodes, C. T., Sado, P. A., Leverage, R.: New ophtalmic drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21, 1995, 19-59
- <sup>23</sup> Dudinski, O., Finnin, B., Reed, B.: Acceptability of thickened eye drops to human subjects. *Curr. Ther. Res.*, 33, 1983, 322-328
- <sup>24</sup> Blaug, S., Canada, A.: Relationship of viscosity, contact time and prolongation of action of methylcellulose containing ophtalmic solutions. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 22, 1965, 662-666
- <sup>25</sup> Šklubalová, Z., Zatloukal, Z.: Classification of plastic eye dropper tips using Harkins and Brown's factor. *Pharmazie*, 62, 2007, 750-755

- 
- <sup>26</sup> Barbeau, D.: Scientifically speaking. Addressing the therapeutic needs of the elderly. *Control. Rel. Newsl.*, 14, 1997, 6-9
- <sup>27</sup> Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Influence of the dropper tip design on the size of eye-drops. *Pharm. Ind.*, 63, 2001, 402-409
- <sup>28</sup> Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Dispensing eye drops from flexible plastic bottles. Part. 1: Influence of the packaging characteristics. *Pharm. Ind.*, 61 (1), 1999, 92-96
- <sup>29</sup> Urtti, A., Salminen, L.: Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. *Surv. Ophthalmol.*, 37, 1993, 436-456
- <sup>30</sup> 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
- <sup>31</sup> AISLP, Infopharm<sup>®</sup> a.s., Praha