

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE**

## **Dávkování viskózních očních kapek**

Diplomová práce

**Autor:** Jana Zimmelová

**Vedoucí práce:** PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

**Datum odevzdání práce:** 22.4.2009

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma Dávkování viskózních očních kapek vypracovala samostatně pouze s využitím pramenů a literatury uvedených v seznamu použité literatury.

V Hradci Králové 22.4.2009

---

podpis studenta

Tímto bych chtěla poděkovat rodině za podporu při sepisování diplomové práce. Zvláště bych chtěla poděkovat vedoucí diplomové práce PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za její ochotu, trpělivost, pomoc a odborné vedení.

## Obsah:

1	Úvod a pracovní úkoly .....	6
2	Teoretická část.....	8
2.1	Složení očních kapek.....	8
2.1.1	Protimikrobní látky.....	8
2.1.2	Izotonizační přísady .....	9
2.1.3	Tlumivé roztoky .....	9
2.1.4	Viskozifianty .....	9
2.1.5	Antioxidanty .....	12
2.2	Absorpce léčiv po oční aplikaci .....	12
2.2.1	Rohovka.....	13
2.2.2	Spojivka.....	13
2.2.3	Systém slzní drenáže .....	14
2.2.4	Dutina nosní a GIT .....	15
2.3	Faktory ovlivňující absorpci léčiv pro oční aplikaci .....	16
2.4	Přehled faktorů ovlivňujících velikost kapky.....	17
2.4.1	Kapací lahvičky a kapátka.....	17
2.4.2	Fyzikálně - chemické vlastnosti roztoku.....	19
2.4.3	Dispenzační úhel .....	21
2.5	Vybrané registrované viskózní oční kapky .....	22
3	Experimentální část .....	25
3.1	Použité suroviny .....	25
3.2	Použité přístroje a pomůcky .....	25
3.3	Měření hustoty .....	25
3.4	Měření povrchového napětí.....	26
3.5	Měření viskozity.....	27
3.6	Měření hmotnosti kapek.....	28
4	Výsledky.....	32
5	Diskuse .....	57
5.1	Vliv formulačních faktorů .....	58

5.2	Vliv dispenzačních faktorů.....	61
6	Závěry:.....	65
7	Souhrn .....	67
8	Summary .....	68
9	Použitá literatura.....	69

# 1 Úvod a pracovní úkoly

Lidské oko je vysoce citlivý orgán, který je kvůli svým ochranným mechanismům problematický pro vlastní terapeutický zásah. Oční přípravky jsou určeny k léčbě vnějšího oka a přední části vnitřního oka. Pokud neobsahují léčivou látku, slouží k úpravě fyziologických poměrů v oku. Rozdělují se na oční vody, polotuhé oční přípravky, oční inzerty a nejfrekventovaněji užívané oční kapky. Dále lze zařadit do skupiny přípravků pro oční aplikaci i nitrooční injekce, jejich použití je ovšem pro pacienta silně bolestivé a z tohoto důvodu se upřednostňuje aplikace topická.

Preferovanou lékovou formou v očním lékařství zůstávají oční kapky. Mezi léčiva, která jsou nejčastěji součástí očních kapek, se řadí anestetika, antibakteriální látky, antivirotika, antimykotika, protizánětlivá léčiva – kortikoidy a antihistaminika, betablokátory, jejichž hlavním úkolem je snižovat nitrooční tlak a používají se při léčbě glaukomu, miotika a mydriatika, přirozeně také látky sloužící k diagnostice jako např. fluorescein, který odhalí poškozený epitel a další.<sup>1</sup> V současnosti vlivem životního stylu a životního prostředí se stále více rozšiřuje onemocnění očí nazývané syndrom suchého oka (SSO), které je charakterizováno jako onemocnění vyvolané nestabilitou slzného filmu popř. jeho hyperosmolaritou. Syndrom suchého oka je provázen pocity pálení, svědění, řezání, pocity cizího tělíska v oku a přirozeně vysycháním očí.<sup>2</sup> V terapii SSO se uplatňují viskózní oční kapky, které nahrazují nedostatečnou fyziologickou tvorbu slz a stabilizují slzný film. Ulevují tak pacientům od nepříjemných pocitů provázejících toto onemocnění.

## ***Úkoly diplomové práce***

Diplomová práce měla následující pracovní úkoly:

V teoretické části zpracovat literární informace o problematice očních kapek a faktorech ovlivňujících jejich dávkování se zaměřením na viskózní oční kapky. S využitím čtyř komerčně dostupných viskózních očních kapek realizovat experiment zaměřený na hodnocení vlivu úhlu kapání, průměru odkapávacího

obvodu a fyzikálně–chemických vlastností (povrchová aktivita, viskozita) přípravku na hmotnost očních kapek.

## 2 Teoretická část

### 2.1 Složení očních kapek

Při formulaci očních kapek se uplatňuje řada pomocných látek, např. protimikrobní látky, viskozifianty, pufry, antioxidanty, látky upravující osmotický tlak a povrchově aktivní látky. Z rozpouštědel jednoznačně dominuje voda pro injekci, ale lze použít i olej na injekci.

#### 2.1.1 Protimikrobní látky

Možná kontaminace očních přípravků mikroorganismy může mít za následek těžké oční infekce a poškození zraku. Nejproblematictější bakterií je *Pseudomonas aeruginosa*. Tento gramnegativní aerobní mikroorganismus se vyznačuje vysokou oční patogenitou. Produkuje enzym, který rozkládá rohovkový kolagen a způsobuje těžké ulcerace rohovky až ztrátu zraku.<sup>3</sup> Sterilita je proto nejdůležitějším požadavkem na oční přípravky. Tato bakterie je vysoce odolná k působení tepla a antibiotik. Napadení přípravků *Pseudomonádou* se naštěstí daří předcházet. Protimikrobní látky chrání přípravky před sekundární kontaminací. V přípravcích ve vícedávkových obalech musí být tyto látky přítomny. Naopak přípravky v jednodávkových obalech a přípravky k ošetření oka po chirurgickém zásahu tyto pomocné látky neobsahují z důvodu rizika toxicity.

Nejfrekventovanější protimikrobní látkou je benzalkonium-chlorid. Tato kvarterní amoniová sloučenina je okem velice dobře tolerována a je stabilní při sterilizaci vodní parou. Má baktericidní efekt jak na grampozitivní, tak i na gramnegativní bakterie. Mechanismus účinku spočívá v poškození buněčné stěny mikroorganismů. Benzalkonium-chlorid navíc vykazuje povrchovou aktivitu. Z dalších protimikrobních látek se používají chlorhexidin, chlorbutol a sloučeniny rtuti – thiomersal a fenylrtuťnaté soli.<sup>1</sup>



### **2.1.2 Izotonizační přísady**

Vodné přípravky by měly být izotonické se slzní tekutinou, ale pravdou je, že zdravé lidské oko toleruje poměrně široké rozmezí hodnot osmotického tlaku: 0,7 – 1,5 % NaCl.<sup>1</sup> Nevhodný osmotický tlak pak vyvolává bolestivost při aplikaci. Z izotonizačních přísad se používají chlorid sodný, dusičnan draselný popřípadě mannitol.

### **2.1.3 Tlumivé roztoky**

Pufrovací kapacita slzní tekutiny je omezená, její pH se pohybuje v rozmezí 7,2 – 7,4. Aplikace očních kapek s hodnotou pH v kyselé oblasti vyvolává silnou bolest. Při volbě vhodného pH očního přípravku se přihlíží ke třem důležitým faktorům: stabilita přípravku během přípravy a uchování, snášenlivost přípravku pacientem a zajištění terapeutické účinnosti.<sup>1</sup> U očních kapek se obvykle volí tzv. euacidní pH v rozmezí 5,0 – 6,85, které představuje kompromis fyziologických požadavků a stability.<sup>3</sup> Důležité je, aby případná úprava pH probíhala v souladu s požadavky na osmotický tlak. Používají se proto euacidní izotonické pufrы fosforečnanové, boritanové a octanové.

### **2.1.4 Viskozifianty**

Viskozifianty přítomné v očních kapkách nahrazují nedostatečnou tvorbu slz, případně ovlivňují absorpci léčivé látky do oka. Zvýšená viskozita je předpokladem pro lepší adhezi přípravku k povrchu oka, která má za následek zvýšenou penetraci a absorpci léčivé látky a tím i lepší vlastní terapeutický efekt. U většiny komerčních přípravků se viskozita pohybuje v oblasti 15 – 25 mPa·s.<sup>1</sup> Vysoká hodnota viskozity může pacientovi způsobit jisté nežádoucí účinky v podobě rozmazaného vidění, pocitu slepování víček, pálení víček a oka.

Ke zvýšení viskozity očních kapek se používá řada polymerů. Z derivátů celulosy jsou používány především methylcelulosa, hyetelosa, hypromelosa a hyprolosa. Vyznačují se širokou škálou viskozity, jsou kompatibilní s mnoha

topicky aplikovanými léčivy a jsou snadno sterilizovatelné teplem. Zvyšují stabilitu slzného filmu a jsou velice dobře tolerovány.<sup>4</sup>

Polyvinylalkohol (PVA) je lineární hydrofilní polymer, který zvyšuje viskozitu přípravku, zvyšuje přilnavost očních kapek a prodlužuje tak dobu kontaktu přípravku s povrchem oka.<sup>5</sup> Kromě stabilizačního efektu na slzný film se také vyznačuje snadnou sterilizací a kompatibilitou se širokým spektrem léčiv užívaných v oční terapii. PVA mimo jiné zvyšuje přestup timololu přes rohovku.<sup>4</sup>

Povidon (PVP) je souborný název pro nízkomolekulární syntetický homopolymer o různé délce řetězců s odlišnou molekulární hmotností a jejich rozdílnou viskozitou v roztoku. Povidon pomáhá udržovat slzný film, ale ve vodném roztoku vykazuje nízkou viskozitu.<sup>5</sup> PVP z používaných viskozifiantů nejvíce zesiluje nitrooční absorpci timololu a také nejefektivněji snižuje jeho systémovou absorpci.<sup>4</sup>

### ***Bioadhezivní polymery***

Nejvýznamnější zástupci bioadhezivních polymerů jsou kyselina hyaluronová, hydrogely kyseliny polyakrylové (např. Carbopol<sup>®</sup> 934P, polykarbophil) a karmelosa. Kyselina hyaluronová, konkrétně její sodná sůl, je polymer s vysokou molekulovou hmotností. Jedná se o lineární polysacharidovou kyselinu ze skupiny glykosaminoglykanů, která tvoří viskózní roztok s gelovou strukturou. Je velice citlivá na změny pH.<sup>5</sup> Deriváty kyseliny hyaluronové se široce používají v oční chirurgii. Chrání buňky endotelu rohovky během chirurgického zákroku, mohou sloužit jako náhrada slzní tekutiny a zvyšují dobu setrvání různých léčiv prekerneálně.<sup>4</sup>

Hydrogely polyakrylové kyseliny jsou polymery s různou molekulovou hmotností a různým prostorovým uspořádáním. Po jejich aplikaci dochází na více než dvě hodiny k tvorbě stabilního slzného filmu. Polyakrylové kyseliny vykazují pseudoplastické chování s významnou bioadhezivitou. Carbopol<sup>®</sup> se aplikuje jako masť, výhodou je nižší intenzita rozmazaného vidění než u mástí, nevýhodou jsou slepená víčka po probuzení. Stabilizuje slzný film a chrání

rohovkový epitel stabilizací prekorneálního filmu. Polycarbophil je ve vodě rozpustný zesítený polymer odvozený od kyseliny polyakrylové, který pojme velké množství vody. Je citlivý na změny pH.<sup>4</sup>

Karmelosa, konkrétně její sodná sůl, je polymer s největší mukoadhezivitou. Pojme velké množství vody a její vodné roztoky jsou stabilní v rozmezí hodnot pH 2 – 10.<sup>6</sup> V případě, že se hodnota aktuální acidity zvýší nad 10, dochází k prudkému snížení viskozity. V kyselém prostředí (pH < 2) precipituje. Sodná sůl karmelosy stabilizuje slzný film.

Z mukoadhezivních viskozifiantů lze ještě zmínit např. xyloglukan, polysacharid semen tamaryšku indického (TSP). TSP je ve vodě rozpustná neutrální čištěná polysacharidová frakce s vysokou molekulovou hmotností. Jedná se o polymerickou molekulu vysoce hydrofilního galaktosy - glukanu se síťovou strukturou. Vyznačuje se optimálními mukoadhezivními vlastnostmi, konkrétně je tato látka schopna vytvářet vazby s mucinem, fyziologicky přítomným v slzách. Navíc je odolný vůči výkyvům pH a vyznačuje se dlouhou dobou kontaktu s povrchem oka.<sup>5</sup>

### ***In situ gelující polymery***

Jedná se o polymery vykazující fázovou změnu „sol – gel“. Ke gelaci in situ dochází ve velmi krátkém čase po kontaktu s oční tkání změnou teploty, pH nebo interakcí s fyziologickými ionty.<sup>7</sup>

Z polysacharidů se jako termogelující soustava projevuje směs ethylhydroxyethyletheru celulosy, ionogenního tenzidu a vody, lépe se rozpouští za chladu a při zvýšení teploty geluje. Celacefat geluje v slzném vaku díky zvýšení pH. Chitosan, derivát chitinu, přírodního polymeru tvořeného N-acetyl-glukosaminovými a N-glukosaminovými jednotkami, geluje vlivem změny pH. Algináty, deriváty kyseliny alginové, gelují, případně zesítují vlivem interakce příslušného iontu s kyselinou guluronovou.<sup>7</sup>

Ze syntetických polymerů u polyakrylamidů po kontaktu s oční tkání dochází vlivem zvýšení teploty k dehydrataci amidové skupiny, změně konformace řetězců a vzniku gelu. Karbomery, zesítená kyselina polyakrylová, tvoří ve

vodě málo viskózní koloidní roztok s kyselým pH, který po neutralizaci vytváří gel. Mají široké rozpětí viskozity závislé na koncentraci, prodlužují dobu kontaktu s oční tkání a tak zlepšují biodostupnost např. pilokarpinu a timololu. Pro izotonizaci kapek s obsahem karbomerů je vhodnější mannitol, NaCl totiž snižuje viskozitu gelu. Poloxamery, kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu, uspořádáním původních sférických micel do micelární mřížky tvoří gel. Jako gel existuje jen mezi dvěma kritickými fázovými teplotami, ty se mění se složením a koncentrací.<sup>7</sup>

### **2.1.5 Antioxidanty**

Tyto pomocné látky chrání aktivní substanci před případnou oxidací. Z léčiv jsou nejnáchylnější adrenalin, fenylefrin, sulfacetamid.<sup>1</sup> Ochranu zajišťují siřičitan a disiřičitan sodný. Jako podpůrné antioxidanty pak vystupují chelatační látky jako např. edetan disodný.

## **2.2 Absorpce léčiv po oční aplikaci**

V oční terapii se uplatňuje především lokální aplikace léčiv.

Mrkání, slzení, slzní drenáž zajišťují ochranu před působením cizorodých látek a obstarávají jejich rychlé odstranění z povrchu oka, proto je absorpce léčivých látek z očních kapek problematická.<sup>8</sup>

Při dávkování očních kapek je důležité neopomenout skutečnost, že zde existuje riziko systémového efektu léčivé látky. Vzniká v důsledku odchodu přebytku tekutiny z oka nasolakrymální cestou a vstřebáním látky prostřednictvím nosní sliznice, popřípadě sliznicí gastrointestinálního traktu.<sup>9,10</sup> Cílem oční terapie je zlepšit nitrooční absorpci léčiv a dosáhnout tak požadovaného terapeutického efektu a současně minimalizovat systémové nežádoucí účinky.

Běžně prochází k nitroočním tkáním méně jak 5% aplikované dávky.<sup>11</sup> Látka s nedostatečnou absorpcí musí být pak podávána ve vyšší koncentraci a v kratších časových intervalech, aby bylo dosaženo požadovaného terapeutického efektu. Přirozeným následkem je vyšší riziko systémových

nežádoucích účinků a interakcí s ostatními léčivými, které pacient užívá. Typicky jsou do oka aplikovány roztoky s koncentrací pohybující se v rozmezí 0,1 – 10,0%.<sup>12</sup> Vážné kardiovaskulární, respirační a centrálně nervové nežádoucí účinky byly popsány u timololu.<sup>12,13,14</sup> Další látky, jejichž podávání může mít za následek vážné vedlejší účinky, jsou betaxolol, epinefrin, fenylefrin, cyclopentolat a anticholinergní látky.<sup>12</sup>

Po podání očních kapek dojde nejprve k jejich rozlití na povrchu oka, určité množství vyteče ven a zbytek aplikovaného objemu je transportován přes řadu očních bariér různými transportními systémy. Léčivé látky musí v prvním kroku překonat prekorneální slzný film. Doba kontaktu roztoku s povrchem oka je velice krátká.<sup>12</sup>

### **2.2.1 Rohovka**

Rohovka představuje tkáň, kde dochází k lomu světelných paprsků. Její tloušťka se pohybuje v rozmezí 0,5-0,7 mm a uprostřed je silnější než na okrajích.<sup>11,15</sup> Rohovka se skládá z epitelu, Bowmanovy membrány, stromatu, Descementovy membrány a endotelu.<sup>11</sup> Epitel pak představuje hlavní bariéru pro absorpci léčiv.<sup>11,16</sup> Stroma je vysoce hydrofilní tkáň obsahující velké množství vody. Tvoří ji především fibrilní vlákna kolagenu, které vytvářejí různě silné svazky. Endotel je zodpovědný za udržení optimální hydratace rohovky.

Léčiva prochází rohovkou transcelulární nebo paracelulární cestou.<sup>11</sup> Lipofilní léčiva upřednostňují transcelulární cestu a hydrofilní naopak volí difúzi mezibuněčnými prostory. Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv jako lipofilita, rozpustnost, molekulová hmotnost, náboj a stupeň ionizace ovlivňují cestu a rychlost přestupu daného léčiva přes rohovku. Ionty mohou být přes rohovkový epitel kromě difúze transportovány také aktivním transportem.

### **2.2.2 Spojivka**

Spojivka je tenká vaskularizovaná membrána, která lemuje vnitřní okraj víček a kryje přední část sklery.

Spojivka a oční koule představují povrch o velikosti  $18 \text{ cm}^2$ , 17x větší než povrch rohovky.<sup>12,17</sup> Spojivka je tvořena vrstevnatým sloupcovitým epitelem. Povrch epitelu je obohacen o mikrokly a ty jsou kryty 2-7  $\mu\text{m}$  silnou vrstvou hlenu. Bazální membrána je tvořena inervovanou tkání obsahující žlázy a krevní a lymfatické cévy. Systémová absorpce látek prostřednictvím spojivky je zvýšena přítomností otvorů v membráně, bohatým prokrvením a velkým povrchem. S rostoucí molekulovou hmotností látek klesá jejich pasivní difúze rohovkou a spojivkou. Peptidy a proteiny mohou být aktivně transcytózovány spojivkovými buňkami cestou pinocytózy a receptorem zprostředkovanou endocytózou.<sup>12,18</sup> Tyto transportní mechanismy se uplatňují u malých dipeptidů, tripeptidů, popř. větších peptidů jako např. insulinu. Přestup některých léčiv jako např. poléčiv betablokátorů a timololu je přes spojivku větší než přes rohovku.

### **2.2.3 Systém slzní drenáže**

Rychlost, se kterou je léčivo eliminováno z oka a z krve ovlivňuje jeho koncentraci. Rozdíl mezi koncentrací léčiva v oku a v systémovém oběhu může být pozitivně ovlivněn ve prospěch působení léčiva nitroočně, pokud je systémová clearance léčiva větší než nitrooční. Lee a Robinson ve své studii prokázali, že léčivo je převážně eliminováno již z prekorneálního slzného filmu slzením.<sup>11,19</sup> Systém slzní drenáže má důležitou nepřímou roli v systémové absorpci a eliminaci látek aplikovaných do oka, reguluje rychlost přechodu roztoku ze spojivky do nosohltanu.

Vnitřní průměr slzných kanálků ve vertikální části se pohybuje v rozmezí od 0,3 mm k 2,5 mm.<sup>12</sup> Následně se rozšiřují na 8 mm v horizontální části. Společný absorpční povrch kanálků je asi 30x menší než povrch spojivky. Z důvodu malého absorpčního povrchu a krátké doby kontaktu roztoku se stěnou kanálků, hrají pouze minoritní roli v absorpci látek do systémového oběhu. Slzní vak je 12-15 mm dlouhý a hodnota vnitřního průměru se pohybuje kolem 4 mm. Maximální povrch pro absorpci je 1,5-2  $\text{cm}^2$ .<sup>12</sup> Epitel slzných

kanálků a slzného vaku je pouze jednovrstevný, stěny jsou vaskularizovány a tím představují potenciální místo pro absorpci látek do systémového oběhu.

Nasolakrymální kanálek je 12-17 mm dlouhý s průměrem okolo 2-3 mm. Maximální absorpční povrch je 0,8-1,6 cm<sup>2</sup>.<sup>12</sup>

Pomocí látek značených techneciem a různých barevných roztoků byla sledována dráha látek aplikovaných do oka a vliv slzní drenáže. Základní rychlost produkce slz je přibližně 1,2 μl/min.<sup>11</sup> Rychlost slzní drenáže se pak zvyšuje s větším objemem aplikovaným do oka a snižuje se s viskozitou. Příkladem je aplikace 0,5% pilokarpinových očních kapek. Terapeutický efekt v podobě miózy byl přibližně stejný jako při aplikaci 20 μl, tak i 50 μl. Tato rovnocenná účinnost byla vysvětlena vyšší rychlostí slzní drenáže při aplikaci většího objemu. Nasolakrymálním kanálkem pak kapalina odtéká do nosní dutiny. Ukázalo se, že tok roztoku s techneciem ze spojivkového vaku do nosohltanu je mnohem rychlejší u starších lidí,<sup>12</sup> což je pravděpodobně způsobeno nedomykavostí chlopní v nasolakrymálním kanálku.

#### **2.2.4 Dutina nosní a GIT**

Nosní dutina má velký povrch 150 - 200 cm<sup>2</sup> a celkový objem 20 ml.<sup>12</sup> Blízko ústí nasolakrymálního kanálku je epitel dobře propustný a bohatě prokrvený. Díky fenestracím, které jsou přítomny v kapilárním endotelu, jsou látky rychle přenášeny do systémové cirkulace. Intenzita prokrvení nosní sliznice se mění s teplotou. Absorpce látek roste se zvyšující se hydrofilitou látek a pokud jsou molekuly ionizovány.<sup>12,20</sup> Látky jsou následně z nosní dutiny dále transportovány pomocí řasinkových buněk do hltanu.

Z hltanu se může látka dostat do dutiny ústní, nebo pokračuje spolknutím do jícnu. V dutině ústní může dojít k absorpci látky do systémového oběhu prostřednictvím sliznice především v oblasti dásní a pod jazykem, kde je sliznice snadněji prostupná, protože je nekeratinizovaná.

### **2.3 Faktory ovlivňující absorpci léčiv pro oční aplikaci**

Existuje celá řada faktorů ovlivňujících jak nitrooční, tak i systémovou absorpci léčiv. Je např. ovlivněna viskozitou aplikovaného roztoku a nemalý vliv má také hodnota pH. Vyšší hodnoty viskozity prodlužují dobu setrvání roztoku v oku, zvyšuje se tak i rozsah absorpce, jak bylo zjištěno např. u pilokarpinu a timololu.<sup>12</sup> Aktuální acidita ovlivňuje přestup slabých kyselin a bází rohovkou. Zvýšené množství neionizované formy léčiva vykazuje lepší intraokulární absorpci.

Nitrooční a systémovou absorpci může také ovlivnit přítomnost některých dalších pomocných látek např. benzalkonium-chloridu. Benzalkonium-chlorid zvyšuje nitrooční absorpci timololu u králíků na 80%.<sup>12</sup>

Problémem je ale také zvýšená absorpce systémová. Zvýšení biodostupnosti léčivé látky v oku, prodloužení účinku léčiva a omezení vedlejších účinků lze docílit kontrolovaným uvolňováním léčiva z příslušné lékové formy použitím nanočástic, liposomů, gelů, polymerních nosičů a rezervoárů léčiv.<sup>12</sup>

I použití proléčiv může v případě některých léčiv zlepšit jejich nitrooční absorpci. Čas podání léčivé látky do oka může ovlivnit její výslednou koncentraci v oku popř. v systémovém oběhu. Mnoho fyziologických procesů probíhajících v oku se totiž řídí cirkadiánními rytmy. Konkrétně se jedná o nitrooční tlak, tok humorální tekutiny a hodnotu pH slz.<sup>12</sup> Lokální prokrvení tkání ovlivňuje především nežádoucí systémovou absorpci. Jak spojivka, tak i nosní sliznice jsou bohatě zásobeny kapilární krví, čímž je zajištěn rychlý transport léčiv do systémového oběhu.

V neposlední řadě je terapeutický efekt léčivé látky i případný výskyt systémových nežádoucích účinků významně ovlivněn výsledným objemem kapky aplikované do oka. S cílem zlepšit intraokulární absorpci látek na úkor systémové se ukázala výhodná aplikace kapek o malém objemu 11-15  $\mu\text{l}$ .<sup>12,21</sup>



## **2.4 Přehled faktorů ovlivňujících velikost kapky**

Studium velikosti kapek a faktorů ji ovlivňujících je velice důležité právě i z důvodu zmíněného rizika systémové absorpce. Cílem je těmto účinkům zamezit.

Obvykle se objem kapky pohybuje v rozmezí 25 – 70  $\mu\text{l}$ , ale byly také realizovány pokusy s aplikací kapky o objemu 5 – 15  $\mu\text{l}$ .<sup>22</sup> Kapka o velikosti menší než 20  $\mu\text{l}$  se jeví jako optimální a to jak z hlediska výsledné účinnosti látky, tak i z hlediska minimalizace vedlejších účinků.<sup>23</sup> Jednoznačnou výhodou aplikace kapek o malém objemu je zlepšená biodostupnost a tím i terapeutický efekt léčivé látky.

Při vlastní aplikaci je výsledná velikost kapky podmíněna řadou faktorů, které lze shrnout do tří skupin:<sup>9</sup>

- charakteristiky a vlastnosti kapacích lahviček a kapátek
- fyzikálně – chemické vlastnosti roztoku
- způsob manipulace s kapací lahvičkou – ovlivnění pacientem

### **2.4.1 Kapací lahvičky a kapátka**

Oční kapky jsou adjustovány ve skleněných nebo plastových, jednodávkových nebo vícedávkových obalech. Sklo je v současnosti vytlačováno využíváním plastů, nicméně jeho použití je výhodné z mnoha důvodů. Sklo je chemicky inertní materiál s vysokou odolností proti průniku vzduchu či vlhkosti, s minimální adsorpcí a dobrou průsvitností. Nevýhodou je vyšší cena, hmotnost a křehkost. Plastové lahvičky jsou lehčí, s vyšší odolností proti nárazu a jiným mechanickým vlivům, levnější a poskytují více možností co se týče tvaru a výsledné podoby lahvičky. Jsou však vysoce propustné pro plyny.

Požadavky na obalové materiály z plastů jsou definovány lékopisem. K výrobě kapacích lahviček se používají polyethylen a polypropylen. Lékopisem jsou konkrétně charakterizovány polyethylen bez přísad pro obaly parenterálních a očních přípravků, který se získává polymerací ethenu za vysokého tlaku a za přítomnosti kyslíku nebo iniciátorů vzniku volných radikálů jako katalyzátoru,

polyethylen s přísadami pro obaly parenterálních a očních přípravků, který se vyrábí polymerací ethenu za tlaku v přítomnosti katalyzátoru nebo kopolymerací ethenu s nejvýše 25% vyšších alkenových homologů.<sup>24</sup> Jako přísady se používají antioxidanty, stabilizátory, změkčovadla, maziva, barvicí látky a přísady pro zvýšení rázové houževnatosti. Lékopis také definuje polypropylen pro obaly a uzávěry parenterálních a očních přípravků. Při volbě vhodného plastového obalu je třeba znát úplné složení plastu, včetně všech materiálů přidávaných při výrobě obalu z plastu, aby bylo možno posoudit potenciální riziko. Obal z plastu vybraný pro nějaký konkrétní přípravek musí vyhovovat těmto požadavkům<sup>24</sup>:

- složky přípravku ve styku s plastovým materiálem se na jeho povrch významně neadsorbují a nedochází k jejich pronikání do stěny a přes stěnu obalu
- plastový materiál neuvolňuje žádné látky v takovém množství, které by mohlo změnit účinnost nebo stabilitu přípravku nebo představovalo riziko toxického účinku

Tloušťka stěny a hustota materiálu určují pružnost lahvičky a tím i snadnost či obtížnost stlačování. Mají většinou kulaté či oválné dno a obvykle jsou vyráběny v objemech 3 – 15 ml. Kapací lahvičky jsou vybaveny vhodnými kapátkami, které jsou vyráběny také z polypropylenu a polyethylenu popřípadě z pryže a mají různou formu. Liší se v designu zakončení, v němž se formuje vlastní kapka. Může být špičaté, s ostrými či plochými hranami. Odlišná je i podoba kapiláry (kanálku), kterou proudí kapalina. Její průměr může být stejný od vnitřního otvoru až k vnějšímu zakončení, rozšiřovat se nebo zužovat.

Rozhodující vliv na velikost kapky vytvořenou daným typem kapátka má obvod odkapávacího otvoru, respektive vnější průměr odkapávacího otvoru, jak vyplývá z Tateho zákona<sup>25</sup>:

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

V případě, kdy je odkapávací otvor vyhloubený, získáváme navíc ještě hodnotu vnitřního průměru odkapávacího otvoru, která také ovlivňuje výslednou

velikost kapky. Studie dokládá, že při konstantní velikosti vnitřního průměru odkapávacího otvoru roste lineárně velikost kapky se zvětšujícím se vnějším průměrem odkapávacího otvoru.<sup>21,26</sup> Při sledování vlivu velikosti vnitřního průměru odkapávacího otvoru kapátka byl zaznamenán mírný pokles hmotnosti kapky při zmenšování jeho velikosti, ale byl vyhodnocen jako statisticky nevýznamný.

Vlastnosti kapátka mimo jiné také charakterizuje Harkins – Brownův faktor. Konkrétně se jedná o poměr reálné hmotnosti odkápnuté kapky ( $m$ ) – skutečně změřené a ideální (teoretické) hmotnosti ( $M$ ) odvozené dle charakteru kapátka. Ve svém experimentu došli Harkins a Brown k závěru, že hodnota Harkins – Brownova faktoru by se měla pohybovat pod hranicí 0,75 včetně.<sup>25</sup>

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

Harkins – Brownův faktor tedy může sloužit jako jedno z hledisek pro klasifikaci kapátek.<sup>25</sup>

## 2.4.2 Fyzikálně - chemické vlastnosti roztoku

### *Povrchové napětí*

Hlavním faktorem ovlivňující velikost kapky je povrchové napětí roztoku. S klesající hodnotou povrchového napětí klesá i výsledná velikost kapky.<sup>27,28</sup> Povrchové napětí je určeno přítomností, popřípadě absencí povrchově aktivních látek. Jejich molekuly obsahují hydrofilní a hydrofobní část, migrují roztokem a koncentrují se na mezifázi, kde se orientují svou polární částí směrem k vodné fázi a částí lipofilní směrem k fázi opačné polarity, tj. vzduchu. Mezi látky ovlivňující povrchové napětí řadíme z léčiv např. tetrakain, z protimikrobních látek benzalkonium-chlorid, z viskozifiantů hydroxypropylcelulosu a tyloxapol, který může přechodně zvyšovat propustnost epitelu.<sup>9</sup> V systematické studii, v níž byl mimo jiné faktory sledován také vliv přítomnosti benzalkonium-chloridu v různých koncentracích na velikost kapky, byl ale jeho efekt vyhodnocen jako nevýznamný.<sup>29</sup> V daném

experimentálním uspořádání byl pravděpodobně vliv benzalkonium-chloridu překryt vlivem dalších studovaných faktorů a jejich vzájemnými interakcemi.

### ***Teplota***

S teplotou se mění jak povrchové napětí, tak i viskozita a hustota kapaliny. Změny teploty mohou také působit na stabilitu a pevnost obalů. Uchovávání očních kapek v chladu má mírný vliv na sílu potřebnou ke stlačení lahvičky, kterou je potřeba stisknout silněji.<sup>9,30</sup>

### ***Viskozita***

Zvýšená viskozita očních kapek zvyšuje biodostupnost léčivé látky do oka díky prodlouženému kontaktu s povrchem oka. Některé zdroje uvádí, že viskozita roztoku pohybující se do 15 mPa·s neovlivňuje hmotnost kapky v případě, že použitý viskozifiant nevykazuje povrchovou aktivitu.<sup>9,31</sup> Při sledování vlivu přítomnosti viskozifiantů v roztocích s hodnotami viskozity pohybujících se v rozmezí 5 – 25 mPa·s, které byly dávkovány pomocí plastových kapacích lahviček, byla velikost kapek u newtonského i pseudoplastického reologického chování kapalin srovnatelná s roztokem bez viskozifiantu. Reologické chování tudíž nemá vliv na hmotnost kapky. Mění se molekulová hmotnost přítomných viskozifiantů z 95 000 na 1 150 000 Daltonů také neměla vliv na velikost kapky vytvořené u roztoku vykazující newtonské chování.<sup>27</sup> Pro výslednou hmotnost kapky je důležitá jednak koncentrace použitého viskozifiantu ale také jeho povrchová aktivita.<sup>32</sup>

### ***Rychlost proudění kapaliny***

Rychlost, s níž kapalina vytéká z lahvičky, je bezprostředním odrazem síly, se kterou pacient lahvičku stlačuje. Síla vynaložená ke kompresi má za následek stlačení vzduchu uvnitř lahvičky a tím vzniku tlaku potřebného k tvorbě kapky. Pružné kapací lahvičky mají tenčí stěny, které jsou snadněji deformovatelné.<sup>33</sup> Přirozeně pak se zvyšující se pružností stěn lahvičky postačí menší síla k vytvoření stejného vnitřního tlaku. Výsledkem je rychlejší vznik kapky. Při pomalém stlačení kapací lahvičky se kapka tvoří pomaleji a její hmotnost klesá asi o 5% ve srovnání s kapkou vznikající vyšší rychlostí.<sup>9</sup> V případě

rychlého stlačení lahvičky totiž kapalině kromě prvotního impulzu k jejímu proudění dodáme ještě jistý dodatečný impulz a vznikne tak kapka s větší hmotností.

U starších pacientů bývá problém se stlačením lahvičky.<sup>34</sup> Určitý druh pomůcek – tzv. „křídla“ pomáhají pacientovi s dostatečně efektivní kompresí kapací lahvičky.<sup>35</sup>

### 2.4.3 Dispenzační úhel

Významný vliv na velikost kapky má úhel naklonění kapací lahvičky při vlastní aplikaci. Lahvička by měla být v ideálním případě ve vertikální poloze, ale v praxi je tomu přirozeně jinak.

Pro pacienty je často problematické správně aplikovat oční kapky. Nepříjemné je pro ně zaklání hlavy a často se objevuje třes rukou. Řešením je aplikace v leže při zavřených očích, kdy kapku vkápneme do očního koutku a po otevření vteče do oka. Alternativní metodou může být použití různých typů pomůcek, které vlastní aplikaci usnadňují. Dostupné jsou nástavce, které zpřesňují vkapávání do oka.<sup>35</sup>

V případě, kdy je odkapávací zakončení opatřeno kruhovým výřezem, obvod, ze kterého se kapka odlučuje, se v případě náklonu lahvičky může zmenšit.<sup>27,32,36</sup> Z tohoto důvodu vzniká menší kapka. V některých případech však při naklonění kapátka dojde k jeho smáčení. Smáčení a stékání roztoku po okraji kapátka s kruhovým výřezem bylo pozorováno pouze při úhlu 45°, nikoli ve vertikální poloze.<sup>36</sup>

U některých typů kapátek bez výřezu mohou být okraje smáčeny v obou polohách. Tím je obvod, ze kterého se kapka odlučuje, definován méně přesně. Mezi velikostí kapky vytvořené v úhlu 90° a 45° byl však zjištěn pouze 2% rozdíl.<sup>9,36</sup>

Při manipulaci s kapací lahvičkou opatřenou pryžovým kapátkem dochází k významnému smáčení povrchu kapátka při úhlu naklonění 45°, které jednoznačně ovlivňuje velikost kapky. Při dávkování kapek byl zjištěn

významný nárůst objemu kapky. Objemy se pohybovaly v rozmezí 53,3 – 74,4  $\mu\text{l}$ .<sup>29</sup> Ve svislé poloze, dispenzačním úhlu  $90^\circ$ , nedochází do určitého okamžiku ke smáčení pryžového kapátka a objem vytvořené kapky je tak srovnatelný s kapkou vytvořenou plastovým typem kapátka rovněž ve vertikální poloze. Po určité době používání ale může dojít ke změně vlastností pryžového kapátka a to v podobě jeho smáčení. Tuto změnu podmiňují vlastnosti roztoku v kapací lahvičky. Výsledkem je pak signifikantní nárůst hmotnosti kapky i při aplikaci ve svislé poloze.

Používání pryžových kapátek se nedoporučuje a to z důvodů měnících se vlastností materiálu a velkých rozdílů v objemech kapek vytvořených tímto typem kapátka. V současnosti se v ČR používá pryžové kapátko při formulaci a přípravě očních přípravků, které neobsahují léčivou látku a jsou proto používané k úpravě fyziologických poměrů v oku.<sup>29</sup>

Dalším následkem plynoucím z naklonění je zvětšení účinného průřezu na mezifázi kapalina/vzduch uvnitř lahvičky umístěné ve vertikální poloze. Objemy obou fází zůstávají stejné, ale při naklonění musí být vynaložena větší síla ke stlačení lahvičky, aby došlo k vytvoření stejného vnitřního tlaku jako v případě, kdy je lahvička ve svislé poloze. Při úhlu naklonění  $45^\circ$  se čas aplikace prodlužuje o 50%, k vytvoření kapky je potřeba o 25% větší síla a výsledná kapka má o 8,5% menší velikost.<sup>9,36</sup>

## **2.5 Vybrané registrované viskózní oční kapky**

Následující přípravky se používají k terapii syndromu suchého oka. Přípravky obsahují hydrofilní polymery s vysokou molekulovou hmotností. Viskózní oční kapky nahrazují nedostatečnou tvorbu slz a stabilizují slzný film. V jednom z experimentů se navíc ukázalo, že některé polymery ve viskózních očních kapkách (povidon, hypromelosa, methylcelulosa, polyvinylalkohol a karmelosa) aktivují receptor pro růstový faktor (EGF), který prokazatelně urychluje hojení rohovky. Aktivace receptoru byla zaznamenána i pro benzalkonium-chlorid, protimikrobní látku přítomnou ve většině viskózních

očních kapek.<sup>37</sup> Produkce slz je zásadním faktorem pro udržení zdravého a fyziologického očního povrchu. Slzy čistí, zvlhčují a vyživují povrch oka, podílejí se také na ochraně očního povrchu proti infekci. Mrkáním dochází k roztírání slzní tekutiny a k tvorbě slzného filmu. Slzný film skládá ze tří vrstev: mukózní (vnitřní), vodná (střední) a lipidová (zevní).<sup>5</sup> Mukózní vrstva zajišťuje adhezi slzného filmu k epitelu očního povrchu a umožňuje změnu viskozity slz v souvislosti s mrkáním. Vodná vrstva je hlavním prostředím pro přenos kyslíku k povrchu rohovky a látek vyživujících rohovku a umožňuje odstranění toxických elementů. Hlavní funkcí lipidové vrstvy je pak stabilizace slzného filmu snížením povrchového napětí.

### ***Sensivit***

Přípravek Sensivit obsahuje 3 mg Carmellosum natricum v 1 ml roztoku. Sensivit je určený ke zvlhčení oka, konkrétně pak stabilizuje slzný film. V přípravku Sensivit je navíc přítomen vitamín A, který posiluje tvorbu vnitřní, mukózní vrstvy slzného filmu a vitamín E, který zlepšuje výživu rohovky a spojivky. Přípravek je určen pro dospělé a děti od dvou let, u dospělých se přípravek dává 1x – 3x denně po jedné kapce, u dětí pak určuje dávkování lékař.

### ***Siccaprotect***

Přípravek Siccaprotect obsahuje 30 mg dexpanthenolu a 14 mg polyvinylalkoholu v 1ml, navíc je uveden i počet kapek v 1ml, konkrétně 20 kapek v 1 ml. Dexpanthenol, látka ze skupiny vitamínů B, rychle upravuje poškození tkání vyvolané nedostatkem slz. Váže také vodu a spolupracuje tak při zvlhčování očního povrchu. Přípravek Siccaprotect je určen k úpravě stavu při vysychání rohovky nebo spojivky, při nedostatečné tvorbě slz a také ke zvlhčování oka při nošení tvrdých kontaktních čoček. Dávkování je doporučeno následovně: 6x denně vkápnout po jedné kapce do spojivkového vaku.

### ***Hypotears Plus***

Přípravek Hypotears Plus obsahuje 50 mg povidonu v 1 ml, u tohoto přípravku je také definován počet kapek v 1 ml, konkrétně 33 kapek v 1 ml. Účinek přípravku Hypotears Plus spočívá v tvorbě ochranné zvlhčující vrstvy na povrchu oka a používá se také ke zlepšení klouzavosti tvrdých kontaktních čoček, při nedostatečné tvorbě slz. Doporučené dávkování: 4x denně i častěji 1 kapku u dospělých, u dětí a mladistvých musí určit dávku individuálně lékař.

***Visine – unavené oči***

Přípravek Visine – unavené oči je charakterizován jako gelové kapky. Přípravek obsahuje 0,5% TSP – polysacharidu semen tamaryšku indického. Přípravek zabraňuje ztrátě vlhkosti a zajišťuje okamžité osvěžení a pohodlí pro oko. Přípravek se má aplikovat do každého oka 3x – 4x denně po 1 – 2 kapkách.



## **3 Experimentální část**

### **3.1 Použité suroviny**

Voda čištěná (FaF UK)

Ethanol 96%, ČL 2005 (Kulich, Hradec Králové/ Říčany)

Benzalkonium-chlorid, Ph. Eur. 5 (Sigma - Aldrich, Switzerland)

registrované přípravky:

Sensivit (Unimed Pharma s. r. o., Slovenská republika)

Siccaprotect (Ursapharm, Německo)

Hypotears Plus (Novartis s. r. o., Česká republika)

Visine – unavené oči (v tabulkách a obrázcích označeno jako Visine) (Johnson & Johnson, Francie)

### **3.2 Použité přístroje a pomůcky**

Váhy analytické Kern ABJ 120 – 4M

Pyknometr

Traubeho stalagmometr

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

Kapátka K1-K4 registrovaných přípravků

Kapací plastová lahvička (Unimed)

Fotoaparát Olympus E510

### **3.3 Měření hustoty**

Hustotu jsem stanovovala pomocí pyknometru při teplotě  $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Dokonale čistý a suchý pyknometr jsem zvažila na analytických vahách a hmotnost jsem zaznamenala. Poté jsem pyknometr naplnila destilovanou vodou tak, aby nevznikly žádné bubliny. Naplněný pyknometr jsem opět zvažila a hmotnost zaznamenala. Stejným způsobem jsem postupovala u všech pěti pyknometrů. Po odečtení hmotnosti prázdného pyknometru od hmotnosti

pyknometru naplněného destilovanou vodou jsem pro všech pět pyknometrů získala hodnoty vodného čísla.

Poté jsem propláchla pyknometry ethanolem 96% a důkladně je vysušila. Pyknometr jsem naplnila originálním přípravkem, zvažila a hmotnost zaznamenala. Z podílu hmotnosti přípravku a hodnoty vodného čísla jsem určila hustotu jednotlivých přípravků.

V tabulce 4 jsou uvedeny průměrné hodnoty pěti stanovení hustoty ( $\rho$  v  $\text{g/cm}^3$ ) registrovaného přípravku.

### **3.4 Měření povrchového napětí**

Povrchové napětí jsem měřila pomocí Traubeho stalagmometru při  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Nejprve jsem stalagmometr upevnila do svislé polohy. Pak jsem z kádinky nasála do stalagmometru kapalinu nad horní rysku a nechala odkapávat. Počet kapek vzniklých z objemu kapaliny vymezeném horní a dolní ryskou jsem zaznamenala. Určila jsem průměrný počet kapek z pěti po sobě jdoucích měření, které se nelišily o více než jednu kapku. Před každým měřením nové kapaliny jsem propláchla stalagmometr třikrát destilovanou vodou a jednou příslušným vzorkem.

Tímto postupem jsem určila průměrný počet kapek vody, studovaných registrovaných přípravků a 0,01% roztoku BAC.

Hodnoty povrchového napětí ( $\gamma$  v  $\text{mN/m}$ ) jsem následně získala výpočtem ze vzorce:

$$\gamma_T = \frac{P_V \cdot \rho_T}{P_T \cdot \rho_V} \cdot \gamma_V \quad (3)$$

kde  $P_V$  je počet kapek vody,  $\rho_T$  ( $\text{g/cm}^3$ ) je hustota měřeného roztoku,  $P_T$  je počet kapek měřeného roztoku,  $\rho_V$  ( $0,9971 \text{ g/cm}^3$ )<sup>6</sup> je hustota vody při  $25^\circ\text{C}$  a  $\gamma_V$  ( $71,97 \text{ mN/m}$ )<sup>6</sup> je povrchové napětí vody při  $25^\circ\text{C}$ .

Hodnoty povrchového napětí registrovaných přípravků jsou uvedeny v tabulce 4. Vliv povrchového napětí registrovaných přípravků a 0,01% roztoku BAC na

hmotnost kapek je zobrazen na obr. 9. Závislost lze popsat rovnicí lineární regrese s koeficientem determinace  $r^2 = 0,9868$

$$m = 0,7778 \gamma + 3,2491 \quad (4)$$

kde:  $m$  je hmotnost kapky (mg),  $\gamma$  je povrchové napětí (mN/m)

### 3.5 Měření viskozity

Viskozitu jsem měřila pomocí Ubbelohdeho viskozimetru v souladu s lékopisným článkem.<sup>38</sup>

Podle předběžně očekávané viskozity vzorku jsem zvolila vhodný viskozimetr s určitou konstantou tak, aby průtok kapaliny mezi dvěma ryskami vyhovoval předepsaným časovým limitům uvedeným v dokumentaci přístroje.

Viskozimetr jsem pomocí stříkačky s hadičkou naplnila měřeným vzorkem tak, aby nevznikly bubliny a hladina měřeného roztoku se nacházela mezi dvěma ryskami. Vzorek ve viskozimetru jsem ponechala 30 minut temperovat ve vodní lázni při  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Po vytemperování jsem vzorek nasála nad horní rysku a nechala jsem kapalinu volně stékat. Změřila jsem opakovaně dobu průtoku vzorku mezi horní a dolní ryskou, časy jsem zaznamenala a vypočítala průměrnou hodnotu doby průtoku.

Stejným způsobem jsem postupovala se všemi vzorky, před měřením nového vzorku jsem viskozimetr vždy třikrát promyla destilovanou vodou.

Pomocí rovnice (5) jsem vypočítala kinematickou viskozitu  $\nu$  ( $\text{mm}^2/\text{s}$ )

$$\nu = A \cdot t' \quad (5)$$

kde:

$A$  je konstanta viskozimetru

$t'$  je průměr průtokových dob korigovaný na kinetickou energii, rovný  $t - B/At$

$t$  je průměr změřených průtokových dob (s)

Hodnoty kinematické viskozity jsem následně využila k výpočtu viskozity dynamické  $\eta$  ( $\text{mPa}\cdot\text{s}$ )

$$\eta = \nu \cdot \rho \quad (6)$$

kde  $v$  je zjištěná kinematická viskozita ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) a  $\rho$  hustota kapaliny ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ).

Výsledky měření viskozity jsou uvedeny v tabulce 3. Hodnoty kinematické a dynamické viskozity registrovaných přípravků jsou uvedeny v tabulce 4.

Vliv dynamické viskozity registrovaných přípravků na hmotnost kapek je zobrazen na obr. 10.

### **3.6 Měření hmotnosti kapek**

V experimentu jsem použila čtyři typy kapátek registrovaných přípravků označené K1 – K4. Hmotnost kapek jsem zjišťovala vždy s pěti kusy daného typu kapátka. Každé z uvedených kapátek mělo specifickou geometrii, rozměry kapátek jsou uvedeny v tabulce 2. Jako testovací kapaliny byly použity čištěná voda (V), 0,01% roztok benzalkonium-chloridu (B) a originální přípravky, které jsou označeny jako kapky a symbolem (K), složení registrovaných přípravků je uvedeno v tabulce 1. Kapání proběhlo vždy při úhlu  $90^\circ$  a  $45^\circ$ , odpovídající symboly jsou (90) a (45). Pro usnadnění orientace jsem využila použitých symbolů pro sestavení kódů pro jednotlivá měření. Příklad: K1V90 znamená kapání vody kapátkem K1 při úhlu  $90^\circ$ .

Při měření hmotnosti kapek jsem postupovala následujícím způsobem:

Na misku analytických vah jsem umístila kádinku a vytárovala. Kapací lahvičku opatřenou kapátkem jsem umístila do svislé polohy (dispenzační úhel  $90^\circ$ ) nad vytárouvanou kádinku a stiskem stěn kapací lahvičky odkápla kapku, jejíž hmotnost jsem zaznamenala. Po zaznamenání deseti hmotností kapky v dispenzačním úhlu  $90^\circ$  jsem pokračovala stejným způsobem v kapání s nakloněnou kapací lahvičkou v dispenzačním úhlu  $45^\circ$ . Opět jsem zaznamenala deset naměřených hodnot. Vyjádřila jsem průměrnou hmotnost kapky ( $m$  v mg) a směrodatnou odchylku (SD).

V experimentu byly nejprve získány hmotnosti kapek originálních registrovaných přípravků s použitím 5 originálních balení. Pro porovnání hmotností kapek byly originální dávkovací systémy (lahvička a kapátko)





důkladně propláchnuty vodou k odstranění zbytků přípravku. Následně jsem je využila pro zjištění hmotnosti vody a 0,01% roztoku benzalkonium-chloridu (BAC) při obou dispenzačních úhlech postupem uvedeným výše. Ilustrativní průběh kapání je zachycen na obr. 11.

Všechny naměřené hodnoty pro originální kapátka K1 – K4 jsem zaznamenala v tabulkách 5 - 28. V přehledné tabulce 37 jsou průměrné hmotnosti (mg) doplněny intervalem spolehlivosti ( $p = 0,05$ ) v rozmezí průměrná hmotnost  $\pm 1,96 \cdot SD$ . Vliv dispenzačního úhlu na hmotnost kapek modelových kapalin pro jednotlivá kapátka K1 – K4 je zachycen na obr. 2 – 5. Na obr. 6 je zachycen vliv druhu modelové kapaliny na hmotnost kapky při úhlu  $90^\circ$  pro jednotlivá kapátka K1 – K4. Na obr. 7 je zachycen vliv druhu modelové kapaliny na hmotnost kapky při úhlu  $45^\circ$  pro jednotlivá kapátka K1 – K4.

K vyjádření vlivu fyzikálně-chemických vlastností přípravku na hmotnost kapky při dvou dispenzačních úhlech jsem vybrala kapátko K4, které se při kapání jeví jako nejméně poruchové. Nejprve jsem plastovou kapací lahvičku naplnila 10 ml měřené kapaliny tak, aby v kapalině nebyly přítomné bubliny a poté jsem na ni nasadila příslušné kapátko. Při nasazování kapátka jsem musela být obezřetná, abych se prsty nedotýkala horní části kapátka, především pak odkapávací části. Po získání příslušného počtu kapek jsem odstranila z kapací lahvičky použité kapátko a lahvičku jsem opět naplnila 10 ml kapalin a nasadila další kapátko. Všechny naměřené hodnoty jsem zaznamenala do tabulek. Jako testovací kapalinu jsem opět použila vodu, 0,01% roztok benzalkonium-chloridu a originální registrovaný přípravek. Výsledky měření jsou uvedeny v tabulkách 29 - 36. V přehledné tabulce 38 jsou průměrné hmotnosti (mg) doplněny intervalem spolehlivosti ( $p = 0,05$ ) v rozmezí průměrná hmotnost  $\pm 1,96 \cdot SD$ . Vliv dispenzačního úhlu na hmotnost kapek registrovaných přípravků je zachycen na obr. 8.

K vyhodnocení jsem použila metodu dvoufaktorové analýzy rozptylu (ANOVA). Výsledky statistického hodnocení vlivu dispenzačního úhlu a modelové kapaliny na hmotnost kapky jsou uvedeny v tabulce 39.

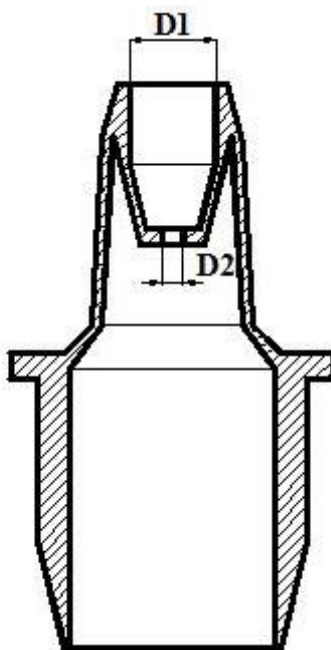
Tab. 1: Složení registrovaných přípravků

<b>Registrovaný přípravek</b>	<b>Viskozifiant</b>	<b>Protimikrobní látka</b>	<b>Kapátko</b>	
Sensivit (Unimed Pharma)	CMC	0,01% BAC	K1	
Siccaprotect (Ursapharm)	PVA	0,005% BAC	K2	
Hypotears Plus (Novartis)	PVP	0,01% BAC	K3	
Visine (Johnson & Johnson)	TSP	0,01% BAC	K4	

Tab. 2: Rozměry kapátek

Registrovaný přípravek	Rozměry odkapávacího zakončení (mm)	
	<i>D1, vnější průměr odkapávacího zakončení</i>	<i>D2, vnitřní průměr odkapávacího zakončení</i>
K1	2,3	0,6
K2	3,2	1,6
K3	2,6	1,5
K4	4,0	2,6

Obr. 1: Schematický řez kapátkem



## 4 Výsledky

Tab. 3: Výsledky měření viskozity registrovaných přípravků

Registrovaný přípravek	$t$ (s)	$v$ ( $mm^2/s$ )	$\eta$ ( $mPa\cdot s$ )
K1	525,1	5,3	5,3
K2	318,2	3,0	3,0
K3	701,0	1,5	1,6
K4	443,0	13,3	13,5

Tab. 4: Fyzikálně - chemické vlastnosti registrovaných přípravků

Registrovaný přípravek	$\rho$ ( $g/cm^3$ )	$\gamma$ ( $mN/m$ )	$v$ ( $mm^2/s$ )	$\eta$ ( $mPa\cdot s$ )
K1	1,0086	42,34	5,3	5,3
K2	1,0146	52,05	3,0	3,0
K3	1,0169	57,10	1,5	1,6
K4	1,0186	38,83	13,3	13,5



Tab. 5: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku při úhlu 90°, kapátko K1

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K1K90</b>	25,4	26,4	26,2	28,1	30,0
	25,1	26,3	28,2	27,8	29,1
	26,0	25,0	26,2	28,7	28,6
	25,8	25,1	27,6	28,5	30,1
	26,0	25,5	26,3	27,8	28,4
	25,4	25,0	27,7	27,4	28,5
	26,5	24,3	25,7	27,4	30,7
	25,6	25,7	27,0	29,2	28,3
	25,7	25,5	26,8	29,0	30,3
	25,2	25,6	25,1	30,0	29,6
<b>průměr</b>	<b>25,67</b>	<b>25,44</b>	<b>26,68</b>	<b>28,39</b>	<b>29,36</b>
<b>SD</b>	<b>0,42</b>	<b>0,63</b>	<b>0,96</b>	<b>0,85</b>	<b>0,89</b>

Tab. 6: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku při úhlu 45°, kapátko K1

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K1K45</b>	27,8	28,2	28,9	28,1	30,0
	27,5	27,7	27,8	27,8	29,1
	27,7	29,4	27,7	28,7	28,6
	27,1	29,4	27,3	28,5	30,1
	27,6	28,9	27,9	27,8	28,4
	27,5	29,0	27,9	27,4	28,5
	27,7	28,4	28,3	27,4	30,7
	27,6	27,9	27,6	29,2	28,3
	27,9	28,1	27,8	29,0	30,3
	27,8	27,1	28,0	30,0	29,6
<b>průměr</b>	<b>27,62</b>	<b>28,41</b>	<b>27,92</b>	<b>28,39</b>	<b>29,36</b>
<b>SD</b>	<b>0,23</b>	<b>0,76</b>	<b>0,43</b>	<b>0,85</b>	<b>0,89</b>

Tab. 7: Hmotnosti kapek (mg) destilované vody při úhlu 90°, kapátko K1

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K1V90</b>	38,6	37,1	37,9	35,1	37,5
	39,0	38,3	35,3	37,1	38,1
	38,0	36,8	34,4	35,1	34,2
	38,2	38,3	38,2	36,2	36,5
	38,0	35,7	34,8	36,7	36,2
	37,7	35,8	37,7	38,6	34,6
	37,7	37,7	36,9	37,6	34,8
	36,8	37,4	37,0	37,1	38,3
	40,6	35,6	35,5	36,0	35,9
	38,6	36,2	36,9	36,4	37,6
<b>průměr</b>	<b>38,32</b>	<b>36,89</b>	<b>36,46</b>	<b>36,59</b>	<b>36,37</b>
<b>SD</b>	<b>1,01</b>	<b>1,04</b>	<b>1,36</b>	<b>1,08</b>	<b>1,49</b>

Tab. 8: Hmotnosti kapek (mg) destilované vody při úhlu 45°, kapátko K1

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K1V45</b>	28,4	28,1	28,8	28,6	31,6
	26,3	26,2	28,0	27,0	31,2
	27,3	27,1	26,0	27,6	30,8
	27,0	26,7	27,7	27,4	31,7
	27,1	27,1	26,0	33,1	30,2
	28,5	28,2	25,6	30,4	33,6
	29,2	26,6	26,5	29,3	33,9
	26,0	28,5	27,0	34,0	31,7
	27,5	27,6	28,2	33,9	31,7
	28,5	26,8	29,7	29,4	31,8
<b>průměr</b>	<b>27,58</b>	<b>27,29</b>	<b>27,35</b>	<b>30,07</b>	<b>31,82</b>
<b>SD</b>	<b>1,04</b>	<b>0,77</b>	<b>1,35</b>	<b>2,69</b>	<b>1,14</b>

Tab. 9: Hmotnosti kapek (mg) 0,01% BAC při úhlu 90°, kapátko K1

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K1B90</b>	34,2	33,4	35,3	35,9	35,1
	34,8	33,7	35,8	37,8	36,9
	34,1	34,6	34,1	35,8	36,8
	34,3	34,1	34,5	35,6	36,8
	33,8	33,1	34,6	38,0	36,1
	33,8	34,4	34,8	36,5	35,7
	33,6	37,1	34,9	35,4	36,8
	34,3	35,4	34,0	36,8	36,5
	34,2	36,6	35,2	36,6	36,6
	34,6	35,7	34,9	36,7	37,4
<b>průměr</b>	<b>34,17</b>	<b>34,81</b>	<b>34,81</b>	<b>36,51</b>	<b>36,47</b>
<b>SD</b>	<b>0,37</b>	<b>1,35</b>	<b>0,55</b>	<b>0,88</b>	<b>0,67</b>

Tab. 10: Hmotnosti kapek (mg) 0,01% BAC při úhlu 45°, kapátko K1

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K1B45</b>	27,6	28,1	30,1	32,0	31,9
	29,3	28,3	32,8	32,4	32,0
	30,4	28,1	32,6	34,1	32,3
	27,9	28,8	34,3	30,1	32,3
	26,3	32,2	32,5	32,4	33,0
	32,2	26,4	32,5	32,2	32,0
	31,2	31,3	29,8	30,7	33,0
	30,0	28,0	32,6	30,6	34,1
	28,6	28,1	30,2	31,1	32,9
	28,7	28,3	33,4	30,8	30,2
<b>průměr</b>	<b>29,22</b>	<b>28,76</b>	<b>32,08</b>	<b>31,64</b>	<b>32,37</b>
<b>SD</b>	<b>1,78</b>	<b>1,71</b>	<b>1,52</b>	<b>1,20</b>	<b>1,02</b>

Tab. 11: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku při úhlu 90°, kapátko K2

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K2K90</b>	35,5	35,8	34,4	33,4	34,2
	34,9	36,8	33,6	34,9	33,9
	36,4	36,5	35,0	35,1	34,8
	35,8	36,7	33,6	33,6	35,3
	36,4	36,2	33,2	35,6	34,3
	36,7	37,3	35,3	34,3	34,1
	35,6	37,5	33,6	34,0	34,3
	35,9	36,2	33,3	35,5	33,9
	36,5	36,8	35,1	35,4	34,4
	36,2	36,9	35,5	36,1	35,5
<b>průměr</b>	<b>35,99</b>	<b>36,67</b>	<b>34,26</b>	<b>34,79</b>	<b>34,47</b>
<b>SD</b>	<b>0,55</b>	<b>0,52</b>	<b>0,90</b>	<b>0,92</b>	<b>0,56</b>

Tab. 12: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku při úhlu 45°, kapátko K2

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K2K45</b>	39,5	35,9	37,9	33,9	35,8
	39,1	37,8	37,1	34,1	35,9
	38,4	36,1	37,9	35,1	37,9
	39,9	36,2	39,3	34,4	37,1
	40,1	36,9	39,3	34,0	35,9
	40,9	36,1	41,1	34,9	36,5
	39,0	36,4	40,8	35,7	37,5
	39,1	36,6	39,9	33,2	36,2
	38,1	37,1	39,2	33,2	38,8
	39,2	36,6	39,9	35,4	37,8
<b>průměr</b>	<b>39,33</b>	<b>36,57</b>	<b>39,24</b>	<b>34,39</b>	<b>36,94</b>
<b>SD</b>	<b>0,82</b>	<b>0,57</b>	<b>1,29</b>	<b>0,87</b>	<b>1,04</b>

Tab. 13: Hmotnosti kapek (mg) destilované vody při úhlu 90°, kapátko K2

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K2V90</b>	45,4	45,4	46,6	45,7	43,7
	44,0	49,8	46,9	47,4	43,6
	46,6	48,9	46,8	47,4	43,3
	47,4	46,4	45,6	47,9	42,7
	45,0	47,2	45,3	46,9	45,5
	46,8	49,7	44,5	44,6	42,7
	44,4	47,5	42,4	47,6	42,1
	46,7	47,2	43,4	47,2	43,1
	46,3	49,5	44,8	47,2	43,2
	46,0	45,3	44,9	45,8	42,3
<b>průměr</b>	<b>45,86</b>	<b>47,69</b>	<b>45,12</b>	<b>46,77</b>	<b>43,22</b>
<b>SD</b>	<b>1,12</b>	<b>1,71</b>	<b>1,47</b>	<b>1,05</b>	<b>0,96</b>

Tab. 14: Hmotnosti kapek (mg) destilované vody při úhlu 45°, kapátko K2

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K2V45</b>	49,5	49,9	48,7	48,1	43,7
	49,9	48,9	49,9	48,2	44,1
	50,1	48,3	49,0	49,7	44,1
	48,5	48,6	50,9	50,9	44,1
	48,9	49,3	50,5	49,8	44,5
	49,1	49,1	49,9	50,8	44,6
	48,3	48,7	50,1	51,0	42,4
	49,9	51,6	51,0	49,9	42,4
	47,0	50,5	51,3	51,2	42,9
	48,7	49,9	50,3	50,0	42,8
<b>průměr</b>	<b>48,99</b>	<b>49,48</b>	<b>50,16</b>	<b>49,96</b>	<b>43,56</b>
<b>SD</b>	<b>0,94</b>	<b>1,01</b>	<b>0,84</b>	<b>1,10</b>	<b>0,85</b>

Tab. 15: Hmotnosti kapek (mg) 0,01% BAC při úhlu 90°, kapátko K2

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K2B90</b>	42,3	40,0	40,8	41,6	39,2
	40,5	43,0	41,9	39,5	38,5
	40,0	39,7	40,3	43,1	40,4
	42,6	45,2	42,4	40,6	43,4
	43,2	40,8	43,3	41,6	43,2
	43,5	48,0	44,7	44,6	39,6
	43,4	42,9	40,7	45,7	43,3
	44,0	47,5	46,2	44,8	43,5
	45,0	46,0	44,6	43,8	40,6
	41,7	41,7	46,1	45,5	43,9
<b>průměr</b>	<b>42,62</b>	<b>43,48</b>	<b>43,10</b>	<b>43,08</b>	<b>41,56</b>
<b>SD</b>	<b>1,55</b>	<b>3,04</b>	<b>2,22</b>	<b>2,16</b>	<b>2,09</b>

Tab. 16: Hmotnosti kapek (mg) 0,01% BAC při úhlu 45°, kapátko K2

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K2B45</b>	46,6	47,2	46,5	44,0	41,9
	48,7	48,8	46,3	44,6	43,1
	47,7	49,2	46,5	45,1	44,3
	47,4	48,6	46,7	45,0	44,5
	46,0	47,1	47,7	46,6	45,2
	49,3	50,3	46,6	46,4	45,4
	49,5	47,4	47,2	44,9	43,8
	48,0	50,3	48,8	45,4	45,5
	47,5	48,9	48,3	44,8	43,4
	48,7	51,0	48,9	47,0	44,3
<b>průměr</b>	<b>47,94</b>	<b>48,88</b>	<b>47,35</b>	<b>45,38</b>	<b>44,14</b>
<b>SD</b>	<b>1,13</b>	<b>1,37</b>	<b>1,00</b>	<b>0,94</b>	<b>1,13</b>

Tab. 17: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku při úhlu 90°, kapátko K3

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K3K90</b>	30,2	27,8	30,1	26,2	30,2
	31,9	27,6	30,2	26,8	31,3
	28,3	27,6	30,5	30,0	31,3
	29,1	30,4	30,2	27,9	32,0
	30,2	30,3	30,6	30,2	32,2
	30,9	30,9	29,5	30,7	30,6
	30,2	29,3	29,9	31,2	30,0
	27,1	29,3	31,3	32,4	31,0
	29,5	30,7	30,1	32,7	31,0
	30,3	30,2	30,3	32,3	30,4
<b>průměr</b>	<b>29,77</b>	<b>29,41</b>	<b>30,27</b>	<b>30,04</b>	<b>31,00</b>
<b>SD</b>	<b>1,35</b>	<b>1,31</b>	<b>0,47</b>	<b>2,34</b>	<b>0,73</b>

Tab. 18: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku při úhlu 45°, kapátko K3

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K3K45</b>	26,1	27,3	24,6	25,9	27,6
	25,9	25,7	25,1	24,6	27,9
	25,3	28,1	25,0	24,1	27,2
	24,4	25,2	25,6	24,6	26,7
	24,4	25,1	26,2	25,1	27,1
	23,8	26,9	25,9	25,6	27,0
	24,3	24,9	26,1	24,6	27,5
	24,4	26,5	26,3	24,9	27,8
	25,3	28,1	25,2	25,2	27,9
	25,5	25,8	27,2	26,0	27,1
<b>průměr</b>	<b>24,94</b>	<b>26,36</b>	<b>25,72</b>	<b>25,06</b>	<b>27,38</b>
<b>SD</b>	<b>0,78</b>	<b>1,20</b>	<b>0,77</b>	<b>0,62</b>	<b>0,42</b>

Tab. 19: Hmotnosti kapek (mg) destilované vody při úhlu 90°, kapátko K3

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K3V90</b>	36,6	36,0	37,6	37,8	37,4
	36,5	35,1	35,4	37,7	35,9
	36,5	35,0	37,0	36,8	37,9
	34,5	35,8	36,7	38,0	36,9
	36,5	35,0	36,9	37,4	37,0
	37,4	36,3	36,6	37,9	37,1
	37,5	36,7	37,0	38,0	37,9
	36,9	38,3	37,2	37,3	37,4
	36,6	37,5	36,0	37,7	37,3
	36,1	37,7	36,2	37,5	37,6
<b>průměr</b>	<b>36,51</b>	<b>36,34</b>	<b>36,66</b>	<b>37,61</b>	<b>37,24</b>
<b>SD</b>	<b>0,83</b>	<b>1,19</b>	<b>0,64</b>	<b>0,37</b>	<b>0,58</b>

Tab. 20: Hmotnosti kapek (mg) destilované vody při úhlu 45°, kapátko K3

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K3V45</b>	33,5	34,2	32,0	31,9	30,5
	31,4	33,8	32,4	30,5	31,0
	32,6	32,9	31,4	30,7	31,2
	32,7	33,1	31,3	30,7	29,9
	32,0	32,3	31,8	31,6	30,4
	31,9	32,3	31,9	30,9	31,3
	32,4	32,5	32,0	31,0	30,9
	31,9	32,3	32,4	31,2	31,9
	32,2	32,0	32,5	32,0	32,2
	31,9	32,0	32,7	30,5	30,8
<b>průměr</b>	<b>32,25</b>	<b>32,74</b>	<b>32,04</b>	<b>31,10</b>	<b>31,01</b>
<b>SD</b>	<b>0,58</b>	<b>0,76</b>	<b>0,46</b>	<b>0,56</b>	<b>0,69</b>



Tab. 21: Hmotnosti kapek (mg) 0,01% BAC při úhlu 90°, kapátko K3

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K3B90</b>	35,7	34,5	33,3	35,7	35,6
	34,2	34,9	33,7	34,9	34,3
	34,5	35,0	33,9	34,6	34,4
	35,0	35,0	33,6	34,8	34,7
	34,9	34,5	33,6	34,6	34,9
	34,5	34,9	33,6	35,0	35,0
	35,7	35,1	34,0	34,9	34,8
	35,6	34,9	33,4	34,9	34,6
	35,1	34,7	34,6	34,4	34,3
	34,5	33,4	34,4	34,9	34,5
<b>průměr</b>	<b>34,97</b>	<b>34,69</b>	<b>33,81</b>	<b>34,87</b>	<b>34,71</b>
<b>SD</b>	<b>0,55</b>	<b>0,50</b>	<b>0,42</b>	<b>0,35</b>	<b>0,40</b>

Tab. 22: Hmotnosti kapek (mg) 0,01% BAC při úhlu 45°, kapátko K3

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K3B45</b>	30,4	28,5	28,7	30,0	28,9
	30,5	29,9	29,0	29,9	29,2
	32,0	29,6	29,3	29,1	29,9
	30,3	29,3	29,9	29,0	29,7
	31,1	29,6	30,0	28,9	30,0
	30,9	30,1	30,5	29,4	28,9
	30,9	30,4	30,4	30,1	29,5
	31,3	30,0	30,1	30,2	29,3
	31,8	30,6	31,2	30,4	29,9
	31,8	30,8	30,3	30,5	30,1
<b>průměr</b>	<b>31,10</b>	<b>29,88</b>	<b>29,94</b>	<b>29,75</b>	<b>29,54</b>
<b>SD</b>	<b>0,61</b>	<b>0,67</b>	<b>0,75</b>	<b>0,60</b>	<b>0,45</b>

Tab. 23: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku při úhlu 90°, kapátko K4

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K4K90</b>	34,8	34,5	35,6	35,4	35,9
	35,0	34,2	35,2	35,2	35,6
	36,0	34,4	35,7	35,7	35,4
	36,4	34,3	35,7	35,5	35,7
	35,5	34,6	35,4	35,7	35,6
	35,8	34,4	34,5	35,6	35,1
	34,8	34,3	34,5	35,4	34,8
	36,0	32,5	34,7	35,1	34,9
	35,8	33,5	34,5	35,2	34,9
	35,3	34,2	35,5	35,8	34,9
<b>průměr</b>	<b>35,54</b>	<b>34,09</b>	<b>35,13</b>	<b>35,46</b>	<b>35,28</b>
<b>SD</b>	<b>0,55</b>	<b>0,63</b>	<b>0,52</b>	<b>0,24</b>	<b>0,40</b>

Tab. 24: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku při úhlu 45°, kapátko K4

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K4K45</b>	31,5	30,9	30,5	30,9	30,8
	30,0	29,8	29,8	29,9	29,9
	30,3	30,1	30,8	30,3	30,7
	29,9	30,3	30,4	30,7	30,7
	30,2	30,2	30,7	30,5	30,2
	29,8	30,9	30,7	30,4	30,8
	30,2	29,9	30,5	29,9	30,4
	29,9	30,7	31,2	30,2	30,2
	29,9	30,3	31,8	30,3	30,5
	30,0	30,6	32,2	30,7	30,3
<b>průměr</b>	<b>30,17</b>	<b>30,37</b>	<b>30,86</b>	<b>30,38</b>	<b>30,45</b>
<b>SD</b>	<b>0,49</b>	<b>0,39</b>	<b>0,70</b>	<b>0,33</b>	<b>0,30</b>

Tab. 25: Hmotnosti kapek (mg) destilované vody při úhlu 90°, kapátko K4

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K4V90</b>	58,8	60,1	59,8	58,9	59,8
	59,0	59,8	59,3	58,7	60,1
	59,8	58,9	60,1	58,8	59,5
	59,3	59,3	59,7	59,9	59,1
	59,5	59,9	60,2	59,6	59,2
	59,2	59,6	59,6	59,3	59,1
	59,6	58,9	59,8	59,1	60,2
	59,4	59,7	60,1	60,1	59,9
	60,0	59,2	59,2	60,2	59,8
	60,1	59,9	59,8	60,3	60,1
<b>průměr</b>	<b>59,47</b>	<b>59,53</b>	<b>59,76</b>	<b>59,49</b>	<b>59,68</b>
<b>SD</b>	<b>0,42</b>	<b>0,43</b>	<b>0,33</b>	<b>0,61</b>	<b>0,43</b>

Tab. 26: Hmotnosti kapek (mg) destilované vody při úhlu 45°, kapátko K4

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K4V45</b>	49,4	48,8	48,0	46,3	45,7
	48,8	48,0	47,7	45,9	46,3
	48,7	47,7	47,6	45,8	46,0
	48,7	48,0	47,1	45,9	46,4
	48,5	48,3	47,2	45,8	46,0
	47,9	47,8	47,8	46,0	46,6
	48,2	47,6	46,9	46,1	46,2
	48,3	47,6	46,8	46,3	46,4
	48,1	47,0	46,8	46,2	45,9
	47,9	47,5	47,0	45,7	45,8
<b>průměr</b>	<b>48,45</b>	<b>47,83</b>	<b>47,29</b>	<b>46,00</b>	<b>46,13</b>
<b>SD</b>	<b>0,47</b>	<b>0,49</b>	<b>0,45</b>	<b>0,22</b>	<b>0,29</b>

Tab. 27: Hmotnosti kapek (mg) 0,01% BAC při úhlu 90°, kapátko K4

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K4B90</b>	53,2	52,8	54,6	54,2	55,2
	54,0	52,5	54,2	54,6	55,0
	54,5	52,9	54,1	55,0	55,4
	54,3	52,4	55,0	54,7	55,1
	54,3	52,9	54,7	54,5	55,3
	54,6	53,3	54,9	54,4	55,9
	54,3	52,7	54,8	54,5	56,0
	54,2	52,4	54,8	54,0	55,8
	54,5	52,6	55,1	54,8	55,2
	54,0	52,6	55,2	54,6	55,1
<b>průměr</b>	<b>54,19</b>	<b>52,71</b>	<b>54,74</b>	<b>54,53</b>	<b>55,40</b>
<b>SD</b>	<b>0,40</b>	<b>0,28</b>	<b>0,36</b>	<b>0,29</b>	<b>0,37</b>

Tab. 28: Hmotnosti kapek (mg) 0,01% BAC při úhlu 45°, kapátko K4

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K4B45</b>	46,6	47,0	46,1	45,9	44,8
	47,0	46,9	46,8	45,6	45,8
	46,6	46,4	46,3	45,1	44,4
	46,9	46,2	46,4	45,0	44,6
	46,3	46,8	46,8	45,8	44,5
	46,0	45,7	45,9	45,8	45,0
	46,9	46,0	45,8	45,4	45,3
	46,4	46,3	46,4	45,0	44,7
	46,7	46,5	46,3	45,3	44,1
	46,8	46,6	46,0	45,1	44,4
<b>průměr</b>	<b>46,62</b>	<b>46,44</b>	<b>46,28</b>	<b>45,40</b>	<b>44,76</b>
<b>SD</b>	<b>0,31</b>	<b>0,41</b>	<b>0,34</b>	<b>0,35</b>	<b>0,50</b>

Tab. 29: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku Sensivit při úhlu 90°, kapátko K4

<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	36,2	35,7	35,0	36,8	36,1
	36,6	36,0	35,5	35,9	35,8
	36,1	35,9	35,3	35,8	35,9
	37,0	34,8	36,0	34,9	34,9
	36,2	34,9	35,2	34,9	35,7
	36,7	34,4	35,7	35,4	35,5
	36,9	35,1	36,1	35,6	35,8
	37,1	35,9	36,2	35,3	35,5
	36,5	35,4	36,2	35,8	35,0
	37,2	35,2	35,8	35,5	35,2
<b><i>průměr</i></b>	<b>36,65</b>	<b>35,33</b>	<b>35,70</b>	<b>35,59</b>	<b>35,54</b>
<b><i>SD</i></b>	<b>0,40</b>	<b>0,54</b>	<b>0,43</b>	<b>0,55</b>	<b>0,40</b>

Tab. 30: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku Sensivit při úhlu 45°, kapátko K4

<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	31,2	29,7	28,6	28,6	28,8
	29,8	29,6	29,4	29,0	29,5
	30,1	30,0	29,3	28,8	29,4
	30,8	30,2	28,9	29,3	28,9
	31,2	29,3	29,0	28,8	29,6
	31,1	29,9	29,0	28,9	29,1
	31,5	30,1	29,4	29,5	29,2
	30,8	30,2	29,3	29,7	29,9
	29,9	29,5	30,0	29,0	29,9
	30,9	29,3	29,4	29,4	28,9
<b><i>průměr</i></b>	<b>30,73</b>	<b>29,78</b>	<b>29,23</b>	<b>29,10</b>	<b>29,32</b>
<b><i>SD</i></b>	<b>0,59</b>	<b>0,35</b>	<b>0,38</b>	<b>0,36</b>	<b>0,40</b>

Tab. 31: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku Siccaprotect při úhlu 90°, kapátko K4

<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	42,9	43,5	43,8	45,6	45,6
	42,5	43,6	43,3	44,3	46,1
	42,9	44,5	44,2	44,5	46,2
	43,0	43,6	44,0	44,8	45,0
	42,3	44,3	43,5	45,6	45,9
	43,2	44,2	43,1	45,8	45,8
	44,0	43,9	43,0	45,7	45,6
	44,1	43,8	44,2	45,3	46,4
	44,2	43,4	43,0	45,1	44,9
	43,9	43,5	43,7	44,4	45,8
<b><i>průměr</i></b>	<b>43,30</b>	<b>43,83</b>	<b>43,58</b>	<b>45,11</b>	<b>45,73</b>
<b><i>SD</i></b>	<b>0,70</b>	<b>0,38</b>	<b>0,47</b>	<b>0,57</b>	<b>0,48</b>

Tab. 32: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku Siccaprotect při úhlu 45°, kapátko K4

<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	35,7	36,0	35,6	33,7	36,8
	34,2	36,3	34,8	32,8	37,1
	34,5	35,8	34,6	34,8	37,2
	34,6	35,4	35,6	34,7	37,8
	35,3	36,0	35,1	35,0	37,7
	35,1	35,9	35,6	36,2	37,3
	35,8	37,2	34,9	36,1	38,0
	35,1	35,4	35,5	36,0	37,0
	35,7	35,8	35,4	35,7	38,1
	35,8	35,8	35,5	35,1	38,2
<b><i>průměr</i></b>	<b>35,18</b>	<b>35,96</b>	<b>35,26</b>	<b>35,01</b>	<b>37,52</b>
<b><i>SD</i></b>	<b>0,59</b>	<b>0,51</b>	<b>0,38</b>	<b>1,10</b>	<b>0,50</b>

Tab. 33: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku Hypotears Plus při úhlu 90°, kapátko K4

<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	44,7	45,8	46,0	45,3	48,9
	44,2	45,1	45,2	44,7	44,8
	44,9	44,8	45,9	45,0	44,7
	45,7	44,7	45,9	44,6	45,6
	45,1	45,2	46,7	44,2	45,2
	45,2	45,4	46,5	44,6	45,3
	46,0	46,0	46,4	46,0	44,8
	45,1	46,2	46,1	45,4	45,2
	45,8	45,9	46,5	45,1	46,0
	45,9	47,0	45,4	45,7	45,8
<b><i>průměr</i></b>	<b>45,26</b>	<b>45,61</b>	<b>46,06</b>	<b>45,06</b>	<b>45,63</b>
<b><i>SD</i></b>	<b>0,58</b>	<b>0,71</b>	<b>0,49</b>	<b>0,55</b>	<b>1,23</b>

Tab. 34: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku Hypotears Plus při úhlu 45°, kapátko K4

<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	36,4	37,5	37,2	38,2	35,2
	35,7	37,1	37,4	38,1	35,9
	37,0	37,2	38,0	38,8	36,0
	35,9	37,5	38,1	38,2	36,3
	35,8	36,8	37,9	39,0	35,9
	36,3	37,2	38,0	38,9	36,2
	36,2	37,5	38,3	39,0	36,7
	37,0	38,0	38,2	39,7	36,2
	37,1	38,0	38,3	38,8	37,0
	35,9	37,2	37,9	39,1	36,9
<b><i>průměr</i></b>	<b>36,33</b>	<b>37,40</b>	<b>37,93</b>	<b>38,78</b>	<b>36,23</b>
<b><i>SD</i></b>	<b>0,53</b>	<b>0,38</b>	<b>0,37</b>	<b>0,49</b>	<b>0,54</b>

Tab. 35: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku Visine-unavené oči při úhlu 90°, kapátko K4

<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	32,7	32,9	35,6	35,0	35,7
	33,0	33,7	35,7	34,5	34,1
	32,4	33,6	35,3	34,4	35,4
	32,8	34,0	35,2	34,3	35,1
	33,2	34,2	35,4	35,1	35,2
	33,5	34,6	36,0	34,7	34,8
	33,8	34,3	35,8	34,9	34,6
	34,1	33,9	35,0	34,6	34,6
	32,9	33,8	35,6	33,9	34,7
	32,7	33,8	34,9	34,0	35,0
<b><i>průměr</i></b>	<b>33,11</b>	<b>33,88</b>	<b>35,45</b>	<b>34,54</b>	<b>34,92</b>
<b><i>SD</i></b>	<b>0,54</b>	<b>0,46</b>	<b>0,35</b>	<b>0,40</b>	<b>0,46</b>

Tab. 36: Hmotnosti kapek (mg) originálního přípravku Visine-unavené oči při úhlu 45°, kapátko K4

<b>kapátko</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	30,6	28,5	30,1	29,5	29,7
	29,6	28,8	29,5	30,1	29,0
	29,9	29,3	28,7	30,2	28,9
	29,2	29,5	29,9	30,4	28,7
	29,0	28,9	29,3	30,5	28,2
	29,4	28,8	29,0	29,8	29,0
	30,0	29,0	30,1	29,9	28,8
	30,1	29,3	29,4	30,1	29,2
	29,8	28,9	29,6	29,9	29,5
	29,4	29,0	30,1	29,2	29,4
<b><i>průměr</i></b>	<b>29,70</b>	<b>29,00</b>	<b>29,57</b>	<b>29,96</b>	<b>29,04</b>
<b><i>SD</i></b>	<b>0,48</b>	<b>0,29</b>	<b>0,49</b>	<b>0,39</b>	<b>0,44</b>



Tab. 37: Vliv úhlu kapání a druhu kapátka na průměrnou hmotnost kapek (mg) modelové kapaliny

kapátko	voda				BAC				kapky			
	90°		45°		90°		45°		90°		45°	
	<i>m (mg)</i>	<i>interval spolehlivosti</i>	<i>m (mg)</i>	<i>interval spolehlivosti</i>	<i>m (mg)</i>	<i>interval spolehlivosti</i>	<i>m (mg)</i>	<i>interval spolehlivosti</i>	<i>m (mg)</i>	<i>interval spolehlivosti</i>	<i>m (mg)</i>	<i>interval spolehlivosti</i>
<b>K1</b>	37	34,3-39,7	29	24,3-33,7	35	33,8-36,2	31	26,9-35,1	27	23,7-30,3	28	26,2-29,8
<b>K2</b>	46	42,1-49,9	48	42,7-53,3	43	38,5-47,5	47	42,9-51,1	35	32,6-37,4	37	32,9-41,1
<b>K3</b>	37	35,2-38,8	32	30,2-33,8	35	33,8-36,2	30	28,4-31,6	30	27,3-32,7	26	23,6-28,4
<b>K4</b>	60	59,2-60,8	47	45,0-49,0	54	52,0-56,0	46	44,4-47,6	35	33,6-36,4	30	29,0-31,0

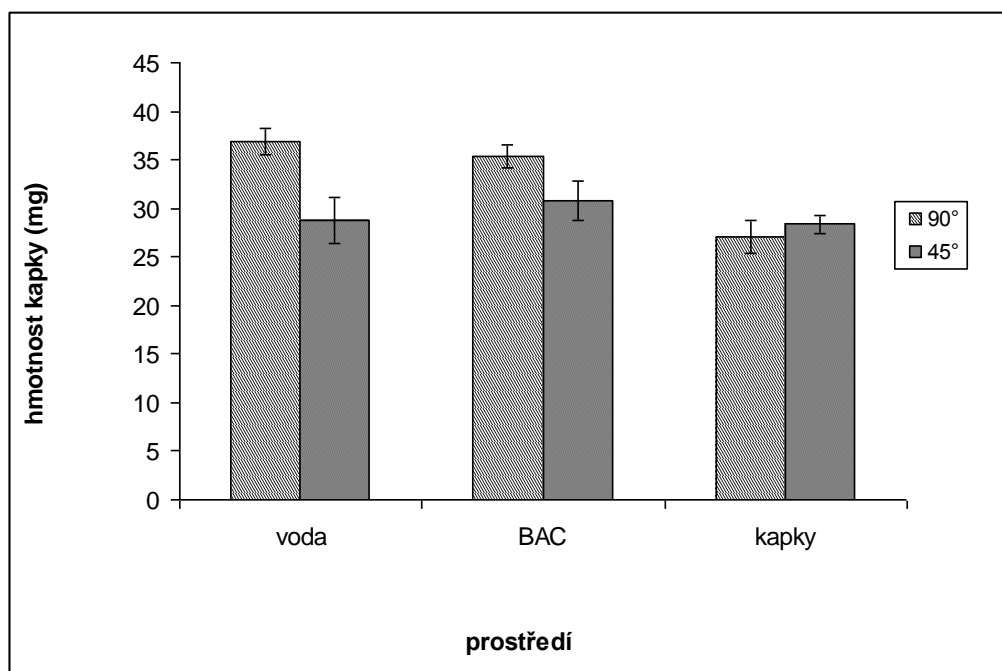
Tab. 38: Vliv úhlu kapání na průměrnou hmotnost kapek (mg) testovaných registrovaných přípravků při použití jednotného kapátka K4

Registrovaný přípravek	90°		45°	
	m (mg)	interval spolehlivosti	m (mg)	interval spolehlivosti
<b>Sensivit</b>	36	34,6-37,4	30	28,6-31,4
<b>Siccaprotect</b>	44	41,8-46,2	36	33,8-38,2
<b>Hypotears Plus</b>	46	44,4-47,6	37	34,8-39,2
<b>Visine</b>	34	32,2-35,8	29	27,8-30,2

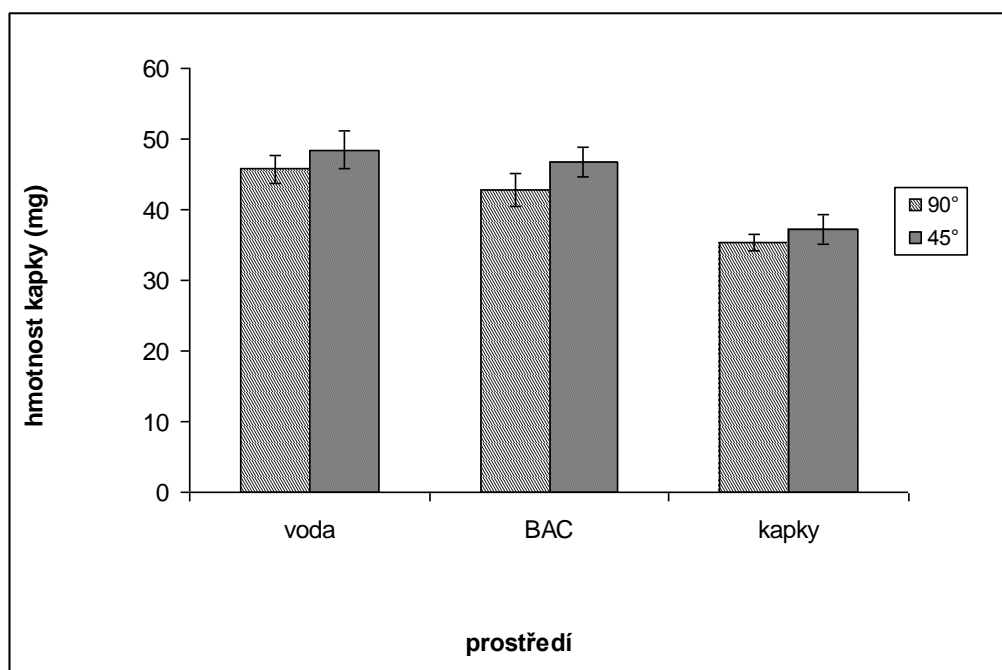
Tab. 39: Výsledky dvoufaktorové analýzy rozptylu pro hodnocení vlivu dispenzačního úhlu a typu modelové kapaliny

Vliv	Součet čtverců	Stupně volnosti	Průměrný čtverec	F - hodnota	Pravděpodobnost	F- kritická
úhel kapání	10360,18	3	3453,39	2234,22	< 0,01	2,63
modelová kapalina	603,44	1	603,44	390,40	< 0,01	3,87
interakce	1823,93	3	607,98	393,34	< 0,01	2,63
reziduum	605,91	392	1,55			
celkem	13393,45	399				

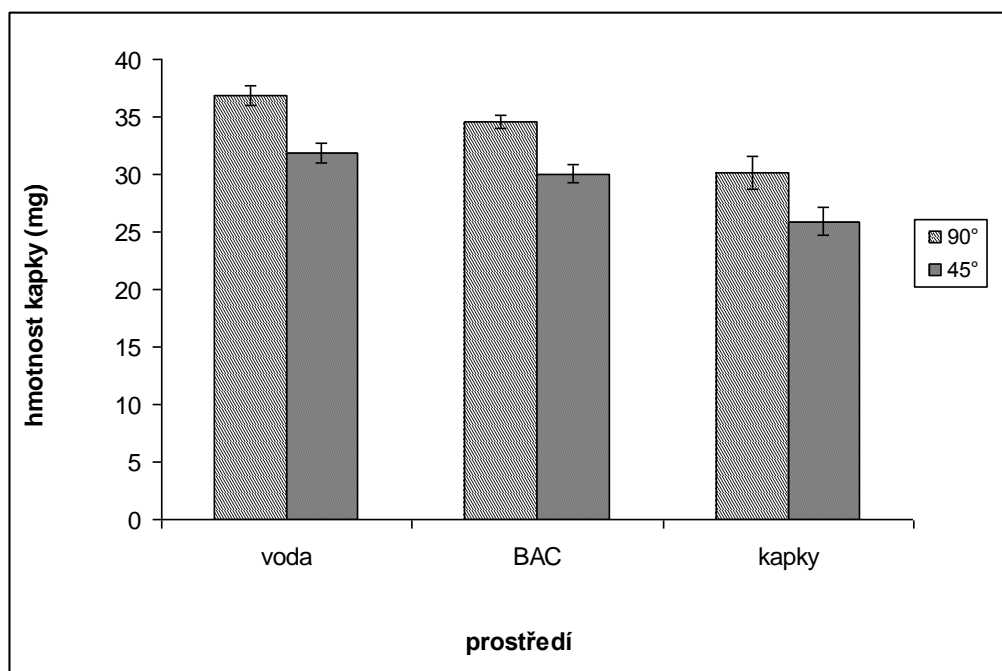
Obr. 2: Vliv dispenzačního úhlu na hmotnost kapky modelových kapalin pro kapátko K1



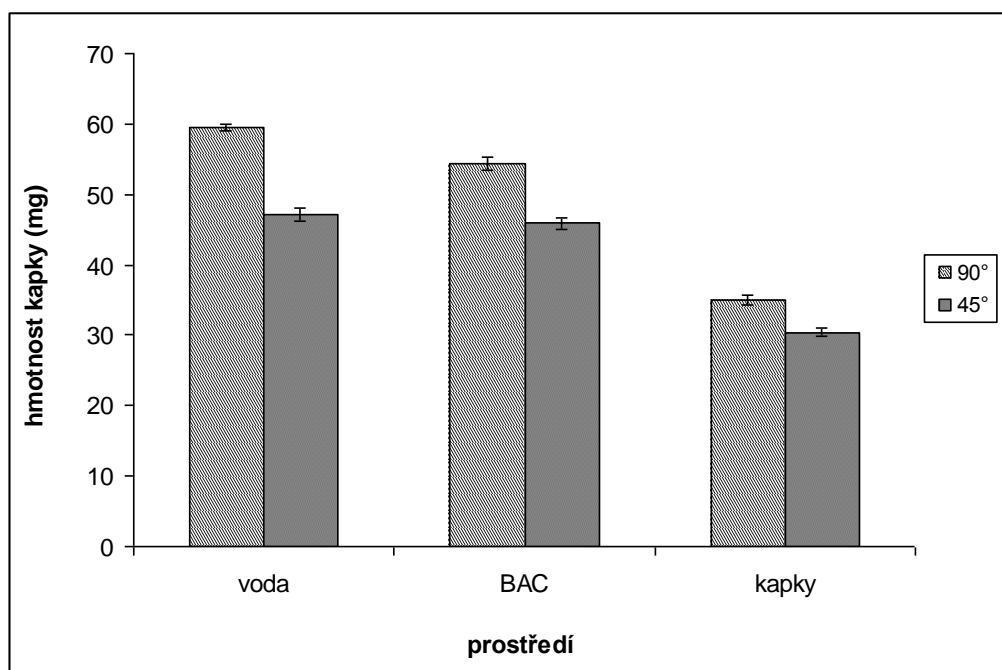
Obr. 3: Vliv dispenzačního úhlu na hmotnost kapky modelových kapalin pro kapátko K2



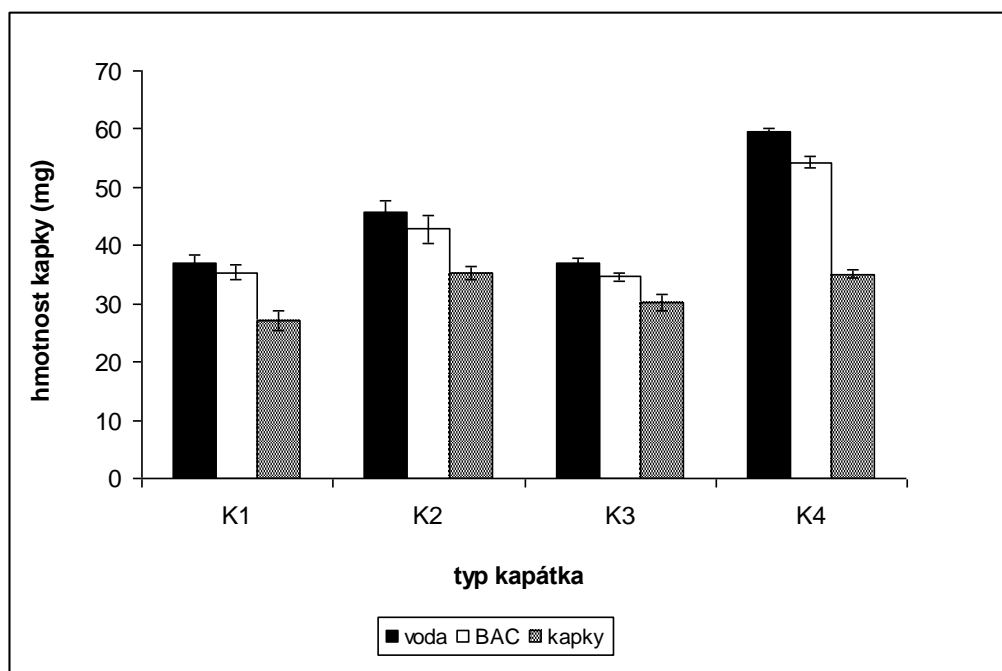
Obr. 4: Vliv dispenzačního úhlu na hmotnost kapky modelových kapalin pro kapátko K3



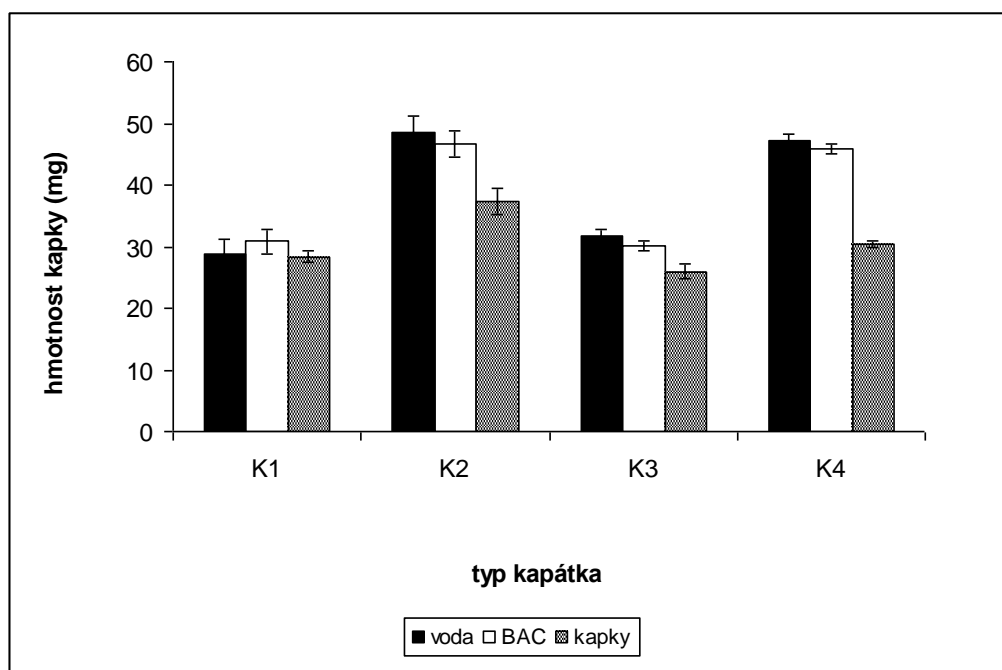
Obr. 5: Vliv dispenzačního úhlu na hmotnost kapky modelových kapalin pro kapátko K4



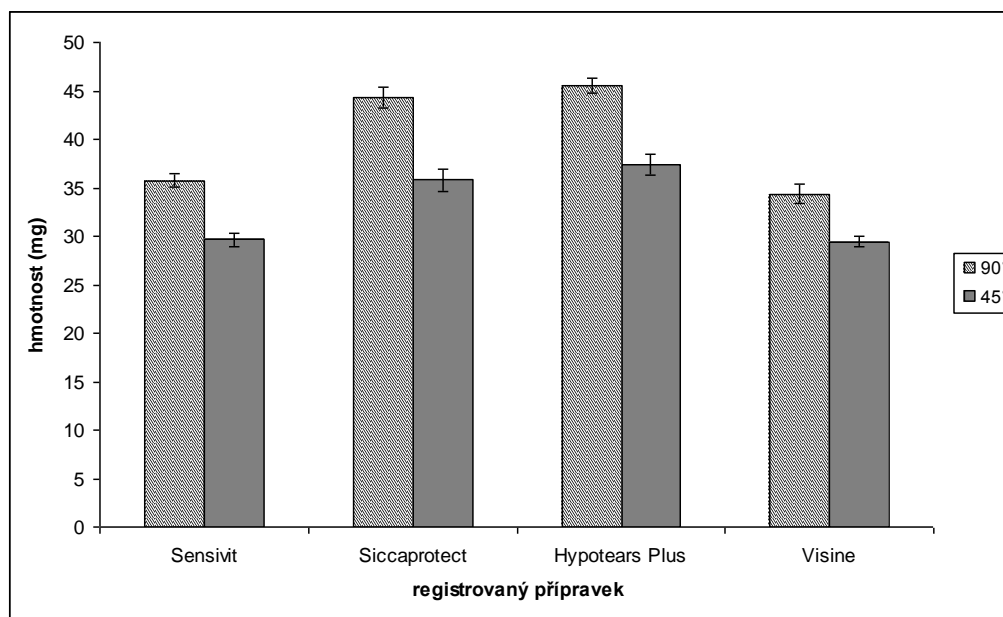
Obr. 6: Vliv druhu modelové kapaliny na hmotnost kapky pro jednotlivá kapátka při úhlu 90°



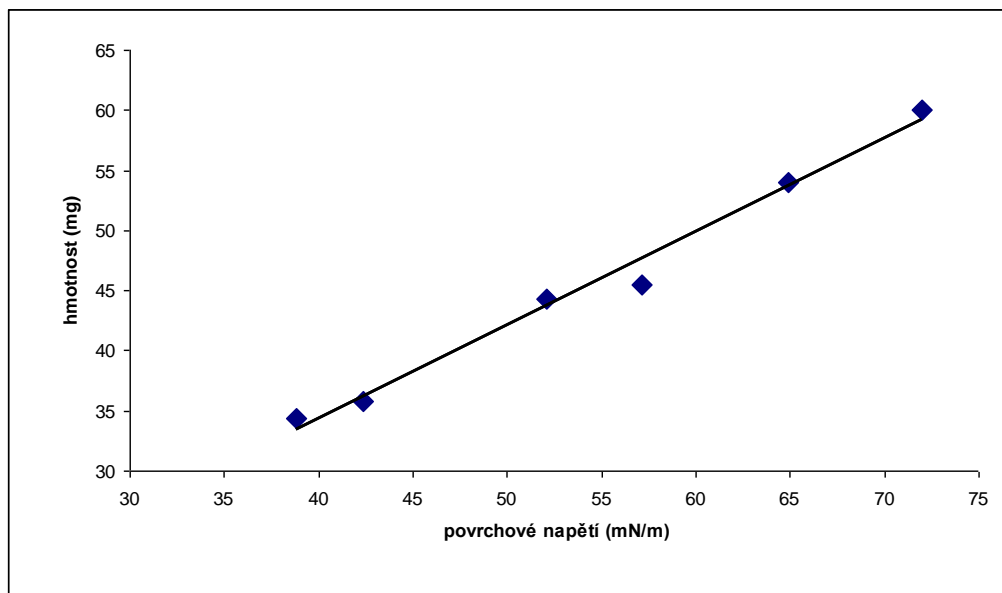
Obr. 7: Vliv druhu modelové kapaliny na hmotnost kapky pro jednotlivá kapátka při úhlu 45°



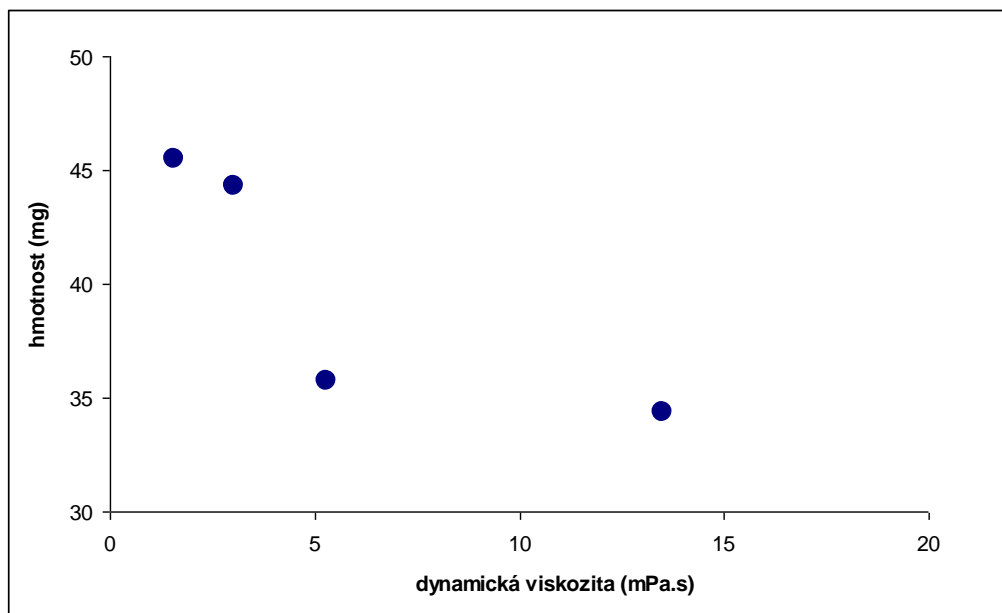
Obr. 8: Vliv úhlu kapání na hmotnost kapky (mg) pro testované přípravky, kapátko K4



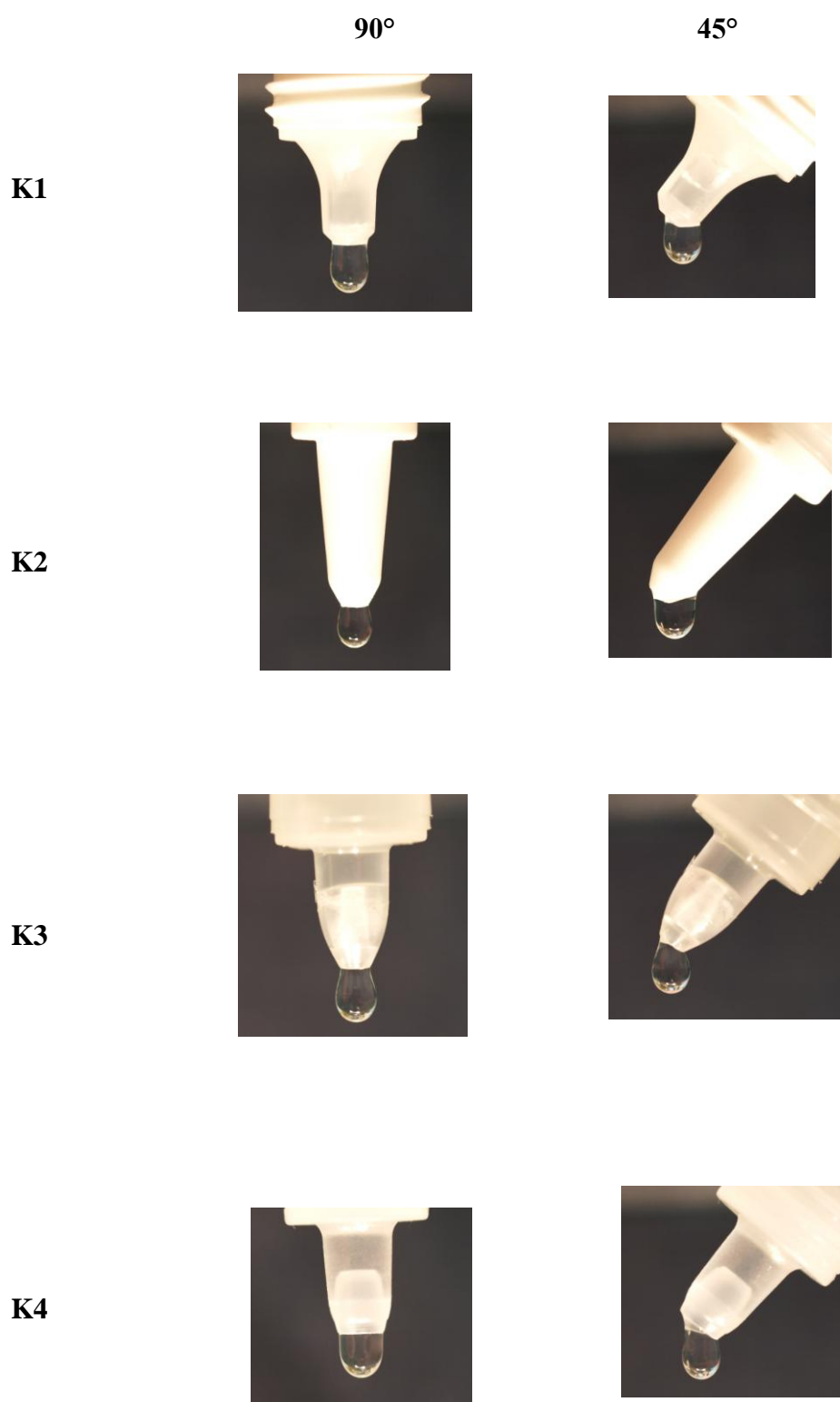
Obr. 9: Závislost hmotnosti kapek (mg) registrovaných přípravků, vody a 0,01% roztoku BAC na povrchovém napětí



Obr. 10: Závislost hmotnosti kapek (mg) registrovaných přípravků na viskozitě



Obr. 11: Průběh kapání registrovaných přípravků kapátky K1 – K4 při úhlu 90° a 45°





## 5 Diskuse

Topická oční aplikace si klade za cíl terapeutický zásah v oblasti vnějších partií oka a přední části vnitřního oka. Rozsáhlou skupinou očních kapek jsou v poslední době velmi frekventované viskózní kapky, jejichž význam v terapii syndromu suchého oka a v úpravě fyziologických poměrů v oku je nesporný.<sup>5</sup> Zvýšená viskozita přípravku je předpokladem pro lepší adhezi k povrchu oka a prodloužení doby kontaktu. V případě terapie syndromu suchého oka to pro pacienta znamená značnou úlevu nejen od příznaků onemocnění, ale také ve snížení frekvence aplikovaných dávek. Viskozitu přípravku zajišťují různé vhodné viskozifianty.<sup>4</sup>

Velikost kapky aplikované pacientem do oka ovlivňuje dosažení požadovaného terapeutického efektu, výskyt případných nežádoucích účinků, především pak systémovou absorpci léčiva. Hmotnost kapky je ovlivněna řadou faktorů:<sup>9</sup> typem kapátka, konkrétně jeho geometrickými parametry, kapací lahvičky a přirozeně fyzikálně–chemickými vlastnostmi roztoku, především pak viskozitou a povrchovým napětím. Kolísání hmotnosti kapky je také způsobeno i samotným pacientem. Zprostředkovaně totiž silou, se kterou stlačuje stěny kapací lahvičky, určuje rychlost proudění kapaliny a tím rychlost vzniku kapky. Jednoznačný vliv má i úhel, pod kterým probíhá vkapávání přípravku do oka.<sup>29</sup>

Tato diplomová práce byla zaměřena na studium faktorů ovlivňujících dávkování komerčních viskózních očních kapek: Sensivit, Siccaprotect, Hypotears Plus, Visine – unavené oči. Tyto přípravky obsahovaly různé viskozifianty a stejnou protimikrobní látku: benzalkonium-chlorid. Složení přípravků a pracovní označení originálního kapátka je shrnuto v tabulce 1.

Pro studium vlivu fyzikálně–chemických vlastností na hmotnost kapky byla pro všechny studované registrované přípravky určena jejich hustota (pyknometricky), povrchové napětí (stalagmometricky) a viskozita (kapilární viskozimetrií). Výsledky jsou přehledně uvedeny v tabulce 4.

## 5.1 Vliv formulačních faktorů

### *Charakteristiky kapátka a kapací lahvičky*

Rozhodující vliv na hmotnost kapky má design kapátka. V souladu s Tateho zákonem (1) je hmotnost kapky v okamžiku odkápnutí přímo úměrná efektivnímu obvodu odkapávací části jeho zakončení. Protože zakončení kapátka může mít různý tvar, je pro hmotnost kapky podstatné, zda se tvoří z vnitřního nebo vnějšího obvodu odkapávací části. To úzce souvisí se smáčením kapátka.

V tabulce 2 jsou přehledně uvedeny charakteristiky použitých originálních kapátek K1 – K4 s vyznačením vnitřního (D2) a vnějšího (D1) průměru odkapávacího zakončení.

Bylo zjištěno, že při zachování vnitřního průměru (D2) roste hmotnost kapek lineárně se zvětšováním D1.<sup>21</sup> V našem experimentu to prokázaly rozdíly v hmotnostech kapek vody, benzalkonium-chloridu i originálního přípravku pro kapátka K2 a K3, jejichž vnitřní průměr odkapávací části D2 byl prakticky stejný (1,6 mm a 1,5 mm), zatímco vnější poloměr D1 se lišil. V souladu s literaturou poskytovalo K2 (D1 = 3,2 mm) větší hmotnosti všech modelových kapalin při svislém kapání (90°) oproti K3 (D1 = 2,6 mm). Data jsou přehledně zachycena v tabulce 37.

Kromě rozměrů odkapávací části zakončení kapátka má na hmotnost kapek vliv také tvar zakončení. U kapátek zakončených zaoblením stejně jako u těch, které mají vnitřní odkapávací otvor vytvarován do malého miskovitého vyhloubení, byly pozorovány různé problémy při kapání již v minulosti. Poruchy byly patrné nejen při svislém kapání, kdy se jednalo zejména o zadržování bublinky vzduchu v oblasti kapiláry a zvýšenou variabilitu hmotnosti kapek, ale především při změně dispenzačního úhlu z 90° na 45°.<sup>39</sup> Ze studovaných kapátek K1 – K4 mělo k tvorbě bublinek největší tendenci kapátko K1 a K3. Případný vznik bublinek se musí během řízeného experimentu sledovat. Při zjištění přítomnosti bublinek je potřeba umístit kapací lahvičku kapátkem vzhůru a mírným poklepáním na její stěnu, případně

spojeném s opatrným vyfouknutím stiskem lahvičky, bublinku odstranit. Při reálném kapání však bublinky mohou ovlivnit průtok kapaliny kapilárou kapátka a výslednou velikost kapky. Kromě tendence zadržovat bublinky vzduchu byla v experimentu posuzována také rigidita plastové lahvičky. Čím je plast tužší, tím větší sílu je nutné vyvinout k jejímu stisku.<sup>33</sup> To může činit značné problémy některým pacientům, zejména starším osobám.<sup>34</sup> Navíc rozdíly ve stlačení ovlivňují rychlost tvorby kapky, která patří k faktorům výrazně ovlivňujícím hmotnost kapky.<sup>29</sup> Při pomalé tvorbě kapky jsou kapky menší než při vyšší rychlosti, kdy je kapce dodatečně udělen impuls kapaliny zvyšující její hmotnost.<sup>31</sup> Důsledkem je vysoká variabilita hmotností kapek a dávky léčiva. Ze sledovaných originálních dispenzačních systémů byla nejodolnější lahvička zaznamenána u přípravku Hypotears Plus (Novartis). Stlačování lahvičky bylo velmi obtížné a vyžadovalo značnou sílu. O významu lahvičky pro hmotnost kapek svědčí také rozdíly v průměrné hmotnosti kapek Visine získaných z originální lahvičky (tabulka 37) při úhlu 90° a 45° (35 a 30 mg) a lahvičky Unimed použité při studiu vlivu fyzikálně-chemických faktorů na hmotnost kapek. V tomto případě (tabulka 38) byly průměrné hmotnosti nižší (34 a 29 mg). Vliv tuhosti lahvičky však nebyl dále systematicky zkoumán.

### ***Povrchové napětí***

Povrchové napětí přímo ovlivňuje hmotnost kapky. V souladu s Tateho zákonem čím vyšší je jeho hodnota, tím vyšší je i hmotnost kapky. To bylo potvrzeno v řadě experimentů.<sup>39,32</sup> Povrchovou aktivitu očních kapek ovlivňují aktivní a pomocné látky, ze kterých jsou složeny. V případě viskózních očních kapek je to především vliv použitého polymeru a benzalkonium-chloridu jako protimikrobní látky.

V této diplomové práci byly studovány modelové kapaliny: voda, 0,01% roztok benzalkonium-chloridu a originální registrované přípravky. Povrchové napětí bylo určeno stalagmometricky pomocí Traubeho stalagmometru. V souladu s teorií byly největší kapky zaznamenány pro vodu s nejnižší povrchovou

aktivitou (71,97 mN/m při 25°C)<sup>6</sup>, jak je zřejmé z přehledné tabulky 37 a obrázku 6 pro dispenzační úhel 90°.

Na obr. 7 je pro K1 a úhel 45° možné pozorovat zvýšení hmotnosti pro benzalkonium-chlorid ve srovnání s vodou. V tomto případě vlivem designu kapátka (výrazné zaoblení) docházelo u povrchově aktivní modelové kapaliny (benzalkonium-chlorid) k laterálnímu smáčení a tvorbě kapky z většího efektivního obvodu než u vody (viz též část věnovaná vlivu úhlu kapání na str. 61). Rozdíly pro úhel kapání 45° budou diskutovány později v části věnované vlivu dispenzačního úhlu.

Pro hodnocení vlivu povrchového napětí na hmotnost kapek originálních přípravků bylo nutné vyloučit vliv rozdílného designu kapátka a lahvičky. Po zkušenostech z dosavadního průběhu experimentu bylo zvoleno jednotné kapátko K4, které vykazovalo nejmenší poruchovost a variabilitu kapání a lahvička Unimed. Výsledky stanovení hmotnosti kapek originálních přípravků kapátkem K4 jsou uvedeny v tabulkách 29 – 36.

Z obr. 9 je zřejmé, že při svislém kapání je hmotnost kapek přímo úměrná povrchovému napětí kapaliny. U registrovaných přípravků byly nejmenší kapky zaznamenány pro Visine ( $\gamma = 38,83$  mN/m), největší pro Hypotears Plus ( $\gamma = 57,10$  mN/m). Pro porovnání je do grafu doplněna hodnota pro 0,01% roztok benzalkonium-chloridu a vodu. Závislost mezi hmotností a povrchovým napětím lze popsat rovnicí lineární regrese (4).

### ***Vliv viskozity***

Studiem vlivu přídavku viskozifiantů na hmotnost očních kapek se zabývali Van Santvliet a Ludwig.<sup>28</sup> Zjistili, že kromě viskozity (závislost na koncentraci polymeru) ovlivňuje hmotnost kapky také povrchová aktivita polymeru. K podobným závěrům dospěla také Zdráhalová<sup>40</sup> při studiu vlivu derivátů celulosy na hmotnost očních kapek.

Pro úpravu viskozity očních kapek jsou využívány různé viskozifianty, jejichž struktura a fyzikálně–chemické vlastnosti jsou velmi odlišné.<sup>4</sup> Z možných látek byly v této diplomové práci studovány kapky obsahující přísadu sodné soli

karmelosy, polyvinylalkoholu, a xyloglukanu, (polysacharidu semen tamaryšku indického, TSP). Pomocí Ubbelohdeho viskozimetru byla určena kinematická viskozita ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) a následně s využitím hustoty převedena na dynamickou viskozitu ( $\text{mPa}\cdot\text{s}$ ). Výsledky měření jsou uvedeny v tabulkách 3 a 4.

Nejnižší viskozitu a nejvyšší povrchové napětí měly oční kapky Hypotears Plus obsahující povidon, což je v souladu s literaturou, kde se dynamická viskozita 10% vodného roztoku při  $20^\circ\text{C}$  pohybuje v rozmezí od 1,3 – 8,5  $\text{mPa}\cdot\text{s}$  a povrchové napětí 0,05 – 1,5% roztoku v rozmezí 52 – 60  $\text{mN}/\text{m}$  pro různé typy polymeru.<sup>6,41</sup> Nejvyšší viskozita (13,5  $\text{mPa}\cdot\text{s}$ ) byla zaznamenána u Visine s obsahem polysacharidu xyloglukanu. K vyloučení vlivu designu kapátka a lahvičky byla při hodnocení vlivu viskozity na hmotnost očních kapek využita experimentální data získaná při kapání kapátkem K4. Závislost hmotnosti kapek na viskozitě  $\eta$  ( $\text{mPa}\cdot\text{s}$ ) je zachycena na obr. 10. Výsledky svědčí o tom, že na rozdíl od vlivu povrchového napětí není mezi hmotností kapky a viskozitou přípravku přímá závislost. Přestože nejvyšší  $\eta = 13,5 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  měl Visine obsahující xyloglukan, průměrná hmotnost kapky při svislém kapání byla nejmenší (34 mg) ze studovaných přípravků. Jak je zřejmé z tabulky 4 a předchozí části diskuse, na hmotnost kapky má vliv především povrchová aktivita, která byla u Visine nejvyšší ( $\gamma = 38,83 \text{ mN}/\text{m}$ ).

## **5.2 Vliv dispenzačních faktorů**

### ***Vliv úhlu kapání***

Vlivem úhlu kapání na velikost kapky se ve svých experimentech zabývali Van Santvliet a Ludwig. Studovali vliv úhlu kapání v souvislosti s designem kapátka a fyzikálními vlastnostmi testovaných roztoků. Výsledkem bylo zjištění, že při úhlu  $45^\circ$  vzniká menší kapka jako důsledek zmenšení efektivního obvodu, ze kterého se kapka odlučuje.<sup>32,33</sup> Nutno podotknout, že toto tvrzení platí pro nesmáčená kapátka. Některá kapátka svými parametry způsobí, že po naklonění kapátka kapalina stéká po jeho okraji, smáčí kapátko,

dochází ke zvětšení účinného obvodu a paradoxně vzniká větší kapka než při svislém kapání.<sup>33,39</sup>

V experimentální části diplomové práce byly použity čtyři registrované přípravky: Sensivit, Siccaprotect, Hypotears Plus, Visine – unavené oči. Při studiu vlivu dispenzačního úhlu jsem každý registrovaný přípravek kapala nejprve při úhlu 90° (svisle) a následně pak při úhlu 45° (šikmo). Originální přípravek byl nakapán z originálního obalu a následně přes každé ze čtyř typů originálních kapátek byla nakapána destilovaná voda a 0,01% roztok benzalkonium-chloridu jako zástupce povrchově aktivní látky. Výsledky kapání jsou uvedeny v tabulkách 5 – 28. Porovnání vlivu úhlu kapání na hmotnost kapek 3 modelových kapalin (voda, benzalkonium-chlorid, přípravek) je pro jednotlivá kapátka K1 – K4 zobrazeno na obr. 2 – 5. Výsledky statistického hodnocení jsou uvedeny v tabulce 39.

V souladu s teorií se hmotnost kapek zmenšila se snížením dispenzačního úhlu na 45°. Výjimkou byl přípravek Siccaprotect. Při kapání jak originálního přípravku, tak i vody a benzalkonium-chloridu došlo při úhlu 45° k jasně viditelnému smáčení kapátka K2 a byly tak zaznamenány vyšší hodnoty hmotností kapek než při kapání při úhlu 90° (obr. 3). Design kapátka pozorované smáčení přímo předurčuje. Je zakončeno úzkou rovnou ploškou s neostrým přechodem k zaoblené prodloužené části (viz obr. 11). Po naklonění kapka snadno sklouzne přes okraj a tvoří se na blíže nespecifikovaném efektivním obvodu, který je větší než původní obvod odkapávacího zakončení. Důsledkem je nejen větší kapka, ale i vyšší variabilita jednotlivých dávek. Přitom u takto tvarovaného kapátka není sklouzávání kapky ovlivněno povrchovou aktivitou náplně, jak je zřejmé z výsledků kapání vody jako kapaliny bez povrchové aktivity. Z obr. 2 je zřejmé, že k podobnému jevu došlo také v případě kapátka K1 s originálními kapkami, jejichž hmotnost byla při úhlu 45° vyšší než při 90°. Při naklonění se kapka tvořila zprvu na zakončení kapacího otvoru, ale před odkápnutím sklouzla po jeho zaobleném povrchu (obr. 11).

O významu designu kapátka v souvislosti se sklouzáváním kapky po jeho povrchu svědčí také obr. 8, kde jsou porovnány hmotnosti studovaných kapek získané s využitím kapátka K4. V souladu s literárními údaji se kapky zmenšily vlivem snížení úhlu u všech přípravků, neboť kapátko K4 svým tvarem s rovnou ohraničenou plochou odkapávacího zakončení nemá tendenci k laterální tvorbě kapek.

### ***Hodnocení dispenzačního systému***

Dispenzační systém očních kapek je tvořen lahvičkou a kapátkem. V současnosti jsou preferovány plastové lahvičky a plastová kapátka.<sup>9</sup> Jejich sortiment je obrovský, každá firma využívá jiného designu, neboť legislativa v oblasti dávkování očních kapek nestanoví žádné konkrétní požadavky. Rovněž kapátka používaná v této diplomové práci byla různá. Jejich charakteristika je uvedena v tabulce 2. V diplomové práci byly vlastnosti dispenzačního systému hodnoceny subjektivním posuzováním chování kapátka v různých modelových situacích, tj. při kapání modelových kapalin s různou povrchovou aktivitou a viskozitou při dvou dispenzačních úhlech.

Byla sledována zejména poruchovost tvorby kapky, jako je zadržování bublinky vzduchu v kapiláře, nepravidelné kapky (velmi malé s hmotností < 20 mg), smáčení kapátka apod. Zatímco v systematickém experimentu se tyto jevy daří nácvikem techniky kapání velmi úspěšně eliminovat či alespoň omezit na minimum (s vyloučením experimentální série), v reálném kapání přípravku pacientem jsou zdrojem vysoké variability dávky či opakované aplikace druhé kapky v případě neúspěchu.

Ze čtyř studovaných kapátek K1 – K4 byly největší problémy při kapání zaznamenány pro K1, kde kromě výrazného zadržování bublinek vzduchu a častého „prskání“ kapaliny, docházelo i k nepředvídatelnému smáčení a sklouzávání kapky při snížení dispenzačního úhlu z 90° na 45°. Kapátko K2 kapalo při svislém kapání pravidelně, laterální tvorba kapek ale měla za následek zvětšení hmotnosti kapek při snížení úhlu kapání na 45° pro všechny modelové kapaliny. Poměrně pravidelné kapání s občasnými projevy

zadržování bublinek bez tendence ke sklouzávání kapek po naklonění bylo zaznamenáno i pro K3. Dispenzační systém byl však tvořen velmi tuhou lahvičkou, jejíž stisk byl fyzicky náročný, jak již bylo zmíněno dříve. Ze čtyř sledovaných systémů se jako nejlepší ukázalo K4. Toto kapátko má široký vnitřní otvor s průměrem 2,6 mm s rovnoměrným vyhloubením dovnitř dávkovací kapiláry. Otvor je zakončen poměrně širokou rovnou ploškou s průměrem 4 mm. Kapky se tvoří z vnějšího obvodu odkapávacího zakončení. Při všech experimentálních uspořádáních kapalo kapátko velmi pravidelně bez poruch, s velmi nízkou variabilitou. Nebyly zaznamenány žádné tendence k laterální tvorbě kapek ani vlivem povrchové aktivity náplně nebo změnou dispenzačního úhlu.



## 6 Závěry:

1. Hmotnost kapky při svislém kapání ( $90^\circ$ ) je přímo úměrná efektivnímu obvodu odkapávací části jeho zakončení. Při stejném vnitřním průměru odkapávacího zakončení se hmotnost kapky zvětšuje se zvětšováním vnějšího průměru odkapávacího zakončení kapátka.
2. Zaoblení odkapávacího zakončení kapátka zvyšuje riziko smáčení odkapávací části s následným zvýšením hmotnosti kapky a variability dávkování.
3. Tuhost plastové lahvičky ovlivňuje sílu nutnou pro její stlačení při tvorbě kapky a tím rychlost, s jakou se kapka tvoří. Při vyšší rychlosti vznikají kapky s vyšší hmotností než při pomalé tvorbě kapky. Vysoká tuhost lahvičky znesnadňuje rovněž aplikaci kapek především pro seniory. Velmi tuhou lahvičkou se v experimentu vyznačoval použitý dispenzační systém Hypotears Plus (Novartis).
4. Mezi povrchovým napětím roztoku a hmotností kapky je přímá závislost. Pro studované modelové kapaliny (voda, 0,01% roztok benzalkonium-chloridu, oční kapky) je závislost popsána rovnicí lineární regrese (4) s koeficientem determinace  $r^2 = 0,9868$ .
5. Snížením dispenzačního úhlu z  $90^\circ$  na  $45^\circ$  se hmotnost kapek významně ( $p < 0,01$ ) snižuje. Pro studované registrované přípravky bylo zjištěno zmenšení průměrné hmotnosti kapek o 13% (Visine) a 14% (Hypotears Plus).
6. Smáčení odkapávacího zakončení kapátka podporuje laterální tvorbu kapek při snížení dispenzačního úhlu z  $90^\circ$  na  $45^\circ$ . Důsledkem je paradoxní zvýšení hmotnosti kapek při šikmém kapání. Pro studované registrované přípravky Sensivit a Siccprotect bylo zjištěno zvýšení hmotnosti kapek při  $45^\circ$  o 4 a 5% v porovnání se svislým kapáním.
7. Ze čtyř hodnocených dispenzačních systémů tvořených plastovou lahvičkou a plastovým kapacím nástavcem pro oční kapky vykazovalo největší poruchy v tvorbě kapky kapátko K1 přípravku Sensivit (Unimed Pharma).

Pravidelné kapání bez poruch a smáčení bylo pozorováno pro kapátko K4 dispenzačního systému Visine (Johnson & Johnson).

## 7 Souhrn

Cílem diplomové práce bylo studium faktorů ovlivňujících dávkování viskózních očních kapek. U 4 vybraných registrovaných přípravků, obsahujících různé viskozifianty (sodnou sůl karmelosy, polyvinylalkohol, povidon, xyloglukan) a benzalkonium-chlorid jako protimikrobní přísady, byl studován vliv průměru efektivního obvodu odkapávacího zakončení, povrchového napětí kapaliny, viskozity kapaliny a dispenzačního úhlu na hmotnost kapek. Hmotnost kapek byla přímo úměrná průměru vnějšího obvodu odkapávacího zakončení a povrchovému napětí kapaliny. Nebyl zjištěn významný vliv viskozity kapaliny na hmotnost kapek. Při snížení dispenzačního úhlu z 90° na 45° se hmotnost kapek zmenšovala s výjimkou situace, kdy vlivem smáčení došlo ke sklouznutí kapky po vnějším zaobleném povrchu kapacího zakončení s následným zvýšením její hmotnosti. To bylo pozorováno pro kapátko Ursapharm. Minimální poruchy kapání s nízkou variabilitou hmotností kapek při obou dispenzačních úhlech byly pozorovány pro kapátko Johnson & Johnson (oční kapky Visine – unavené oči). Toto kapátko může být doporučeno pro dispenzaci viskózních očních kapek.

## 8 Summary

The objective of this thesis was to study the factors affecting the viscous eye drops dosage. The influence of the effective dropper tip perimeter, surface tension and viscosity of the liquid, and the dispensing angle upon the weight of drop was studied at four commercial ophthalmic preparations containing various viscolyzers, sodium carboxymethylcellulose, polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, and xyloglucan, and benzalkonium chloride as an antimicrobial preservative. The weight of a drop was directly proportional to the diameter of the outer perimeter of the dropper tip and the liquid surface tension. No significant influence of viscosity upon the weight of drops was discovered. The weight of drops decreased when the dispensing angle was reduced from 90° to 45° except of the situation when the drop slid down the external lateral surface of the dropper tip and consequently increased its weight. That was observed for the eye dropper Ursapharm. Minimum failures of drop dispensing with low variability of the weight of drops at both investigated dispensing angles have been found for eye dropper Johnson & Johnson (eye drops Visine - tired eyes). Thus, this eye dropper could be recommended for dispensing of viscous eye drops.

## 9 Použitá literatura

---

- 1 Richards, R. M. E., Winfield, A. J.: Ophthalmic products, second edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Philadelphia, San Francisco, Sydney, Toronto, 1998, 289 - 303
- 2 Kulkarni, S. P., Bhanumathi, B., Thoppil, S. O., Bhogte, C. P., Vartak, D., Amin, P. D.: Dry eye syndrom. Drug Dev. Ind. Pharm., 23 (5), 1997, 465 - 471
- 3 Furrer, P., Mayer, J. M., Gurny, R.: Ocular tolerance of preservatives and alternatives. Eur. J. Pharm. Biopharm. 53 (3), 2002, 263 - 280
- 4 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
- 5 Varcholová, Uchálová, D.: Současné možnosti v substituční terapii syndromu suchého oka. Remedia, 5, 2006, 503 - 508
- 6 Kibbe, A. H. (Ed): Handbook of pharmaceutical excipients. 3rd Ed., Am. Pharm. Ass. Pharm. Press, Washington, London, 2000, 1 - 665
- 7 Šklubalová, Z.: In situ gelující polymery pro oční kapky. Cesk. Slov. Farmacie, 1, 2005, 4 - 9
- 8 Lee, V. H. L., Robinson, J. R.: Review: Topical ocular drug delivery. Recent advances and future challenges. J.Ocul.Pharmacol., 2, 1986, 67-108
- 9 Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Determinants of eye drop size. Surv. Ophthalmol. 49 (2), 2004, 197 - 213
- 10 Frangie, J.: Clinical pharmacokinetics of various topical ophthalmic delivery systems. Clin. Pharmacokinet. 29, 1995, 130 - 138
- 11 Jarvinen, K., Jarvinen, T., Urtti A.: Ocular absorption following topical delivery. Adv. Drug Del. Rev. 16, 1995, 3-19
- 12 Urtti, A., Salminen, L.: Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. Surv. Ophthalm. 6, 1993, 435-456

- 
- 13 Munroe, W. P., Rondone, J. P., Kershner, R. M.: Systemic side effects associated with the ophthalmic administration of timolol. *Drug Intel. Clin. Pharm.* 19, 1985, 85-89
- 14 Schoene, R. B., Buckley, F. P., Littlewood, D. G.: Timolol induced bronchospasm in asthmatic bronchitis. *JAMA* 245, 1981, 1460-1461
- 15 Reinsten, D. Z., Silverman, R. H., Rondelu, M. J., Coleman D. J.: Epithelial and corneal thickness measurements by high-frequency ultrasound digital signal processing. *Ophthalmology* 101, 1994, 140-146
- 16 Banner, G. S., Rhodes, C. T. (Eds): *Modern Pharmaceutics*. 4<sup>th</sup> Ed., Marcel Dekker, N. Y., 2002, 415 - 478
- 17 Watsky, M. A., Jablonsky, M., Edelhauser, H. F.: Comparison of conjunctival and corneal surface areas in rabbit and human. *Cur. Eye Res.* 7, 1988, 483-486
- 18 Wang, W., Lee, V. H. L.: Carrier-mediated transport of peptides in the rabbit conjunctiva. *Pharm. Res.* 8, 1991, S129
- 19 Lee, V. H. L., Robinson, J. R.: Mechanistic and quantitative evaluation of precorneal pilocarpine disposition in albino rabbits. *J. Pharm. Sci.* 68, 1979, 673-684
- 20 Gibbon, R. E., Olanoff, L. S.: Physicochemical determinants of nasal drug absorption. *J. Control. Rel.* 6, 1987, 361-366
- 21 Brown, R. H., Hotchkiss, M. L., Davis, E. B.: Creating smaller eyedrops by reducing eyedropper tip dimensions. *Am. J. Ophthalmol.* 99, 1985, 460-464
- 22 Chrai, S., Makoid, M., Eriksen, S., Robinson, J.: Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J. Pharm. Sci.* 63, 1974, 333 – 338
- 23 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
- 24 Český lékopis 2005, Doplněk 2007, 726 - 783

- 
- 25 Šklubalová, Z., Zatloukal, Z.: Classification of plastic eye dropper tips using Harkins and Brown factor. *Pharmazie* 62, 2007, 750 - 755
- 26 Brown, R., Lunch, M.: Design of eyedropper tips for topical beta-blocking agents. *Am. J. Ophthalmol.* 102, 1986, 123 - 124
- 27 Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Influence of the physicochemical properties of ophthalmic viscolysers on the weight of drops dispense from a flexible dropper bottle. *Eur. J. Pharm. Sci.* 7, 1999, 339 - 345
- 28 Van Santvliet, L., Ludwig, A.: The influence of penetration enhancers on the volume instilled of eye drops. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 45, 1998, 189 - 198
- 29 Šklubalová, Z., Zatloukal, Z.: Systematic study of factors affecting eye drop size and dosing variability. *Pharmazie* 60, 2005, 917 - 921
- 30 Winfield, A., Jessiman, D., Williams, A., Esakowitz, L.: A study of the cause of non-compliance by patients prescribed eyedrops. *Br. J. Ophthalmol.* 74, 1990, 477-480
- 31 Jho, C., Carreas, M.: The effect of viscosity on the drop weight technique for the measurement of dynamic surface tension. *J. Colloid. Interface Sci.* 99, 1984, 543 - 548
- 32 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
- 33 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
- 34 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

- 
- 35 Corlett, A.: Aids to compliance with medication. *Br. Med. J.* 313, 1996, 926-929
- 36 Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Influence of the dropper tip design on the size of eyedrops. *Pharm. Ind.* 63, 2001, 402 - 409
- 37 Lozano, J. S., Chay, E. Y., Healey, J., Sullenberger, R., Klarlund, J. K.: Activation of the epidermal growth factor receptor by hydrogels in artificial tears. *Exp. Eye Res.* 86, 2008, 500 - 505
- 38 Český lékopis 2005, Doplněk 2007, 2.2.9. Měření kapilárním viskozimetrem, 176 - 178
- 39 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
- 40 Zdráhalová, A.: Studium vlivu přísady derivátů celulosy na hmotnost očních kapek. Rigorózní práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, 2008, 71 S
- 41 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