

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2012

Julie Strážnická

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

Studium vlivu teploty uchovávání
na hmotnost očních kapek
Diplomová práce

Autor: Julie Strážnická
Studijní obor: Farmacie
Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Hradec Králové

Duben 2012

Prohlášení

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

V Hradci Králové dne 24. 4. 2012

Julie Strážnická

Poděkování

Poděkování za pomoc při tvorbě této diplomové práce patří vedoucí práce, paní doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D.

Obsah

1	Abstrakt.....	1
2	Abstract.....	2
3	Zadání	3
4	Úvod.....	4
5	Teoretická část	5
5.1	Farmaceutické požadavky na oční přípravky.....	5
5.1.1	Sterilita a protimikrobní ochrana	5
5.1.2	Povrchové napětí.....	6
5.1.3	Viskozita a viskozifianty	6
5.1.4	Biodostupnost léčiva.....	7
5.1.5	Aktuální acidita.....	7
5.1.6	Izotonicita	8
5.2	Balení očních přípravků	8
5.3	Aplikace očních přípravků	9
5.3.1	Zásady správné aplikace očních přípravků	9
5.4	Faktory ovlivňující aplikaci očních přípravků	9
5.5	Význam velikosti kapky a frekvence aplikace očních přípravků.....	10
5.5.1	Velikost kapek	10
5.5.2	Frekvence aplikace očních kapek	11
5.6	Faktory ovlivňující velikost aplikované kapky	11
5.6.1	Kapátko	11
5.6.2	Kapací lahvička.....	12
5.6.3	Metoda kapání.....	12
5.6.4	Viskozita a povrchové napětí.....	13
6	Experimentální část.....	14
6.1	Použité suroviny	14
6.2	Použité přístroje	14
6.3	Použité metody.....	14

6.3.1	Měření hustoty	14
6.3.2	Měření osmolality	15
6.3.3	Měření viskozity	15
6.3.4	Měření povrchového napětí	16
6.3.5	Měření hmotnosti kapek	16
6.4	Vyhodnocení	18
7	Výsledky	19
8	Diskuse.....	43
8.1	Vliv zbytkového objemu	44
8.2	Vliv teploty uchovávání	44
8.3	Vliv úhlu kapání.....	45
8.4	Fyzikálně – chemické vlastnosti	47
8.5	Hodnocení dispenzačního systému	48
9	Závěry	50
10	Použitá literatura	51

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Student: Julie Strážnická

Název diplomové práce: Studium vlivu teploty uchovávání na hmotnost očních kapek

Oční kapky jsou tradiční lékovou formou pro topickou aplikaci očních léčiv. Na biodostupnosti léčiva se výrazně podílí i velikost aplikované kapky, která je ovlivněna mnoha faktory. Cílem diplomové práce bylo studium vlivu teploty uchovávání, objemu náplně v rozmezí 1 až 5 ml a úhlu kapání na hmotnost komerčních očních kapek. Z výsledků vyplývá, že teplota uchovávání 8°C nebo 25°C ani objem náplně hmotnost kapek významně neovlivňují. Signifikantní vliv úhlu kapání na hmotnost kapky byl ovlivněn smáčením kapátka. Při dispenzačním úhlu 90° byla průměrná hmotnost kapky z nesmáčeného kapátka 30 mg, zatímco pro smáčené kapátko byly zaznamenány kapky s průměrnou hmotností přibližně 35 mg. Snížení úhlu kapání z 90° na 45° vedlo k významnému zvýšení hmotnosti kapek na 37 mg díky laterální tvorbě kapky z povrchu smáčeného kapátka.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Pharmaceutical technology
Consultant: Doc. PharmDr. Zdenka Šklubalová, Ph.D.
Student: Julie Strážnická
Title of Thesis: Study of the storage temperature influence on the
weight of eye drops

Eye drops are a conventional dosage form for a topical application of ophthalmic drugs. Even a size of an applied drop, being influenced by many factors, significantly affects bioavailability of the drug. The object of the thesis was research into an effect of storage temperature, the residual volume of the preparation ranging from 1 to 5 ml, and the dispensing angle on the weight of commercial eye drops. Based on the results, storage temperature 8°C and/or 25°C, respectively, and the residual volume did not significantly affect the weight of the eye drop. The significant effect of the dispensing angle on the drop weight was influenced due to the wetting of a dropper tip. With a dispensing angle of 90°, an average weight of the drop was 30 mg for the non-wetted dropper tip, while an average weight of the drop approximately 35 mg was noted for the wetted dropper tip. Decreasing the dispensing angle from 90° to 45° from the horizontal resulted in significant increase in the weight of drop to 37 mg due to the formation of a drop from the wetted external lateral surface of the dropper tip.

3 Zadání

Cílem teoretické části diplomové práce bylo zpracovat literární rešerši zaměřenou na formulaci očních kapek a přehled faktorů, které ovlivňují hmotnost kapek a variabilitu dávkování.

V experimentální části bylo pracovním úkolem:

1. Studium vlivu teploty uchovávání 8°C (chlad) a 25°C (laboratorní teplota), zbytkového objemu náplně lahvičky 1, 2,5 a 5 ml a úhlu kapání 90° a 45° na hmotnost komerčních očních kapek.
2. Změřit hustotu, povrchové napětí, viskozitu a osmolalitu kapek a vodného 0,1% roztoku účinné látky.
3. Posoudit vlastnosti kapacího systému.

4 Úvod

Sterilní tekuté, polotuhé nebo tuhé přípravky určené k podání na oční bulvu a/nebo spojivku nebo k vložení do spojivkového vaku představují preparáty pro léčení povrchových nebo nitroočních problémů jako jsou bakteriální, mykózní či virové infekce očí a očních víček, alergické či infekční konjunktivitidy nebo zánět, zvýšený nitrooční tlak, glaukom i suché oko v důsledku nedostatečné produkce slzní tekutiny.¹ Léčiva používaná v těchto přípravcích pak odpovídají dané indikaci, můžeme se tedy setkat např. s lokálními anestetiky, antibiotiky a antimikrobními látkami, adstringencii, protizánětlivými látkami, miotiky, umělými slzami a mnohými dalšími.

Protože můžeme jakákoliv postižení oka zařadit mezi stavy, kterým je potřeba věnovat velkou pozornost z hlediska jejich možných důsledků v případě zanedbání léčby, je důležité zabývat se i způsobem, jak je co nejlépe eliminovat. Podle druhu postižení jsou pak k terapii voleny různé oční lékové formy, nejčastěji však oční kapky.

5 Teoretická část

Slzní tekutina produkovaná slzními a spojivkovými žlázami představuje vodný roztok minerálních solí obsahující glukosu, tuky, hlen, enzym lysozym, zbytky epitelii a v neposlední řadě i 0,6-2,0% proteinů, které zahrnují albuminy a globuliny. Na povrchu rohovky a spojivky slzy vytvářejí přibližně 5-9 μm silný slzní film, jehož hlavní funkcí je zajištění vlhkosti, lubrikace, výživy a ochrany rohovky před infekcí. Normální objem tekutiny v slzním vaku lidského oka je přibližně 7-8 μl .² Denně je produkováno přibližně 150 μl slz, nadbytečná tekutina je pak odváděna do nosu.

Nemrkající oko dokáže přijmout maximálně kolem 30 μl tekutiny, při mrknutí však může udržet pouze kolem 10 μl .² Objem kapky očního roztoku nebo suspenze, představován přibližně 50 μl , několikrát přesahuje množství tekutiny, kterou je oko schopno zadržet, z dodané kapky proto často bývá v oku udržena jen malá část. Proto je za optimální podané množství přípravku považován objem 5-10 μl .² Lokální aplikace jsou tedy uskutečňovány v malých dávkách jako oční kapky či masti, které se aplikují v tenké pásce na okraj očního víčka. K výplachu nebo koupeli oka mohou být použity větší objemy tekutých přípravků.

5.1 Farmaceutické požadavky na oční přípravky

5.1.1 Sterilita a protimikrobní ochrana

Vzhledem k prokázanému vztahu mezi aplikací kontaminovaných přípravků a těžkými infekcemi oka až oslepnutím pacienta jsou oční přípravky zařazeny mezi sterilní lékové formy a musí vyhovovat zkoušce na sterilitu. Sterilita může být zajištěna autoklávováním očních přípravků v jejich konečném obalu při 121°C po dobu 15 minut; pokud je přípravek tepelně nestabilní, může být autoklávování nahrazeno bakteriální filtrací, jejíž výhodou je především zachycení všech částic (mikroorganismy, prach a vlákna). Používají se membránové filtry, kdy velikost póru filtru nesmí být větší než 0,22 μm .

Aby byla zajištěna mikrobiální nezávadnost přípravku i v průběhu jeho používání, jsou často do přípravků přidávány protimikrobní přísady jako thiomersal

o koncentraci 0,002%, benzalkonium chlorid 0,01%, benzethonium chlorid 0,01%, dusičnan fenylrtuťnatý 0,002% nebo chlorobutanol 0,5%.^{3,4} Tyto přísady musí být stabilní, fyzikálně a chemicky kompatibilní s dalšími pomocnými látkami a obalovými materiály a především účinné v používané koncentraci.⁵ Samostatně používané uvedené protimikrobní přísady jsou však neúčinné proti některým kmenům *Pseudomonas aeruginosa*, který může zapříčinit ulceraci až slepotu, proto je vhodné použít v některých případech protimikrobní směsi např. benzalkonium chloridu a polymyxin B sulfátu nebo benzalkonium chloridu a edetanu disodného.^{1,5} Existují i oční přípravky, ve kterých nejsou protimikrobní přísady kvůli možnému podráždění oka obsaženy. Takové přípravky jsou balené v jednorázových obalech a používány během první pomoci nebo v léčbě traumatizovaných očí.

5.1.2 Povrchové napětí

Fyziologická přilnavost slz k silně lipofilnímu povrchu rohovky je zajištěna obsahem mucinu v slzách. Bylo zjištěno, že se povrchové napětí slzní tekutiny pohybuje mezi 43,0 až 46,0 mN/m.⁶ Pokud je povrchové napětí příliš nízké, dochází k narušení adheze. Pro oční kapky je hraniční hodnota povrchového napětí 30 mN/m, avšak snížení povrchového napětí může pozitivně ovlivnit např. smáčení suspendovaných částic, zvýšení biodostupnosti léčiva či rozptýlení přípravku na rohovce. Z negativních důsledků snížení povrchového napětí je nejdůležitější podráždění oka kapkami, ovlivnění stability a dávkování léčiva. Ke snížení povrchového napětí se nejčastěji používá benzalkonium chlorid, který kromě snižování povrchového napětí působí jako protimikrobní přísada. Jeho cytotoxicita je in vitro často uváděná, zatímco zkušenosti a hodnocení in vivo jsou dobré.⁵

5.1.3 Viskozita a viskozifianty

Protože delší doba kontaktu léčiva s tkáněmi vede ke zvýšení biodostupnosti, hraje u očních přípravků viskozita a látky ji zvyšující poměrně významnou roli. Pro oční přípravky je optimální hodnota viskozity 15 až 25 mPa·s.¹ Při hodnotách vyšších než 50 mPa·s pak hrozí blokáda slzních kanálků.⁷ Zvýšení viskozity na požadovanou hodnotu dosáhneme přidáním polymerních přípravků jako je methylcelulosa

v koncentraci 0,25% nebo 1%, hypromelosa či polyvinylalkohol.¹ Kromě vhodného indexu lomu a reologického chování by měly být tyto látky v roztoku zcela rozpuštěné, aby se zabránilo mechanickému podráždění oka. V některých případech se můžeme setkat se samotným 1% roztokem methylcelulosity bez léčiva, který se využije jako náhrada slzní tekutiny.¹

Pro překonání problémů s tradičními viskózními přípravky byly vyvinuty gely in situ, které využívají reversibilní fázové přeměny solu v gel. Vodný roztok polymeru se po vkápnutí do oka vlivem teploty, iontů nebo pH změny na gel. Výsledkem je prodloužení doby kontaktu viskózního gelu s rohovkou. Mezi používané in situ gelující polymery patří například gelanová klovatina, alginan sodný, poloxamery, xyloglukan, karbomery, chitosan nebo celulozoacetátftalát.⁸

5.1.4 Biodostupnost léčiva

V účinnosti aplikovaného léčiva hraje důležitou roli oční biodostupnost, která může být z fyziologických faktorů ovlivněna vazbou na proteiny, metabolismem léčiva a slzením. Léčiva vázající se na proteiny jsou nedostupná pro absorpci kvůli velikosti vzniklého komplexu. Biodostupnost je rovněž ovlivněna metabolismem léčiva. Enzymy obsažené v slzách, mohou degradovat léčivé látky a tím snížit efektivitu terapie. Z fyzikálně-chemických faktorů je důležitý vliv vlastností léčivé látky a lékové formy. U očních roztoků lze zvýšit oční biodostupnost prodloužením doby kontaktu přípravku s tkáněmi (úpravou tonicity, pH, viskozity, povrchového napětí nebo koncentrace léčiva), ovlivněním kinetiky uvolňování nebo tvorbou depa – přípravou suspenze. U očních mastí a gelů je biodostupnost ovlivněna především viskozitou základu, velikostí kontaktní plochy a přilnavostí.¹

5.1.5 Aktuální acidita

Normální pH slz se nachází kolem hodnoty 7,4.^{1,3,4} Díky přítomnosti fosforečnanových, uhličitanových a proteinových složek mají slzy pufrovací schopnost, avšak její kapacita je omezená.¹ Slzení vyvolané po podání roztoku s léčivem je způsobeno snahou o neutralizaci přebytečného vodíku nebo hydroxylových iontů přítomných v roztoku. Normálně pufrovací schopnost slz

neutralizuje oční roztoky, a proto působí proti znatelnému diskomfortu.¹ Oko je zřejmě schopné tolerovat větší odchylku od fyziologického pH spíše směrem k alkalickému pH než do kyselých hodnot.^{3,4} Pro bezbolestnou aplikaci je tedy optimální pH v rozmezí 7-9, tolerované v rozmezí pH 5-11, ke značné bolestivosti po aplikaci pak dochází při pH < 5. Na vyžádání lékaře může být provedena úprava acidity – nejčastěji z následujících důvodů:¹

- a) kvůli většímu pohodlí pro oko
- b) k získání více stabilní formulace
- c) pro zvýšení rozpustnosti léčiva ve vodě
- d) k zvýšení biologické dostupnosti léčiva
- e) k maximalizaci účinnosti konzervačních přísad.

5.1.6 Izotonicita

Lidské tekutiny jako je krev a slzy mají osmotický tlak odpovídající 0,9% roztoku chloridu sodného.¹ Tento roztok je tedy isoosmotický, což znamená fyzikálně – chemický termín porovnávající osmotický tlak dvou tekutin, které mohou nebo nemusí být fyziologické.¹ Pokud mají roztoky nižší osmotický tlak než tělní tekutiny nebo 0,9% roztok chloridu sodného, mluvíme o roztocích hypotonických, které upravíme na izotonické přidáním izotonizační přísady jako je chlorid sodný nebo dusičnan draselný, roztoky s vyšším osmotickým tlakem nazýváme hypertonicnými. Vzájemně izotonické jsou roztoky látek se stejnými koligativními vlastnostmi jako je osmotický tlak, snížení tenze par, snížení teploty tuhnutí (tzv. kryoskopie) a zvýšení teploty varu (tzv. ebulioskopie).⁹ Na základě kryoskopické konstanty, která představuje rozdíl teploty tání rozpouštědla a roztoku v závislosti na koncentraci, je nejčastěji realizován výpočet osmotického tlaku.¹⁰ Pokud roztoky odpovídají svojí kryoskopickou hodnotou roztoku chloridu sodného, jsou izotonické, a proto nevyvolávají po aplikaci bolest.

5.2 Balení očních přípravků

Oční roztoky a suspenze jsou baleny ve skleněných lahvičkách opatřených pryžovým kapátkem, stále častější jsou využívány plastové lahvičky o objemech 2; 2,5; 5; 10;

15 a 30 ml.¹ Lahvičky jsou opatřeny kapátkem z plastu. Oční roztoky používané jako oční omývadla jsou obvykle baleny s plastovou nádobkou ulehčující aplikaci.¹

5.3 Aplikace očních přípravků

Při aplikaci léčiv ve větším množství než je schopné oko pojmout odtéká část aplikovaného léčiva po tváři z oka pryč, zbytek je pak odveden nazolakrimálním systémem do nosu, odkud se léčivo vstřebává. K systémové absorpci dochází nejen prostřednictvím nosní sliznice, ale i spojivkovými kapilárami, hltanem či trávicím traktem, často pak vede k systémovým vedlejším účinkům, a proto je nežádoucí. Aby se minimalizovalo riziko systémové absorpce, je vhodné dodržovat doporučené zásady správné aplikace očních přípravků.¹¹

5.3.1 Zásady správné aplikace očních přípravků

Před aplikací očního roztoku nebo suspenze by si měla vždy osoba, která s přípravkem manipuluje, umýt ruce. Čepička od kapací lahvičky by měla být odstraněna vždy bezprostředně před použitím a vrácena bezprostředně po použití přípravku. Lahvička je držena mezi palcem a prostředníkem s ukazovákem umístěným na dně lahvičky. Jemným zmáčknutím lahvičky je vykápnutá kapka.¹

Při kapání do oka by měla ošetřovaná osoba zaklonit hlavu a prsteníčkem volné ruky jemně stlačit dolní část víčka postiženého oka tak, aby se vytvořila kapsička. Při pohledu nahoru, a aniž by se kapátko dotklo oka, očního víčka nebo jiného povrchu, se vkápne 1 kapka (viz úvod teoretické části). Následně by mělo být spodní víčko uvolněné a oko zavřené nejlépe po dobu jedné minuty a to bez mrkání, tření či stírání. Zatímco oko zůstává zavřené, měl by být na vnitřní roh oka vyvinut jemný tlak kvůli stlačení nazolakrimálního kanálku a k prevenci slzení a zlepšení kontaktního času léčiva s rohovkou. Poté může být přebytek tekutiny setřen kapesníkem.¹

5.4 Faktory ovlivňující aplikaci očních přípravků

Mezi hlavní přístupy, které vedou k zamezení systémové absorpce, patří především zabránění předávkování a správná aplikace očních přípravků, která závisí

na fyziologických faktorech jako je gravitace, uzavření víček, mrkání a zachycení roztoku pod víčky.¹²

Protože gravitace ovlivňuje průtok kapaliny po oční aplikaci, je velmi důležitá poloha hlavy bezprostředně po vkápnutí léčiva. Např. je vhodné u hluboké centrální rohovkové ulcerace aplikovat antibiotický roztok, když pacient leží na zádech.¹¹

U starších pacientů je potřeba brát ohled na proniknutí léčiva pod oční víčka, která jsou uvolněná. Uzavřená víčka umožňují větší zadržení aplikovaného léčiva, oční kontakt vzrůstá kvůli tomu, že se do spojivkového vaku dostává minimum nebo žádná tekutina.¹¹

Mrkání má vliv především na podporu pohybu aplikovaných léčiv nosem do punkta, dále pak k „pumpování“ léčiv do nazolakrimálního systému, čímž se zvýší systémová absorpce.¹¹

Díky zachycení aplikovaného přípravku ve spojivkovém vaku může být zvýšena doba očního kontaktu. Z tohoto důvodu je důležité dodržení správného postupu při aplikaci přípravku a bezprostředně po ní. Např. je vhodné aplikovat léčivo do spojivkového vaku a po aplikaci přípravku zavřít oko apod.¹¹

5.5 Význam velikosti kapky a frekvence aplikace očních přípravků

5.5.1 Velikost kapek

Při studiu velikosti kapek komerčně vyráběných přípravků pro léčbu glaukomu bylo zjištěno, že se běžná velikost kapky pohybuje v rozmezí 50 až 70 μl .¹³ Pro zamezení systémové absorpce je však optimální, aby se aplikovaná kapka vyznačovala objemem 20 μl , kdy je dosaženo maximální koncentrace v slzním filmu. Zvýšením objemu kapky nad 20 μl se nezvýší koncentrace léčiva v slzním filmu, proto by zmenšení velikosti kapky z běžně aplikovaných 50-70 μl nemělo snížit účinnost.^{14,15}

Aplikace malých kapek je z hlediska účinku výhodná, někteří pacienti však nemusí cítit tak malou kapku v oku, což vede k aplikaci většího než předepsaného množství a tím se ztrácí výhoda malých kapek. Další možnou komplikací při aplikaci malých kapek je nutnost zatřepání s lahvičkou, aby kapka odpadla od kapátka.²

5.5.2 Frekvence aplikace očních kapek

Při aplikaci kapek o větším objemu než je schopno oko zadržet dochází ke ztrátě léčiva a zvyšuje se riziko nežádoucích systémových účinků, proto je vhodné aplikovat kapky o menších objemech. Avšak čím menší je nakapaný objem, tím větší je „ředicí“ efekt, kdy se roztok léčiva smísí se slzami.¹⁶ Rychlost vyplavení aplikovaného roztoku je tedy lineárně závislá na aplikovaném objemu.¹⁶ Z tohoto důvodu je mnohdy přijatelnější aplikovat dvě kapky v určitém časovém intervalu. Během pokusů bylo prokázáno, že při aplikaci kapek o objemu 25 μl je nejvýhodnější druhou kapku aplikovat po pěti minutách, u kapek o objemu 10 μl je optimální další aplikace po osmi minutách. Větší kapky v 5-ti minutovém intervalu zapříčiní vyšší hladiny léčiva v oku spíše než malé kapky v kratších intervalech, proto je výhodnější aplikovat malé kapky s vyšší koncentrací léčiva nežli větší kapky s nižší koncentrací léčiva.¹⁶

5.6 Faktory ovlivňující velikost aplikované kapky

5.6.1 Kapátko

Konstrukce kapátka ovlivňuje velikost i počet aplikovaných kapek.² Kapátka, která uvolňují velké kapky nebo několik kapek za sebou, mohou zvýšit riziko systémové toxicity, pokud přebytek kapky odteče do nazolakrimálního systému, kde může být systémově absorbován.¹⁷

Vlastní kapátko je tvořeno vnitřním otvorem, který je mnohem menší než vnitřní průměr otvoru na povrchu kapátka, přičemž rozměry vnějšího obvodu významně ovlivňují velikost kapky. Mezi vnějším průměrem kapátka a velikostí kapky existuje lineární závislost, rovněž vnitřní průměr kapátka ovlivňuje velikost kapky, avšak vztah není lineární.² Dalším významným faktorem je poměr mezi vnitřním a vnějším průměrem kapátka, který vymezuje, jak velká je šířka plošky mezi vnitřním otvorem a povrchem kapátka. Nejnižší hodnota poměru pro produkování nejmenších kapek z daného vnějšího průměru je rovna 0,45.²

Vztah mezi průměrem kapátka a velikosti kapek popisuje tzv. Tateův zákon, který říká, že velikost kapky z kalibrované skleněné kapiláry je přímo úměrná průměru kapiláry a povrchovému napětí roztoku.¹⁸

5.6.2 Kapací lahvička

Vícedávkové oční přípravky jsou často rozplňovány do plastových lahviček s kapátkem jako kapacím systémem. Tyto lahvičky by měly mít adekvátní konstrukci, která umožní dávkování kapku po kapce malých objemů, čímž se docílí sníženého rizika podráždění nebo zranění oka.¹⁸ Kapací lahvičky jsou nejčastěji vyrobeny z polyetylenu s nízkou hustotou s přítomností nebo bez přítomnosti aditiv, nebo polypropylenu.¹⁹ Pružnost lahvičky pak závisí na tloušťce stěny nádoby a vlastnostech směsi plastických polymerů,²⁰ avšak nemá vliv na dobu tvorby kapky.²¹ Pro uvolnění kapky z kapací lahvičky je důležitá síla působící na stěny lahvičky a tlak vzduchu v nádobce. Čím je lahvička pružnější, tím menší síla je potřebná k uvolnění kapky, přičemž síla a tlak uvnitř lahvičky rostou, dokud je formována kapka na vnějším průměru kapátka.²⁰ Při srovnání tuhé a pružné kapací lahvičky bylo zjištěno, že u tuhé lahvičky kapky mají při změně vnitřního průměru přibližně o 5% větší hmotnost, přičemž u pružné lahvičky nebyl takovýto jev pozorován.²⁰ Pružnost lahvičky představuje především komfort pro pacienty, ale nemá žádný hlavní vliv na uvolňování kapek. Pružné lahvičky jsou snadno stlačitelné, tuhé naproti tomu umožňují větší kontrolu nad tvorbou kapek.²⁰

5.6.3 Metoda kapání

Způsob, jakým stlačujeme kapací lahvičku, rovněž ovlivňuje velikost kapek. Při standardní metodě kapání je kapka uvolněná stlačením lahvičky uprostřed jejího těla, při alternativní metodě kapání je kapací nádoba držena dvěma prsty a dno je stlačováno ukazovákem. Alternativní metoda kapání zajistí díky měkkému dnu rychlejší uvolňování kapek a s menší silou.¹⁸ Kapací lahvička je v průběhu kapání držena u obou metod vertikálně nad okem, tento úhel pak může kolísat od 90° do 30° od horizontálního. Při porovnání standardní a alternativní metody kapání bylo zjištěno, že u kapacího úhlu 90° je při alternativní metodě kapání hmotnost kapek

větší než u standardní metody.¹⁸ Obecně platí, že změnou kapacího úhlu z 90° na 45° dochází díky snížení průřezové plochy, na které je tvořena kapka, k produkování menších kapek.²² Rovněž rychlost uvolňování kapek hraje významnou roli. Jejich pomalejší uvolňování totiž vede k průměrnému poklesu velikosti kapek o 5%.¹⁸

5.6.4 Viskozita a povrchové napětí

Hmotnost kapky při gravitačním kapání však závisí i na dalších vlivech: gravitačním zrychlení, hustotě a viskozitě roztoku, teplotě, kohezních silách, hydrostatickém tlaku sloupce kapaliny a hydrodynamice tvorby kapky.^{23,24}

V závislosti na konstrukci kapátka má povrchové napětí roztoku vliv na to, jak je kapka formovaná.²² Obecně platí, že čím nižší je povrchové napětí kapaného roztoku, tím menší jsou produkované kapky, síla vyvinutá na tlakovou nádobku i tlakový rozdíl v nádobce. Naopak viskózní roztoky vyžadují větší vyvíjenou sílu a tlakový rozdíl v nádobce. Do očních přípravků jsou viskozifikanty přidávány kvůli zlepšení biologické dostupnosti léčiva.²⁵ Z povrchově aktivních látek jsou pak jako přísady do očních přípravků používány tenzidy (Polysorbát 80), protimikrobní látky (benzalkonium chlorid, chlorbutanol) a látky usnadňující penetraci (Tyloxapol, lecitin).²⁵ Viskozita do 25 mPa·s a reologické vlastnosti povrchově neaktivních viskozifikantů neovlivňují hmotnost kapek.²⁵ Povrchové napětí roztoku se uplatňuje, pokud jsou kapky tvořeny na obvodu prstencového vybrání nebo na vnější boční ploše hrotu.²⁵

Při studii vlivu přídatku methylcelulosity 400 a/nebo hypromelosity 4000 v koncentraci 0,25% – 1,00% na hmotnost očních kapek bylo zjištěno, že hmotnost kapky byla přídatkem methylcelulosity a/nebo hypromelosity významně zvýšena v porovnání s hmotností kapky vody. Studie probíhala s kapátkem „Bralen“, která jsou v českých lékárnách běžně používána při individuální přípravě očních kapek.⁷

6 Experimentální část

6.1 Použité suroviny

Opatanol 1 mg/ml; oční kapky, roztok – Alcon Laboratories (UK)
Olopatadinum hydrochloridum, Ph.Eur. (Chemos GmbH, Germany)
Benzalkonii chloridum 50% Ph.Eur. – Acros organics, New Jersey, USA
Ultračistá voda – Farmaceutická fakulta, Hradec Králové
Čištěná voda – Farmaceutická fakulta, Hradec Králové

6.2 Použité přístroje

Hustoměr DMA 4100M, Anton Paar, Rakousko
Automatický semi-microosmometr, Knauer, Německo
Automatická mikropipeta 20-200 μ l, Eppendorf, Německo
Viskozimetr UBBELOHDE, sklárny Kavalier, Česká Republika, $A = 0,002998$
Traubeho stalagmometr
Elektronické váhy Kern ABJ 120-4M (Kern & Sohn GmbH), Německo, $d = 0,1\text{mg}$

6.3 Použité metody

6.3.1 Měření hustoty

Měření hustoty vzorků jsem provedla na hustoměru při teplotě $20^{\circ}\text{C} \pm 0,01^{\circ}\text{C}$. Po zapnutí jsem nechala přístroj 15 min stabilizovat, poté jsem zkontrolovala nastavení hustoty vzduchu a vody při 20°C . Následně jsem nastavila teplotu měření, celu přístroje promyla nejprve cca 5 ml měřeného roztoku a poté ji naplnila 1 ml měřeného roztoku. Spustila jsem měření a zadala název vzorku. Po dosažení zadané teploty přístroj automaticky změřil hustotu. Poté jsem celu naplnila novým vzorkem a měření opakovala. Každý vzorek jsem měřila při stejné teplotě pětkrát. Po skončení měření jsem celu propláchlá vodou a vysušila.

Vyjádřila jsem průměrnou hustotu. Výsledky měření jsou uvedeny v Tab. 46.

6.3.2 Měření osmolality

Osmolalitu vzorků jsem měřila na osmometru, který jsem přibližně 5 minut před použitím zapnula a nechala stabilizovat. Následně jsem provedla kalibraci na 0 mOsmol/kg pomocí ultračisté vody a na 400 mOsmol/kg pomocí roztoku chloridu sodného, který jsem připravila rozpuštěním 12,6870 g chloridu sodného v 1 kg čištěné vody.

Pro získání přesných výsledků a odstranění odchylek přístroje požaduje ČL 2009¹⁹ jeho kalibraci pomocí roztoků chloridu sodného v rozsahu 100 až 700 mOsmol/kg. Sestrojila jsem kalibrační křivku a metodou lineární regrese vypočítala korekční koeficient.

$$y = 0,981708 \cdot x - 1,491667 \quad R^2 = 0,9998 \quad (1)$$

kde y je naměřená osmolalita (mOsmol/kg) a x je skutečná osmolalita (mOsmol/kg).

Po provedení kalibrace jsem důkladně vypláchla měřicí nádobku, vysušila a naplnila ji 0,15 ml měřeného vzorku. Po umístění měřicí nádoby do chladicí komůrky přístroje jsem zahájila vlastní měření stlačením tlačítka START. Měření jsem opakovala pětkrát. Průměrná hodnota osmolality je uvedena v Tab. 46.

6.3.3 Měření viskozity

Viskozitu vzorků jsem měřila na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru při $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Trubicí viskozimetru jsem naplnila měřenou kapalinou tak, aby její hladina byla mezi ryskami zásobní baničky a nezasahovala do ústí ventilační trubice. Ve vodní lázni jsem pak nechala viskozimetr temperovat na požadovanou teplotu 30 minut. Poté jsem nasála kapalinu přibližně 8 mm nad horní rysku a na stopkách měřila dobu, za kterou klesla hladina kapaliny od jedné rysky ke druhé.

Pro vzorek jsem opakovala měření pětkrát s přesností ± 1 sekunda. a určila jsem průměrný čas průtoku 314,2 s. Vypočítala jsem kinematickou viskozitu ν (mm^2/s) podle rovnice (2), kde A je konstanta viskozimetru vyjádřená v mm^2/s^2 , t je aritmetický průměr změřených průtokových dob (s) a výraz B/t vyjadřuje korekci na kinetickou energii pro použitý viskozimetr ($B = 2,78$):

$$v = A \cdot \left(t - \frac{B}{t} \right) \quad (2)$$

Poté jsem pomocí hustoty roztoku určila dynamickou viskozitu η (mPa·s).

$$\eta = v \cdot h \quad (3)$$

Výsledky měření jsou uvedeny v Tab. 46.

6.3.4 Měření povrchového napětí

Povrchové napětí vzorků jsem měřila na Traubeho stalagmometru, který jsem upevnila na stojan a nejprve několikrát propláchla čistou vodou. Poté jsem určila počet kapek, které se vytvořily z objemu kapaliny mezi dvěma ryskami stalagmometru. Pokus jsem opakovala pětkrát. Poté jsem stalagmometr naplnila vzorkem přípravku a stejným postupem určila počet kapek. Ze získaných hodnot jsem pak určila povrchové napětí kapaliny.

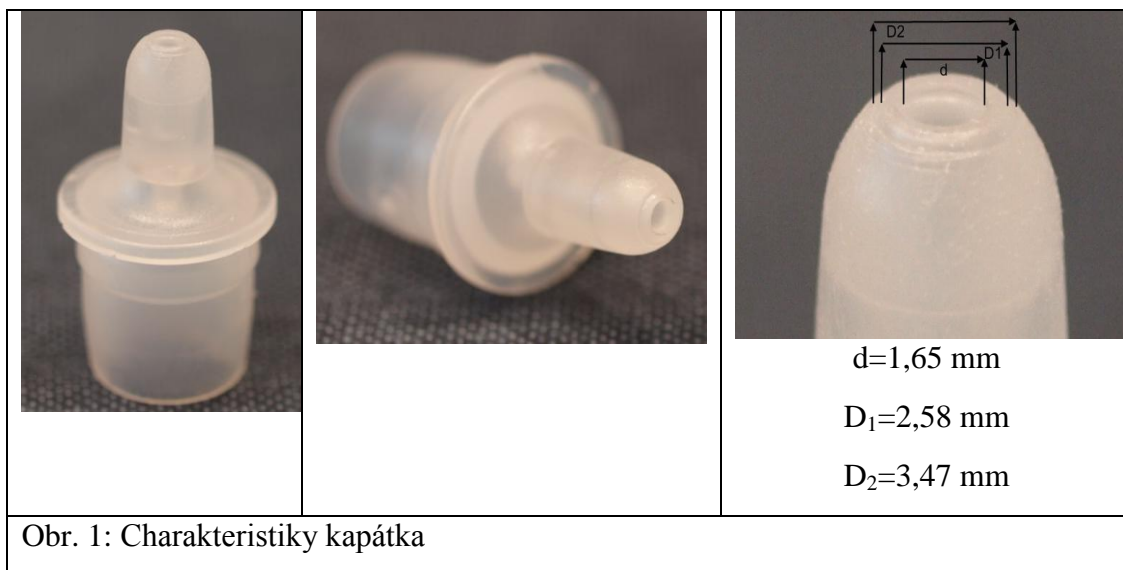
$$\sigma_T = \frac{P_V \cdot h_T}{P_T \cdot h_V} \cdot \sigma_V \quad (4)$$

Kde představuje σ_T povrchové napětí vzorku, σ_V povrchové napětí vody, P_V počet kapek vody, P_T počet kapek vzorku, h_T hustotu vzorku a h_V hustotu vody v g/cm³. Výsledky měření jsou uvedeny v Tab. 46.

6.3.5 Měření hmotnosti kapek

Sledovala jsem vliv úhlu kapání, teploty uchovávání a objemu náplně lahvičky na hmotnost kapek komerčně dostupných registrovaných očních kapek.

Charakteristiky kapátka jsou uvedeny v Obr. 1:



Obr. 1: Charakteristiky kapátka

Hmotnost kapek jsem sledovala po dobu 10 dní. Pro přehlednost jsem každému vzorku přiřadila kód:

RP	sledovaný registrovaný přípravek
D + číslo	den pokusu
C	uchovávání při 8°C
R	uchovávání při 25°C
1; 2,5; 5	objem v lahvičce
45; 90	úhel kapání 45° nebo 90°

Např. RPD5C190 znamená, že se jedná o sledovaný registrovaný přípravek pátý den pokusu, po uchovávání v chladu, náplň lahvičky 1 ml a úhel kapání 90°. Tyto kódy jsou použity v tabulkách.

Pro studium zkoumaných vlivů jsem si nejprve připravila sadu vzorků tak, že jsem do kapací lahvičky naplnila registrovaný přípravek v objemu 1 ml, 2,5 ml a 5 ml a nasadila opatrně kapátko, abych se rukou nedotkla kapacího otvoru. Pro každé uspořádání pokusu pro úhel 90° jsem použila pět kapacích lahviček. Pro studium vlivu úhlu kapání 45° jsem pět kapacích lahviček naplnila objemem 5 ml.

Pro zjištění vlivu teploty uchovávání na hmotnost kapek jsem vzorky uchovávala deset dnů střídavě po dobu 24h při teplotě $8 \pm 0,5^\circ\text{C}$ a $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Přípravek byl tedy uchováván celkem 5 dní při teplotě 8°C a 5 dní při teplotě 25°C .

Vlastní měření hmotnosti kapek jsem realizovala tak, že jsem lahvičku otočila dnem vzhůru (dispenzační úhel 90°) a odkapávala jednotlivé kapky do vytárované kádinky při dodržení srovnatelné rychlosti kapání cca 1 kapka/2 vteřiny. Pro každý vzorek jsem zaznamenala hmotnost deseti kapek a vypočítala průměrnou hmotnost a směrodatnou odchylku (SD). Podobně jsem postupovala při šikmém kapání (dispenzační úhel 45°). Výsledky měření jsou shrnuty v tabulkách 1 až 42.

Souhrnné výsledky jsou doplněny intervalem spolehlivosti (IS).

$$IS = m \pm 1,96 \cdot SD \quad (5)$$

Kde IS představuje interval spolehlivosti, m průměrnou hmotnost kapek a SD směrodatnou odchylku.

6.4 Vyhodnocení

Výsledky měření hmotnosti kapek a hodnocení významnosti studovaných vlivů pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) jsem zpracovala v počítačovém programu Excel.

7 Výsledky

Tab. 1: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD1C190	1	2	3	4	5
	25,6	31,1	24,1	28,1	30,3
	25,2	30,0	26,1	27,3	28,5
	24,6	27,4	24,7	28,2	31,2
	26,7	29,2	25,9	28,0	32,6
	25,3	30,1	27,1	27,3	31,0
	25,8	29,8	26,4	27,0	31,4
	25,3	31,0	25,9	27,9	31,1
	25,5	30,3	26,4	29,2	30,5
	26,8	30,4	26,5	28,8	30,9
26,2	31,4	25,7	29,1	31,3	
průměr	25,7	30,1	25,9	28,1	30,9
SD	0,69	1,15	0,89	0,76	1,04

Tab. 2: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 2,5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD1C2,590	1	2	3	4	5
	26,7	26,2	29,3	26,6	28,8
	27,3	26,1	29,7	28,1	33,8
	26,8	27,7	29,8	26,1	31,6
	27,8	27,4	30,4	28,3	29,2
	27,7	27,8	29,4	28,8	28,6
	27,5	27,5	30,5	27,3	30,5
	27,9	26,8	29,6	28,6	30,0
	27,6	27,2	30,0	28,7	30,6
	27,5	28,0	30,5	28,5	30,3
27,7	27,0	31,1	28,7	29,7	
průměr	27,5	27,2	30,0	28,0	30,3
SD	0,41	0,65	0,58	0,96	1,52

Tab. 3: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD1C590	1	2	3	4	5
	28,3	32,8	32,3	32,5	29,8
	27,4	31,8	32,3	33,4	30,4
	27,3	31,5	33,1	33,2	30,5
	28,3	32,0	33,4	32,6	31,0
	26,5	31,1	32,7	30,7	30,1
	28,1	32,1	32,3	32,3	30,6
	26,6	31,6	31,4	32,9	31,2
	28,1	31,6	32,0	33,1	30,9
	26,8	32,1	32,5	32,9	30,4
	26,8	32,4	30,9	32,0	30,6
průměr	27,4	31,9	32,3	32,6	30,6
SD	0,73	0,49	0,74	0,78	0,42

Tab. 4: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 45°)

RPD1C545	1	2	3	4	5
	31,6	30,5	28,6	29,0	29,0
	30,7	28,9	30,1	28,2	29,4
	28,3	31,1	29,9	30,9	29,8
	30,3	29,6	30,8	29,2	30,2
	30,8	30,8	27,8	29,2	29,7
	30,7	30,5	29,6	29,6	30,2
	29,5	30,7	29,2	30,5	30,1
	30,0	29,0	28,6	29,7	29,9
	31,8	29,0	30,0	30,0	29,8
	30,3	29,7	29,9	30,0	30,6
průměr	30,4	30,0	29,5	29,6	29,9
SD	1,01	0,84	0,89	0,78	0,45

Tab. 5: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD2R190	1	2	3	4	5
	31,5	33,1	30,8	30,7	33,6
	31,3	33,6	31,8	32,2	34
	32	31,7	31,2	32,6	34,7
	32,1	32,8	30,5	31,2	33,1
	32,1	33,7	32,7	30,7	33,1
	32,1	34,3	31,6	31,9	32,4
	31,6	33,2	32	31	32,3
	32,9	33,9	33,1	32,2	32,3
	31,8	33,4	33,1	30,8	33,3
	32,8	31,7	32,9	31	32,5
průměr	32,02	33,14	31,97	31,43	33,13
SD	0,52	0,87	0,96	0,72	0,80

Tab. 6: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 2,5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD2R2,590	1	2	3	4	5
	30	32,9	31,2	32,2	34,2
	32,9	34	33,1	31,8	33,6
	32,5	33,7	33,7	32,3	34,3
	32,9	33,8	33,8	31,9	34,3
	31,4	33,2	34	32,4	35
	32	32,4	32,7	31,4	35
	32,3	34	31,5	32,1	33,5
	32,7	34	31,9	31,3	34,7
	32,5	34,4	33,2	31,2	32,9
	33,2	33,7	32,3	32,7	33,9
průměr	32,24	33,61	32,74	31,93	34,14
SD	0,94	0,60	0,99	0,50	0,68

Tab. 7: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD2R590	1	2	3	4	5
	31,8	33,0	31,1	31,6	34,3
	33,1	32,1	32,6	32,9	34,0
	31,2	33,9	31,6	32,7	34,6
	31,8	32,3	31,7	33,5	33,6
	31,1	32,9	32,6	32,9	33,5
	32,6	32,2	32,8	33,8	33,4
	30,5	33	32,3	34	33,4
	30,4	30,8	32,3	32,9	32,3
	31,3	30,1	32,9	32,5	33,2
	32	31,5	32,8	32,2	32,3
průměr	31,58	32,18	32,27	32,90	33,46
SD	0,86	1,13	0,61	0,73	0,75

Tab. 8: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 45°)

RPD2R545	1	2	3	4	5
	30,7	27,2	29,9	34	33,9
	29,3	30,7	32,5	30,7	36,6
	32,6	28,3	33,3	34,4	34,6
	32,8	31,9	31,5	33,7	34,2
	33,7	28,9	30	31,5	32,6
	34,1	28,5	32,4	35	37,3
	25,1	27,1	33,4	33	35,3
	26,6	29,9	33,3	33,7	36,5
	29,2	29,7	32,9	34,5	32
	29,5	31,2	32,8	31,1	37,3
průměr	30,32	29,34	32,20	33,16	35,03
SD	3,18	1,63	1,31	1,53	1,89

Tab. 9: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD3C190	1	2	3	4	5
	32,2	34,9	34,4	32,9	34,2
	35,1	35,4	34,6	33,6	33,6
	35,5	34,6	34,9	33,8	34,2
	34,0	35,3	34,2	33,0	34,5
	35,2	34,6	34,1	33,8	34,4
	32,2	35,1	32,9	33,2	34,5
	34,5	34,6	33,8	34,0	34,2
	34,7	34,4	33,6	33,4	34,1
	34,8	35,1	35,0	33,7	34,2
	35,3	35,4	34,3	33,8	34,4
průměr	34,4	34,9	34,2	33,5	34,2
SD	1,21	0,37	0,63	0,38	0,26

Tab. 10: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 2,5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD3C2,590	1	2	3	4	5
	36,0	34,3	35,0	33,2	33,8
	37,0	35,1	36,2	34,5	33,9
	36,0	34,7	36,0	34,5	34,1
	36,3	35,2	36,0	33,8	33,7
	35,9	35,2	36,1	34,1	33,7
	36,2	34,8	35,7	33,8	33,3
	37,0	35,1	34,6	34,2	33,4
	37,2	34,7	35,2	34,0	33,3
	37,0	34,6	35,4	33,8	33,0
	36,1	35,1	35,4	33,9	34,0
průměr	36,5	34,9	35,6	34,0	33,6
SD	0,51	0,30	0,53	0,38	0,36

Tab. 11: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD3C590	1	2	3	4	5
	35,6	34,4	33,7	34,7	35,2
	34,1	34,1	35,2	34,8	34,5
	33,0	34,6	34,6	35,3	35,3
	33,9	34,6	35,2	34,3	34,6
	34,9	34,4	34,4	34,0	34,5
	33,8	34,9	33,8	33,9	35,1
	34,0	35,0	35,0	33,5	35,2
	33,7	35,1	34,2	34,2	34,8
	34,5	34,2	34,8	34,0	35,3
	34,7	34,9	34,9	34,9	36,5
průměr	34,2	34,6	34,6	34,4	35,1
SD	0,73	0,35	0,54	0,55	0,59

Tab. 12: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 45°)

RPD3C545	1	2	3	4	5
	38,1	36,8	35,3	35,2	38,2
	38,6	36,4	37,1	35,8	38,9
	36,9	36,8	37,0	38,0	37,7
	37,6	38,8	37,5	37,1	36,5
	40,3	39,7	37,2	40,3	33,6
	40,2	39,9	37,1	39,3	34,3
	39,7	39,0	35,5	38,4	34,5
	39,0	37,3	35,3	38,2	35,0
	38,9	38,2	34,9	37,0	35,6
	38,4	38,1	34,9	36,8	34,9
průměr	38,8	38,1	36,2	37,6	35,9
SD	1,13	1,25	1,08	1,55	1,81

Tab. 13: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD4R190	1	2	3	4	5
	33,9	34,5	31,5	32,4	34,7
	34,0	34,7	31,6	34,0	35,1
	32,0	34,9	32,4	35,1	34,5
	32,5	34,2	32,1	34,4	33,2
	33,9	33,6	31,8	33,7	34,9
	32,0	34,3	32,1	32,9	33,7
	33,3	33,1	32,5	33,3	33,0
	33,9	33,1	33,5	32,9	33,3
	32,2	33,4	34,1	32,9	33,6
	33,0	33,8	34,2	32,2	33,3
průměr	33,1	34,0	32,6	33,4	33,9
SD	0,84	0,65	1,00	0,92	0,79

Tab. 14: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 2,5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD4R2,590	1	2	3	4	5
	32,9	31,8	32,4	32,3	33,6
	32,3	31,9	35,5	31,9	35,6
	31,8	32,3	32,9	33,4	36,0
	32,1	32,8	34,5	32,8	35,5
	32,7	32,8	32,7	33,0	35,0
	32,3	32,5	33,1	32,8	34,2
	32,8	33,0	33,2	32,8	33,3
	32,3	33,1	32,0	32,8	33,4
	32,9	32,8	33,5	33,1	30,2
	32,9	32,8	33,2	33,0	33,6
průměr	32,5	32,6	33,3	32,8	34,0
SD	0,39	0,45	1,02	0,42	1,68

Tab. 15: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD4R590	1	2	3	4	5
	33,9	33,8	32,4	33,6	31,2
	34,1	33,4	33,2	33,6	31,8
	33,2	34,0	32,1	33,1	31,3
	33,3	32,6	31,6	33,6	31,8
	33,6	32,7	33,2	32,8	32,5
	32,3	33,8	32,9	33,5	31,9
	32,9	32,9	32,9	33,6	32,2
	33,0	33,2	32,5	33,6	31,3
	33,5	32,6	33,3	33,7	31,4
	33,3	31,7	32,6	33,0	31,8
průměr	33,3	33,1	32,7	33,4	31,7
SD	0,52	0,71	0,54	0,32	0,42

Tab. 16: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 45°)

RPD4R545	1	2	3	4	5
	36,3	36,3	34,9	37,7	36,0
	35,7	36,7	34,8	34,8	36,7
	35,3	37,0	36,1	37,3	36,6
	37,9	37,3	35,2	38,4	35,3
	38,1	36,8	35,2	38,2	36,5
	36,3	36,7	34,9	37,9	35,9
	37,1	36,5	34,4	38,5	36,3
	38,4	35,9	34,5	37,0	36,1
	38,6	35,3	34,3	36,5	36,1
	37,3	35,5	34,4	37,0	35,6
průměr	37,2	36,4	34,9	37,3	36,1
SD	1,19	0,65	0,54	1,11	0,44

Tab. 17: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD5C190	1	2	3	4	5
	34,9	33,6	35,6	34,4	34,1
	34,1	34,3	34,5	34,6	34,5
	34,8	34,0	34,2	34,4	33,4
	34,8	34,0	35,3	34,2	34,0
	35,1	34,8	35,0	33,8	34,3
	33,9	34,3	34,8	34,3	34,2
	34,0	34,8	34,9	34,3	34,1
	34,8	34,5	34,3	34,2	34,5
	34,1	35,0	34,2	34,0	34,3
	33,8	35,3	34,0	34,3	34,3
průměr	34,4	34,5	34,7	34,3	34,2
SD	0,49	0,52	0,53	0,22	0,32

Tab. 18: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 2,5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD5C2,590	1	2	3	4	5
	36,1	34,2	33,8	33,9	34,7
	36,9	34,4	35,0	34,0	34,3
	37,0	34,8	36,2	33,8	34,0
	35,2	33,0	34,8	33,8	34,7
	36,2	34,5	35,0	34,4	34,7
	35,8	34,5	34,4	34,0	34,5
	35,2	33,6	32,1	33,9	33,0
	35,0	34,8	34,2	34,4	34,5
	33,7	34,5	34,8	34,0	34,5
	35,6	33,8	35,3	33,8	33,6
průměr	35,7	34,2	34,6	34,0	34,3
SD	0,97	0,58	1,08	0,23	0,56

Tab. 19: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD5C590	1	2	3	4	5
	35,2	35,4	37,5	36,9	35,0
	37,2	36,2	35,8	34,9	32,4
	36,4	35,5	34,6	35,5	35,3
	36,0	36,6	35,2	34,9	35,2
	35,7	35,3	34,9	35,5	34,8
	37,1	34,9	35,3	34,4	35,1
	35,5	34,9	35,4	35,3	36,2
	36,3	35,6	35,7	34,6	35,8
	35,5	35,3	35,5	34,5	33,9
	36,3	34,2	35,6	35,1	35,2
průměr	36,1	35,4	35,6	35,2	34,9
SD	0,67	0,67	0,78	0,73	1,06

Tab. 20: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 45°)

RPD5C545	1	2	3	4	5
	41,0	37,8	38,2	36,3	39,4
	40,1	37,6	38,6	36,9	39,5
	39,2	36,7	38,7	37,6	39,5
	40,0	36,6	37,6	36,9	39,6
	39,8	37,0	38,2	37,0	39,3
	38,4	36,4	38,1	37,5	39,0
	38,7	36,9	38,2	37,0	39,2
	38,1	36,5	37,8	36,4	39,0
	39,5	36,5	39,0	37,1	39,3
	40,1	36,5	38,4	37,4	39,1
průměr	39,3	36,9	38,3	37,0	39,3
SD	0,76	0,49	0,42	0,43	0,21

Tab. 21: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD6R190	1	2	3	4	5
	35,2	35,1	35,3	35,6	36,0
	34,9	34,6	33,3	34,2	36,2
	33,8	34,9	35,3	35,0	35,2
	33,0	35,0	35,7	34,0	34,5
	34,3	35,4	35,9	35,8	36,4
	34,1	35,1	35,9	36,0	35,2
	33,8	34,5	36,0	34,8	35,8
	33,3	35,0	35,1	34,5	36,0
	34,7	35,2	34,0	34,9	36,4
	33,9	35,0	34,6	34,3	36,2
průměr	34,1	35,0	35,1	34,9	35,8
SD	0,69	0,27	0,90	0,70	0,63

Tab. 22: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 2,5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD6R2,590	1	2	3	4	5
	37,4	34,4	36,3	35,1	36,8
	36,2	34,2	36,9	35,2	36,8
	35,9	34,4	35,5	35,5	35,8
	36,1	33,8	34,9	34,1	35,5
	36,1	33,5	34,0	35,3	36,2
	35,9	33,5	33,8	35,2	35,2
	36,0	34,6	34,4	34,9	36,2
	35,6	34,2	33,6	34,6	35,5
	35,5	33,3	33,9	34,9	35,7
	35,3	33,5	34,6	34,7	34,8
průměr	36,0	33,9	34,8	35,0	35,9
SD	0,57	0,47	1,12	0,41	0,65

Tab. 23: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD6R590	1	2	3	4	5
	35,2	35,0	35,1	35,9	33,9
	35,3	34,9	36,9	36,7	33,5
	33,0	35,5	34,8	35,6	34,3
	34,4	34,7	34,8	36,5	34,5
	34,0	35,0	35,2	34,9	34,1
	34,3	36,1	34,5	34,8	34,6
	33,8	33,9	34,6	35,0	34,5
	34,4	34,5	34,5	34,2	33,6
	34,1	33,9	34,0	34,3	34,1
	34,0	33,9	33,3	34,8	34,2
průměr	34,3	34,7	34,8	35,3	34,1
SD	0,66	0,73	0,93	0,87	0,37

Tab. 24: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 45°)

RPD6R545	1	2	3	4	5
	33,5	34,6	36,1	36,7	36,8
	37,6	38,3	38,0	37,6	36,4
	38,4	38,0	38,3	38,4	36,8
	39,7	39,1	39,0	37,6	37,1
	40,1	39,4	38,6	38,7	37,3
	42,1	38,9	38,2	38,2	36,8
	39,3	38,3	37,2	38,2	36,3
	41,7	37,5	37,3	39,1	36,7
	39,6	38,4	37,7	38,3	36,9
	41,6	37,2	38,2	38,0	36,8
průměr	40,0	38,0	37,9	38,1	36,8
SD	1,54	1,36	0,83	0,70	0,29

Tab. 25: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD7C190	1	2	3	4	5
	35,4	33,2	35,7	34,5	35,3
	33,5	35,2	36,2	33,2	35,7
	35,4	35,3	35,6	35,9	35,5
	33,1	35,7	34,8	35,0	34,8
	34,5	34,8	35,6	35,2	35,2
	33,4	35,1	31,9	35,7	35,1
	34,2	34,0	34,3	34,9	35,1
	34,3	34,9	34,5	35,4	35,5
	33,1	34,4	35,2	35,3	35,1
	33,4	34,3	35,3	35,7	36,2
průměr	34,0	34,7	34,9	35,1	35,4
SD	0,87	0,73	1,21	0,78	0,40

Tab. 26: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 2,5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD7C2,590	1	2	3	4	5
	36,8	37,5	36,6	35,2	36,3
	36,7	35,2	37,2	34,7	36,0
	37,2	35,2	36,2	35,3	35,7
	36,2	35,3	35,0	34,9	35,0
	36,9	34,0	36,5	34,5	34,0
	36,8	35,4	36,6	35,1	35,0
	36,5	34,7	36,0	34,6	35,6
	37,0	35,8	36,6	34,6	33,7
	36,4	35,6	33,4	34,7	34,8
	36,8	34,6	35,5	34,4	35,2
průměr	36,7	35,3	36,0	34,8	35,1
SD	0,29	0,93	1,10	0,31	0,83

Tab. 27: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD7C590	1	2	3	4	5
	37,2	34,0	36,8	35,4	35,5
	37,4	34,0	36,7	36,5	36,4
	36,7	34,3	36,7	34,8	35,2
	35,9	35,9	36,1	35,3	35,2
	35,2	34,8	35,9	34,9	35,9
	37,6	35,8	36,4	36,9	35,4
	34,8	33,4	36,0	35,1	36,3
	35,8	35,1	35,9	35,8	35,7
	34,8	35,4	35,6	33,9	35,0
	35,7	33,8	35,3	35,0	36,2
průměr	36,1	34,7	36,1	35,4	35,7
SD	1,05	0,88	0,50	0,86	0,50

Tab. 28: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 45°)

RPD7C545	1	2	3	4	5
	36,4	35,6	34,4	34,8	34,4
	37,1	36,0	35,9	36,4	35,0
	37,0	36,3	36,3	35,7	34,4
	36,9	36,9	36,6	38,0	35,3
	38,1	36,8	37,1	37,7	35,5
	37,7	36,8	36,6	36,6	34,7
	38,2	36,4	35,9	37,3	34,7
	37,5	36,8	36,5	36,9	34,7
	37,9	36,4	36,5	37,3	35,2
	37,9	37,0	36,9	37,8	35,5
průměr	37,6	36,5	36,3	36,9	34,9
SD	0,49	0,45	0,76	1,01	0,42

Tab. 29: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD8R190	1	2	3	4	5
	33,7	36,5	35,4	35,5	34,9
	33,8	34,9	35,4	35,9	33,6
	34,5	35,1	34,5	35,0	34,2
	34,4	35,0	34,6	35,5	33,7
	34,1	35,0	34,9	35,3	34,4
	34,2	34,8	34,5	34,9	34,4
	34,5	35,1	35,0	35,3	34,9
	34,9	34,7	34,9	34,8	35,0
	34,1	34,9	34,4	35,1	34,8
	34,4	35,2	34,8	34,7	35,0
průměr	34,3	35,1	34,8	35,2	34,5
SD	0,36	0,51	0,36	0,37	0,52

Tab. 30: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 2,5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD8R2,590	1	2	3	4	5
	33,3	35,1	35,0	33,9	34,4
	34,3	34,3	34,1	33,7	33,7
	33,4	33,8	35,2	34,4	34,3
	33,5	33,4	35,1	32,9	34,1
	33,7	34,6	35,1	34,1	34,4
	33,8	32,5	34,8	33,3	34,1
	33,1	33,7	34,9	34,2	33,7
	33,8	33,6	34,9	33,9	34,1
	33,4	34,0	35,1	34,1	32,9
	33,6	32,5	34,7	33,9	34,1
průměr	33,6	33,8	34,9	33,8	34,0
SD	0,33	0,83	0,32	0,45	0,45

Tab. 31: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD8R590	1	2	3	4	5
	35,2	36,7	35,1	35,7	34,3
	34,6	35,6	34,9	34,5	34,5
	34,4	35,2	34,6	35,6	35,5
	34,1	36,0	35,0	34,7	34,7
	34,0	36,0	33,7	35,6	33,9
	34,8	35,1	35,2	35,4	35,9
	34,0	36,3	34,9	35,8	34,9
	33,7	35,3	35,2	34,9	34,1
	33,9	34,4	35,9	35,6	34,3
	34,0	34,8	33,8	33,2	34,0
průměr	34,3	35,5	34,8	35,1	34,6
SD	0,47	0,71	0,66	0,81	0,66

Tab. 32: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 45°)

RPD8R545	1	2	3	4	5
	36,4	38,6	38,6	36,3	33,8
	37,1	39,0	40,0	37,3	37,4
	38,1	38,1	38,2	35,7	36,7
	36,5	36,0	38,6	37,0	37,3
	37,6	37,8	39,1	38,2	37,2
	37,2	38,1	38,7	38,2	36,0
	37,7	37,8	38,9	38,2	35,8
	37,2	35,8	38,9	37,7	36,1
	37,7	38,2	38,9	38,4	35,6
	37,4	38,1	38,5	38,2	35,3
průměr	37,4	37,8	38,8	37,5	36,1
SD	0,46	1,04	0,48	0,93	1,10

Tab. 33: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD9C190	1	2	3	4	5
	35,3	33,6	35,4	36,1	36,3
	34,9	34,8	35,1	36,1	34,9
	33,7	34,9	35,2	34,3	34,7
	34,4	34,1	34,6	34,5	35,1
	34,6	34,9	34,9	35,0	34,6
	34,2	34,1	35,2	35,1	35,5
	35,4	34,9	34,4	34,3	35,9
	34,9	34,9	35,1	35,1	35,4
	34,9	34,6	35,5	34,2	35,0
	34,1	34,7	34,7	34,6	35,4
průměr	34,6	34,6	35,0	34,9	35,3
SD	0,54	0,46	0,35	0,70	0,53

Tab. 34: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 2,5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD9C2,590	1	2	3	4	5
	34,6	35,6	36,6	34,2	33,8
	35,7	36,3	36,7	35,4	35,9
	36,1	36,7	36,7	34,8	35,8
	35,4	36,2	36,8	34,7	34,5
	36,0	36,1	36,4	34,5	34,5
	36,8	35,7	36,4	35,1	35,1
	36,4	36,0	35,9	35,5	34,2
	34,7	35,8	36,3	34,9	35,2
	35,2	35,8	36,5	33,9	33,5
	36,0	35,7	35,7	35,3	35,3
průměr	35,7	36,0	36,4	34,8	34,8
SD	0,71	0,34	0,36	0,52	0,81

Tab. 35: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 90°)

RPD9C590	1	2	3	4	5
	35,2	34,1	35,1	33,9	34,8
	37,1	35,1	35,7	34,6	36,3
	34,3	37,3	36,2	35,8	36,2
	34,9	36,0	36,5	36,0	36,1
	33,3	36,7	36,3	36,4	36,3
	35,9	37,4	36,1	35,9	35,7
	35,9	34,9	35,3	36,0	34,9
	35,0	36,6	35,5	36,6	35,9
	36,0	34,9	35,6	35,2	35,8
	35,5	35,7	34,7	35,0	35,8
průměr	35,3	35,9	35,7	35,5	35,8
SD	1,04	1,12	0,58	0,85	0,53

Tab. 36: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 8°C, úhel kapání 45°)

RPD9C545	1	2	3	4	5
	40,1	39,1	38,0	36,4	37,0
	40,4	38,8	37,3	39,0	38,0
	39,7	39,3	37,6	38,8	38,9
	40,3	38,0	38,5	40,0	39,3
	39,8	40,8	37,9	40,9	39,0
	39,7	40,9	39,0	39,9	40,1
	39,5	39,9	38,6	41,1	40,3
	40,0	40,9	38,7	39,6	39,6
	40,2	40,0	38,9	41,8	38,6
	39,7	40,4	39,1	40,8	38,5
průměr	39,9	39,8	38,4	39,8	38,9
SD	0,32	0,99	0,62	1,53	0,98

Tab. 37: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 1 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD10R190	1	2	3	4	5
	34,2	33,9	35,4	34,5	35,5
	33,1	35,0	32,5	34,3	34,1
	32,4	35,2	32,6	34,8	35,7
	33,8	35,2	34,5	34,3	35,5
	35,5	35,9	34,0	34,5	36,5
	34,2	35,8	35,8	34,7	35,3
	34,6	35,1	34,3	33,9	35,1
	33,9	35,3	34,6	34,4	35,5
	33,3	35,5	34,9	34,9	35,0
	34,4	35,1	34,7	33,9	34,5
průměr	33,9	35,2	34,3	34,4	35,3
SD	0,86	0,55	1,07	0,34	0,66

Tab. 38: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 2,5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD10R2,590	1	2	3	4	5
	33,8	35,6	36,0	36,0	36,2
	33,8	36,0	36,2	35,6	37,2
	34,5	33,8	37,1	35,0	36,1
	34,1	32,9	35,9	34,3	37,3
	34,2	31,8	36,8	34,8	37,0
	33,6	34,5	35,0	33,7	37,0
	32,2	34,5	35,6	34,6	36,0
	33,0	31,8	36,6	34,7	37,0
	33,7	34,0	35,4	34,5	36,4
	35,3	32,1	36,2	34,6	35,2
průměr	33,8	33,7	36,1	34,8	36,5
SD	0,83	1,52	0,65	0,65	0,67

Tab. 39: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 90°)

RPD10R590	1	2	3	4	5
	34,3	35,5	35,7	35,5	36,3
	33,8	35,0	35,9	35,3	37,5
	34,4	35,1	34,9	36,0	36,4
	33,3	34,9	35,7	35,5	34,9
	32,6	35,6	33,7	36,7	35,9
	33,4	34,2	36,1	36,9	36,8
	34,7	34,5	35,0	37,1	35,1
	35,0	34,0	36,0	36,0	35,9
	32,2	34,7	34,9	36,3	35,6
	32,8	34,3	34,0	35,2	35,7
průměr	33,7	34,8	35,2	36,1	36,0
SD	0,95	0,54	0,84	0,68	0,78

Tab. 40: Hmotnost kapek [mg] (zbytkový objem 5 ml, uchovávání při 25°C, úhel kapání 45°)

RPD10R545	1	2	3	4	5
	37,9	36,4	38,2	38,7	36,5
	37,8	37,6	36,4	39,2	37,7
	38,6	38,6	39,2	39,4	37,5
	37,8	37,8	39,6	39,6	37,6
	37,3	38,3	36,6	39,2	37,5
	39,0	37,1	38,0	38,4	37,6
	38,8	38,2	38,8	38,4	37,3
	39,0	40,3	37,5	38,5	37,9
	39,3	38,9	36,3	39,2	35,3
	38,5	38,6	36,4	37,0	37,5
průměr	38,5	38,2	37,7	38,8	37,2
SD	0,67	1,06	1,25	0,75	0,78

Tab. 41: Průměrné hmotnosti kapek v mg u zbytkových objemů 1 ml, 2,5 ml a 5 ml

	1 ml		2,5 ml		5 ml	
	průměr	IS	průměr	IS	průměr	IS
8°C	28,1	23,6-32,6	28,6	25,5-31,7	30,9	27,0-34,8
	34,2	32,7-35,7	34,9	32,7-37,1	34,6	33,4-35,8
	34,4	33,5-35,3	34,5	32,7-36,3	35,4	33,7-37,1
	34,8	33,0-36,6	35,6	33,6-37,6	35,6	33,8-37,4
	34,9	33,8-36,0	35,5	33,8-37,2	35,6	33,9-37,3
25°C	32,3	30,3-34,3	32,9	30,7-35,1	32,5	30,5-34,5
	33,4	31,5-35,3	33,0	30,9-35,1	32,8	31,3-34,3
	35,0	33,4-36,6	35,1	33,1-37,1	34,6	33,0-36,2
	34,8	33,7-35,9	34,0	32,7-35,3	34,9	33,4-36,4
	34,6	32,9-36,3	35,0	32,1-37,9	35,1	32,8-37,4

Tab. 42: Průměrné hmotnosti kapek v mg u úhlu kapání 90° a 45°

	90°		45°	
	průměr	IS	průměr	IS
8°C	30,9	27,0-34,8	29,9	28,2-31,6
	34,6	33,4-35,8	37,3	33,9-40,7
	35,4	33,7-37,1	38,2	35,8-40,6
	35,6	33,8-37,4	36,4	34,3-38,5
	35,6	34,0-37,2	39,4	37,2-41,6
25°C	32,5	30,5-34,5	32,0	26,6-37,4
	33,0	30,9-35,1	36,4	34,1-38,7
	34,6	33,0-36,2	38,0	35,0-41,0
	34,9	33,4-36,4	37,5	35,1-39,9
	35,1	32,8-37,4	38,1	36,1-40,1

Tab. 43: Hodnocení vlivu úhlu kapání na hmotnost kapek (ANOVA)

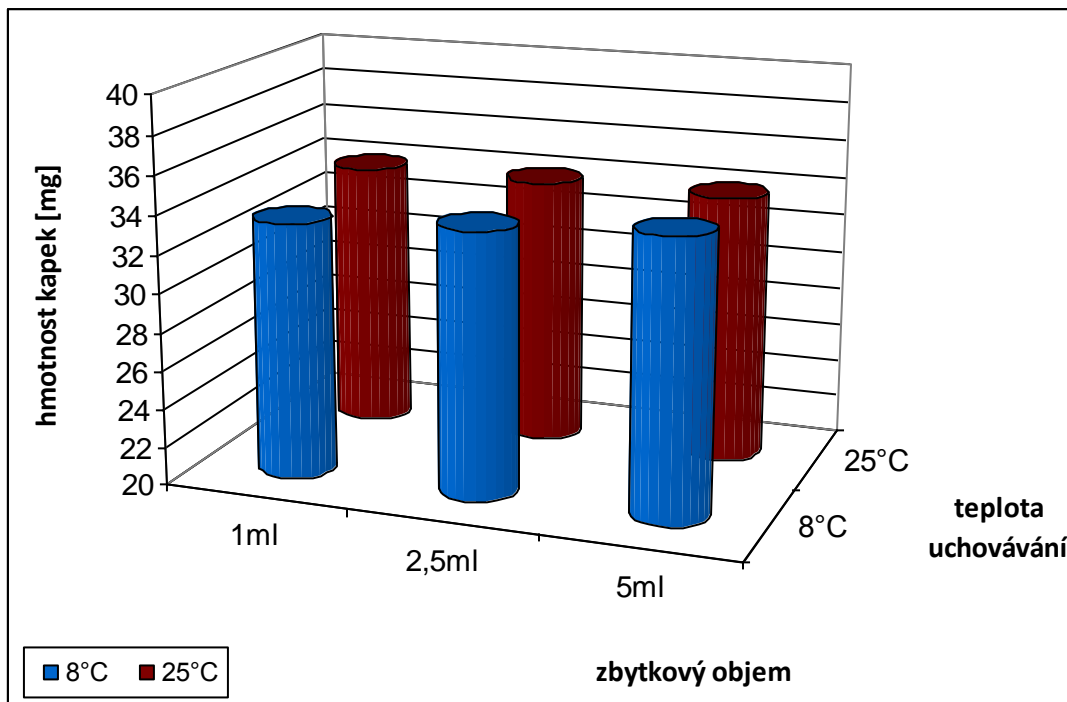
Zdroj variability	SS	Rozdíl	MS	F	Hodnota P	F krit
Výběr	0,228909086	1	0,228909086	0,0366	0,8488	3,94
Sloupce	110,3666975	1	110,3666975	17,6275	$6,0068 \cdot 10^{-5}$	3,94
Interakce	2,450964198	1	2,450964198	0,3915	0,5330	3,94
Reziduum	601,0624687	96	6,261067383			
Celkem	714,1090396	99				

Tab. 44: Hodnocení vlivu zbytkového objemu na hmotnost kapek (ANOVA)

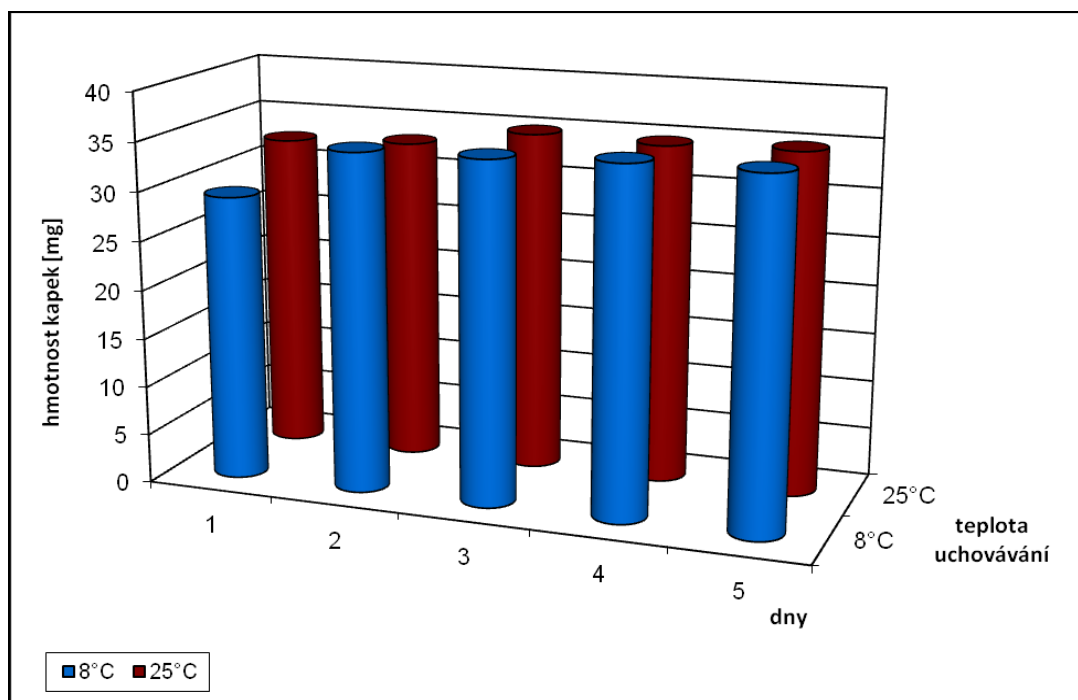
Zdroj variability	SS	Rozdíl	MS	F	Hodnota P	F krit
Výběr	0,830304	1	0,830304	0,1996	0,6557	3,91
Sloupce	7,801797333	2	3,900898667	0,9377	0,3939	3,06
Interakce	8,583984	2	4,291992	1,0318	0,3590	3,06
Reziduum	599,024584	144	4,159892944			
Celkem	616,2406693	149				

Tab. 45: Hodnocení vlivu teploty uchovávání na hmotnost kapek (ANOVA)

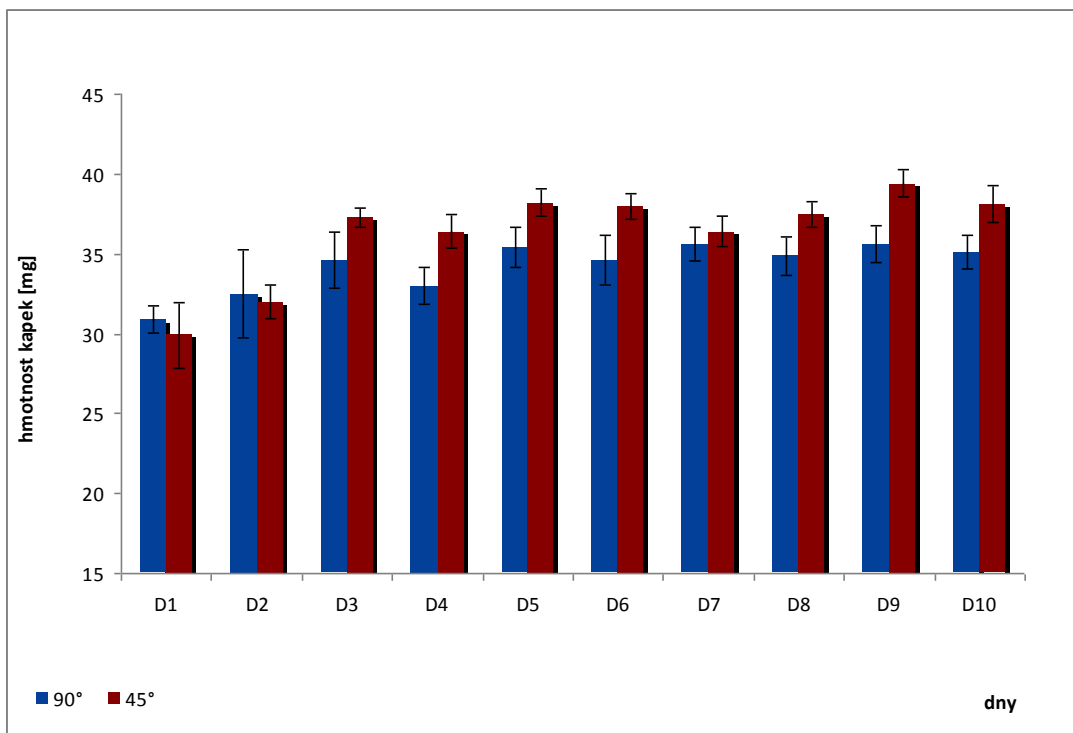
Zdroj variability	SS	Rozdíl	MS	F	Hodnota P	F krit
Výběr	7.801797333	2	3.900898667	0.9377	0.3939	3.06
Sloupce	0.830304	1	0.830304	0.1996	0.6557	3.91
Interakce	8.583984	2	4.291992	1.0318	0.3590	3.06
Reziduum	599.024584	144	4.159892944			
Celkem	616.2406693	149				



Obr. 2: Vliv zbytkového objemu na hmotnost kapek



Obr. 3: Vliv teploty uchovávání na hmotnost kapek



Obr. 4: Vliv úhlu kapání na hmotnost kapek

Tab. 46: Fyzikálně-chemické vlastnosti přípravku a roztoku účinné látky

Vlastnosti	RP	Olopatadin 0,1%
h [g/cm ³]	1,0075	0,9985
m_{osm} [mosmol/kg]	297	7
σ [mN/m]	45,60	72,80
ν [mm ² /s]	0.93	-
η [mPa·s]	0.95	-

8 Diskuse

Terapie očních chorob vyžaduje obvykle topickou aplikaci léčivé látky ve vhodném přípravku. Z očních lékových forem jsou pro svou snadnou aplikaci nejvíce používány oční kapky. Tato léková forma má svoje nevýhody, mezi které patří především krátká doba kontaktu léčiva s povrchem rohovky nebo možnost vstřebání účinné látky spojivkou nebo nosní sliznicí.¹¹ Aby byl zajištěn optimální účinek léčiva, je proto potřeba dodržovat zásady správné aplikace, které byly popsány v teoretické části.

Bylo zjištěno, že pro dosažení optimální biodostupnosti léčiva a snížení vedlejších systémových účinků je významná velikost aplikované kapky.^{14,15} Bylo doporučeno aplikovat kapky o objemu 5 až 15 μl .²² Díky technickým problémům při aplikaci však v současnosti převažuje názor, že je výhodnější aplikovat kapky o objemech 20 μl .^{14,15} U mnoha komerčně vyráběných přípravků je ale objem kapky větší.¹

Velikost kapek je ovlivněna několika faktory, které je potřeba brát při tvorbě kapky v úvahu. Kromě vlivu technologických faktorů, jako je konstrukce a rozměry kapátka i kapací lahvičky a fyzikálně – chemických vlastností kapaného roztoku, se uplatňují také dispenzační faktory, mezi něž patří manipulace s kapací lahvičkou, jako je její naklánění (úhel kapání) nebo rychlost stlačování lahvičky, která se promítne do rychlosti tvorby kapky. V úvahu je potřeba brát i stáří pacientů a sílu, kterou jsou ke stlačení lahvičky schopni vyvinout.²²

Ve své diplomové práci jsem se zaměřila na studium faktorů, které ovlivňují dávkování komerčně dostupných očních kapek, a na hodnocení dávkovacího systému. U vybraného registrovaného přípravku jsem sledovala vliv úhlu kapání, teploty uchovávání přípravku a zbytkového objemu v rozmezí 5 ml, 2,5 ml a 1 ml na hmotnost kapek. Vliv teploty uchovávání jsem sledovala tak, že jsem přípravky po 10 dní střídavě uchovávala v chladu (8°C) a při pokojové teplotě (25°C). Kapky jsem odkapávala při dispenzačním úhlu 90° (svisle, dnem vzhůru) a 45° (šikmo).

Hmotnost kapek významně ovlivňuje rychlost kapání.¹⁶ Abych vyloučila tento vliv, kapala jsem jednotlivé kapky stlačením lahvičky srovnatelnou rychlostí, tak aby

odkapávala 1 kapka za cca 2 vteřiny. Jednotlivé hmotnosti kapek jsem průběžně zaznamenávala. Výsledky jsou shrnuty v tabulkách 1 až 40.

8.1 Vliv zbytkového objemu

Vliv zbytkového objemu na hmotnost kapek byl sledován tak, že 5 ml lahvička byla naplněna objemem přípravku 5 ml, 2,5 ml a/nebo 1 ml. Tím bylo možné simulovat stav registrovaného přípravku v průběhu doby spotřeby, tj. na začátku, v polovině a na konci používání. Vliv zbytkového objemu je ilustrován na Obr. 2.

V Tab. 44 jsou shrnuty výsledky statistického hodnocení (ANOVA), ze kterých vyplývá, že zbytkový objem nemá významný vliv na hmotnost kapek. To je v souladu se závěry Šklubalové a Zatloukala,²⁶ kteří studovali vliv zbytkového objemu v rozmezí 4 až 10 ml pomocí roztoků benzalkonium chloridu o koncentraci 0,0 % až 0,02 % a zjistili, že zbytkový objem hmotnost kapek významně neovlivňuje. Na rozdíl od samovolného kapání z kapiláry, kdy se uplatňuje hydrostatický tlak výšky sloupce kapaliny, je u nuceného kapání (stlačením lahvičky) tento vliv potlačen. Díky tomu nedochází během spotřeby přípravku k systematickému ovlivnění dávkování vlivem ubývajícího objemu v kapací lahvičky.

8.2 Vliv teploty uchovávání

Teplota uchovávání je důležitý faktor z hlediska jejího vlivu na samotnou léčivou látku, kdy může nevhodným uchováváním dojít k poklesu účinnosti či destrukci léčivé látky. Proto je teplota uchovávání stanovena výrobcem. Z pohledu dávkování je nutné ale uvažovat také o tom, že teplota uchovávání přípravku může ovlivnit tuhost plastové lahvičky, pryžového kapátka a fyzikálně – chemické vlastnosti přípravku a tím i velikost kapek.²²

Vliv teploty uchovávání byl sledován tak, že byl registrovaný přípravek střídavě uchováván v chladu a při pokojové teplotě v 24 hodinových intervalech. Vliv teploty uchovávání na hmotnost kapek je ilustrován na Obr. 3, výsledky statistického hodnocení (ANOVA) jsou shrnuty v Tab. 45. Z hodnocení vyplývá, že teplota uchovávání nemá významný vliv na hmotnost očních kapek.

Přesto byla v průběhu experimentu pozorována rozdílná variabilita dílčích hmotností kapek, odkapávaných po uchování v chladu nebo při laboratorní teplotě. Variabilita v hmotnosti kapek je pravděpodobně způsobena změnami v povrchovém napětí, které se zvyšující se teplotou vždy klesá,²⁷ a rozdílnou adhezí přípravku ke kapátku, což se projevilo nižší (chlad) nebo vyšší (laboratorní teplota) tendencí ke smáčení. Během hodnocení registrovaného přípravku uchovávaného v chladu musíme brát rovněž v úvahu změny teploty kapajícího roztoku pozvolným ohříváním náplně po vyjmutí z chladničky nebo v ruce v průběhu kapání.

8.3 Vliv úhlu kapání

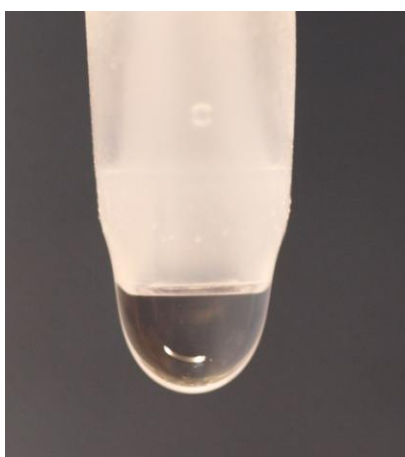
Podle Tateova zákona je hmotnost kapky odkapávající z tenkostěnné skleněné kapiláry přímo úměrná odkapávacímu obvodu kapiláry a povrchovému napětí roztoku.¹⁸ Čím nižší je povrchové napětí kapajícího roztoku, tím menší jsou produkované kapky.²⁵

Výsledky hodnocení vlivu dispenzačního úhlu jsou shrnuty v Tab. 42. Statistické vyhodnocení (ANOVA) v Tab. 43 prokázalo významnost vlivu úhlu kapání na hmotnost očních kapek ($P \geq 0,99$).

U studovaného kapátka, jehož oblé zakončení bylo lemováno jakýmsi "prstencem", jak ukazuje detailní záběr na Obr. 1, se kapka teoreticky může tvořit na odkapávacím obvodu s využitím všech průměrů otvoru naznačených na obrázku, tj. d , D_1 , D_2 . Při porovnání výsledků svislého kapání (90°) uvedených v Tab. 1 až 3 s ostatními výsledky je patrný rozdíl ve hmotnostech kapek. Příčinu ilustruje Obr. 5 a 6. První den pokusu bylo kapátko nesmáčené a kapka se tvořila převážně z odkapávacího obvodu $D_1 = 2,58$ mm (Obr. 5). Průměrná zjištěná hmotnost kapky byla cca 30 mg (Tab. 42). S přibývajícím dnem pokusu bylo smáčení kapátka a tvorba kapky z odkapávacího obvodu $D_2 = 3,47$ mm příčinou zvýšení průměrné hmotnosti kapek od 32 mg druhého dne až na cca 35 mg další dny. To je v souladu s poznatkem o vlivu průměru odkapávacího obvodu na hmotnost kapky.¹⁸



Obr. 5: Nesmáčené kapátko při úhlu kapání 90°

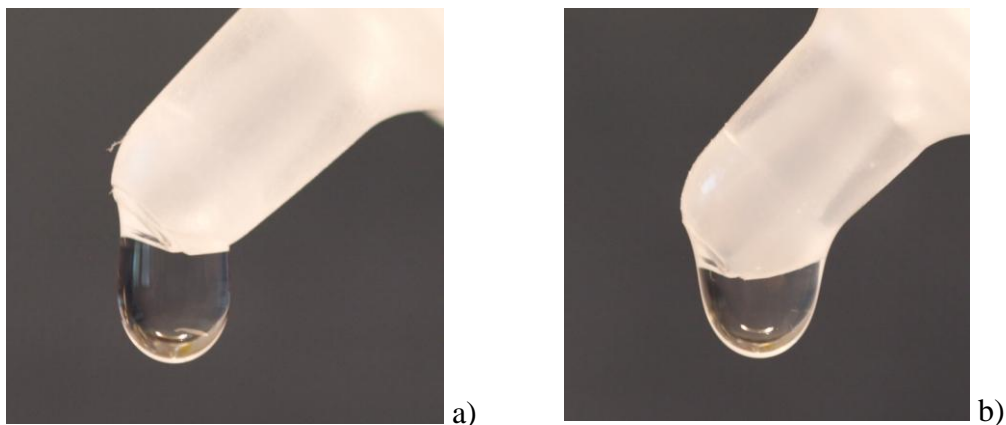


Obr. 6: Smáčené kapátko při úhlu kapání 90°

Při snížení dispenzačního úhlu z 90° na 45° dochází díky zmenšení odkapávacího obvodu, na kterém je tvořena kapka, ke vzniku menších kapek.¹⁸ Z výsledků vyplývá, že tomuto předpokladu odpovídaly pouze výsledky zjištěné první a druhý den kapání, jak je zřejmé z porovnání Tab. 3-4 a Tab. 7-8 a také z Obr. 4.

Bylo zjištěno, že v některých situacích může dojít ke smáčení kapátka a tvorbě kapky z jeho zaobleného vnějšího povrchu, což hmotnost kapky zvyšuje^{26,28}. Podobné chování bylo pozorováno i v této diplomové práci. S výjimkou prvních dvou dnů docházelo další dny pokusu ke smáčení zakončení kapátka, což vedlo ke sklouznutí kapky po vnějším povrchu a laterální tvorbě kapky (viz Obr. 7). Důsledkem je zvýšení hmotnosti kapek ve srovnání se svislým kapáním (Obr. 4) a průměrná

hmotnost kapky byla cca 37 mg. Protože laterální smáčení má nekontrolovatelný průběh, jak ilustrují rozdíly mezi obrázky 7a a 7b, důsledkem je i zvýšená variabilita hmotností kapek a tedy i dávkování.



Obr. 7: Smáčené kapátko při úhlu kapání 45°

8.4 Fyzikálně – chemické vlastnosti

Z fyzikálně – chemických vlastností registrovaného přípravku byla sledována především hustota, osmolalita, viskozita a povrchové napětí. Výsledky jsou uvedeny v Tab. 46. Hodnoty jsou doplněny výsledky měření hustoty, povrchového napětí a osmolality vodného roztoku účinné látky o stejné koncentraci jako v registrovaném přípravku, tj. 0,1%.

Zatímco hustota a viskozita přípravku i roztoku léčivé látky byla srovnatelná s vodou, porovnáním povrchového napětí registrovaného přípravku a roztoku účinné látky byl zaznamenán vysoký rozdíl (45,60 mN/m vs. 72,80 mN/m). Povrchové napětí je v registrovaném přípravku snižováno přísadou protimikrobní látky, benzalkonium chloridu. Nízké povrchové napětí roztoku je pravděpodobným důvodem již zmíněného smáčení kapátka. Na smáčení se může také podílet přídavek dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu sodného, který v přípravku stabilizuje pH. Vliv fosforečnanového pufru na smáčení byl zjištěn u pryžového kapátka.²⁹

Hypotonický roztok účinné látky (7 mosmol/kg) je upraven přídavkem chloridu sodného na slabě hypertonický s osmolalitou 297 mosmol/kg.

8.5 Hodnocení dispenzačního systému

Studovaný dispenzační systém byl tvořen 5 ml plastovou lahvičkou a zaobleným plastovým kapátkem, jehož vzhled a charakteristiky jsou ilustrovány na Obr. 1.

Při dávkování očních kapek lze využít Tateův zákon k odhadu maximální (teoretické) hmotnosti kapky při úhlu kapání 90° .²⁶

$$m = 0,64 \cdot r \cdot \sigma \quad (5)$$

kde m vyjadřuje hmotnost kapky v mg, r poloměr kapiláry v mm a σ povrchové napětí kapaného roztoku v mN/m, hodnota 0,64 představuje výsledek poměru 2π a gravitačního zrychlení ($9,80665 \text{ m/s}^2$).

Za předpokladu úplného smáčení odkapávacího obvodu byla pro průměr D_1 a/nebo D_2 a stalagmometricky určené povrchové napětí kapaliny 45,60 mN/m (Tab. 46) vypočítána maximální hmotnost kapky 37,6 mg resp. 50,80 mg.

Pro charakterizaci kapátek byla navržena hodnota Harkins – Brownova faktoru (HBF).³⁰

$$\text{HBF} = 3,12 \cdot \frac{m}{d \cdot \sigma} \quad (6)$$

kde m představuje průměrnou hmotnost kapek v mg, d průměr kapátka v mm, σ povrchové napětí roztoku v mN/m a hodnota 3,12 výsledek poměru gravitačního zrychlení ($9,80665 \text{ m/s}^2$) a 2π .

U nesmáčeného kapátka s využitím průměru D_1 je HBF rovno 0,61, u smáčeného s využitím průměru D_2 je HBF 0,68. Při repektování navržené limitní hodnoty 0,72³⁰ lze toto kapátko hodnotit jako méně problematické, s pravidelným kapáním v souladu s Tateovým zákonem. Při kapání docházelo k nasávání vzduchu do kapací lahvičky, který zde byl občas zadržován ve formě bublinky, což je ilustrováno na Obr. 6b.

Díky tvaru zakončení kapátka a prstenci okolo odkapávacího ústí docházelo v průběhu pokusu k většímu či menšímu smáčení. Kapka se netvořila z vnitřního průměru kapátka d , ale z obvodu prstence (D_1) nebo z vnějšího průměru zaoblení (D_2), jak je vidět na Obr. 5 a 6a.

Existuje rozsáhlý sortiment kapátek pro oční kapky. Vnitřní uspořádání kapátka by mělo zabránit vzniku proudu kapaliny po stlačení kapací lahvičky. Rovněž by kapky neměly při otočení lahvičky dnem vzhůru (do úhlu 90°) samovolně odkapávat. Přesto bylo u hodnoceného kapacího systému samovolné odkapávání několika kapek pozorováno. V průběhu experimentu bylo nutné tento problém na počátku kapání řešit nuceným odkápnutím dvou až tří kapek rychle za sebou. Jejich hmotnost nebyla zahrnuta do výsledků.

Pro dávkování kapek výrobce doporučuje stlačení dna lahvičky. Při použití standardní metody stlačování uprostřed těla lahvičky jsou stěny lahvičky poměrně tuhé. Pružnost lahvičky má důležitý vliv na sílu nutnou k uvolnění kapky.²⁰ Vliv pružnosti kapací lahvičky na hmotnost kapek však není prokázán.²⁰

Z průměrné hmotnosti kapek a hustoty přípravku jsem zjistila, že objem jedné kapky je přibližně 34 μl . Na jeden mililitr přípravku tedy připadá přibližně 29 kapek. Údaj nelze porovnat s údajem výrobce, protože není uveden v informacích o přípravku.

9 Závěry

Na základě výsledků diplomové práce bylo možné formovat následující závěry:

1. Hmotnost jednotlivých kapek studovaného komerčního přípravku není v průběhu 10-ti dnů významně ovlivněna teplotou uchovávání 8°C nebo 25°C. Teplotní rozdíly však zvyšují variabilitu dávkování.
2. Objem náplně ve studovaném rozmezí 1 až 5 ml hmotnost kapek významně neovlivnil.
3. Hmotnost kapek byla významně ($P \geq 0,99$) ovlivněna úhlem kapání.
 - a. Při svislém kapání (90°) poskytuje nesmáčené kapátko kapky o průměrné hmotnosti cca 30 mg. Průměrná hmotnost kapky ze smáčeného kapátka byla 35 mg.
 - b. Při šikmém kapání (45°) se hmotnost kapky oproti svislému kapání sníží u nesmáčeného kapátka. Díky laterální tvorbě kapky poskytuje smáčené kapátko při šikmém kapání kapky s významně vyšší hmotností (cca 37 mg) než při dispenzačním úhlu 90°.
4. Povrchové napětí komerčního přípravku bylo 45,60 mN/m. Nízké povrchové napětí ovlivňuje smáčení povrchu kapátka a následně hmotnost kapky. Postupné smáčení v průběhu používání přípravku by mohlo ovlivnit dávkování přípravku.
5. Při celkovém hodnocení komerčního dispenzačního systému bylo zjištěno, že:
 - a. Při otočení lahvičky dnem vzhůru dochází k nežádoucímu samovolnému kapání několika kapek.
 - b. Při objemu jedné kapky 34 μl je v 1 ml cca 29 kapek. Tento údaj výrobce neuvádí.
 - c. Pro nesmáčené kapátko byla zjištěna hodnota HBF 0,61; pro smáčené 0,68. Při kapání docházelo k občasnému zadržování bublinek vzduchu v kapiláře kapátka.

10 Použitá literatura

- 1) ALLEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's pharmaceutical dosage Forms and drug delivery system 2005*, 8th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005, 738 s., ISBN:0-7817-4612-4, s. 540-569.
- 2) BROWN, R. H., HOTCHKISS, M. L., DAVIS, E. B.: Creating smaller eyedrops by reducing eyedropper tip dimensions. *Am. J. Ophthalmol.*, 1985, 99 (4), s. 460-464.
- 3) BAUER, K. H., FRÖMMING, K. H., FÜHRER, C. (Eds): *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. 7. vydání, 2002, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 486 s., ISBN 3-8047-1825-6. s. 254-262.
- 4) FLORENCE, A. T., SIEPMANN, J. (Eds): *Modern pharmaceuticals*. Vol. 2., 5th Ed., 2009, Informa Healthcare, New York, 633 s., ISBN: 1-4200-6564-5. MISSEL, P. J. et al.: Design and evaluation of ophthalmic pharmaceutical products. s. 101-189.
- 5) ŠKLUBALOVÁ, Z.: Protimikrobní látky v očních kapkách. *Česk. Slov. Farm.*, 2004, 53 (3), s. 107-116.
- 6) PANDIT, J.C, NAGYOVÁ, B. BRON, A. J., TIFFANY, J. M.: Physical properties of stimulated and unstimulated tears. *Exp. Eye Res.*, 1999, 68, s. 247-253.
- 7) ŠKLUBALOVÁ, Z., ZDRÁHALOVÁ, A.: The influence of methylcellulose and hypromellose on the weight of eye drops. *Folia Pharm. Univ. Carol.*, 2010, 39, s. 41-47.
- 8) MADAN, M., BAJAJ, A., LEWIS, S., UDUPA, N., BAIG, J. A.: In situ forming polymeric drug delivery systems. *Ind. J. Pharm. Sci.*, 2009, 71 (3), s. 242-251.
- 9) LÁZNÍČKOVÁ, A., KUBÍČEK, V.: *Základy fyzikální chemie, vybrané kapitoly pro posluchače farmaceutické fakulty*, II. vydání. 2008, Karolinum, Praha, 172 s., ISBN: 80-246-0220-2.
- 10) MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*, Doplněk 2011, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7. Tabulka VIII: Izotonizace vodných roztoků léčiv připravovaných v lékárnách.

-
- 11) FRAUNFELDER F. T., MEYER S. M.: Systemic side effects from ophthalmic timolol and their prevention. *J. Ocul. Pharmacol.*, 1987, 3 (2), s.177-184.
- 12) FRAUNFELDER, F. T.: Extraocular fluid dynamics: how best to apply topical ocular medication. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1976, 74, s.457-487.
- 13) LEDERER, CH. M., HAROLD, R. E.: Drop size of commercial glaucoma medications. *Am. J. Ophthalmol.*, 1986, 101(6), s. 691-694
- 14) NAGATAKI, S., MISHIMA, S.: Pharmacokinetics of instilled drugs in the human eye. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 1980, 20 (3), s. 33-49.
- 15) MAURICE, D. M.: Factors influencing the penetration of topically applied drugs. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 1980, 20 (3), s. 21-32.
- 16) CHRAI, S. S., MAKOID, M. C. ERIKSEN, S. P., ROBINSON, J. R.: Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J. Pharm. Sci.*, 1974, 63 (3), s. 333-338.
- 17) SHELL, J. W.: Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. *Surv. Ophthalmol.* 1982, 26 (4), s. 207-218.
- 18) VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Influence of the dropper tip design on the size of eye-drops. *Pharm. Ind.*, 2001, 63 (4), s. 402-409.
- 19) MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7.
- 20) VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles. Part I: Influence of the packaging characteristics. *Pharm. Ind.*, 1999, 61 (1), s. 92-96.
- 21) VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles. Part III: Comparison between volunteers and elderly patients. *Pharm. Ind.*, 1999, 61 (3), s. 276-280.
- 22) VAN SANTVLIET, L., LUDWIG A.: Determinants of eye drop size. *Surv. Ophthalmol.*, 2004, 49 (2), s. 197-213.
- 23) JHO, C., BURKE, R.: Drop weight technique for the measurement of dynamic surface-tension. *J. Colloid Interface Sci.*, 1983, 95 (1), s. 61-71.

-
- 24) JHO, C., CARRERAS, M.: The effect of viscosity on the drop weight technique for the measurement of dynamic surface-tension. *J. Colloid Interface Sci.*, 1984, 99 (2), s. 543-548.
- 25) 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.*, 1999, 61 (2), s. 194-198.
- 26) ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Study of eye drops dispensing and dose variability by using plastic dropper tips. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2006, 32, s.197-205.
- 27) BARTOVSKÁ L., ŠIŠKOVÁ, M.: Elektronická publikace „Co je co v povrchové a koloidní chemii“, verze 1.0, 2005, cit. 24.4.2011
http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/motor/main.obsah.html
- 28) VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Influence of the physico – chemical properties of ophthalmic viscolysers on the weight of drops dispensed from a flexible dropper bottle. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1999, 7, s. 339-345.
- 29) BOHÁČOVÁ, J.: *Kapky II. Testování vlastností kapacích nástavců*. Diplomová práce. 2005, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, 70 s.
- 30) ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Classification of plastic eye dropper tips using Harkins and Brown's factor. *Pharmazie*, 2007, 62, s.750-755.