

# Nosiče látek pro péči o rohovku oka

Bc. Anna Bulgurovská

---

Diplomová práce  
2024



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Akademický rok: 2023/2024

# ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Anna Bulgurovská**  
Osobní číslo: **T22311**  
Studijní program: **N0711A130011 Biomateriály a kosmetika**  
Forma studia: **Kombinovaná**  
Téma práce: **Nosiče látek pro péči o rohovku oka**

## Zásady pro vypracování

V teoretické části se diplomová práce zabývá kontaktními čočkami jako možnými nosiči různých látek (anestetika, antibiotika, vitamíny) pro péči nebo výživu rohovky oka.

V praktické části diplomová práce pojednává o testování konvenčních kontaktních čoček, které by mohly být využity jako nosič daných látek.

Tyto čočky jsou testovány pro dané skupiny látek (anestetika, vitamíny) jako nosiče pro výživu a péči o rohovku oka.

Uvolňování daných látek je sledováno pomocí metod dostupných na UTB (spektroskopie, umělý model oka).

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

- [1] URBÁNEK, Pavel, Pavol ŠJULY, Jakub ŠEVČÍK, Barbora HANULÍKOVÁ, Ivo KUŘITKA, Tomáš ŠOPÍK a Pavel STODŮLKA. Controlled Drug Delivery Device for Cornea Treatment and Novel Method for Its Testing. *Pharmaceuticals* [online]. 2023, 16(4) [cit. 2023-06-18]. ISSN 1424-8247.
- [2] PARADISO, Patrizia, Ana Paula SERRO, Benilde SARAMAGO, Rogério COLAÇO a Anuj CHAUHAN. Controlled Release of Antibiotics From Vitamin E–Loaded Silicone-Hydrogel Contact Lenses. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2016, 105(3), 1164-1172 [cit. 2023-06-18]. ISSN 00223549.
- [3] SATO, Yuto, Nobuhiro NAGAI, Toshiaki ABE a Hirokazu KAJI. A multilayered sheet-type device capable of sustained drug release and deployment control. *Biomedical Microdevices* [online]. 2019, 21(3) [cit. 2023-06-20]. ISSN 1387-2176.
- [4] SHETTY, Rohit, Ritika DALAL, Archana Padmanabhan NAIR, Pooja KHAMAR, Sharon D'SOUZA a Ravish VAISHNAV. Pain management after photorefractive keratectomy. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* [online]. 2019, 45(7), 972-976 [cit. 2023-06-20]. ISSN 0886-3350.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Pavel Urbánek, Ph.D.**  
Centrum polymerních systémů

Datum zadání diplomové práce: **9. února 2024**  
Termín odevzdání diplomové práce: **10. května 2024**

L.S.

---

**prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.**  
děkan

---

**Ing. Lucie Urbánková, Ph.D.**  
ředitel ústavu

## **PROHLÁŠENÍ AUTORKY DIPLOMOVÉ PRÁCE**

Beru na vědomí, že:

- diplomová práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji diplomovou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užit své dílo – diplomovou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování diplomové práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem diplomové práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

### **Prohlašuji,**

- že jsem na diplomové práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků budu uvedena jako spoluautorka.
- že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně dne:

Jméno a příjmení studentky: Anna Bulgurovská

.....  
podpis studentky

## **ABSTRAKT**

Tato diplomová práce se zabývá uvolňováním aktivních látek tetrakain hydrochloridu a riboflavin fosfátu ze silikon-hydrogelových kontaktních čoček. Teoretická část se zaměřuje na obecný přehled o očním lékařství a operativní léčbě očních vad. Popisuje farmakokinetiku a farmakodynamiku podávání aktivních látek a jednotlivé lékové formy.

Během řešení této práce byly získány výsledky, které umožňují sledovat množství uvolněné aktivní látky z kontaktní čočky v daném čase. Byl sledován vliv koncentrace sytících roztoků na celkové množství uvolněné látky a na množství impregnovatelné do kontaktní čočky. Výsledky byly získány pomocí navržené metody simulující přirozené prostředí oka. Koncentrace uvolněných látek byla sledována pomocí UV-Vis spektroskopie.

**Klíčová slova:** oftalmologie, tetrakain hydrochlorid, riboflavin fosfát, řízené uvolňování léčiva, 3D model oka, léčba rohovky

## **ABSTRACT**

This thesis explores with the controlled release of the active substances tetracaine hydrochloride and riboflavin phosphate from silicone hydrogel contact lenses. The theoretical framework provides a general overview of ophthalmology and surgical treatment for ocular defects. It describes the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the administration of active substances and various dosage forms.

Experimental findings demonstrate the release kinetics of active substance from the contact lens at a given time. The influence of the concentration of the saturating solution on the total amount of released substance and on the amount impregnated into the contact lens was studied. The results were obtained using a devised method simulating the natural environment of the eye. The concentration of released substances was monitored by UV-Vis spectroscopy.

**Keywords:** ophthalmology, tetracaine hydrochloride, riboflavin phosphate, controlled drug release, 3D model of the eye, cornea treatment

Touto cestou bych chtěla srdečně poděkovat především panu Ing. Pavel Urbánek, Ph.D. za cenné rady, připomínky a pomoc při zpracování této diplomové práce. Dále bych chtěla vyjádřit poděkování za poskytnutí literatury a dalších podkladů týkajících se tohoto tématu, možnost konzultací a osobních setkání za účelem diskuze. Mé poděkování patří také mé rodině a přátelům, kteří mi byli oporou po celou dobu studia.

Prohlašuji, že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>11</b>
<b>1 OČNÍ LÉKAŘSTVÍ</b> .....	<b>12</b>
1.1 STAVBA OKA .....	12
1.1.1 Rohovka .....	13
1.2 REFRAKCE OKA .....	14
1.3 ONEMOCNĚNÍ OČÍ.....	15
<b>2 KOREKCE OČNÍCH VAD</b> .....	<b>18</b>
2.1 BRÝLE .....	19
2.2 KONTAKTNÍ ČOČKY .....	19
2.2.1 Materiály kontaktních čoček .....	20
2.3 REFRAKČNÍ CHIRURGIE .....	23
2.3.1 Metody laserových zákroků .....	23
2.3.2 Pooperační komplikace .....	27
<b>3 POSTOPERAČNÍ LÉČBA</b> .....	<b>29</b>
3.1 METODY DÁVKOVÁNÍ LÉČIVA DO OČNÍ TKÁNĚ.....	29
3.1.1 Metoda očními kapkami.....	30
3.1.2 Podání léčiva přímo pod spojivku.....	31
3.1.3 Injekční podání léčiva do sklivce.....	31
3.2 FARMAKOKINETIKA A FARMAKODYNAMIKA UVOLŇOVÁNÍ LÉČIV .....	32
3.2.1 Farmakokinetika.....	32
3.2.2 Farmakodynamika.....	33
3.2.3 Faktory ovlivňující průnik léčiva do oka .....	33
<b>4 AKTIVNÍ LÁTKY POUŽÍVANÉ V OFTALMOLOGII</b> .....	<b>34</b>
4.1 OČNÍ LÉKOVÉ FORMY .....	35
4.1.1 Oční kapky .....	35
4.1.2 Oční spreje .....	36
4.1.3 Oční gely .....	36
4.1.4 Oční masti .....	37
4.2 AKTIVNÍ LÁTKY POUŽÍVANÉ V OFTALMOLOGII.....	38
4.2.1 Topicky podávané aktivní látky .....	38
4.3 INTERAKCE MEZI KONTAKTNÍMI ČOČKAMI A AKTIVNÍMI LÁTKAMI.....	42
4.4 METODY PODÁVÁNÍ AKTIVNÍCH LÁTEK PROSTŘEDNICTVÍM KONTAKTNÍ ČOČKY.....	43
4.4.1 Soaking (impregnace) .....	43
4.4.2 Molekulární imprinting .....	44
4.4.3 Začlenění funkčních molekul.....	45

4.4.4	Povlakování.....	46
4.4.5	Superkritická impregnace.....	47
4.5	METODA VHODNÁ PRO KVANTITATIVNÍ STANOVENÍ UVOLNĚNÉHO LÉČIVA .....	47
<b>II</b>	<b>PRAKTICKÁ ČÁST.....</b>	<b>49</b>
<b>5</b>	<b>CÍLE PRÁCE .....</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>POPIS EXPERIMENTU .....</b>	<b>51</b>
6.1	POUŽITÉ CHEMIKÁLIE A MATERIÁLY .....	51
6.1.1	Použité chemikálie .....	51
6.1.2	Použité kontaktní čočky .....	52
6.1.3	Laboratorní pomůcky a přístroje.....	53
6.1.4	Model umělého oka.....	53
6.2	PŘÍPRAVA ROZTOKŮ .....	54
6.3	PŘÍPRAVA NOSIČE.....	54
6.4	UVOLŇOVACÍ EXPERIMENT .....	55
6.5	SPEKTROSKOPICKÁ ANALÝZA ROZTOKŮ PO UVOLŇOVÁNÍ.....	55
<b>7</b>	<b>VÝSLEDKY.....</b>	<b>56</b>
7.1	MAXIMÁLNÍ IMPREGNOVATELNÉ MNOŽSTVÍ ÚČINNÉ LÁTKY .....	56
7.1.1	Tetrakain hydrochlorid.....	56
7.1.2	Riboflavin fosfát.....	56
7.2	SLEDOVÁNÍ UVOLŇOVÁNÍ ÚČINNÝCH LÁTEK.....	56
7.3	ABSORPČNÍ SPEKTRA NAMĚŘENÁ PRO SLEDOVANOU LÁTKU TETRAKAIN HYDROCHLORID.....	57
7.3.1	Spektra pro sytící roztok tetrakain hydrochloridu o koncentraci 1 hm. % .....	57
7.3.2	Spektra pro sytící roztok tetrakain hydrochloridu o koncentraci 2,5 hm. % .....	58
7.3.3	Spektra pro sytící roztok tetrakain hydrochloridu o koncentraci 5 hm. % .....	59
7.4	ABSORPČNÍ SPEKTRA NAMĚŘENÁ PRO SLEDOVANOU LÁTKU RIBOFLAVIN FOSFÁT .....	60
7.4.1	Spektra pro sytící roztok riboflavin fosfátu o koncentraci 1 hm. % .....	60
7.5	STANOVENÍ MNOŽSTVÍ SLEDOVANÉ LÁTKY UVOLNĚNÉ Z KONTAKTNÍCH ČOČEK .....	62
7.5.1	Výpočet hmotnosti uvolněné látky.....	62
7.5.2	Sledování přírůstku množství uvolněné látky v čase .....	65
7.6	KINETICKÝ MODEL UVOLŇOVÁNÍ SLEDOVANÝCH LÁTEK .....	67
7.6.1	Tetrakain hydrochlorid.....	67
7.6.2	Riboflavin fosfát.....	68
<b>8</b>	<b>DISKUZE VÝSLEDKŮ.....</b>	<b>70</b>
8.1	OPTIMÁLNÍ KONCENTRACE SYTÍČÍHO ROZTOKU .....	70



8.2	UVOLNĚNÉ MNOŽSTVÍ AKTIVNÍCH LÁTEK .....	70
8.3	KINETIKA UVOLŇOVÁNÍ AKTIVNÍCH LÁTEK.....	71
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>73</b>
	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>75</b>
	<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....</b>	<b>83</b>
	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>84</b>
	<b>SEZNAM TABULEK.....</b>	<b>86</b>

## ÚVOD

Zrak patří mezi nejdůležitější lidské smysly, protože díky němu přijímáme více než 80 % informací z okolního světa. Poskytuje nám velké množství informací o okolním světě, díky kterým můžeme vnímat barvu, tvar, velikost, pohyb a polohu objektů, na které se díváme. Zrak nám umožňuje reagovat na různé podměty, vyhodnocovat různé situace a předcházet rizikům. Zrak je zprostředkován pomocí očí. Z důvodu stárnutí očí dochází k vzniku a rozvoji očních vad, které nám zprostředkování zrakového vjemu výrazně zhoršují.

Moderní oftalmologie dokáže vyřešit mnoho očních vad a komplikací pomocí refrakčních operací typu např. LASIK a LASEK. Ve většině operací dochází k narušení rohovky. Rohovka je nejcitlivější tkáň v lidském těle s nejvyšší hustotou nervových vláken a jakýkoliv zásah způsobuje výraznou bolest. Je proto velmi žádoucí účinná léčba rohovkové tkáně. Dnes je nejpoužívanější metodou léčba očními kapkami, která vyžaduje častou aplikaci, protože je její účinnost velmi nízká a dobu setrvání léčiva v oku snižuje také mrkání a slzení. Oční kapky tak v důsledku nízké termodynamické aktivity prostupujícího léčiva přes oční bariéry poskytují maximální biologickou dostupnost podaného léčiva pouze 5 %. Navíc dodržování léčby očními kapkami pacienty a samotné podávání kapek je velmi obtížné, zejména u starších lidí.

Pro zajištění správné intenzity předepsané léčby po operaci oka nebo dlouhodobé léčbě je uspokojivým řešením řízené lokální podávání léčiva s postupným uvolňováním účinné látky. Systém podávání aktivních látek pomocí kontaktních čoček výrazně převyšuje účinnost použití očních kapek, které by musely být aplikovány přibližně 30krát za hodinu, aby bylo dosaženo stejného dávkování jako při použití kontaktních čoček.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

## 1 OČNÍ LÉKAŘSTVÍ

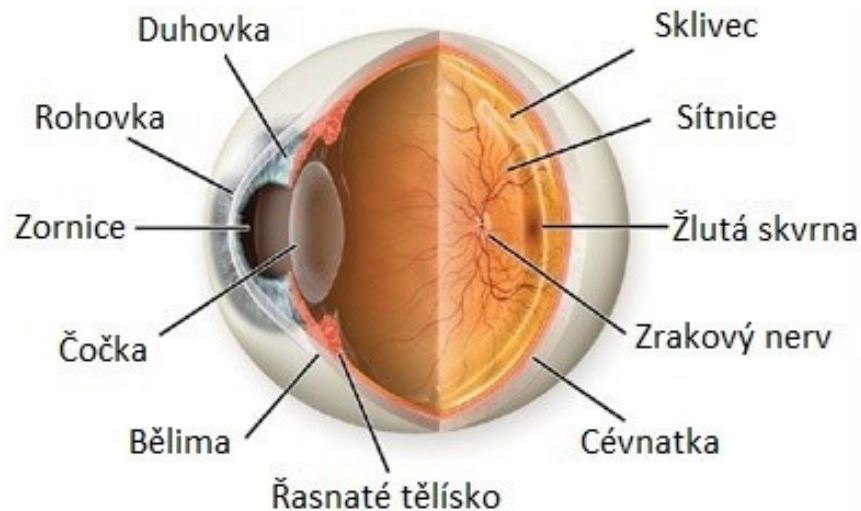
Oční lékařství neboli oftalmologie, je lékařský obor specializovaný na diagnostiku, léčbu a prevenci očních onemocnění a poruch. Oftalmologie zahrnuje korekci zrakových vad, léčbu očních onemocnění (např. glaukom a diabetická retinopatie), chirurgické zákroky pro odstranění katarakty a léčbu oční sítnice. Oftalmologie má dlouhou a bohatou historii, která sahá až do starověku. První, kdo zdokumentoval oční choroby a jejich léčbu byli Staří Egypťané, kteří věřili, že je oko samostatnou entitou a je oknem do duše. K léčbě očních chorob používali různé prostředky, např. med a živočišný tuk. K významnému rozvoji očního lékařství přispěli také Staří Řekové, kteří brali oko jako součást těla propojenou s mozkiem. Vyvinuli chirurgické techniky pro odstranění šedého zákalu a rozsáhle psali o očních chorobách. Ve středověku se oftamologii věnovali především arabští lékaři, kteří rozsáhle popsali anatomii a fyziologii oka. V 19. století se oční věda stala lékařskou specializací a začaly se používat nové technologie, jako je oftalmoskop. Ve 20. století byly vyvinuty nové chirurgické techniky, jako transplantace rohovky a implantace nitrooční čočky. V posledních letech prošlo odvětví očního lékařství značným vývojem a inovacemi a je rychle se rozvíjícím oborem [1].

### 1.1 Stavba oka

Lidské oko je složitý párový orgán, jež umožňuje člověku vnímat světlo, následně jej přeměnit na obrazy, které pak mozek zpracuje jako vidění. Samotné světlo je elektromagnetické vlnění, které přijímáme receptory uloženými v sítnici oka. Pomocí zrakového orgánu vnímáme kromě světla také tvar, pohyb a rozložení předmětů v prostoru. Oko se skládá z přední komory a zadní komory. Přední komora zahrnuje rohovku, duhovku, čočku, řasnaté tělísko a komorovou vodu, zatímco zadní komora se skládá ze sítnice, cévnatky a zrakového nervu. Komorová voda udržuje tvar tohoto orgánu a tvoří povlak pojivové tkáně, který chrání oko před vnitřními a vnějšími silami [2].

Oční koule má přibližně kulovitý tvar a je uložena v kostěné dutině očnici. Pohyblivost oka zajišťuje šest okohybných svalů. Přední část bulvy chrání víčka. Vnitřní stranu víček pokrývá tenká průhledná blanka spojivka, která spojuje oční bulvu s víčkem. Pod vnějším horním okrajem očnice vede slzná žláza, která pomocí slzného filmu chrání oko před vysycháním a zároveň jej vyživuje. Oko je inervováno několika nervy včetně zrakového, který přenáší zrakové informace ze sítnice do mozku [3; 4; 5].

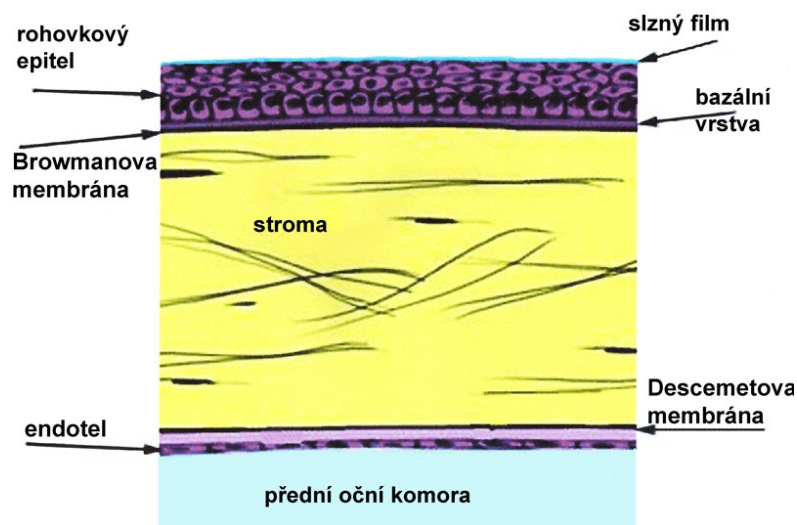
Stěnu oka tvoří tři vrstvy, kterými jsou zevní vazivová blána, prostřední vrstva živnatka s cévnatkou a duhovkou a vnitřní vrstva tvořená sítnicí s receptory. Vnější blánu tvoří bělima a rohovka [6]. V sítnici jsou uloženy gangliové a bipolární nervové buňky a také vlastní smyslové buňky tyčinky a čípky, které jsou světločivé a umožňují nám vidění. Bělima v předním úseku přechází do rohovky, kterou tvoří tenké vazivové lamely.



Obrázek 1 Průřez lidského oka. Překresleno dle [7].

### 1.1.1 Rohovka

Rohovka (cornea) je průhledná kopulovitě zakřivená vrstva, která má tvar terčíku a je prostoupena nervovými vlákny. Spolu s bělimou rohovka vytváří vnější obal oka. Rohovka má sférický tvar, který se odlišný ve vertikálním a horizontálním směru. Vertikální osa je více zakřivena, což odpovídá fyziologickému astigmatismu. Povrch rohovky je hladký a lesklý a je tvořený z 5 vrstev. Z vnější části je rohovka kryta epitelem, pod kterým je uložena Bowmanova membrána. Tato membrána od sebe odděluje rohovkový epitel a následující vrstvu stroma. Nejvnitřnější vrstvou je rohovkový endotel, který je od stroma oddělen Descemetovou membránou (Obrázek 2).



Obrázek 2 Vertikální řez lidskou rohovkou. Překresleno dle [8].

Průhlednost rohovky a její optické vlastnosti umožňují světlu dosáhnout sítnice a vyvolat zrakový vjem. Její nejdůležitější vlastností je prostup a lom světla. Z vnější strany je rohovka vystavena přímému kontaktu s vnějším okolím a její vnitřní stranu omývá komorová voda. Rohovkou neprocházejí žádné krevní cévy, proto je vyživována částečně výměškem slzného aparátu a částečně komorovou vodou z přední oční komory. Rohovka je považována za nejcitlivější část oka i celého těla, protože je velmi bohatě protkána nervy a cévami. Je velice citlivá na bolest a na vlivy tepla a chladu. Na rohovku navazuje duhovka, která je silně pigmentovaná a má na starost ochránit oko před oslněním [2].

Rohovka patří mezi avaskulární tkáně, což znamená, že není vyživovaná tkáněmi a má pomalejší metabolismus, který indikuje pomalé hojení. Výživu si obstarává formou metabolitů, glukózou a aminokyselinami [9].

Velmi důležitou vlastností rohovky je schopnost regenerace. Při jejím poranění dochází nejčastěji k poškození rohového epitelu, k čemuž může dojít např. při operativní korekci očních vad. Rohovkový epitel se při poškození obnovuje do 24 hodin. U většího úrazu může regenerace trvat i několik dní [9; 10].

## 1.2 Refrakce oka

Refrakce oka je proces, při kterém světlo prochází různými vrstvami oka. Vyjadřuje poměr mezi délkou oka a optickou mohutností jeho lomivých prostředí. Světelný paprsek prochází přední částí rohovky, rohovou tkání, zadní plochou rohovky, komorovou vodou, čočkou

a sklivcem až na sítnici oka, která slouží jako biologický detektor světla. Stav, kdy paralelní paprsky jsou okem zalomeny tak, že se sbíhají přesně na sítnici, nazýváme emetropie (optická mohutnost odpovídá délce oka). Stav, kdy se paprsky sbíhají mimo sítnici, nazýváme ametropie (optická mohutnost oka je větší nebo menší, než by odpovídalo dané délce oka). Rohovka má jako součást optického systému oka největší lomivost. Její refrakční hodnota kolísá mezi + 40 až + 45 D, zatímco lomivost čočky dosahuje jen asi poloviny této hodnoty [11; 5].

### 1.3 Onemocnění očí

#### Achromatismus

Achromatismus neboli barvoslepost je vlastnost optického systému produkovat obrazy bez chromatické aberace. Jinak řečeno, čočka není schopna zaostřit všechny barvy světla do stejného bodu [12].

#### Glaukom (zelený zákal)

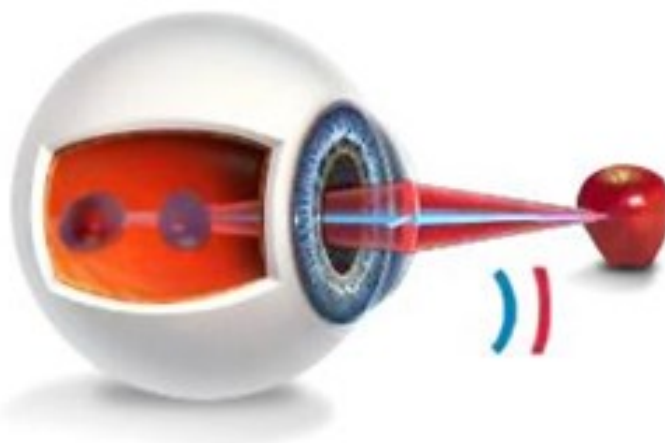
Zelený zákal je skupina progresivních neuropatií zrakového nervu charakterizovaných degenerací gangliových buněk sítnice a odumírání nervových vláken zrakového nervu z důvodu zvýšení nitroočního tlaku. Jedná se o onemocnění, které je druhou nejčastější příčinou slepoty a postihuje především ženy a Asiaty [13].

#### Katarakta (šedý zákal)

Jedná se o běžné onemocnění, které postihuje oční čočku a může být způsobeno stárnutím, genetikou, traumatem nebo vystavením určitých léků. Mezi příznaky patří mlhavé vidění, citlivost na světlo a vidění halucinací kolem světla. Léčba šedého zákalu spočívá v operativním odstranění oční čočky a nahrazení umělým implantátem.

#### Astigmatismus

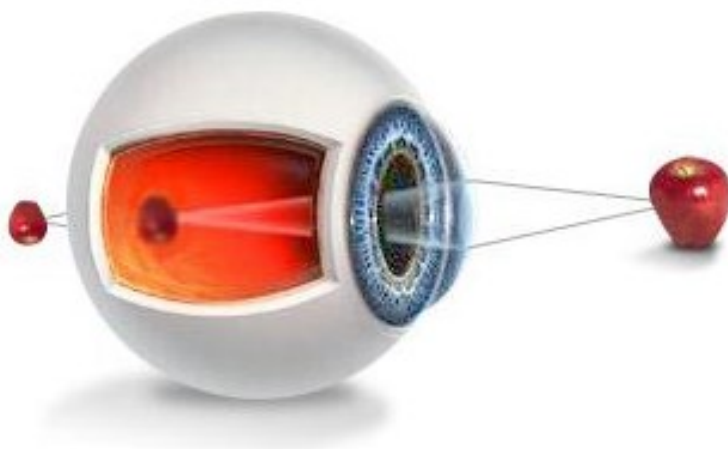
Asférická refrakční vada, ke které dojde, když paralelní paprsky světla vstupující do neakomodačního oka nejsou zaostřeny na sítnici. Astigmatismus vzniká v případě, kdy není povrch rohovky stejnoměrný, což má za následek nerovnoměrné lámání světelných paprsků. Tento zrakový problém způsobuje rozmazané vidění, bolesti hlavy a únavu očí. Astigmatismus korigujeme brýlemi, kontaktními čočkami nebo refrakční chirurgií [14].



Obrázek 3 Astigmatismus

#### Hypermetropie (dalekozrakost)

Dalekozrakost patří mezi běžné refrakční vady a dochází k ní v případě, že je oční bulva příliš krátká nebo je rohovka plošší, než je běžné a oko má menší lomivost optického systému. Tím pádem se ohnisko dopadajících paprsků nachází v klidovém stavu za sítnicí oka a na sítnici dopadá neostrý obraz. Hypermetropie může způsobit potíže s viděním objektů zblízka a její léčba zahrnuje použití korekčních čoček nebo refrakční chirurgii [15].

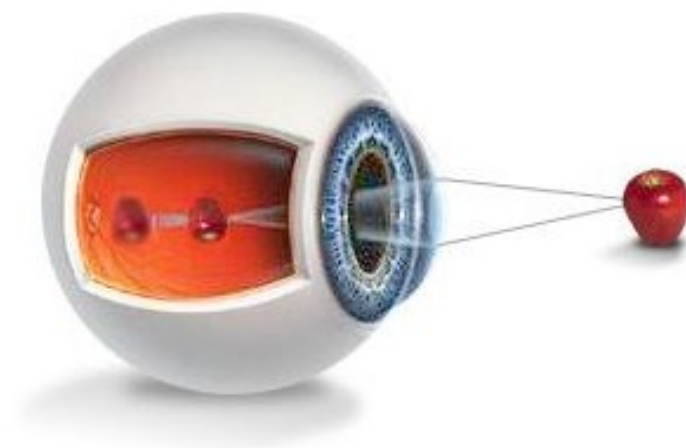


Obrázek 4 Hypermetropie

#### Myopie (krátkozrakost)

Krátkozrakost je refrakční vada, při níž dochází, po dopadu paprsků do oka v akomodačním klidu, ke vzniku ohniska před sítnicí. Na sítnici dopadá kužel divergentních paprsků, které vytvářejí rozostřený sítnicový obraz vzdáleného předmětu. Klinicky se krátkozrakost projevuje neostrým viděním do dálky při dobrém vidění do blízka [11].





Obrázek 5 Myopie

## 2 KOREKCE OČNÍCH VAD

První historická zmínka o korekci refrakční vady brýlovými čočkami se objevuje v prastarých spisech datovaných do doby vlády císaře Nera, který si podle legend přikládal při zápasech před oko broušený smaragd. Podle zabarvení smaragdu a jeho optických vlastností se jednalo spíše o ochranu zraku před světlem než o opravdovou korekci nějaké oční vady.

První reálné zmínky o brýlových čočkách pocházejí přibližně ze 14. století ze Španělska a Číny. Brýle tehdy využívala pouze hrstka mnichů a bohatých jednotlivců jako prostředek ke zlepšení zraku, zejména při čtení a psaní. Postupně však přestalo být čtení a psaní výsadou jen mnichů a bohatých a přibližně koncem 17. století se již začínají objevovat i první zmínky o korekci refrakční vady na dálku (myopie). Pro výrobu brýlí se v té době jako materiál používala průmyslově vyráběná sklovina. Technologický postup její výroby byl velmi jednoduchý. První významný pokrok v oblasti korekce očních refrakčních vad vyvolal objev sira Benjamina Franklina, který v 19. století jako první spojil brýle na dálku a na blízko do jedné obruby.

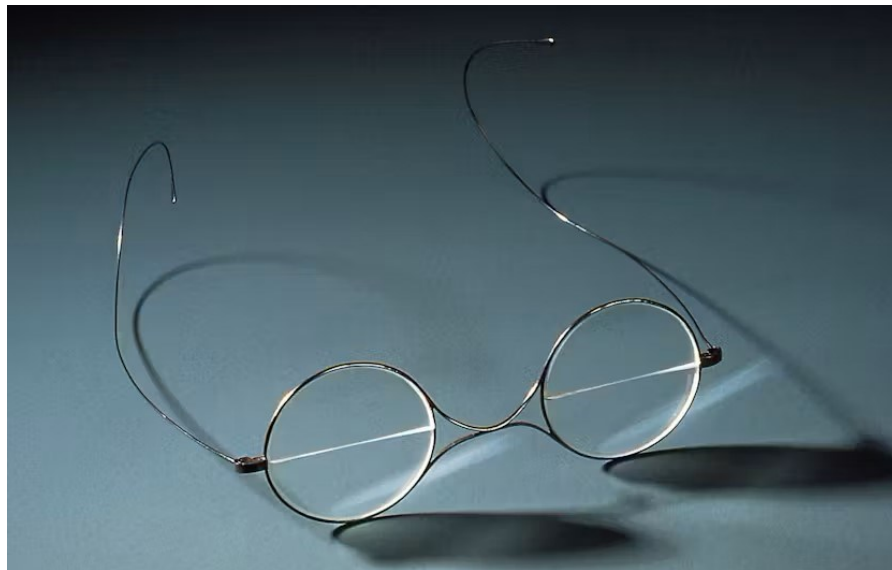
Za nejstarší uváděnou refrakční chirurgickou metodu je považována Fukalova nitrooční operace (1890). Při tomto zákroku byla odstraněna čirá čočka z oka a u níž následná afakie řešila krátkozrakost vyššího stupně. Pro četné závažné a ve své době obtížně řešitelné komplikace bylo od provádění nitroočních operací pozvolna upuštěno a pozornost chirurgů se přesunula na zákroky rohovkové [16].

Od 50. let minulého století se základním refrakčním zákrokem staly výkony prováděné na rohovce, mezi které řadíme techniku keratomileusis španělského očního chirurga prof. Barraquera. Ten již v roce 1960 upozornil na možnost korekce refrakční vady opracováním lamely rohovky. Seříznutá lamela rohovky byla po hlubokém zmrazení opracována na soustruhu na potřebnou dioptrickou hodnotu a po rozmrazení byla opět přišita na původní místo. Chirurgické léčení refrakčních vad se stalo populárním začátkem 70. let 20. století díky refrakční keratektomii ruského očního lékaře prof. Fyodorova. Technika je známá jako radiální keratotomie a jejím principem je nepřímá změna zakřivení centrální části rohovky paprscitými nářezy rohovky v její periferii. Tato metoda byla určena pro řešení krátkozrakosti a v dnešní době jsou incize rohovky používány hlavně ke korekci astigmatismu [11; 5].

Převrat v rozvoji refrakčních keratoplastik přinesl rok 1983, kdy byla v USA vyvinuta studená laserová technika. Bylo prokázáno, že vysoce energetické paprsky excimerového laseru vyvolávající elektromagnetické záření o vlnové délce 193 nm, jsou schopny odstranit přesně určenou tloušťku rohovkové tkáně – fotoablace a nezanechat na rohovce prakticky žádné zákalky. Nejprve se prováděly rohovkové nářezy s fotoablací stromatu, kdy došlo ke změně zakřivení přední plochy u rohovky. Tato metoda se pojmenovala photorefractive keratectomy (PRK). Další metodou byla laser in situ keratomileusis (LASIK). Kombinace dvou refrakčních technologií, při kterých dochází k vytvoření lamely mikrokeratomem a následně excimerovým laserem k ablací stromatu rohovky. Rozdílné rozložení fotoablace umožňuje léčbu všech typů refrakčních vad [5; 9; 11].

## 2.1 Brýle

Nejběžnějším způsobem korekce očních vad jsou brýle. První doklady o použití brýlí jsou ze 13. století, kdy se vyráběly nýtovaným spojením dvou držátek s objímkami skleněných čtecích kamenů. Začátkem 18. století se začali objevovat kovové brýle s kulatými očnicemi, jak je již známe dnes.



Obrázek 6 Dvouohniskové brýle vynalezené Benjaminem Franklinem [17].

## 2.2 Kontaktní čočky

Kontaktní čočky patří mezi dnes velmi často používanou korekční pomůcku, jelikož má oproti korekci brýlemi řadu jak praktických, tak estetických výhod. Slouží nejen ke korekci očních vad, ale také jako kosmetická pomůcka ke zvýraznění či zakrytí oka, jako krycí čočka

UTB ve Zlíně, Fakulta technologická

v terapii a jako nosič léčiv s postupným uvolňováním účinné látky. Máme několik typů kontaktních čoček, které dělíme podle režimu nošení, materiálu a doby použití.

K léčebným účelům slouží několik druhů očních čoček. Nejčastěji se používají čočky hydrogelové a silikonhydrogelové. Při léčbě syndromu suchého oka a keratokonu využíváme speciální sklerální oční čočky. Stejně jako u ostatních léčebných prostředků, i u kontaktních čoček musí být jejich použití nejprve schváleno úřadem pro kontrolu léčiv (FDA).

V současnosti jsou kontaktní čočky vyráběny z materiálů zahrnující polymethylmethakrylát (PMMA), acetátbutyrát celulózy, polymethakryláty obsahující siloxan, silikony a hydrogely. Vhodnost materiálu pro terapeutické použití kontaktních čoček je určena fyzikálními, chemickými a mechanickými vlastnostmi, zejména jejich propustností pro plyny a vodné roztoky, absorpci lipidů a stav, který má být léčen. Stejně důležité jsou také výrobní techniky, které ovlivňují průměr čočky a jejich zakřivení [18; 19; 20].

Terapeutické kontaktní čočky mají oproti běžným čočkám využití při léčbě očních onemocnění, při hojení a hydrataci rohovky nebo při ochraně oka před poškozením např. ostrým světlem. Jejich účelem je tedy napomáhat léčbě různých očních onemocnění či úrazů a zároveň korigovat dioptrickou vadu oka.

Ve srovnání s brýlemi jsou kontaktní čočky méně ovlivněny vlhkým počasím, nezapařují se, poskytují širší zorné pole a jsou vhodnější pro některé sportovní činnosti.

### **2.2.1 Materiály kontaktních čoček**

Materiál pro výrobu kontaktních čoček musí splňovat několik parametrů, aby se mohl využívat v praxi. Musí být biologicky nezávadný, dobře opracovatelný, pevný, ale zároveň pružný, elastický, transparentní a také musí držet tvar. Materiál musí být také porézní a propustný pro plyny a světlo. Velmi důležitou vlastností materiálu je jeho hydrolytická stabilita, která nám zajišťuje správnou hydrataci čočky. V ideálním případě by neměl narušovat fyziologii oka, cirkulaci slz a celkový metabolismus rohovky [21].

#### Tvrdé nepropustné materiály

První oční kryt byl vytvořen v roce 1887 sklářem Müllerem z Wiesbadenu, slavným německým výrobcem skleněných očí z kryolitového skla. Byl navržen tak, aby skrz něj bylo vidět a aby byl tolerován okem. Tento kryt byl navržen především pro ochranné účely a mohl se nosit jen krátkou dobu, protože byl velmi těžký [22; 23].

UTB ve Zlíně, Fakulta technologická

V roce 1888 ohlásili dva evropští badatelé, švýcarský lékař A. Eugen Fick a pařížský optik Edouard Kalt použití kontaktních čoček pro korekci optických vad.

V roce 1929, maďarský lékař Joseph Dallos vyvinul metody odběru plísňe z živých očí, takže čočky mohly být vyrobeny tak, aby se více přizpůsobily sklěra jedince. Jeho práce umožnila masovou výrobu kontaktních čoček, přizpůsobených skutečnému tvaru oka [24].

V období po druhé světové válce byl nejrozšířenějším materiálem pro výrobu kontaktních čoček polymethylmetakrylát (PMMA). Jedná se odolný, opticky transparentní polymer s omezeným hydrofilním charakterem a je dobře zpracovatelný. Velká nevýhoda PMMA čoček spočívá v tom, že se přes čočku nepřenáší kyslík do spojivky a rohovky, která může způsobit různé nepříznivé klinické účinky. PMMA je nepropustný pro kyslík, což může vést k několika zdravotním problémům očí, jako je hypoxie. Tato jeho vlastnost byla eliminována použitím korneálního typu čočky. Nejvíce se používal v období po druhé světové válce, ale v 90. letech se přestal k výrobě kontaktních čoček uplatňovat. PMMA byl ideálním kandidátem pro použití při výrobě tvrdých kontaktních čoček, protože byl levný, měl podobný vzhled jako sklo, přijatelnou smáčivost povrchu a vynikající trvanlivost. Čočky byly ve srovnání se sklerálními čočkami příznivé v tom, že byly tenké a lehké, jejich nošení bylo pohodlnější a dával vynikající zraková korekce. PMMA čočky byly připraveny polymerací methylmethakrylátu se systémem volné radikálové iniciace [25].



Obrázek 7 Polymerace methyl-methakrylátu za vzniku polymethylmethakrylátu.

Překresleno dle [26].

#### RGP materiály (rigid gas permeable)

RGP čočky jsou vyrobeny z tuhých plastů a jsou propustné pro plyny. Tento typ čoček je tvořen materiálem kombinující křemík, PMMA a porézního plastu nazývaného jako

fluoropolymer. Dalším materiálem pro výrobu RGP čoček se používají silikonové pryskyřice. Díky svému tuhému tvaru musí čočky dokonale na oko padnout, jinak by během nošení oči dráždily. Čistý silikonový polymer je měkký a hydrofobní, a proto je kombinován s PMMA pro zvýšení tvrdosti a stability materiálu. Čím větší je podíl silikonu, tím vyšší propustnost kyslíku, ale horší smáčivost, stabilita a pevnost. Naopak čím větší je podíl smáčedla, tím větší je povrchová smáčivost, ale horší rozměrová stabilita. Povrch čoček se chemicky či plazmaticky upravuje, aby se zamezilo hydrofobii čoček [27].

Oproti dříve používaným materiálům je RGP méně náchylný k deformaci a změnám hydratace a dehydratace. Velkou nevýhodou je to, že silikon-akrylátové materiály jsou měkčí a pružnější než PMMA, a proto se snadněji poškrábou a ohnou astigmatické rohovky. Většina materiálů RGP se rozbije snadněji než čistý PMMA [28].

RGP čočky jsou pevné a musí být vyrobeny na míru, aby odpovídaly velikosti oka. Pomáhají zaostřovat světlo na sítnici, což umožňuje vidět čistý obraz. Pomáhají také předcházet progresi krátkozrakosti tím, že udržují tvar rohovky. Dalším typem kontaktních čoček jsou měkké, které jsou flexibilní a mohou se přizpůsobit tvaru oka. Oproti měkkým čočkám typ RGP poskytuje ostřejší vidění, protože jsou vyrobeny na míru a mají hladký kontakt s okem. Čočky RGP umožňují průchod více kyslíku do oka a vydrží déle než měkké čočky, díky čemuž jsou z dlouhodobého hlediska levnější. Mohou korigovat více zrakových vad, včetně zpomalení progresivní krátkozrakosti. Čočky RGP mají hladký povrch, který nenasákne vodou, takže nepřitahují bakterie, které mohou oko infikovat [29].

### Měkké materiály

Hydrogelové čočky byly vyvinuty v polovině 50. let 20. století prof. Otto Wichterlem a Dr. Drahoslavem Límem z Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd v Praze. Experimentovali s kontaktními čočkami vyrobenými z měkkého, vodu absorbujícího plastu poly(hydroxymethylmethakrylátu), který vyvinuli. Absorpce vody pomáhala s problémy se suchostí očí, které mohly rozhodovat o nepohodlí jako podráždění, únava očí a problémy s viděním. Tyto čočky se brzy staly mnohem pohodlnějšími než pevné kontaktní čočky, a to především kvůli jejich okamžitému pohodlí. Nicméně klinické studie zdůraznily oční komplikace při použití. Čočky způsobovaly hypoxii a další problémy související s toxicitou roztoku a poškozením čočky [23].

V roce 1982 byly představeny první komerčně dostupné bifokální kontaktní čočky (pro denní nošení). Bifokální kontaktní čočky jsou speciálně navrženy tak, aby poskytovaly dvě korekce, na dálku i na blízko.

Hydrogelové kontaktní čočky jsou tvořeny hydrofilními polymery, které dokážou pojmout vysoké množství vody. Tato vlastnost závisí na složení okolního prostředí a velikosti molekulární sítě. Pro běžnou výrobu kontaktních čoček se používá hydroxyethylmethakrylát (HEMA), který má dobré fyzikální vlastnosti, není toxický a je vysoce biokompatibilní. Jako další se používají silikonhydrogelové materiály, mezi které patří např. galyfilcon A (Acuvue Advance, Vistakon) a senofilcon A (Acuvue Oasys, Vistakon), comfilcon A (Biofinity, Coopervision) a enfilcon A (Avaira, Coopervision) [30; 31].

Hydrogelové, silikonhydrogelové a kolagenové kontaktní čočky se využívají jako nosiče aktivních látek pro postupné uvolňování léčiva do oka [32].

## 2.3 Refrakční chirurgie

Refrakční chirurgie patří mezi nejrychleji se rozvíjející obory očního lékařství. Zabývá se odstraněním očních refrakčních vad jako krátkozrakost, dalekozrakost, astigmatismus a vetchozrakost. Z chirurgických postupů se nejvíce využívají metody laserové refrakční chirurgie (LASIK, PRK, LASEK), různé typy nitroočních chirurgických operací a kombinace laserové a nitrooční chirurgie (Biotika).

U nejdůležitějších očních onemocnění, jako je diabetická retinopatie, glaukom a šedý zákal, se lasery staly velmi důležitým nástrojem pro diagnostiku a terapii. Jednou z výjimečných vlastností laserů pro použití v oftalmologii je možnost měnit parametry, jako je vlnová délka, intenzita, doba trvání pulzu, velikost skvrny atd. Tímto způsobem lze optimalizovat interakci mezi laserem a tkání [33].

Výhodou použití laserových metod v oftalmologii je to, že je lze použít bezkontaktně, takže je jeho použití neinvazivní, dále vysoká bezpečnost, a především zachování akomodace.

### 2.3.1 Metody laserových zákroků

Při těchto operacích se využívá excimerového laseru pro změnu zakřivení rohovky. Mezi tyto výkony se řadí fotorefraktivní keratektomie (PRK), laser in situ keratomileusis (LASIK) a laser-assisted subepithelial keratectomy (LASEK, Epi-LASIK). Jednotlivé zákroky se liší v hloubce, ve které je zákrok dělán a jestli jsou struktury změněny pouze dočasně nebo trvale. Nové zakřivení rohovky vzniká pomocí laserové fotoablace [27].

Tabulka 1 Přehled typů refrakčních operací [34].

Umístění	Typ operace	Název zákroku	Refrakční vada
Rohovka	Řezná	Radiální keratotomie	Myopie
		Astigmatická keratektomie	
		Arkuátní keratektomie	Astigmatismus
		Limbální relaxační incize	
	Excimerový laser	Povrchová ablace	Myopie, astigmatismus, hypermetropie
		Fotorefraktivní keratektomie PRK	
		LASEK	
		EpiLASIK	
		LASIK	
	Smršťování kolagenu	Laserová termokeratoplastika	Hypermetropie
Konduktivní keratoplastika		Hypermetropie	
Zpevnění rohovky	Collagen Cross Linking CCL	Keratokonus	
Nitrooční	Absence oční čočky (afakie)	Implantace umělé oční čočky	Myopie
	Pseudofakie	Refrakční výměna čočky	Myopie, hypermetropie, astigmatismus

### Fotorefraktivní keratektomie (PRK)

Fotorefraktivní keratektomie patří mezi laserové zákroky, používaný k léčbě povrchových rohovkových onemocnění a k odstranění zjizvené tkáně rohovky. Při PRK se nejprve přistupuje k odstranění povrchové části rohovky – epitelu. Po snesení této vrstvy je možno přistoupit k ošetření rohovky laserovým paprskem. K vyhlazení a projasnění povrchu rohovky se využívá argon-fluoridový excimerový laser. Jedná se o pulzní laser o vlnové délce 193 nm, který na rohovce vyvolává fotochemický děj, díky kterému dochází k ablaci rohovky. Laser obvykle odstraňuje 5 % až maximálně 20 % tloušťky rohovkového stromatu. Strukturální integrita rohovky zůstává plně zachována. Paprsek laseru vzhledem ke své vlnové délce neprochází rohovkou a neovlivňuje tkáně uvnitř oka. Povrchní měkká vrstva rohovky zvaná epitel, která má velkou schopnost regenerace, je před aplikací laseru velmi šetrně odstraněna. V průběhu zákroku odstraňuje počítačem přesně řízený svazek laserového záření mikroskopické částičky tkáně z povrchu oka. Změnou tvaru a zakřivení přední plochy rohovky dochází k ovlivnění paprsků světla, které se znovu sbíhají na sítnici v místě nejostřejšího vidění, tedy k nápravě dioptrické vady. Při korekci krátkozrakosti laserem odstraňujeme centrální oblast povrchové vrstvy, a tím snižujeme zakřivení rohovky. To umožňuje zaostřit světelné paprsky zpět na sítnici. Při nápravě astigmatismu vyrovnává laser odstraněním tkáně nepravidelné zakřivení rohovky. U pacientů s vyšším počtem



UTB ve Zlíně, Fakulta technologická

dioptrií a u pacientů s rizikem abnormálního hojení aplikujeme v některých případech po vlastním laserovém zákroku na povrch rohovkového stromatu speciální lék – mitomycin C, který příznivě působí na pooperační hojení rohovky.

Po operaci je na závěr aplikována léčebná kontaktní čočka, která chrání povrch hojící se rohovky po dobu 3-4 dnů. V průběhu několika dní po PRK vrstva epitelu spontánně regeneruje a dokonale obnoví hladký a lesklý povrch oční rohovky. Mikrovrstva stromatu odstraněná laserem neregeneruje a udržuje nové zakřivení rohovky, které upravuje trvale dioptrickou vadu. PRK metoda se využívá pro mírné a středně těžké korekce zrakových vad, především v případech spojených s tenčí rohovkou [9; 27; 35].

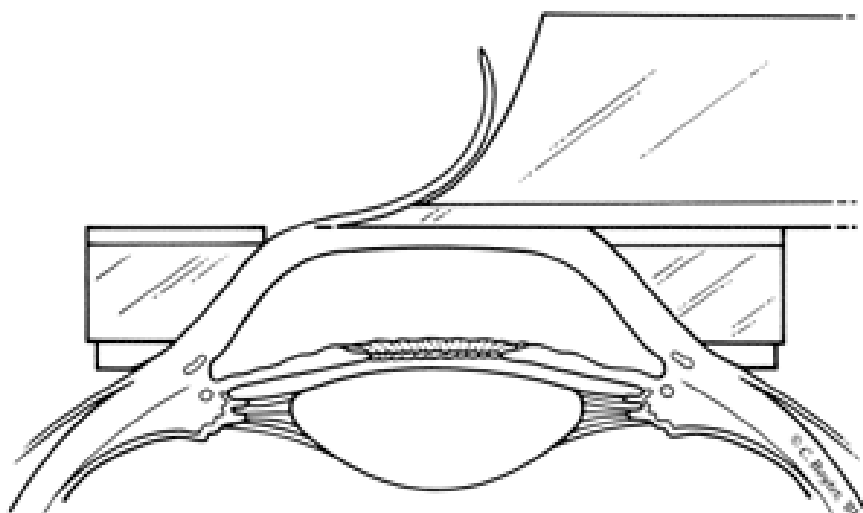
#### LASIK (Laser in situ keratomileusis)

LASIK dnes patří mezi dominantní metody v korekci očních vad v současnosti. U tohoto typu operace se kromě excimerového laseru používá zařízení mikrokeratom, které slouží k vytvoření lamely o pravidelné tloušťce. Mikrokeratom odřezává tenkou vrstvu epitelu a stroma rohovky oscilujícím kovovým břitem. Oko je během tohoto zákroku fixováno pomocí přísavkového kroužku, čímž je zároveň udržován i zvýšený nitrooční tlak.

Na začátku operace se pomocí mikrokeratomu vytvoří na rohovce lamela široká přibližně 100 až 150  $\mu\text{m}$ , odklopí se a povrch rohovkové tkáně se opracuje laserovým paprskem. Pomocí laserové korekce se změní zakřivení oční rohovky tak, aby se světelné paprsky setkaly v místě žluté skvrny, kde je vidění nejostřejší. Při korekci krátkozrakosti odstraňujeme centrální část stromatu, čímž zmenšujeme zakřivení rohovky. Při korekci dalekozrakosti naopak odstraňujeme periferní část stromatu, čímž zakřivení rohovky zvětšujeme. Korigujeme-li astigmatismus, vyrovnává laser odstraněním tkáně nepravidelné zakřivení rohovky.

Následně se lamela vrátí na původní místo, dochází k jejímu přilnutí k rohovkovému stromatu (podpůrná tkáň vazivové tkáně). Během následujících týdnů se spontánně spojí s povrchem tkáně, bez nutnosti šití. Celý zákrok trvá přibližně 10 minut pro jedno oko a následně po zákroku může být aplikovaná terapeutická oční čočka. Obnova vidění po operaci je velmi rychlá, protože nedochází k porušení vrstvy epitelových buněk na povrchu rohovky. K finální stabilizaci vidění dochází do jednoho měsíce po operaci.

Základním pravidlem pro provedení LASIK operace je neprovádět zákrok na oku s rohovkou tenčí než 450  $\mu\text{m}$ , přičemž finální tloušťka rohovky by měla být větší než 400  $\mu\text{m}$ .



Obrázek 8 Odstranění tenké vrstvy rohovky pomocí mikrokeratomu. Obrázek použit podle CC-BY licence (Autor. K S Bower a kol.) [36].

Femto-LASIK je nejmodernější technika korekce dioptrických vad podobná LASIK, ale s využitím femtosekundového laseru, s jehož pomocí se vytvoří na oku 80-110  $\mu\text{m}$  tenká lamela, pod kterou se pak oční vada koriguje dalším laserem. Tento zákrok je velice šetrný a bezpečný, protože hlava femtosekundového laseru je k oku pouze přiložena a nedochází k mechanickému pohybu po jeho povrchu. Řez je veden laserovým paprskem, který je řízen počítačem, a ne mechanicky ocelovým břitem, jak tomu bylo u starších metod (použití mikrokeratomu).

Největší výhodou LASIK oproti metodě PRK je to, že se během operace zachová centrální rohovkový epitel, což umožňuje rychlou rekonvalescenci po operaci. Mezi další výhody patří menší množství aplikovaných kortikoidů, minimální reakce stromatu rohovky a u myopie také přesnější výsledky [9; 37; 38].

#### LASEK (Laser-assisted subepithelial keratomileusis)

Jedná se o modifikovanou metodu PRK, při které se také využívá fotoablace jako u metody LASIK. Jedná se o relativně novou metodu. Při neinvazivním zákroku je vytvořen epiteliální lalok, který je po ablaci nahrazen novým. V průběhu zákroku dochází k odstranění mikroskopických částec tkáně na povrchu oka pomocí excimer laseru. Epitelová vrstva je po aplikaci speciálního roztoku snižující adhezi jednotlivých buněk epitelu odpreparována bez použití mikrokeratomu. V podobě tenkého epiteliálního laloku je tato povrchní vrstva odklopena. Vlastním laserovým zákrokem je odstraněna vrstvička rohovkového stromatu.

Po ukončení činnosti laseru je epiteliální lalok přiklopen zpět na své původní místo. V průběhu 1-3 dní dojde k opětovnému přihojení a regeneraci epitelu. Strukturální integrita oční rohovky tedy zůstává plně zachována. Oproti metodě LASIK je tento typ operace méně invazivní, protože stejně jako u PRK ovlivňuje pouze povrchovou oblast rohovky a nedělá se řez do tkáně rohovky. Mezi jeho výhody patří méně nepříjemných pocitů po operaci rychlejší zotavení zraku [35].

### 2.3.2 Pooperační komplikace

Komplikace u refrakční chirurgie mohou vzniknout v průběhu operace nebo v pooperačním období. V průběhu několika hodin po operaci může pacient pociťovat nepříjemné pocity jako bolest, pálení a škrábání v oku. Ke zmírnění těchto obtíží jsou aplikovány kortikosteroidy a umělé slzy, případně je možno ke tlumení bolesti použít i analgetikum.

U zákroku LASIK pooperační komplikace vznikají nejčastěji při nedokonalém vytvoření lamely při použití mikrokeratomu. Při poruše mikrokeratomu dochází ke vzniku tenké a nepravidelné lamely. Pokud dojde k odtržení lamely od zbytku rohovky, nastává komplikace označující se jako totální lamela. Může dojít také k decentraci fotoablace, která vede k poklesu zrakové ostrosti až dvojitému vidění. Nejzávažnější pooperační komplikací je perforace neboli proděravění rohovky, která se často vyskytovala při použití straších typů mikrokeratomu, které se již dnes nepoužívají [36].

Mezi pooperační komplikací patří bolest, která trvá přibližně 3-4 hodiny po zákroku a je charakterizována jako pálení či pocit cizího tělíska v oku. Může dojít k epitelovému defektu, který je velmi bolestivý a nedá se řešit operativně. Při vzniku epitelového defektu je potřeba vyčkat, než se rohovka překryje novým epitelem. Mezi další komplikaci řadíme dislokaci lamely, která je doprovázena bolestí, otokem spojivky a víček. Ke špatnému umístění lamely dochází při promnutí oka je řeší se okamžitou operací.

Během několika hodin po zákroku může dojít ke vzniku sterilní zánětlivé reakce, která se označuje jako difúzní lamelární keratitida. Jedná se o reakci na cizí tělíska, nečistoty usazené pod lamelou, které se nepodařilo na konci operace vypláchnout z prostoru pod lamelou. Jedná se o epitelové buňky, krevní elementy, buněčnou drť či cizí kovová tělíska. Zánět rohovky se projevuje jako světloplachost a dochází k poklesu vidění a dle závažnosti jej rozlišujeme na čtyři stupně. K terapii lehčích stupňů se používají kortikosteroidy, u těžších stupňů je nutný chirurgický zákrok a bezodkladný výplach prostoru pod lamelou [36].

UTB ve Zlíně, Fakulta technologická

Velmi vzácnou pooperační komplikací je vznik infekce, jejíž příčinou je kontaminovaný nástroj a práce v infekčním prostředí. Její léčba spočívá v podání antibiotik ve formě mastí a očních kapek, které se aplikují každou hodinu do oka. Nejdůležitější je proto důkladná sterilizace nástrojů před každým zákrokem.

### 3 POSTOPERAČNÍ LÉČBA

Rohovka je nejcitlivější tkání lidského těla s největší hustotou nervových vláken a jakýkoli zásah způsobuje značnou bolest. Rohovka jako nejhustěji inervovaná tkáň v těle obsahuje intraepiteliální nervová vlákna, která vycházejí ze subbazálních nervů, což dává vzniknout extrémní citlivosti tkáně. Tyto subbazální nervy pocházejí jak ze stromatu, tak z periferních povrchových nervů, které se táhnou epitelem směrem k povrchu oka. Způsob, jakým si rohovka dokáže udržet homeostázu, průhlednost, strukturální tuhost a regeneraci po celý život, závisí na této souhře mezi senzoryckými vstupy detekovanými v periferním nervovém systému, rezidentními buňkami uvnitř tkáně a eferentními dráhami, které jsou přenášeny mozkem a regulují lubrikaci povrchu oka a mrkání. Poranění, infekce nebo systémová onemocnění, která mimo jiné ovlivňují funkčnost periferního nervu, mohou vést ke škodlivým účinkům na integritu povrchu rohovky [38].

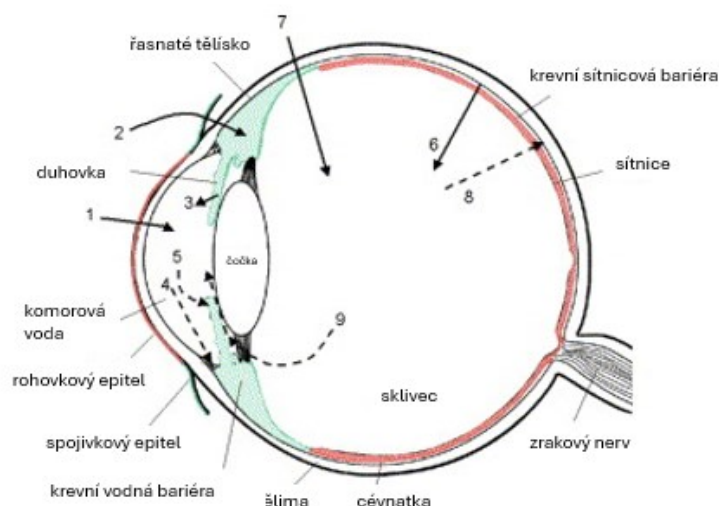
Pooperační léčba rohovkové tkáně je proto velmi žádoucí a zahrnuje nejen analgezii, ale také prevenci zánětu. Nejčastěji používanou metodou je lokální léčba pomocí očních kapek.

Lokální léčba pooperačních bolestí nedosahuje takových účinků především v zadní části oka, kde je sítnice, sklivce a cévnatka. Možností je zvýšení dávek léčiva podávaných intravenózně či injekčně přímo do sklivce oka (intravitreálně). Tato metoda je nicméně velmi invazivní a je u ní vysoké riziko vzniku akutního zánětu endoftalmitidy, takže se nedoporučuje podávat většímu množství pacientů.

Další možností je účinné zacílení léčiva z krevního řečiště do retinálního pigmentového epitelu, vrstvu kubických buněk na sítnici oka. Vzniká tedy zájem o vývoj nové formy podávání léčiv subkonjunktiválně a periokutálně s prodlouženým účinkem [39].

#### 3.1 Metody dávkování léčiva do oční tkáně

Existuje několik možných cest pro podávání léčiv do očních tkání. Výběr vhodné metody závisí především na cílové tkáni. Tradičně se lokální a subkonjunktivální podání používá pro přední segment oka a pro zadní segment oka slouží intravitreální injekční metoda. Jednou z hlavních nevýhod podání léčiva do zadní komory oka je úzký interval dávkování kvůli nízké účinnosti a vysoká invazivnost spojená s nepohodlím a komplikacemi pacienta.



Obrázek 9 Schématické znázornění struktury oka s různými typy permeace léčiva. Překresleno dle [39].

- Čísla se týkají následujících procesů: 1) permeace přes rohovku ze slz do přední komory, 2) permeace přes spojivku a bělimu do žilnatky, 3) distribuce léčiva z krevního řečiště přes hemato-vodnou bariéru do přední komory, 4) eliminace léčiva z přední komory do Schlemmova kanálku, 5) eliminace léčiva z komorové vody přes hemato-vodnou bariéru, 6) distribuce léčiva z krve do zadní komory přes krevní sítnicovou bariéru, 7) intravitreální podání léčiva do sklivce, 8) opačný děj k 6), 9) eliminace léčiva ze sklivce do komorové vody

### 3.1.1 Metoda očními kapkami

Nejběžnějším způsobem podání léčiva je metodou očních kapek, která vyžaduje častou aplikaci léčiva a její účinnost je nižší vzhledem k několika tkáňovým bariérám mezi přední a zadní částí oka. Účinnost očních kapek snižuje také mrkání a slzení oka. Oční kapky tak poskytují maximálně 5 % biologickou dostupnost léčiva. Ta může být mírně zvýšena častějším dávkováním a použitím látek s prodlouženým účinkem [29; 30].

Část lokálně podávaných léků se může absorbovat přes spojivku do bělimy, dále do žilnatky a sklivce. Toto je neefektivní proces, který může být zlepšen dávkovými formami, které uvolňují léčivo neustále na povrch spojivky. Úloha této mimorohovkové cesty absorpce závisí na vlastnostech léčiva. Obecně mohou více hydrofilní a větší molekuly lépe touto cestou absorbovat. Přes rohovku mají obzvláště špatnou penetraci, a proto je průchod přes spojivku a bělimu významný. Podání přes spojivku a dále do sklivce by bylo žádoucí, ale bohužel je penetrace klinicky nevýznamná [39].

### 3.1.2 Podání léčiva přímo pod spojivku

Při subkonjunktivální injekci musí léčivo proniknout přes skléru, která je propustnější než rohovka. Je zajímavé, že sklerální permeabilita nezávisí na lipofilitě léčiva. V tomto ohledu se zřetelně liší od rohovky a spojivky. Ještě zajímavější je překvapivě vysoká permeabilita skléry pro velké molekuly o stejné velikosti proteinů. Zdálo by se tedy proveditelné dodávat léky přes skléru do cévnatky. Dodání na sítnici je však složitější, protože v tomto případě musí léčivo projít přes cévnatku a pigmentový epitel sítnice.

### 3.1.3 Injekční podání léčiva do sklivce

Tento způsob podání léčiva je důležitý při léčbě postihující zadní komoru oční. Léčivo je podáváno injekčně přímo do sklivce. Sklivec má průhlednou rosolovitou strukturu většinou složenou z kolagenních vláken, jejichž prostory jsou vyplněny glykosaminoglykany, především kyselinou hyaluronovou. Kolagenová vlákna působí jako statická i dynamická bariéra. Statická část je samotná sklivcová struktura, nicméně se nejedná o příliš omezující bariéru z hlediska molekulární mobility. Takzvaná dynamická bariéra se skládá z procesů proudění a uvolňování. Velmi důležitý je také povrchový náboj difundujících látek. Kladně nabitě částice interagují se záporně nabitou kyselinou hyaluronovou v kolagenních vláknech, zatímco ty záporně nabitě difundují bez problému. Permeaci léčiva může ovlivnit také velikost částic, nicméně tato informace není podložena žádnou studií. Bylo zjištěno, že distribuce částic o stejné velikosti 1  $\mu\text{m}$  do sklivce je závislá na náboji [40].

Léčiva mohou být podávána do sklivce také ve formulacích s řízeným uvolňováním (lipozomy, mikrokuličky, implantáty), aby se prodloužila účinnost léku [39].

Intraokulární uvolňování léčiva znamená nejen přijatelnost pacienta zvýšením kvality jeho života, ale také výrazné snížení ekonomických nákladů spojených s pobytem v nemocnici v důsledku často opakovaných injekcí, které jsou nutné k dokončení léčby.

Dodávání léčiva do zadní komory stále zůstává velkou výzvou ve farmaceutickém průmyslu kvůli složitosti a zvláštnosti anatomie a fyziologie oka. Byly učiněny určité pokroky s cílem udržet konstantní hladiny léčiva v místě působení. Anatomické oční bariéry mají velký vliv na farmakokinetiku léčiva a následně i na farmakologický efekt. Z tohoto důvodu hraje pochopení farmakokinetiky zásadní roli při navrhování účinných farmaceutických forem.

## 3.2 Farmakokinetika a farmakodynamika uvolňování léčiv

Farmakokinetika popisuje kvantitativní vztah mezi podanou dávkou, dávkovacím režimem a pozorovanou krevní či tkáňovou koncentrací léku, zatímco farmakodynamiku lze definovat jako kvantitativní vztah mezi pozorovanou krevní nebo tkáňovou koncentrací aktivní formy léčiva a farmakologickým účinkem. Tyto termíny mohou být také definovány jako to, co tělo dělá s účinnou léčivou látkou (farmakokinetika) a co lék dělá s tělem (farmakodynamika). Jeden z nejdůležitějších nástrojů pro vývoj a posouzení těchto produktů jsou přesné farmakokinetické/farmakodynamické modely. Primárním cílem daného farmakokinetického a farmakodynamického modelu musí být zvýšení přesnosti odhadů dynamického stavu chování účinné léčivé látky během dané klinické studie [41].

### 3.2.1 Farmakokinetika

Farmakokinetika je část farmakologie zabývající se působením organismu na léčivo po celou dobu expozice. Zkoumá čtyři hlavní parametry, kterými jsou absorpce, distribuce, metabolismus a vylučování.

Absorpce je proces, který přivádí léčivo z podání, např. tablety nebo kapsle, do systémového oběhu. Absorpce ovlivňuje rychlost a koncentraci, se kterou se lék může dostat na požadované místo účinku, např. do plazmy. Existuje mnoho způsobů podávání léčiva, přičemž každý má svou absorpční charakteristiku. Absorpční proces také často zahrnuje uvolňování nebo proces, kterým se léčivo uvolňuje ze své farmaceutické dávkové formy. To je zvláště důležité v případě perorálních léků [42].

Biologická dostupnost je podíl původně podaného léčiva, který se dostane do systémové cirkulace a závisí na vlastnostech látky a způsobu podání. Biologická dostupnost může být přímým odrazem vstřebávání léků. Například při nitrožilní aplikaci léků se 100 % léku dostane do oběhu prakticky okamžitě, což dává této metodě biologickou dostupnost 100 % [42].

Distribuce popisuje, jak se látka šíří po celém těle. To se liší v závislosti na biochemických vlastnostech léku a také na fyziologii jednotlivce užívajícího tento lék. V nejjednodušším smyslu může být distribuce ovlivněna dvěma hlavními faktory: difúzí a konvekcí. Tyto faktory mohou být ovlivněny polaritou, velikostí nebo vazebnými schopnostmi léku a stavem tekutin pacienta (koncentrace vody a bílkovin). Cílem distribuce je dosáhnout toho, co je známo jako efektivní koncentrace léčiva. Jedná se o koncentraci léku v místě daného



receptoru. Aby byl lék účinný, musí dosáhnout svého místa určení, popsaného objemem distribuce, a aby byl aktivní, nesmí být vázán na protein [43].

Metabolismus je přeměna léčiva v těle na následné sloučeniny. To se často používá k přeměně léčiva na látky rozpustné ve vodě, které postoupí do renální „clearance“, nebo v případě podání např. léčiva kodeinu, kdy je metabolismus potřebný k přeměně léčiva na aktivní metabolity. Rozdělujeme jej na dvě fáze, kdy v první fázi dochází k přeměně látek oxidací na polární metabolity a druhá fáze, kdy dojde ke konjugačním reakcím. Nejčastěji tyto procesy inaktivují léčivo, přeměňují jej na hydrofilnější metabolit a umožňují jeho vylučování močí nebo žlučí.

Vylučování je proces, při kterém se léčivo vylučuje z těla. Nejčastěji se vylučuje ledvinami, ale u některých léků to může být přes plíce, kůži nebo gastrointestinální trakt. Léky mohou být odstraněny v ledvinách pasivní filtrací v glomerulu nebo sekrecí v tubulech, což je komplikované z důvodu reabsorpce některých sloučenin [42; 43].

### 3.2.2 Farmakodynamika

Farmakodynamika blíže zkoumá účinek léku na tělo. Zabývá se studiem molekulárních, biochemických a fyziologických účinků léku. Všechny léky vyvíjejí své účinky interakcemi s biologickými strukturami nebo cílovými místy na molekulární úrovni, aby vyvolaly změnu ve fungování cílové molekuly s ohledem na následné intermolekulární interakce. Tyto interakce zahrnují vazbu na receptor, postreceptorové účinky a chemické interakce. V návaznosti na interakci lék-cíl, ke které dochází, jsou vyvolány účinky, které lze měřit biochemickými nebo klinickými prostředky. Mezi takové patří např. inhibice agregace krevních destiček po podání aspirinu, snížení krevního tlaku po inhibitory angiotenzního konvertujícího enzymu (ACE) a účinek inzulínu na snížení hladiny glukózy v krvi [44; 45; 46].

### 3.2.3 Faktory ovlivňující průnik léčiva do oka

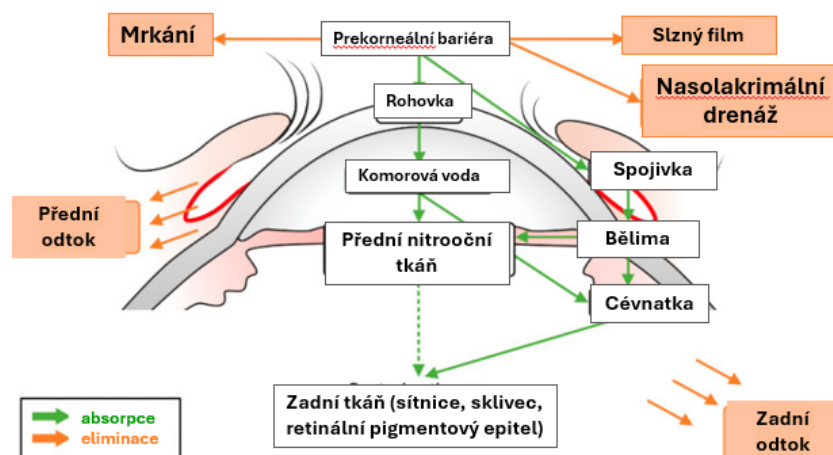
Konzervační látky používané v očních přípravcích mohou měnit složení buněk membrán v rohovce a tím zvyšovat permeabilitu léčiva. Mezi tyto konzervační látky patří např. benzylkonium a thiomersal. Dalším faktorem ovlivňující průchod léčiva je hodnota pH. Normální pH slz je 7,4 a pokud je pH léčiva výrazně odlišné, pak dochází k reflexnímu slzení. Velmi důležitá je také toxicita léčiv a molekulární hmotnost a velikost látky [47].

## 4 AKTIVNÍ LÁTKY POUŽÍVANÉ V OFTALMOLOGII

Léčiva, která se oftalmologii používají, dělíme do několika skupin podle funkce a typu onemocnění. Při průniku okem musí farmaka překonat dvě bariéry. První je rohovka a dále pak bariéra mezi komorovou vodou a krví. Rohovka je semipermeabilní membrána a skládá se z pěti vrstev. Úspěšnost podávání léčiv závisí na prostupu účinné látky fyziologickými bariérami a udržení se po dostatečnou dobu účinku. Propustnost léku rohovkou ovlivňují různé faktory – koncentrace léčivých látek, rozpustnost v tucích a rozšíření póru mezi buňkami. Rohovkový epitel lépe propouští roztoky s tukovým základem a stroma je propustnější pro roztoky vodní. Tuto skutečnost výrazně ovlivňuje aplikační forma léčiva a frekvence jeho dávkování. Permeabilita rohovky a spojivky závisí na specifických molekulárních charakteristikách účinné látky a odhaduje se, že není více než 0,5 % pro hydrofilní molekuly a 5 % pro lipofilní molekuly difundující přes rohovku [48].

Existují různé způsoby podání účinných látek k léčbě očních onemocnění. Každá z metod je spojena s určitými nevýhodami. Topické podávání léků pro oční terapii je nejběžněji používanou metodou podávání léků. Je neinvazivní a pacient si jej může aplikovat sám. Má několik nevýhod spojených s tím, že rohovkovou bariérou je obtížné proniknout a léčivo je smýváno neustálou přítomností slz. Na druhé straně je orální podávání léku obecně spojeno s topickou aplikací pro zvýšení účinnosti léčby, zatímco systémová cesta je parenterální podávání léku a vede k systémové toxicitě. Další cesty podání zahrnují intravitreální, intrakamerální, subkonjunktivální a retrobulární [49].

Schematický přehled absorpce a eliminace léčiva je uveden na obrázku 10. Průniku léčiva brání statické i dynamické bariéry. Statické zahrnují různé vrstvy očních tkání (rohovka, spojivka, skléra a sítnice), stejně jako vaskulární bariéry krev-sítnice a krev-voda. Ředění slz, lymfatická clearance, refluxní pumpy a cévnatá i spojivková krev patří mezi dynamické bariéry, které jsou odpovědné za obtížnější podávání léčiva [50].



Obrázek 10 Schéma absorpce a eliminace léčiva pro topický typ aplikace. Překresleno dle [50].

## 4.1 Oční léčivé formy

### 4.1.1 Oční kapky

Jednou z existujících metod neinvazivního podávání léků do oka je použití očních kapek. Jedná se o sterilní vodné či olejové roztoky a suspenze ve vzduchotěsném zabezpečeném obalu, který je upraven k jednorázové či opakované aplikaci. Oční kapky obsahují vysokou koncentraci léčivé látky a další pomocné látky sloužící k úpravě viskozity, hodnot pH a osmotických vlastností. Dále obsahují také antioxidanty a antimikrobní látky. Jako konzervant se nejčastěji využívá benzalkonium chlorid. Oční kapky jsou určeny ke vkapávání do oka.

Oční kapky jsou preferovaným způsobem podávání léků pro mnoho očních onemocnění kvůli jejich pohodlí a relativně nízké ceně. Jejich použití je bohužel silně podmíněno obtížným průnikem podávaných léčiv do vlastních vnitřních struktur oka, představovaných epitelem rohovky a spojivky. Léky podávané prostřednictvím této formy mají nízkou biologickou dostupnost v očním systému. Uvádí se, že se do přední komory oka dostane pouze 1 % účinné látky obsažené v roztoku. Proto je pro dosažení terapeutické účinnosti nutné dosáhnout vysokých koncentrací v očních tkáních. To může způsobit vedlejší účinky, jako je toxické předávkování a nízká snášenlivost ze strany pacienta. Toto omezení lze překonat používáním kontaktních čoček jako nosičů léků [51; 52].

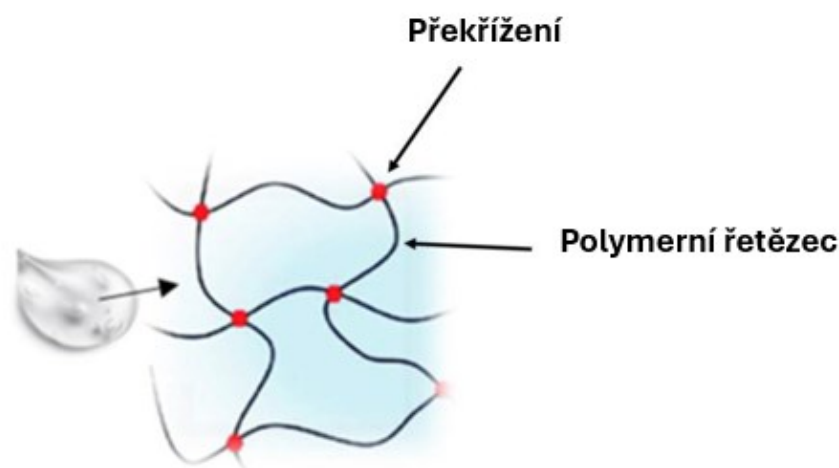
### 4.1.2 Oční spreje

Dávkovací zařízení, které vytváří aerosol o předem definované velikosti částic, má oproti očním kapkám několik výhod. Při použití očního spreje je sníženo riziko kontaktu oka se zařízením, dávkování lze přesněji upravit pro jednotlivé pacienty a léčivo lze aplikovat ve vzpřímené poloze, kdy může pacient sedět. Ve formě očního spreje se vyrábějí také umělé slzy [53].

### 4.1.3 Oční gely

V posledních letech se farmaceutický výzkum zaměřil na vývoj nových přístupů k podávání léků s prodlouženou dobou účinku v oku, poskytnutí prodlouženého farmakologického účinku a zlepšení biologické dostupnosti, čímž se minimalizují vedlejší účinky při použití vyšší koncentrace aktivní látky u očních kapek a sníží se nepříjemnosti u pacientů. Různé strategie používané ke zvýšení doby setrvání léčiv na překorneální úrovni, a tedy jejich biologické dostupnosti, zahrnují použití gelů, což jsou materiály složené z trojrozměrného zesíťovaného polymeru nebo koloidní sítě ponořené do tekutiny. Některé z těchto materiálů, např. hydrogely, mají jako hlavní složku vodu a jsou široce používány v oftalmologii.

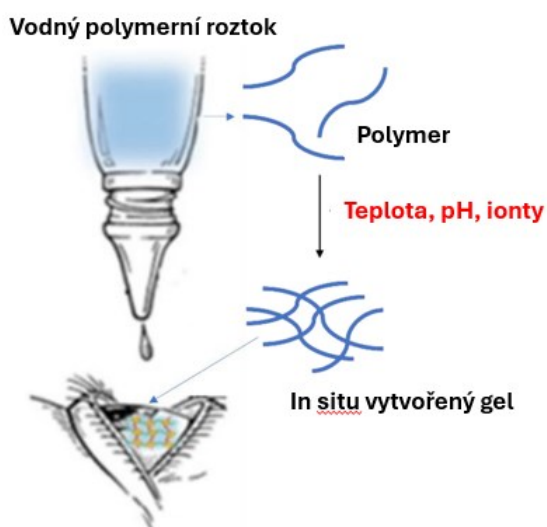
Hydrogely obsahují trojrozměrné, hydrofilní, polymerní sítě schopné absorbovat velké množství vody nebo biologických tekutin díky přítomnosti hydrofilních skupin a uvolňovat v nich zachycená léčiva prostřednictvím pomalé difúze [54].



Obrázek 11 Struktura hydrogelu. Překresleno dle [55].

Hydrogely umožňují začlenění různých oftalmologických léčiv, jsou zadržovány v oku a jsou dobře snášeny ve srovnání s konvenčními farmaceutickými formulacemi, jako jsou masti.

Oční gely se dělí do dvou kategorií: gelové oční kapky a gely in situ. První existují jako viskózní roztoky a běžně se používají pro suché oči jako náhražka slz. In situ gely jsou pro srovnání kapaliny, které se aplikují jako kapky do oka a teprve po podání podléhají přechodu sol-gel na gel. K této změně dochází díky odlišnému pH, teplotě nebo rozdílným iontům ve spojivce. Dále se hydrogely aplikují také v intravitreálních injekcích nebo se používají ve formě kontaktních čoček [56; 57; 58].



Obrázek 12 In situ gel. Překresleno dle [55].

#### 4.1.4 Oční masti

Oční mast je polotuhá, mastná nebo krémová topická léková forma pro léčbu určitých očních onemocnění, ať už mírných nebo závažných. Oftalmologické masti se často doporučují při očních infekcích, suchých očích a blefaritidě (zánět očních víček), kromě mnoha dalších očních problémů.

Oční masti jsou primárně bezvodé a jako základní složky obsahují minerální olej a bílou vazelínu, jejichž poměry lze měnit pro úpravu konzistence a teploty tání. Variabilita dávkování je větší než u roztoků. Masti narušují vidění a jejich použití je obvykle omezeno na instilaci před spaním. Zůstávají populární jako léková forma pro děti a pro pooperační použití. Bezvodá povaha báze umožňuje její použití jako nosiče léků citlivých na vlhkost. Vazelína může být lépe mísitelná s vodnými složkami přidáním kapalného lanolinu.

Existují různé druhy očních mastí. Každá z nich obsahuje různé složky, které se zaměřují na to, co způsobilo vznik očního onemocnění. Při infekci oka a očních víček se využívá antibiotická mast a při syndromu suchého oka je aplikována lubrikační, která pomáhá udržovat oko vlhké. Masti nabízejí výhodu delší doby kontaktu a větší celkové biologické dostupnosti léčiva, i když s pomalejším nástupem a dobou do maximální absorpce [59].

## **4.2 Aktivní látky používané v oftalmologii**

Úspěšná léčba patologií postihujících oko závisí na inherentní aktivitě léku, jeho schopnosti překonat několik očních bariér, a především jeho udržení po delší dobu. Oční léky (cykloplegika, mydriatika, miotika) přímo nebo nepřímo stimulují nebo inhibují část autonomního nervového systému napojeného na nitrooční svaly.

Léčiva se dělí do skupin podle anatomicko-terapeuticko-chemického systému klasifikace, jehož skupiny jsou definovány Světovou zdravotnickou organizací. Účinné látky jsou rozdělovány do skupin podle orgánu nebo systému, na který působí. Zahrnutý jsou také jejich terapeutické, farmakologické či chemické vlastnosti [60].

### **4.2.1 Topicky podávané aktivní látky**

Topická instilace je nejběžnějším způsobem podávání očních léků. Jde o neinvazivní formu podávání a pacienti si mohou kapky aplikovat sami. Oftalmické topické léky jsou indikovány u několika onemocnění předního segmentu oka. Jedná se o akutní stavy, jako je konjunktivitida, keratitida a iritida nebo chronické stavy, například suché oko a glaukom. V současné době se však aktivně zkoumá lokální podávání, aby bylo možné lék aplikovat při léčbě onemocnění zadního segmentu oka, tj. onemocnění sítnice, jako je věkem podmíněná makulární degenerace, diabetická retinopatie, diabetický makulární edém, okluze retinální žíly a glaukomová nemoc zřetivní neuropatie. Prevalence těchto zrak ohrožujících onemocnění se zvyšuje se stárnutím populace. Například se očekává, že podmíněná makulární degenerace do roku 2040 postihne více než 280 milionů lidí na celém světě [61; 62].

#### **4.2.1.1 Lokální anestetika**

Lokální anestetika jsou heterogenní skupinou sloučenin, které blokují napět'ově řízené sodíkové kanály, což vede k reverzibilnímu přerušování přenosu nervového signálu. Lokální anestetika jsou často kategorizována na esterová a amidově vázané sloučeniny podle typu zprostředkovatelského řetězce. Lze je také rozdělit na krátce působící (např. chlorprokain),

střednědobě působící (např. mepivakain, lidokain) a dlouhodobě působící (např. bupivakain, ropivakain) sloučeniny. Lokální anestetika vázaná na ester jsou metabolizována plazmatickými cholinesterázami a tkáňovými esterázami, zatímco lokální anestetika vázaná na amid jsou primárně metabolizovány v játrech prostřednictvím oxidázového systému se smíšenou funkcí [63].

Každá látka má odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti a lokální anestetika lze podávat kontinuálně nebo společně s adjuvans, což lékařům umožňuje přizpůsobit jejich anestetikum výkonu a pacientovi. Kromě blokády sodíkových kanálů interagují lokální anestetika s jinými cíli, například s vápníkovými a draslíkovými kanály a receptory spřaženými s G-proteinem. Druhý způsob účinku vysvětluje protizánětlivé vlastnosti lokálních anestetik. Klinická aplikace stávajících lokálních anestetik a vývoj nových lokálních anestetik jsou brzděny systémovou a lokální toxicitou. Mezi aditiva používané pro lokální anestetika řadíme epinefrin, který prodlužuje trvání účinku středně působících lokálních anestetik a snižuje systémové absorpce jakéhokoli lokálního anestetika. Buprenorfin je účinné aditivum, má lokální anestetické vlastnosti, avšak způsobuje nadměrnou nevolnost a zvracení. Dexmedetomidin a klonidin jsou také populární aditiva, ale mohou způsobit systémové vedlejší účinky v závislosti na dávce, např. sedaci, bradykardii a hypotenzi [63].

### Tetrakain

Tetrakain je lokální anestetikum třídy aminoesterů, jedná se o ester kyseliny paraaminobenzoové. Používá se pro různé účely od počátku 30. let 20. století, ale dnes se nejčastěji používá jako topické oční anestetikum při kratších zákrocích na povrchu oka. Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí tetrakain jako základní lék a je relativně levný ve srovnání s jinými lokálními anestetiky.

Tetrakain funguje primárně prostřednictvím blokády intracelulárních sodíkových kanálků. Lék putuje v neionizované formě přes lipidovou dvojvrstvou membránu a disociuje se do své ionizované formy (kation/konjugovaná kyselina), která pak působí na alfa-podjednotku sodíkovém kanálu. Lék funguje jako alosterický inhibitor. Během tohoto procesu je zabráněno přílivu sodíku, čímž se zastaví buněčná depolarizace a rozvoj potenciálního akčního potenciálu [63; 64].

Mezi běžné nežádoucí účinky tetrakainu patří krátké období pálení v místě použití. Výjimečně se mohou objevit alergické reakce. Dlouhodobé užívání se obecně nedoporučuje, protože může zpomalit hojení oka [65].

### Lidokain

Lidokain je lokální anestetikum běžně používané pro topickou anestezii, ale má také antiarytmické a analgetické použití. Často se podává v kombinaci s adrenalinem (který působí jako vazopresor a prodlužuje dobu působení v daném místě tím, že působí proti místním vazodilatačním účinkům lidokainu). Při intravenózním podání může být použit během pokročilého zajištění dýchacích cest jako adjuvans k tracheální intubaci. Lidokain je antiarytmikum třídy Ib podle Vaughan-Williamsovy klasifikace a jeho použití je indikováno při léčbě akutních komorových tachydysrytmií. Má také roli jako adjuvantní analgetikum při zvládnutí akutní a chronické bolesti.

Poprvé byl syntetizován v letech 1943 až 1946 Nilsem Löfgrenem a Bengtem Lundquistem a jedná se o terciární amin odvozený od xyloidinu a jeho použití se rychle rozšířilo vzhledem k jeho vynikajícímu bezpečnostnímu profilu v porovnání se staršími lokálními anestetiky.

### Bupivakain

Bupivakain je silné lokální anestetikum s unikátními vlastnostmi z amidové skupiny, poprvé objevené v roce 1957. Bupivakain má jedinečné vlastnosti jak senzorycké, tak motorické disociace. Změnou koncentrace bupivakainu lze dosáhnout oddělení senzorycké a motorické blokády. Hlavní nevýhodou bupivakainu ve srovnání s lidokainem je jeho delší latence a zvýšený potenciál systémové toxicity [66; 67].

Bupivakain se stále častěji používá v kombinaci s fentanylem k porodnické analgezií a bylo hlášeno, že snižuje výskyt svědění.

## **4.2.1.2 Vitaminy**

### Riboflavin

Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>) byl poprvé izolován ze syrovátky na konci 70. let 19. století jako ve vodě rozpustný, nažloutlý pigment nazývaný laktochrom. Je jedním z vitamínů B a je rozpustný ve vodě. Riboflavin se přirozeně vyskytuje v některých potravinách, přidává se do některých potravinářských výrobků a je dostupný jako doplněk stravy. Tento vitamín je základní složkou dvou hlavních koenzymů, flavinmononukleotidu (FMN) a flavinadeninukleotidu (FAD). Tyto koenzymy hrají hlavní roli při výrobě energie, buněčných funkcích, růstu a vývoji a při metabolismu tuků, léků a steroidů. Kromě toho riboflavin pomáhá udržovat normální hladinu aminokyseliny homocysteinu v krvi [68; 69].

Riboflavin je žlutý prášek a v případě vystavení ultrafialovému světlu přirozeně fluoreskuje. Navíc ultrafialové a viditelné světlo jej a jeho deriváty může inaktivovat. Kvůli této citlivosti



UTB ve Zlíně, Fakulta technologická

na záření může docházet k nedostatku riboflavinu při světelná terapie u léčby žloutenky u novorozenců či kožních poruch [69].

Riboflavin je ústředním prvkem při procesu zesíťování kolagenu rohovky (CCL), působí jako fotosenzibilizátor při produkci kyslíkových singletů a tripletů riboflavinu. Tyto volné radikály řídí proces CCL v proteinech stromatu rohovky a mění jeho biomechanické vlastnosti. Riboflavin také absorbuje většinu UVA záření, které je potenciálně cytotoxické a mutagenní, čímž zabraňuje poškození vnitřních očních struktur, jako je endotel rohovky, čočky a sítnice. Klinické studie uvádějí zastavení ektatické progresse ve více než 90 % případů a většina dokumentuje významné zlepšení vizuálních, keratometrických a topografických parametrů [69; 70; 71].

### Retinol

Retinol neboli vitamin A je nezbytný pro dobrý zrak. Je součástí proteinu rodopsin, který umožňuje oku vidět za špatných světelných podmínek. Podle Americké oftalmologické akademie může nedostatek vitamínu A vést k šerosleposti. Vitamin A také podporuje funkci rohovky.

V lidském metabolismu hraje vitamin A hlavní roli ve vidění, reprodukci, imunitní funkci a buněčné diferenciaci. Oko je nejcitlivější orgán na nedostatek vitamínu A. Má důležitou funkci v embryologickém vývoji oka a je nezbytný pro udržení normálního stavu vidění po celý život. Nedostatek vitamínu A může připravit fotoreceptorové buňky o jejich zrkové pigmenty a způsobit dezorganizaci zevních segmentů fotoreceptorů sítnice. V očním povrchu hraje retinol důležitou roli při udržování celistvosti rohovky. Nízká hladina vitamínu A může způsobit suché oko a ulceraci rohovky s rizikem poškození zraku. Primárním zdrojem v lidské stravě je beta karoten, který se vyskytuje v různých druzích ovoce a zeleniny [72; 73; 74].

### Kyselina askorbová

Vitamin C je ve vodě rozpustný vitamin. Je nezbytný pro tvorbu kolagenu, kůže, šlach, vazů a krevních cév, stejně jako pro hojení ran a pro opravu a údržbu chrupavek, kostí a zubů. Kyselina askorbová je antioxidant, což znamená, že hasí volné radikály, které mohou poškodit orgány, tkáně a buňky. Velké množství kyseliny askorbové je obsaženo v očních tkáních, kde má nejspíše funkci ochrany před oxidačním poškozením způsobeným světelným zářením. Vysoká koncentrace v komorové vodě zabraňuje pronikání UV záření a fotoindukovanému poškození tkání. V čočce se ukázalo, že vitamín C hraje roli v prevenci peroxidace membránových lipidů [75; 76].

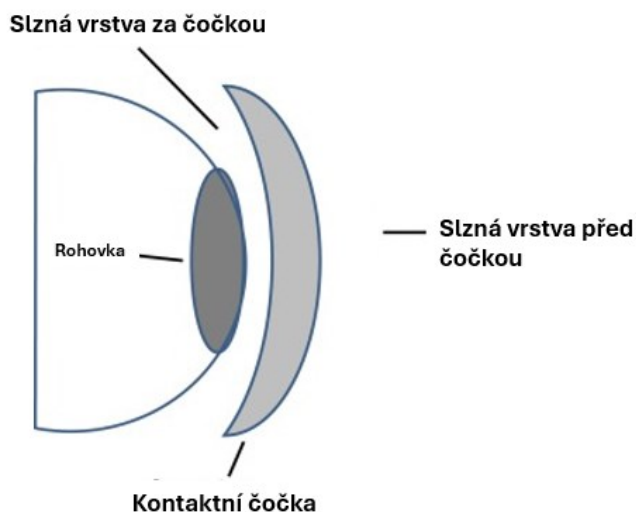
Vitamin C (kyselina askorbová) inhibuje oxidační poškození, recykluje další antioxidanty, usnadňuje vstřebávání železa, napomáhá přeměně cholesterolu na žlučové kyseliny a je také nezbytným kofaktorem pro enzymatické reakce potřebné pro syntézu karnitinu, kolagenu, norepinefrinu a adrenalinu [77].

#### Tokoferol

Vitamin E je souhrnný termín daný skupině sloučenin rozpustných v tucích, které poprvé objevili v roce 1922. Existuje osm přirozeně se vyskytujících forem, tj. třídy alfa, beta, gama a delta tokoferolu a tokotrienolu, které jsou syntetizovány rostlinami z kyseliny homogentisové. Alfa- a gama-tokoferoly se nacházejí v séru, červených krvinkách a různých očních tkáních, přičemž v nejvyšší koncentraci je zastoupen alfa-tokoferol. Vitamin E hraje roli v prevenci oxidačního stresu, ochraně buněčných membrán, regulaci agregace krevních destiček a aktivaci proteinkinázy C [78].

### **4.3 Interakce mezi kontaktními čočkami a aktivními látkami**

Kontaktní čočky se používají jako systémy uvolňující léčiva. Studie prokázaly, že biologická dostupnost léků přenášených kontaktními čočkami na rohovku je výrazně vyšší než při použití očních kapek. Kontaktní čočka umístěna na oko zůstává oddělena od rohovky tenkou vrstvou tekutiny, jejíž naředění trvá asi 30 minut. Pokud by bylo možné do uvedené vrstvy zahrnout určitou koncentraci léčiva, doba kontaktu mezi léčivem a rohovkou by se prodloužila, a proto by se biologická dostupnost zvýšila přibližně na 50 % ve srovnání s aplikací očních kapek (mezi 1–5 %). Kromě toho by se snížila konjunktivální absorpce, a proto by se do systémového oběhu dostalo menší množství účinné látky, což by mělo za následek méně nežádoucích účinků. Uvedené zvýšení biologické dostupnosti by také snížilo dávku, což by umožnilo vysokou terapeutickou snášenlivost pro pacienty a plnilo dvojí funkci, tj. korekci lomu a podávání léčiva. Zároveň by používání jednorázových nebo denních kontaktních čoček snížilo expozici konzervačním látkám obsaženým ve složení očních kapek [79; 80].



Obrázek 13 Rozložení slz v přítomnosti kontaktní čočky. Překresleno dle [81].

V roce 1965 podali Otto Wichterle a Drahoslav Lim první patent na podávání léků prostřednictvím kontaktních čoček. Uvedené čočky byly vyrobeny z poly-2-hydroxyethylmetakrilátu [79].

Interakce léčiv s kontaktními čočkami mohou mít v zásadě dva hlavní efekty. Zaprvé mohou mít vliv na oko a tím ovlivnit vlastnosti kontaktní čočky, nebo mohou ovlivnit kontaktní čočku samotnou [82].

Typy interakcí mezi léčivem a kontaktní čočkou:

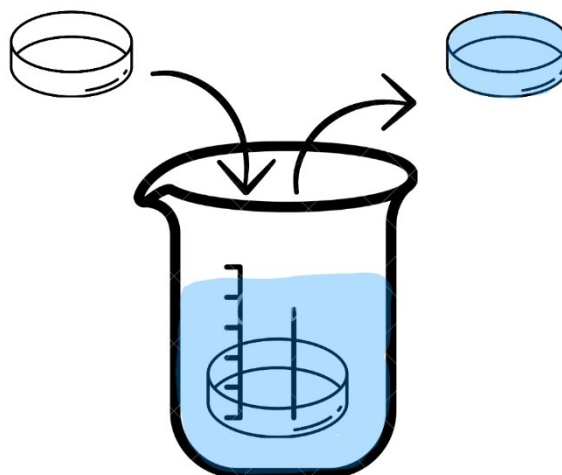
- Tvorba usazenin v čočce
- Odbarvení čočky
- Dehydratace čočky
- Snížení pohyblivosti očí nebo mrkacích reflexů
- Snížení tvorby slz

## 4.4 Metody podávání aktivních látek prostřednictvím kontaktní čočky

### 4.4.1 Soaking (impregnace)

Prvním pokusem o získání kontaktních čoček uvolňujících léčivo bylo ponoření konvenční čočky do roztoku léčiva. Jedná se o nejjednodušší a nejlevnější metodu, která byla použita u řady léčiv. Použití komerčních čoček tohoto typu má výhodu snadného přístupu na trh, což

zajišťuje konzistentní a reprodukovatelný produkt. Tyto čočky prokázaly větší účinnost při podávání léků ve srovnání s očními kapkami, protože molekuly léku zůstávají déle v slzném filmu, což vede ke zvýšenému průniku přes rohovku a snížené drenáži léku přes nazolakrimální kanál [83].



Obrázek 14 Metoda soaking.

Kontaktní čočky obsahují dutiny, které mohou obsahovat molekuly léčiva. Jejich kapacita závisí především na obsahu vody, tloušťce čočky, molekulové hmotnosti léčiva, době ponoření a koncentraci léčiva v imerzním roztoku. Hlavními omezeními této metody je nízká účinnost přenosu u některých léčiv a kinetika uvolňování, která bývá rychlá a nekontrolovaná, protože materiál těchto čoček nebyl navržen pro uvolňování aktivních látek [84].

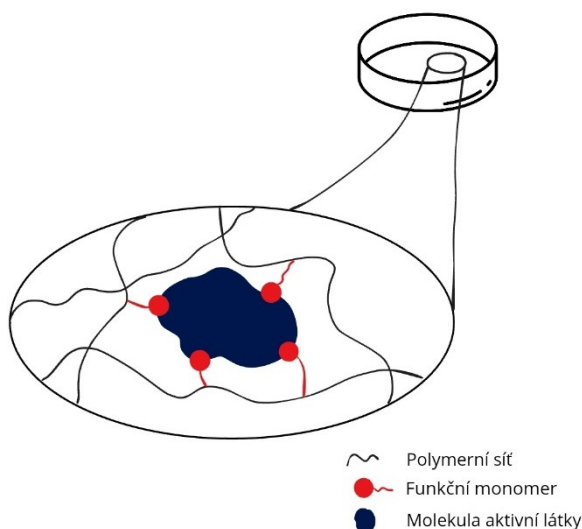
Další možností je metoda post-soaking. Tento princip spočívá ve vložení kontaktní čočky na rohovku a následně se dané léčivo ve formě kapek kape přímo na čočku. Léčivá látka se tak uvolňuje déle než při klasické aplikaci očních kapek [85].

#### 4.4.2 Molekulární imprinting

V současnosti je molekulární imprinting jednou z nejvíce prozkoumaných metod. Tato technologie spočívá v syntéze polymeru, který tvoří čočku, za přítomnosti příslušné látky, tj. účinné látky [84].

Nejprve se lék smíchá s roztokem monomerů, které tvoří čočku. Ta musí mít schopnost vytvářet reverzní kovalentní vazby, iontové vazby nebo vodíkové můstky s lékem. Uvedený

system podléhá polymeraci a následně se léčivo z polymerní struktury odstraní. To vede ke vzniku řady dutin známých jako makromolekulární paměťová místa. Tato 3D místa napodobují receptory aktivních látek, které interagují s molekulami aktivní látky. Pokud se s nimi znovu dostanou do kontaktu, zvyšují se náboj léku v čočce. Čočka se nakonec naplní léčivem ponořením do roztoku [85].



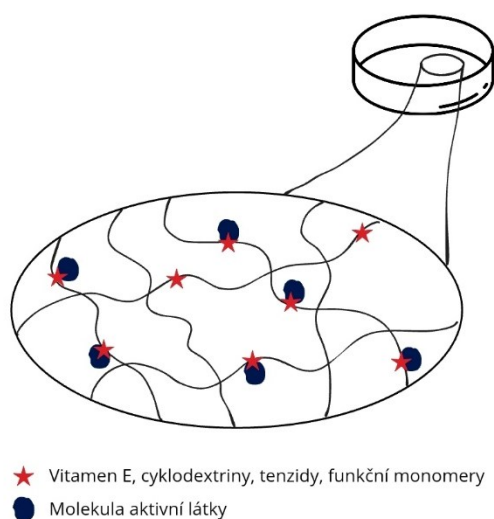
Obrázek 15 Molekulární imprinting.

#### 4.4.3 Začlenění funkčních molekul

Začlenění funkčních molekul se používá pro zvýšení obsahu léčiva v polymeru a ke zvýšení kinetiky uvolňování. Jako funkční molekuly slouží např. cyklodextriny, povrchově aktivní látky, funkční monomery a vitamin E [85].

Vitamin E působí jako difúzní bariéra, zejména pro hydrofilní sloučeniny. Vzhledem k hydrofobní povaze vitaminu E jej lze snadno začlenit do čoček ponořením do roztoku vitaminu E a etanolu. Po odpaření ethanolu zůstávají aglomeráty vitamínů zachyceny v polymerní síti. S použitím této funkční molekuly v terapeutických čočkách však může být spojena ztráta propustnosti pro kyslík, adsorpce proteinů a změny mechanických vlastností čočky.

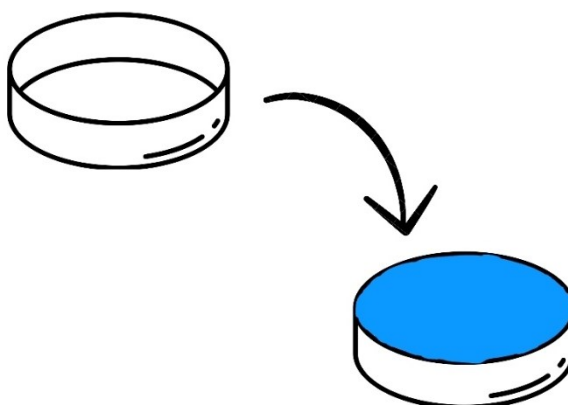
Začlenění vitaminu E do kontaktních čoček také přináší další terapeutické výhody, protože je silnou antioxidační sloučeninou. Několik studií zdůrazňuje potenciál vitaminu E inhibovat různá oční onemocnění, včetně apoptózy keratocytů. Obecně bylo pozorováno, že zvýšením množství nabitého vitaminu E se rychlost uvolňování léčiva snížila [86; 87].



Obrázek 16 Začlenění funkčních molekul.

#### 4.4.4 Povlakování

Metoda povlakování spočívá v nanášení několika vrstev látek uvolňujících léčivo na povrch kontaktní čočky pomocí spreje a namáčení. Povlakování lze také využít k modifikaci hydrofility/hydrofobity povrchu kontaktní čočky nebo k vytvoření difúzní bariéry pro delší uvolňování léčiva. Hlavním problémem, se kterým se tato metoda potýká, je zachování optických vlastností původní kontaktní čočky [88; 89].

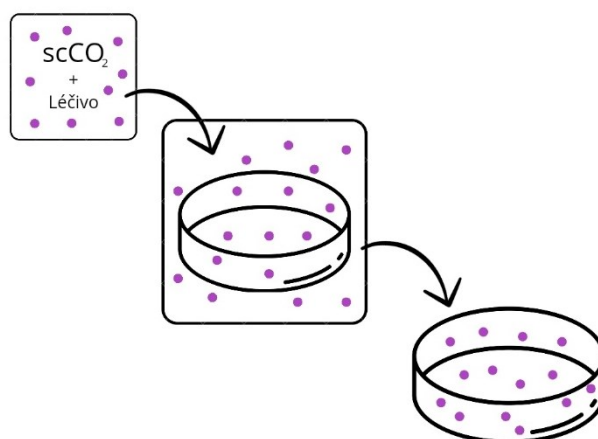


Obrázek 17 Metoda povlakování.

Do této technologie lze v podstatě zařadit i kombinovanou techniku, kdy se čočka naplní účinnou látkou, a poté se na povrchu vytvoří bariéra, která pomáhá řídit kinetiku uvolňování účinné látky [90].

#### 4.4.5 Superkritická impregnace

Superkritické tekutiny se vyznačují vysokou hustotou, nízkou viskozitou, vysokou difuzivitou a nízkým mezipovrchovým napětím. Tyto vlastnosti jsou příznivé pro difúzi těchto tekutin v polymerních maticích. Impregnace superkritickou tekutinou spočívá v rozpuštění léčiva v rozpouštědle (obecně superkritickém  $\text{CO}_2$ ) s následnou interakcí s cílovým materiálem. Superkritický  $\text{CO}_2$  je pro léčiva lepším rozpouštědlem než voda a také lepším změkčovadlem pro polymerní sítě. Z toho důvodu je obsah léčiva ve srovnání s tradičními technikami, jako je soaking vyšší. Tato metoda je šetrnější k životnímu prostředí, protože se k impregnaci čoček nepoužívají organická rozpouštědla. Navíc se  $\text{CO}_2$  po impregnaci samovolně uvolňuje z čочки, čímž se vyhneme čistícím krokům, které jsou obvykle spojeny s použitím rozpouštědel [91; 88].



Obrázek 18 Impregnace superkritickým  $\text{CO}_2$ .

#### 4.5 Metoda vhodná pro kvantitativní stanovení uvolněného léčiva

Ultrafialová spektroskopie (UV-Vis) je široce používaná technika v mnoha oblastech vědy, od kultivace bakterií, identifikace léčiv a kontroly a kvantifikace čistoty nukleových kyselin až po kontrolu kvality v nápojovém průmyslu a chemickém výzkumu. UV-Vis spektroskopie je analytická technika, která měří množství vlnových délek UV nebo viditelného světla, které jsou absorbovány nebo prostupovány vzorkem ve srovnání s referenčním nebo slepým vzorkem. Tato vlastnost je ovlivněna složením vzorku a potenciálně poskytuje informaci o tom, co je ve vzorku a v jaké koncentraci.

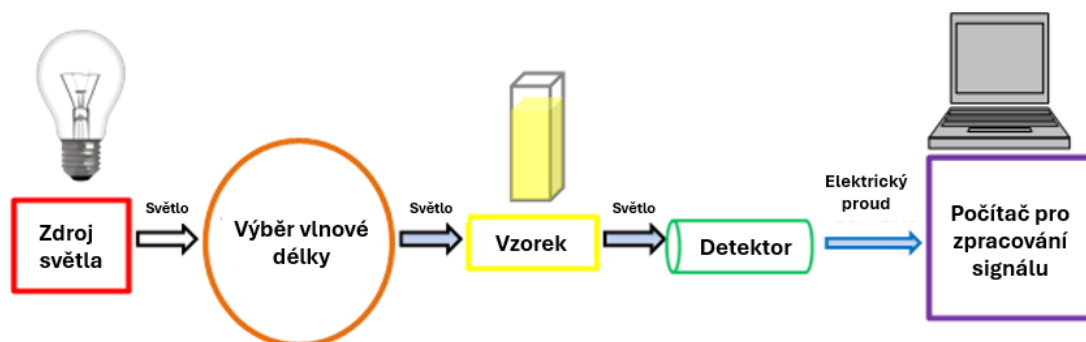
Lineární vztah mezi absorbancí a koncentrací vyjadřuje Lambert-Beerův zákon:

$$A = \log_{10} \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot b \cdot C \quad (1)$$

kde  $A$  je absorpce světla,  $b$  vyjadřuje dráhu paprsku skrz vzorek,  $C$  vyjadřuje koncentraci,  $\varepsilon$  vyjadřuje molární absorpční koeficient,  $I_0$  vyjadřuje referenční intenzitu světla, a  $I$  vyjadřuje intenzitu světla naměřenou po průchodu vzorkem.

Spektroskopicky je ve skutečnosti pozorována absorbance světelné energie nebo elektromagnetického záření, které excituje elektrony ze základního stavu do prvního singletového excitovaného stavu sloučeniny nebo materiálu. Oblast UV-vis energie pro elektromagnetické spektrum pokrývá 1,5 - 6,2 eV, což se vztahuje k rozsahu vlnových délek 800 - 200 nm [92].

Zabývá se jak kvalitativní, tak kvantitativní analýzou, včetně přímých a derivatizačních postupů. Protože v některých případech jsou sloučeniny, které mají být analyzovány, přítomny ve velmi nízkých koncentracích, je potřeba si vzorky předem upravit [93].



Obrázek 19 Zjednodušené schéma hlavních částí UV-Vis spektrofotometru. Překresleno dle [94].



## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

## 5 CÍLE PRÁCE

V teoretické části vypracovat rešerši o možnostech využití kontaktních čoček jako možných nosičů aktivních látek (anestetika, antibiotika, vitamíny) pro péči nebo výživu rohovky oka.

V praktické části si za cíl diplomové práce klade otestovat konvenční kontaktní čočky, které by mohly být využity jako nosič daných látek. Tyto čočky jsou testovány pro dané skupiny látek (anestetika, vitamíny) jako nosiče pro výživu a péči o rohovku oka. Uvolňování daných látek je sledováno pomocí metod dostupných na UTB (spektroskopie, umělý model oka).

Posledním cílem diplomové práce je stanovit množství uvolněné aktivní látky z kontaktní čočky v daném čase a porovnat uvolňování látek o různých, předem stanovených, koncentracích.

## 6 POPIS EXPERIMENTU

Tato kapitola pojednává o přípravě sytících roztoků a o soakingu (impregnaci) kontaktních čoček, použitých chemikáliích, materiálech, pomůckách a přístrojích.

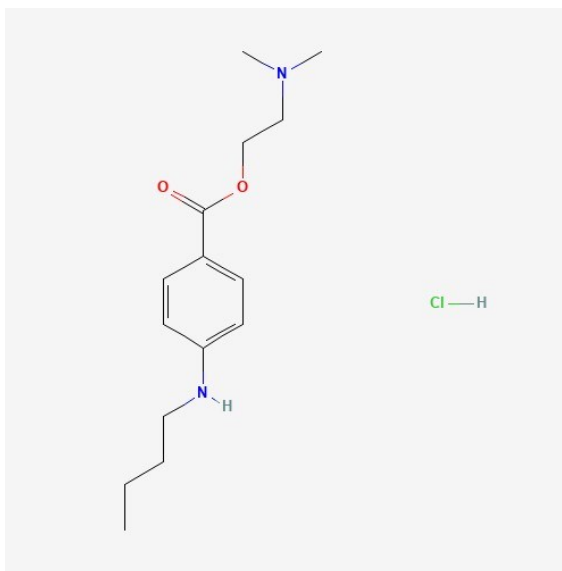
Cílem experimentální části diplomové práce byla příprava roztoků tetrakainu a riboflavinu a sledování jejich následného uvolňování z kontaktních čoček v čase. Za tímto účelem byly připraveny roztoky o koncentraci 1 %, 2,5 % a 5 %. Byl sledován vliv rozdílných látek o různých koncentracích na množství uvolněné látky v čase 8 hodin. Získané vzorky byly následně charakterizovány pomocí UV-Vis spektrofotometrie na přístroji Varian Cary 300.

Samotné měření probíhalo v laboratořích Centra polymerních systémů UTB.

### 6.1 Použité chemikálie a materiály

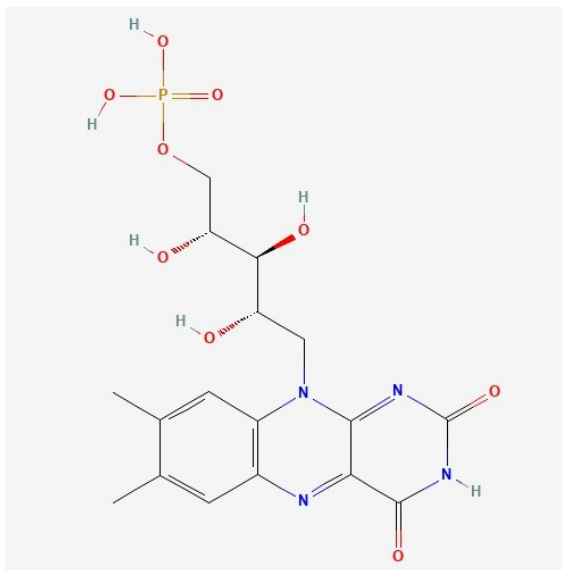
#### 6.1.1 Použité chemikálie

Pro přípravu roztoků bylo použito anestetikum tetrakain hydrochlorid (Fagron a.s.), schválený českým Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) pro individuálně připravované léčivé přípravky. Molární hmotnost tetrakain hydrochloridu je 300,82 g/mol.



Obrázek 20 Strukturní vzorec tetrakain hydrochloridu, převzato z [95].

Druhou testovanou látkou byl zvolen riboflavin fosfát neboli vitamin B<sub>2</sub> (Sigma Aldrich). Molární hmotnost riboflavin fosfátu je 478,3 g/mol.



Obrázek 21 Strukturální vzorec riboflavin fosfátu, převzato z [96].

V textu se může vyskytovat zkrácené označení pouze jako tetrakain a riboflavin, vždy je myšleno, že se jedná o tetrakain hydrochlorid a riboflavin fosfát.

### 6.1.2 Použité kontaktní čočky

Pro experiment byly použity komerční, běžně dostupné silikonhydrogelové kontaktní čočky 1- Day Acuvue TruEye od firmy Johnson & Johnson. Byly použity kontaktní čočky o dioptrické hodnotě +2,0 D. Čočky jsou vyrobeny z materiálu Narafilcon A (silikonhydrogelový materiál s průměrným obsahem vody, UV filtrem a vysokou propustností pro kyslík).



Obrázek 22 Použité kontaktní čočky

### 6.1.3 Laboratorní pomůcky a přístroje

#### Pomůcky

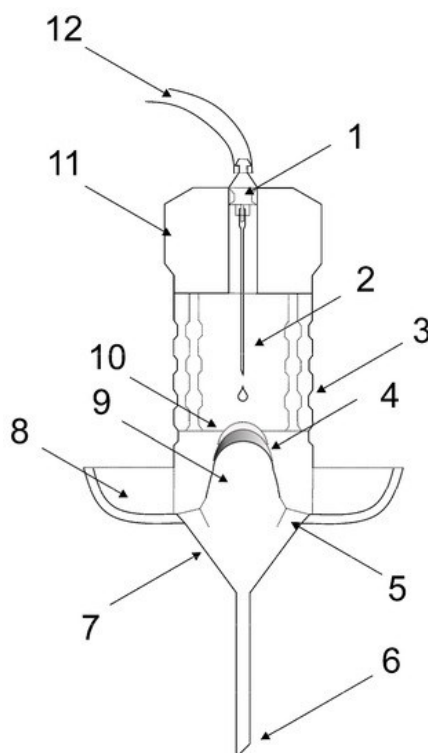
- Kádinky, odměrné válce, vialky, uzavíratelné lahvičky, stříčka, laboratorní stojan, magnetická míchačka a míchadélko, Petriho misky, pinzety, sušárna, analytické váhy, speciální držák čoček, skládaná kyveta

#### Přístroje

- Model umělého oka
- UV-Vis spektroskop Varian Cary 300

### 6.1.4 Model umělého oka

Uvolňování léčiva z oční čočky bylo prováděno pomocí modelu umělého oka, který byl vyvinut na Centru polymerních systémů UTB ve Zlíně. Jedná se o 3D model z modifikovaného polyesteru CPE. Model simuluje podmínky geometrie oční bulvy a slzení oka. Model nezahrnuje efekt mrkání očních víček. Vlhkost je zajištěna válcovou zvlhčovací komorou, která je obalená tkaninou nasáklou vodou, aby se zabránilo vysychání čočky napuštěné vzorkem.



Obrázek 23 Schéma modelového zařízení představující oko. Obrázek použit podle CC-BY licence (Autor. P. Urbánek a kol.) [90]

Popis schématu: 1) Luer Lock závit, 2) jehla, 3) zvlhčovací komora s perforovanou stěnou obalenou namočenou tkaninou, 4) kontaktní čočka napuštěná vzorkem látky, 5) sběrný kanálek, 6) vyústění nálevky, 7) sběrná nálevka, 8) nádržka na vodu, 9) držák čočky ve tvaru oční bulvy, 10) kontaktní čočka napuštěná vzorkem látky, 11) těsnící víčko, 12) hadička vedoucí z injekční pumpy



1)



2)

Obrázek 24 3D model umělého oka.

1) Držák kontaktní čočky 2) Aparatura modelu s kádinkou zachycující kapající roztok.

## 6.2 Příprava roztoků

Roztoky tetrakainu i riboflavinu byly připraveny v koncentraci 1, 2,5 a 5 hm.%.

Bylo naváženo odpovídající množství čisté látky a rozpuštěné v odpovídajícím množství destilované vody za dosažením námi určených koncentrací látek.

## 6.3 Příprava nosiče

Nejprve byla běžně dostupná kontaktní čočka umístěna do speciálního držáku a vysušena v sušárně při 32 °C po dobu 24 hodin. Držák čočky zabraňuje deformaci tvaru během sušení. Po uplynutí času byla čočka vložena do roztoku tetrakainu/riboflavinu (50 ml) o dané koncentraci aktivní látky a nechala se dalších 24 hodin namáčet (metoda soaking). Takto připravená čočka se umístila na držák čočky v modelu a byl prováděn experiment.

## 6.4 Uvolňovací experiment

Na kontaktní čočku byla po dobu 8 hodin kapána destilovaná voda ze stříkačky. Objem použité stříkačky byl 12 ml. Stříkačka byla umístěna v injekční pumpě (NE-1000 One Channel Programmable Syringe Pump, New Era Pump System Inc., Farmingdale, NY, USA), která zajišťovala kapání destilované vody při konstantní průtokové rychlosti 12  $\mu$ /min symbolizující slzení oka. Destilovaná voda kapala na povrch kontaktní čočky se vzorkem z jehly umístěné přímo nad ní. Kapalina stékající z povrchu čočky byla shromažďována v nádobě pod držákem. Z kádinky se každou hodinu po dobu 8 hodin odebralo 200  $\mu$ l výsledného roztoku v intervalu jedné hodiny. Získaný roztok byl následně analyzován pomocí UV-Vis spektroskopie. Experiment byl prováděn třikrát pro každou koncentraci tetrakainu a riboflavinu. Teplota během experimentu byla 25 °C.

## 6.5 Spektroskopická analýza roztoků po uvolňování

Všechny získané roztoky byly analyzovány pomocí UV-Vis spektroskopu na přístroji Varian Cary 300.

Absorpční spektra byla měřena v rozsahu 200–600 nm pomocí kyvety s dráhou 0,5 mm. Pro kvantitativní analýzu vzorků byly sestrojeny koncentrační kalibrační křivky obou léčiv pro všechny druhy zkoumaných matric vzorků. Koncentrace léčiva v roztocích byla stanovena odečtením absorbance v maximu při typické vlnové délce pro danou látku.

Pro každou koncentraci sytícího roztoku tetrakainu a riboflavinu byl experiment a měření prováděn vždy třikrát, což je nejnižší statisticky nutný počet.

## 7 VÝSLEDKY

### 7.1 Maximální impregnovatelné množství účinné látky

Kontaktní čočky byly impregnovány v roztocích o daných koncentracích účinných látek, následně vysušeny a zváženy pro zjištění množství látky pojmuté kontaktní čočkou.

#### 7.1.1 Tetrakain hydrochlorid

Bylo zjištěno, že kontaktní čočka během doby sycení 1% roztokem tetrakainu pojme 2,1 mg látky, 2,5% roztokem 4,1 mg a 5% roztokem 4,8 mg.

#### 7.1.2 Riboflavin fosfát

Bylo zjištěno, že kontaktní čočka vložená do roztoku 1% riboflavinu pojme 2,9 mg látky. Čočka vložená do 2,5% roztoku absorbuje 0,8 mg látky a čočka v 5% roztoku 1,9 mg riboflavin fosfátu.

### 7.2 Sledování uvolňování účinných látek

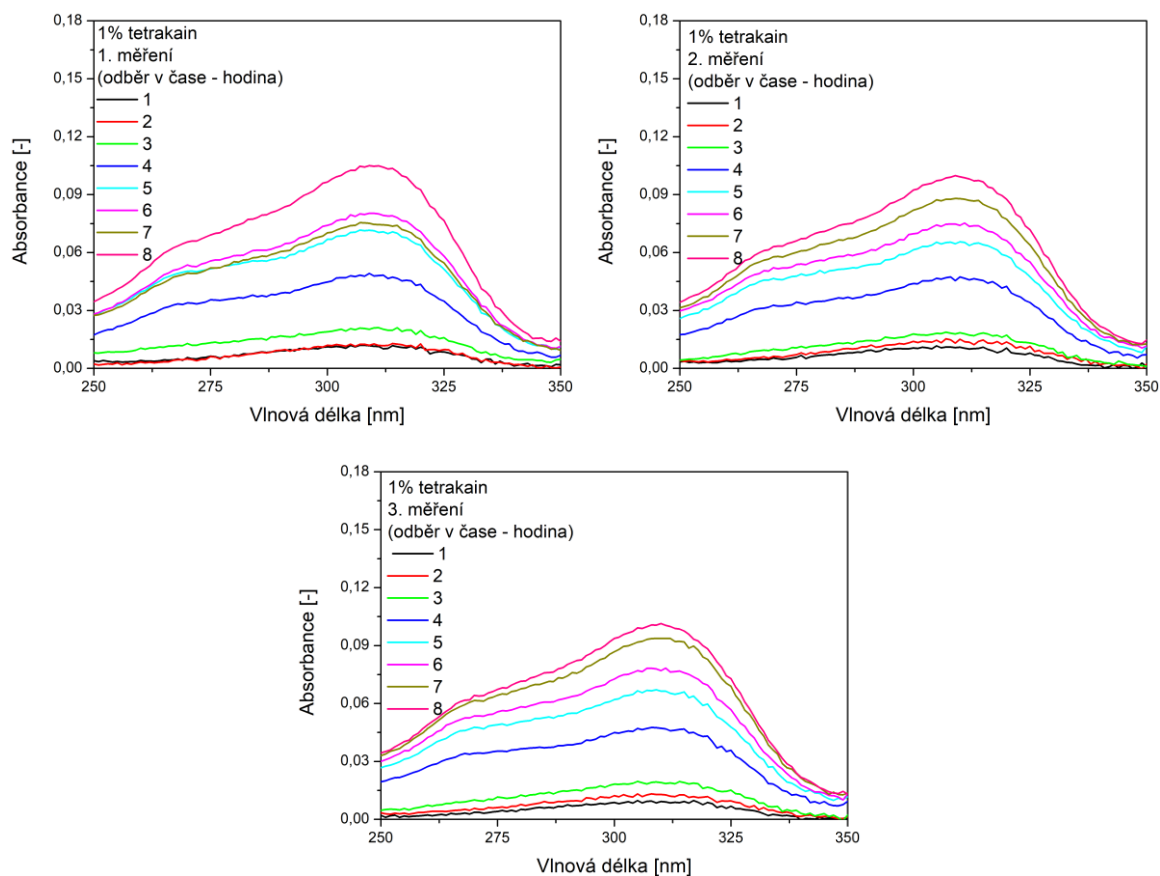
Pomocí aparatury pro uvolňování účinných látek z kontaktní čočky se pro dané koncentrace sytících roztoků a časy získaly vzorky s různou koncentrací uvolněné látky. Ty byly dále analyzovány pomocí UV-Vis spektroskopie. Naměřená spektra byla využita pro kvantitativní určení uvolněného množství sledovaných účinných látek. Toto kvantitativní určení bylo provedeno na základě Lambert-Beerova zákona a znalosti kalibračních křivek obou sledovaných látek.

Měření byla vyhodnocena pomocí softwaru Carry WinUV, který je součástí spektrofotometru. Byla provedena 3 měření pro každou koncentraci. Absorpční spektra byla měřena v rozsahu vlnových délek 200 – 500 nm, kde leží typické spektrální pásy tetrakainu i riboflavinu.



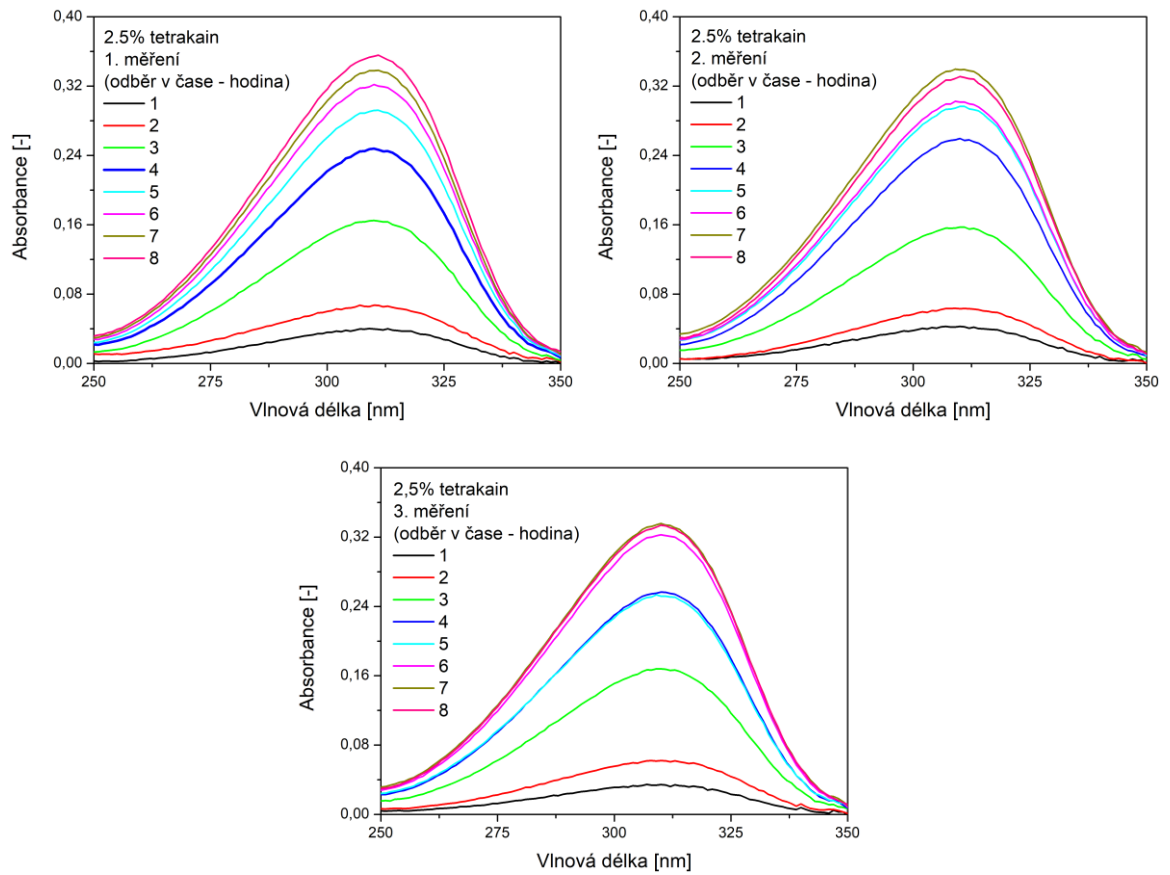
## 7.3 Absorpční spektra naměřená pro sledovanou látku tetrakain hydrochlorid

### 7.3.1 Spektra pro sytící roztok tetrakain hydrochloridu o koncentraci 1 hm. %



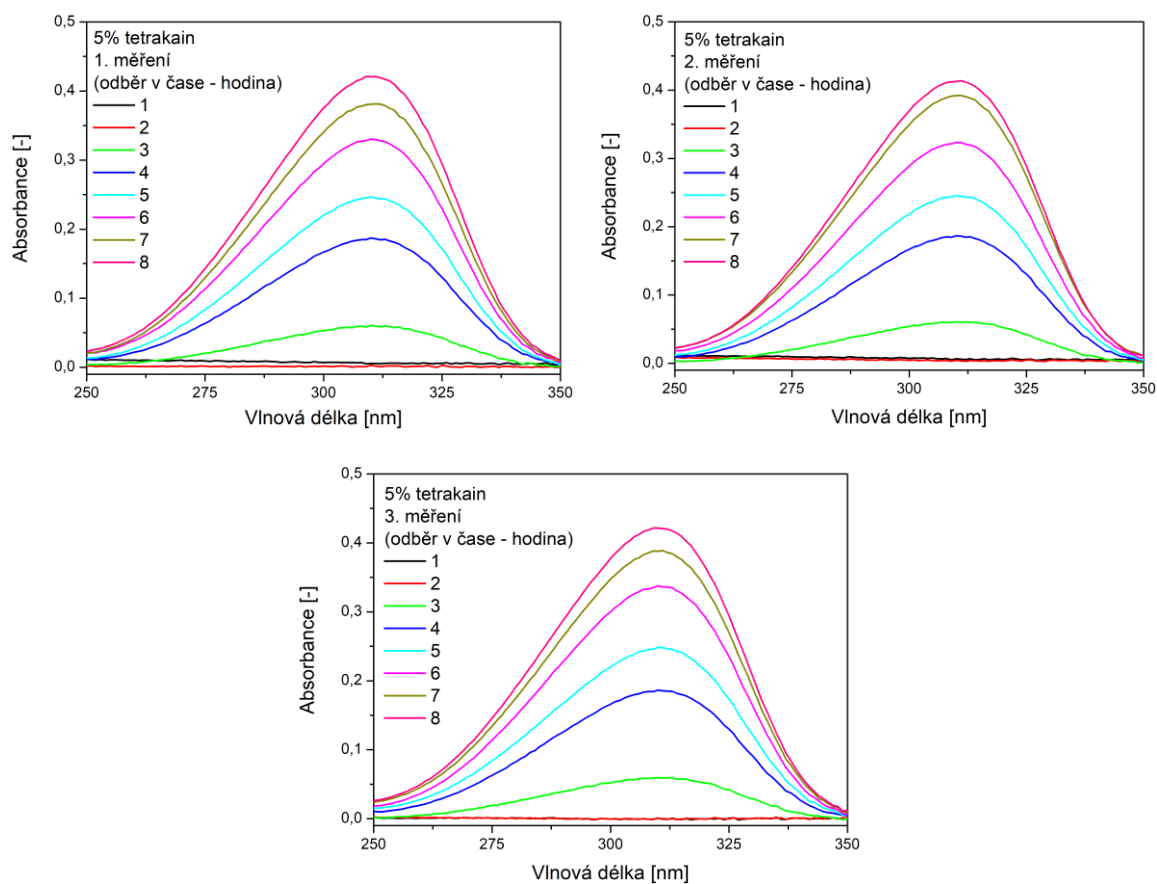
Obrázek 25 Grafy závislosti absorbance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu tetrakain hydrochloridu v daných časech

### 7.3.2 Spektra pro sytící roztok tetrakain hydrochloridu o koncentraci 2,5 hm. %



Obrázek 26 Grafy závislosti absorbance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu tetrakain hydrochloridu v daných časech

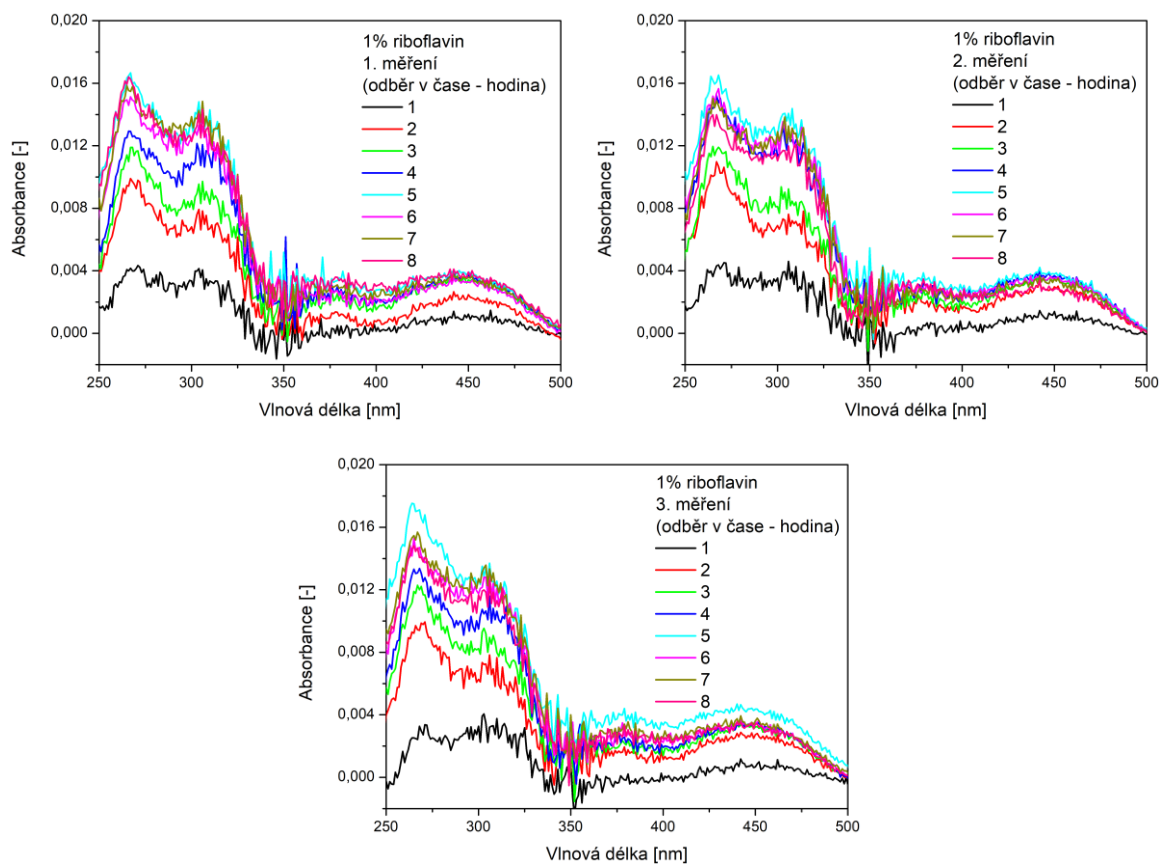
### 7.3.3 Spektra pro sytící roztok tetrakain hydrochloridu o koncentraci 5 hm. %



Obrázek 27 Grafy závislosti absorbance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu tetrakain hydrochloridu v daných časech

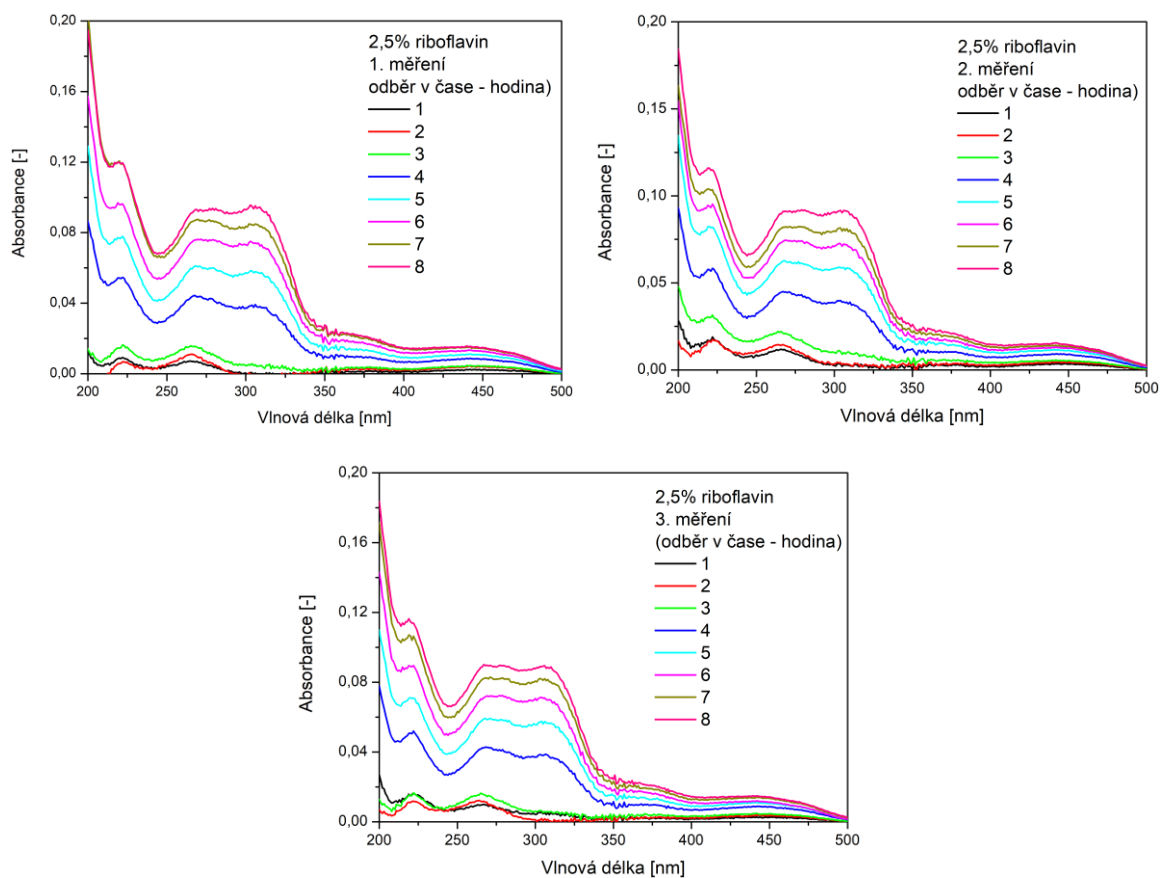
## 7.4 Absorpční spektra naměřená pro sledovanou látku riboflavin fosfát

### 7.4.1 Spektra pro sytící roztok riboflavin fosfátu o koncentraci 1 hm. %



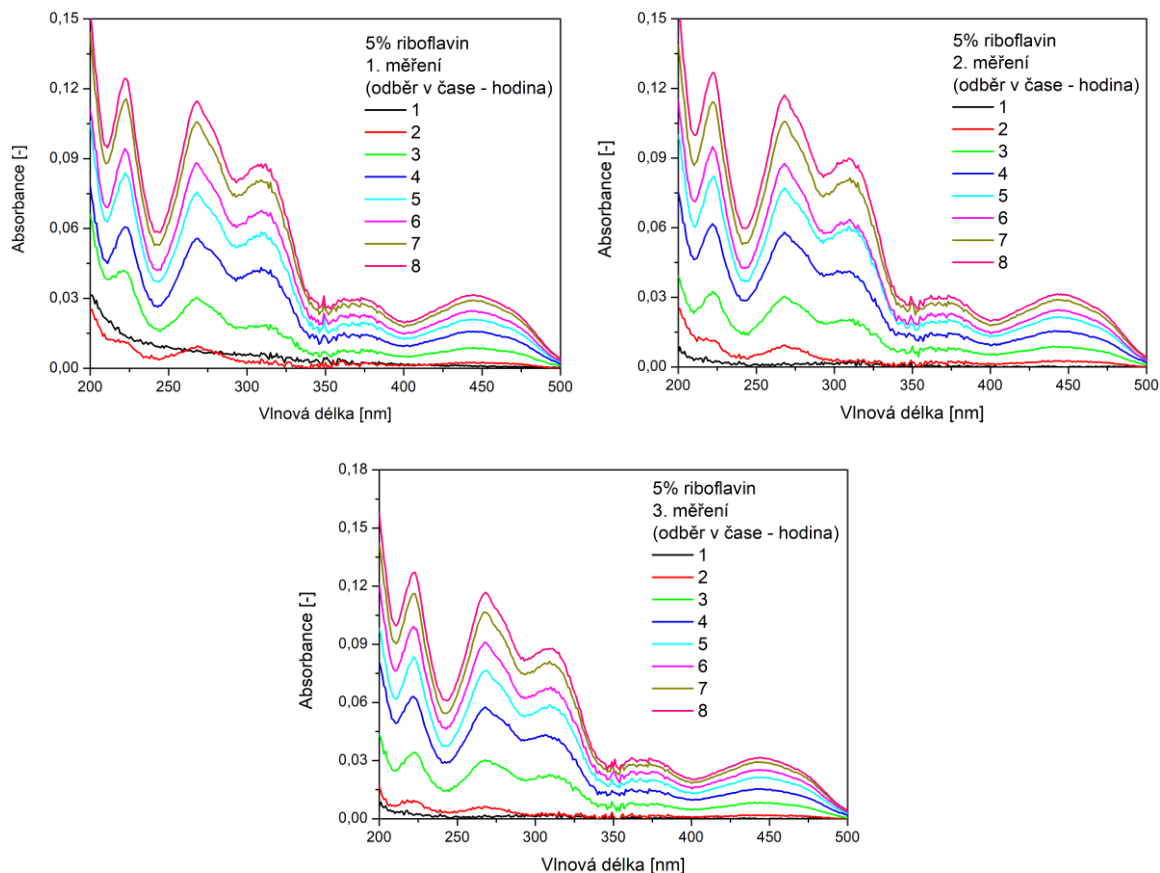
Obrázek 28 Grafy závislosti absorbance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu riboflavin fosfátu v daných časech

### 7.4.2 Spektra pro sytící roztok riboflavin fosfátu o koncentraci 2,5 hm. %



Obrázek 29 Grafy závislosti absorbance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu riboflavin fosfátu v daných časech

### 7.4.3 Spektra pro sytící roztok riboflavin fosfátu o koncentraci 5 hm. %



Obrázek 30 Grafy závislosti absorbance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu riboflavin fosfátu v daných časech

## 7.5 Stanovení množství sledované látky uvolněné z kontaktních čoček

### 7.5.1 Výpočet hmotnosti uvolněné látky

Z odečtených maximálních hodnot absorbancí na typické vlnové délce (309 nm pro tetrakain, 267 nm pro riboflavin) se přepočítala koncentrace látky na základě znalosti hodnot absorpce pro danou koncentraci. Byly sestaveny kalibrační křivky, pro obě látky platí Lambert-Beerův zákon. Byla určena směrnice lineární závislosti absorpce na koncentraci, k přepočtu výsledné koncentrace uvolněných látek byl využit následující vztah:

$$c = \frac{A}{x} \quad (2)$$

Kde:

$A$  – absorbance [-]

UTB ve Zlíně, Fakulta technologická

$x$  – směrnice přímky,  $x = 4,298$  pro tetrakain,  $x = 3,066$  pro riboflavin

$c$  – koncentrace [mg/ml]

Z hodnot koncentrací byly následně vypočítány hmotnosti uvolněných látek podle:

$$m = \frac{c}{V} \quad (3)$$

Kde:

$m$  – hmotnost uvolněné látky

$V$  – objem roztoku v dané hodině, uvedeny v tabulce 2

Roztok aktivní látky uvolněný během experimentu z kontaktní čočky kapal do kádinky s počátečními 10 ml destilované vody. V průběhu měření se objem roztoku destilované vody s uvolněnou aktivní látkou zvyšoval (tabulka 2). Každou hodinu bylo z roztoku odebráno 200  $\mu$ l, které byly následně testovány pomocí UV-Vis spektroskopie. Tato metoda naředění získaných vzorků byla zvolena pro usnadnění odběru vzorku v daném čase.

Tabulka 2 Objem roztoku pro daný čas odběru

Čas odběru [h]	Objem roztoku [ml]
1	10,72
2	10,84
3	11,56
4	12,28
5	13,00
6	13,72
7	14,44
8	15,16

7.5.1.1 *Tetrakain hydrochlorid*

Tabulka 3 Hodnoty průměrných hmotností pro tetrakain hydrochlorid

Čas odběru [h]	1 hm. % tetrakain		2,5 hm. % tetrakain		5 hm. % tetrakain	
	Průměrná hmotnost [μg]	Odchylka [μg]	Průměrná hmotnost [μg]	Odchylka [μg]	Průměrná hmotnost	Odchylka [μg]
1	25,78	4,02	96,57	10,86	7,39	8,22
2	31,87	1,51	160,67	5,06	5,30	10,25
3	51,42	3,27	438,21	16,23	159,26	2,64
4	135,33	5,31	724,41	15,78	527,79	0,67
5	204,79	10,78	845,61	68,98	740,60	3,40
6	247,99	8,98	997,04	30,56	1047,72	22,30
7	287,64	31,97	1132,97	9,43	1298,21	18,86
8	359,10	9,93	1191,73	47,66	1475,13	18,23

7.5.1.2 *Riboflavin fosfát*

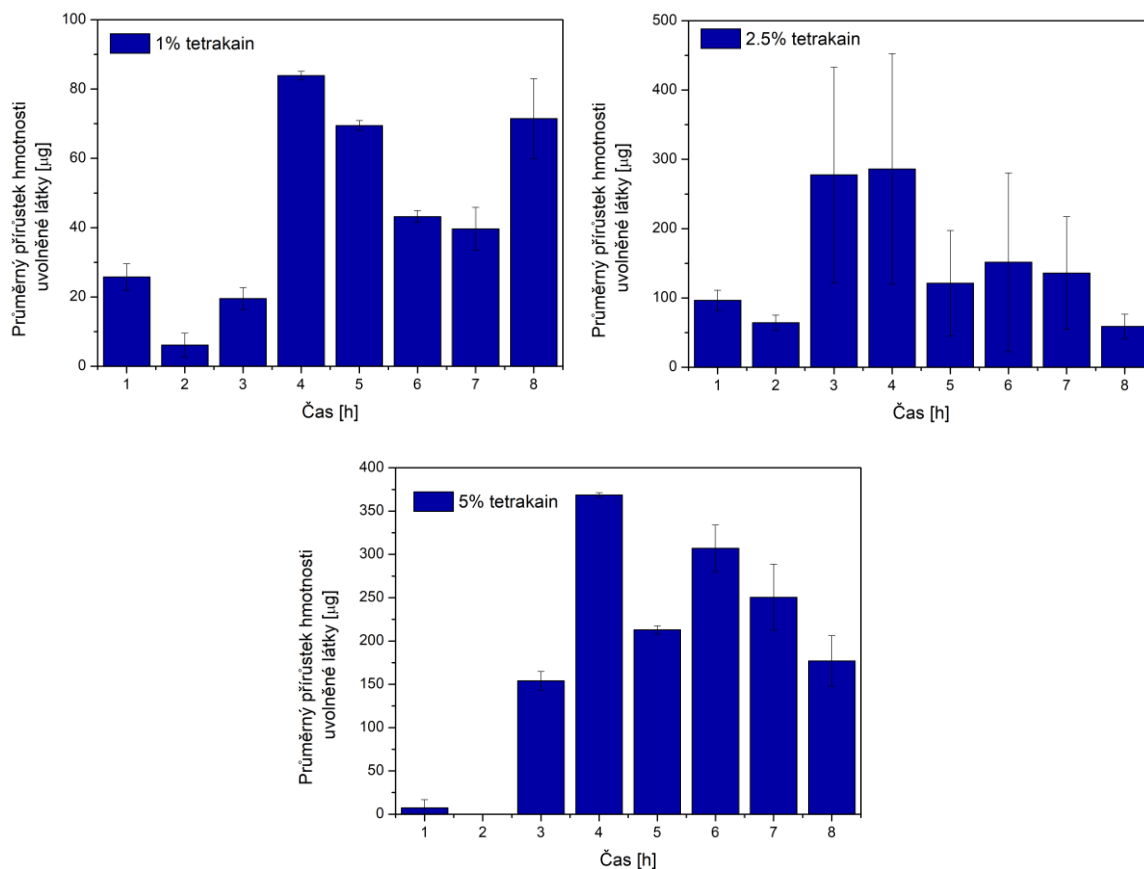
Tabulka 4 Hodnoty průměrných hmotností pro riboflavin fosfát

Čas odběru [h]	1 hm. % riboflavin		2,5 hm. % riboflavin		5 hm. % riboflavin	
	Průměrná hmotnost [μg]	Odchylka [μg]	Průměrná hmotnost [μg]	Odchylka [μg]	Průměrná hmotnost	Odchylka [μg]
1	12,70	3,68	23,50	17,55	22,04	15,09
2	35,74	2,78	37,44	14,74	35,07	5,69
3	45,15	1,08	83,65	27,65	95,04	31,27
4	66,84	25,56	195,48	28,85	206,37	31,81
5	69,80	2,19	281,56	36,21	296,37	40,19
6	67,38	1,54	358,30	41,99	366,73	41,89
7	73,52	3,27	431,86	61,25	458,85	62,34
8	74,05	5,76	492,81	69,63	527,59	71,04



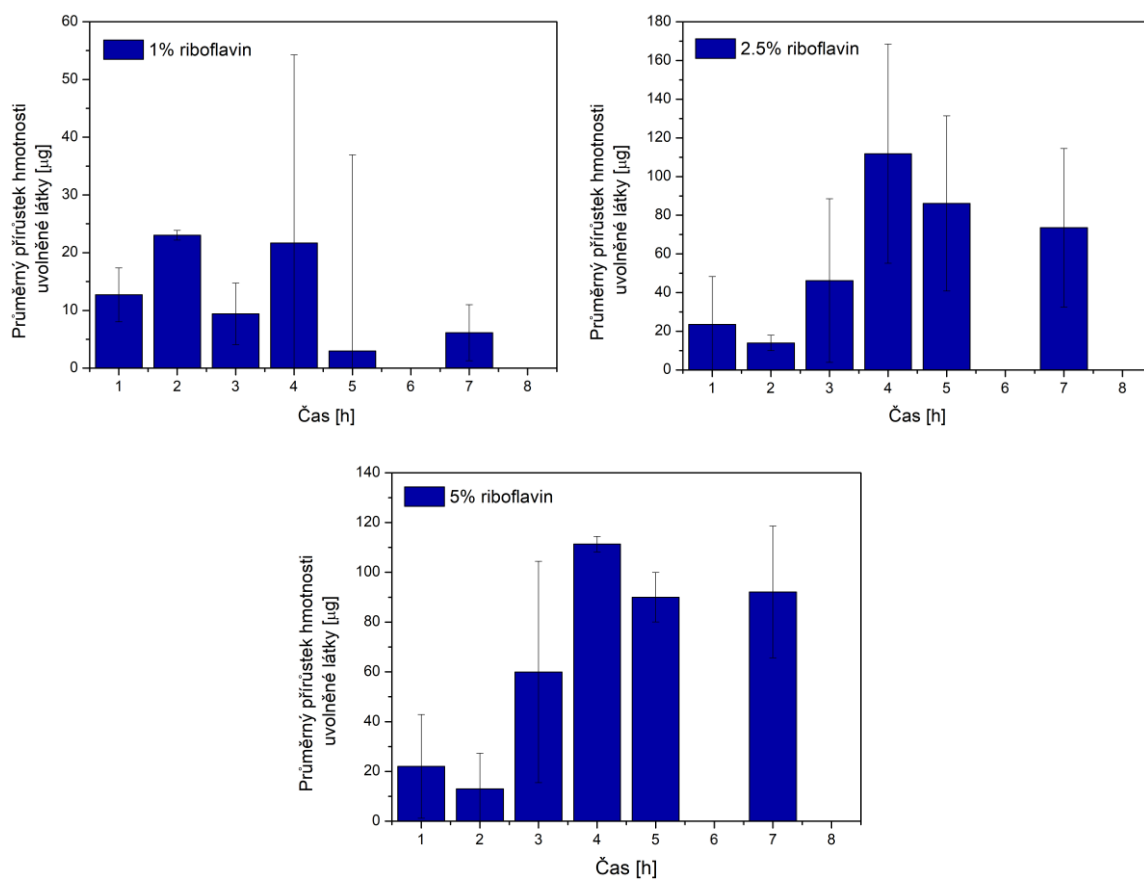
## 7.5.2 Sledování přírůstku množství uvolněné látky v čase

### 7.5.2.1 Tetrakain hydrochlorid



Obrázek 31 Grafy závislostí průměrného přírůstku hmotnosti uvolněné látky na čase pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu tetrakain hydrochloridu

### 7.5.2.2 Riboflavin fosfát



Obrázek 32 Grafy závislosti průměrného přírůstku hmotnosti uvolněné látky na čase pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu riboflavin fosfátu

## 7.6 Kinetický model uvolňování sledovaných látek

Pro popis kinetiky chování uvolňování látek je vhodné použití matematických modelů. Ty nám pomáhají pochopit a předvídat celkovou kinetiku uvolňování látek z polymerních materiálů. Využití matematických modelů pro simulace poskytne výsledky konvergence, které přibližně odpovídají realitě, s využitím zpětné vazby vylepšují mechaniku uvolňování a zjednodušují biologické složitosti. Mechanismus uvolňování léčiva ze systému polymerních částic dobře popisuje Korsmeyer-Peppas matematický model a matematický model exponenciálního růstu prvního řádu [97; 98; 99].

### 7.6.1 Tetrakain hydrochlorid

Množství uvolněné látky tetrakain hydrochlorid z kontaktní čočky se řídí Korsmeyer-Peppas (1) matematickým modelem a Korsmeyer-Peppas modelem s přidanou exponenciální funkcí (2). Tento model se používá k popisu uvolňování léčiva z polymerního systému.

$$y = k * (x^n) \quad (4)$$

$$y = k * (x^n) + A * \text{Exp}(x/t) \quad (5)$$

Kde:

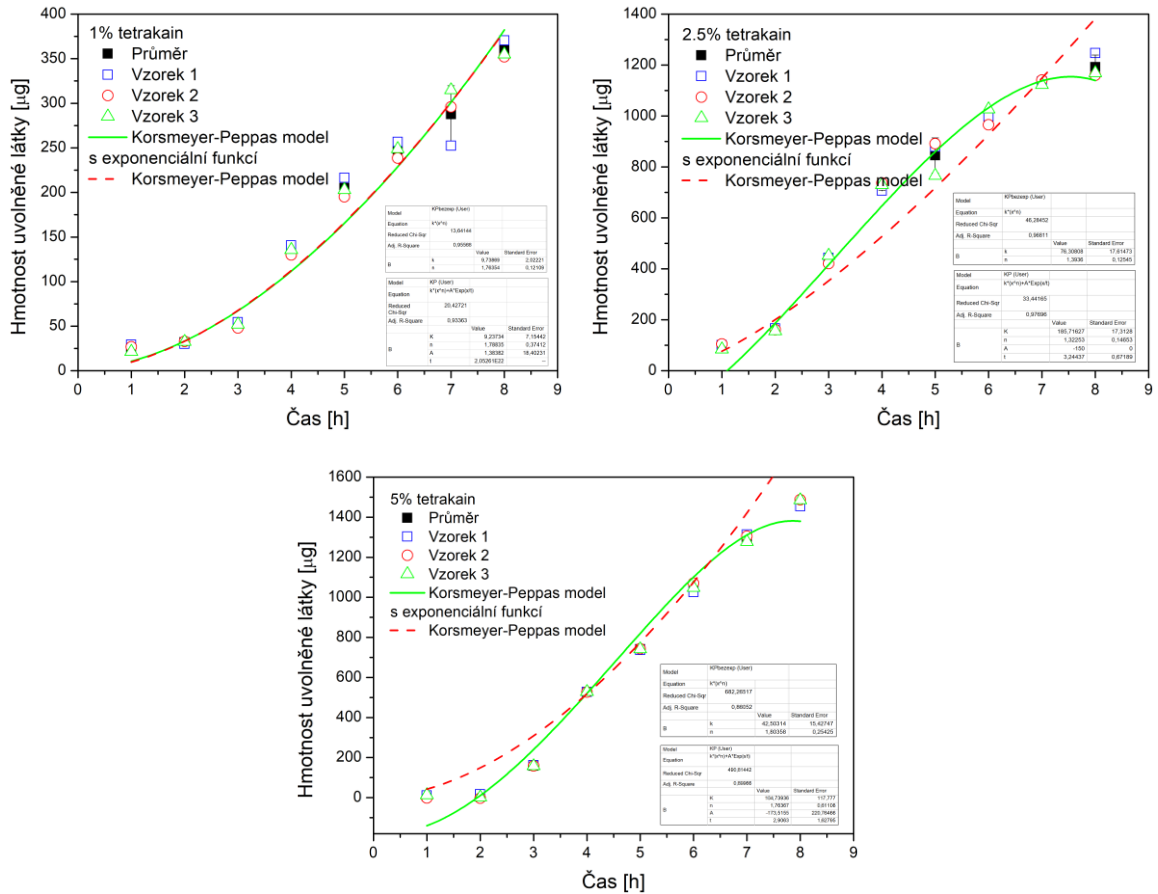
$y$  – množství uvolněné aktivní látky

$k$  – rychlost uvolňování

$x$  – čas

$A$  – preexponenciální faktor

$t$  – charakteristický čas procesu



Obrázek 33 Grafy závislosti hmotnosti uvolněné látky v čase pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu tetrakain hydrochloridu

## 7.6.2 Riboflavin fosfát

Uvolňování riboflavin fosfátu z kontaktní čočky popisuje matematický model exponenciálního růstu prvního řádu. Data byla interpolována pomocí modelu kinetiky exponenciálního uvolňování pseudo-prvního řádu.

$$y = y_0 + A * \text{Exp}(x/t) \quad (6)$$

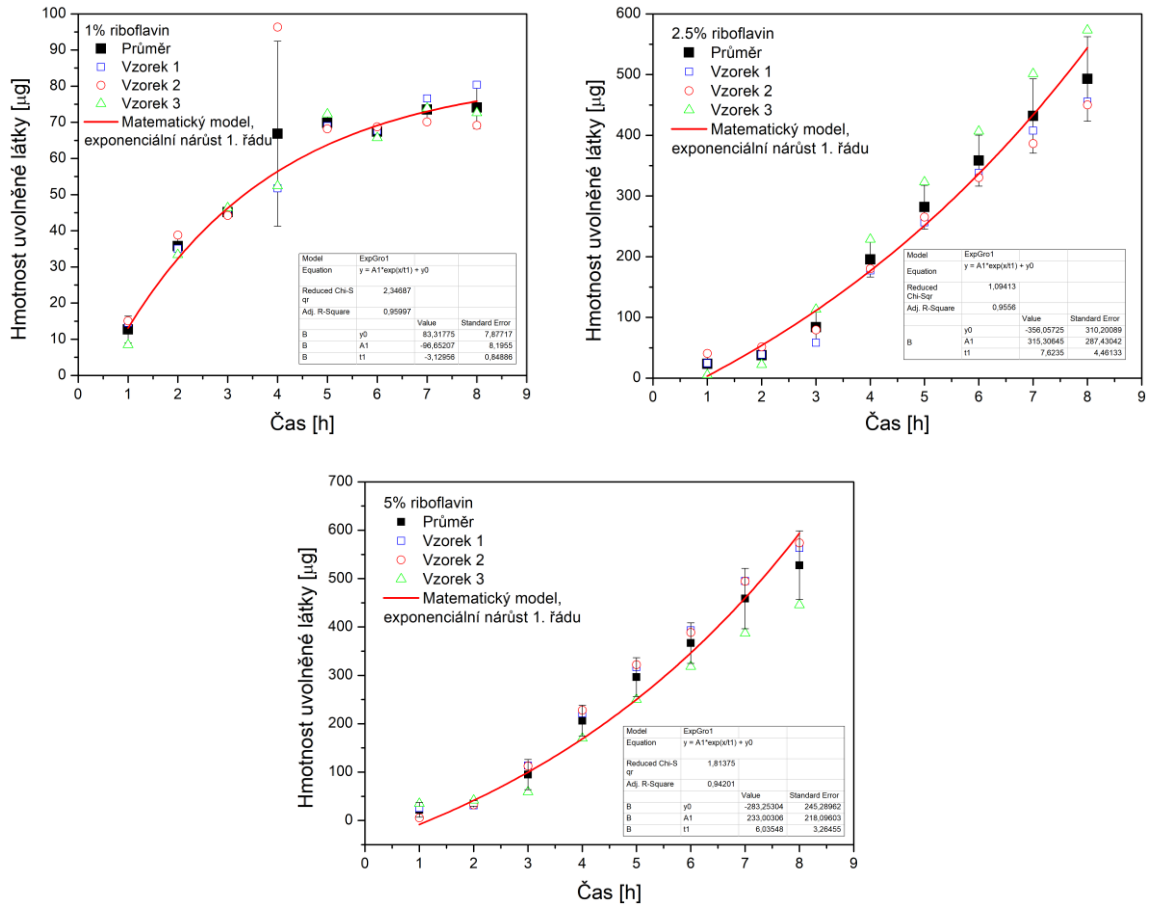
Kde:

y – množství uvolněné aktivní látky

x – čas

A – preexponenciální faktor

t – charakteristický čas procesu



Obrázek 34 Grafy závislosti hmotnosti uvolněné látky v čase pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu riboflavin fosfátu

## 8 DISKUZE VÝSLEDKŮ

### 8.1 Optimální koncentrace sytícího roztoku

Z hlediska přípravy nosiče je vhodné stanovit optimální procesní parametr koncentrace sytícího roztoku. Byla snaha zodpovědět otázku, zda navyšování koncentrace sytícího roztoku povede ke zvyšování obsahu aktivní látky v nosiči a také ke zvyšování celkově uvolněného množství.

Bylo zjištěno, že se zvyšující se koncentrací se zvyšuje i množství tetrakain hydrochloridu pojmuté kontaktní čočkou. Nejvíce látky se naimpregnovalo do kontaktní čočky vloženou do 5% roztoku tetrakainu, a to 4,8 mg. Čočka vložená do 2,5% roztoku pojmula 4,1 mg aktivní látky. Nejméně pojmula kontaktní čočka vložená do 1% roztoku tetrakainu (2,1 mg). U aktivní látky tetrakain hydrochloridu je z výsledků patrné, že lineární nárůst koncentrace sytícího roztoku nemá lineární odezvu v množství, které se dostane do nosiče. Jako optimální hodnota koncentrace sytícího roztoku se jeví 2,5 %. Navýšení koncentrace sytícího roztoku 2,5krát oproti 1% roztoku vede k navýšení množství v nosiči 1,95krát. Další dvojnásobné navýšení koncentrace sytícího roztoku ovšem vede k navýšení množství látky v nosiči o 1,17krát.

V případě riboflavin fosfátu bylo zjištěno, že maximální impregnovatelné množství této látky kontaktní čočkou bylo nejvyšší u kontaktní čočky vložené do 1% roztoku riboflavinu, a to 2,9 mg látky. Bylo zjištěno, že čočka vložená do 5% roztoku pojme menší množství oproti čočce v 1% roztoku. Tato čočka pojmula pouze 1,9 mg látky. Nejmenší množství účinné aktivní látky pojmula čočka vložená do 2,5% roztoku. Nejvíce se čočka nasytí při použití koncentrace 1 hm. %. Sycení čočky riboflavinem se zdá být složitější proces, kde mohou působit sférické bariéry a polarita molekuly riboflavinu.

### 8.2 Uvolněné množství aktivních látek

Dalším krokem bylo sledování a analyzování uvolňování aktivních látek z čočky pomocí UV-Vis spektroskopie. Pro každou koncentraci sytících roztoků byl v daném čase odebrán vzorek, u něhož bylo zaznamenáno absorpční spektrum, z něhož bylo dopočítáno množství uvolněné látky z nosiče. Toto bylo vždy opakováno třikrát.

Hodnoty absorbancí byly odečítány v maximu na typickém píku. Pro tetrakain hydrochlorid je typický absorpční pás na vlnové délce 309 nm, pro riboflavin na vlnové délce 267 nm.

Z hodnot koncentrací a znalosti objemů v čase odběru roztoku byly podle vztahu (3) vypočítány hmotnosti aktivní látky pro jednotlivé koncentrace a měření. Následně se hodnoty zprůměrovaly pro každou koncentraci a jsou uvedeny v tabulce 3 pro tetrakain a v tabulce 4 pro riboflavin. Jednotlivé přírůstky hmotností uvolněné látky v čase jsou uvedeny v grafech na obrázku 31 pro tetrakain a na obrázku 32 pro riboflavin.

Pro 1% roztok tetrakainu došlo k uvolnění celkem 360,48  $\mu\text{g}$  aktivní látky po dobu 8 hodin. V kapitole 7.1.1 jsme zjistili, že kontaktní čočka vložená do 1% roztoku pojme celkem 2,1 mg látky. Celkem se tedy uvolnilo 17 % efektivního množství tetrakainu z kontaktní čočky. Při procesu uvolňování 2,5% roztoku tetrakainu se uvolnilo 1191,73  $\mu\text{g}$ . Celkové impregnovatelné množství bylo 4,1 mg látky, takže se uvolnilo celkem 29 % aktivní látky z kontaktní čočky. U 5% roztoku tetrakainu došlo k uvolnění celkem 1777,9  $\mu\text{g}$  aktivní látky z celkového množství 4800  $\mu\text{g}$ . Uvolnilo se tedy 37 % tetrakain hydrochloridu.

Během uvolňovacího experimentu se po dobu 8 hodin uvolnilo z 1% sytícího roztoku riboflavinu 85,34  $\mu\text{g}$  aktivní látky. Kontaktní čočka vložená do roztoku téže koncentrace pojme 2,9 mg látky. Celkem se tedy uvolnilo 2,9 % efektivního množství riboflavin fosfátu. Pro 2,5% roztok riboflavinu došlo k uvolnění 355,12  $\mu\text{g}$  aktivní látky a celkové impregnovatelné množství látky je 800  $\mu\text{g}$ , došlo tedy k uvolnění 44 % efektivního množství riboflavin fosfátu z kontaktní čočky. Při procesu uvolňování 5% roztoku riboflavinu se uvolnilo 388,49  $\mu\text{g}$  aktivní látky. Maximální impregnovatelné množství pro tuto koncentraci bylo 1,9 mg látky. Během procesu uvolňování 5% roztoku se uvolnilo 20 % riboflavin fosfátu.

Riboflavin se oproti tetrakainu chová méně předvídatelně. I když u 1% roztoku riboflavinu se naimpregnovalo nejvyšší množství aktivní látky, v průběhu uvolňování se jí naopak uvolnilo nejméně.

### 8.3 Kinetika uvolňování aktivních látek

Uvolňování aktivních látek bylo studováno také z hlediska popisu kinetiky procesu. Existuje celá řada matematických modelů, které kinetiku uvolňování popisují. U námi sledovaných aktivních látek by se daly očekávat exponenciální nárůsty prvního řádu [90].

Nicméně u tetrakainu exponenciální nárůst prvního řádu úplně neodpovídá získaným datům. Proto byl hledán matematický model, který dobře vystihne kinetiku uvolňování tetrakainu z vybraného nosiče. Tento model, Korsmeyer-Peppasův, byl ve výborné shodě

s naměřenými daty. Analýzou jednotlivých parametrů daného modelu se dají získat typické časové konstanty pro kinetiku uvolňování tetrakainu při různých výchozích parametrech (koncentrace sytících roztoků). Z uvolňovacích křivek tetrakain hydrochloridu můžeme vyčíst, že první tři hodiny od začátku uvolňování dochází k pozvolnému nárůstu množství uvolněné látky. Následně množství uvolněné látky exponenciálně roste a od 7. hodiny se jeho nárůst stabilizuje. Korsmeyer-Peppasův matematický model dobře popisuje kinetiku uvolňování tetrakainu, protože zohledňuje také strukturní charakteristiku nosiče, kde hraje roli hustota sítě, nabobtnání hydrogelu a velikost molekuly aktivní látky.

Uvolňování riboflavin fosfátu z kontaktní čočky popisuje matematický model exponenciálního růstu prvního řádu. Při uvolňování ze vzorku sytícího 1% sytícím roztokem dochází k nárůstu množství aktivní látky po dobu prvních 5 hodin od začátku uvolňování a od 6 hodiny nárůst hmotnosti uvolněné aktivní látky zpomaluje. U sytícího roztoku o koncentraci 2,5 a 5 hm.% je nárůst hmotnosti exponenciální od 2. hodiny uvolňovacího experimentu. Matematický model exponenciálního nárůstu prvního řádu velmi dobře odpovídá získaným datům, což naznačuje prodlouženou kinetiku uvolňování.

Získaná data a jejich proložení kinetickými modely ukazují, že připravené systémy, tzn. tetrakain v silikon-hydrogelové kontaktní čočce a riboflavin v silikon-hydrogelové kontaktní čočce, mohou být použity jako léčivé přípravky v péči o rohovku oka v kooperativních stavech, přičemž uvolňování aktivní látky v těchto systémech probíhá podle prodlouženého uvolňovacího profilu pseudo prvního řádu. Tento typ uvolňování je z hlediska oftalmologické péče výhodný, neboť je zajištěná distribuce aktivní látky do rohovky po delší dobu. Námi studované systémy byly schopné úspěšně uvolňovat aktivní látku po dobu osmi hodin.

Stárnutí očí je problém týkající se každého člověka na planetě. Zrak je naším nejdůležitějším smyslem a využíváme ho nepřetržitě každý den. Namáháním zrakového ústrojí dochází k vzniku a rozvoji očních vad, které jsou pro kvalitní život nežádoucí. V dnešní době je možné mnoho těchto vad vyřešit pomocí oční refrakční chirurgie, nicméně se jedná o velmi bolestivý zákrok. Získaná a interpretovaná data v této práci prokazatelně potvrzují vhodnost využití silikon-hydrogelových čoček jako nosiče např. anestetika pro snadnější zvládnutí pooperačních stavů oční refrakční chirurgie.



## ZÁVĚR

Tato diplomová práce měla za cíl teoreticky zpracovat možnosti využití kontaktních čoček jako možných nosičů aktivních látek pro péči nebo výživu rohovky oka. Tomu je věnována první část diplomové práce, která zahrnuje teoretickou rešerši o postoperační léčbě očních onemocnění a kontaktních čočkách využívaných jako nosiče aktivních látek v péči o rohovku oka. V praktické části bylo cílem otestovat konvenční kontaktní čočky jako nosič aktivních látek, anestetika a vitamínu. Konkrétně byly sledovány látky tetrakain hydrochlorid a riboflavin fosfát.

Stanovené cíle byly bezvýhradně splněny a během řešení této diplomové práce bylo dosaženo cenných výsledků, jak v teoretické, tak ve věcné rovině.

Co se týká teoretických výsledků, lze konstatovat, že:

1. Připravené systémy (tetrakain v silikon-hydrogelové kontaktní čočce a riboflavin v silikon-hydrogelové kontaktní čočce) se chovají při uvolňování aktivní látky podle prodlouženého uvolňovacího profilu pseudo prvního řádu.
2. Bylo ověřeno, že spektroskopická analýza je užitečný nástroj pro kinetický popis uvolňovacího procesu.

V oblasti věcných výsledků lze vyzdvihnout, že:

1. Bylo ověřeno, že konvenční silikon-hydrogelová kontaktní čočka může sloužit jako nosič aktivní látky pro řízené uvolňování do rohovky, čímž může významně přispět v oblasti péče o rohovku oka v postoperačním stavu. Pokud je aktivní látkou anestetikum, je možné jej z takového nosiče efektivně uvolňovat po dobu minimálně osmi hodin.
2. Konvenční silikon-hydrogelová kontaktní čočka může také sloužit jako zásobárna výživových látek (riboflavin fosfát) pro rohovku oka.

Z hlediska oftalmologické praxe a typu operace fotorefraktivní keratektomie je využití čočky jako nosiče anestetika přímo žádoucí, neboť slouží jednak jako krycí element, ale zároveň dodává látku tlumící bolest přímo do rohovky.

Pro další výzkum a vývoj je potřeba se zaměřit na prodloužení doby uvolňování aktivních látek z kontaktní čočky. Vytvořit bariéru, brzdící element, díky kterému by bylo možné látky uvolňovat řízeně v menším definovaném množství po delší časový úsek. To by totiž mohlo rozšířit aplikační potenciál nosiče i pro využití při postoperativní péči, kde je nutná delší

UTB ve Zlíně, Fakulta technologická

doba hojení. V navazujícím výzkumu by se dala otestovat další, konvenčně využívaná anestetika a jiné vitamíny vhodné pro výživu rohovky oka a přinést srovnání s uvolňovacími kinetikami látek studovaných během řešení této diplomové práce. Dala by se hledat i nejvhodnější aktivní látka pro toto použití, např. optimální anestetikum s odpovídající dobou účinku, minimem vedlejších účinků apod.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] RIBEIRO, CHRISTIE GRAF; MOREIRA, ANA TEREZA RAMOS; PINTO, JOSÉ SIMÃO DE PAULA a MALAFAIA, OSVALDO. Multiprofessional electronic protocol in ophtalmology with enfasis in strabismus. Online. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2016, roč. 43, č. 3, s. 171-177. ISSN 0100-6991. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/0100-69912016003009>. [cit. 2023-10-24].
- [2] KVAPILÍKOVÁ, Květa. *Anatomie a embryologie oka*. Vyd. 1. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2000. ISBN 80-7013-313-9.
- [3] WATSON, Stuart a LOWE, Genevieve. Ocular anatomy and physiology relevant to anaesthesia. Online. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2019, roč. 20, č. 12, s. 710-715. ISSN 14720299. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.10.004>. [cit. 2023-10-24].
- [4] MORGAN, Philip B.; MURPHY, Paul J.; GIFFORD, Kate L.; GIFFORD, Paul; GOLEBIEWSKI, Blanka et al. BCLA CLEAR - Effect of contact lens materials and designs on the anatomy and physiology of the eye. Online. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2021, roč. 44, č. 2, s. 192-219. ISSN 13670484. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.02.006>. [cit. 2023-10-24].
- [5] ROZSÍVAL, Pavel. *Oční lékařství*. Praha: Galén, c2006. ISBN 80-7262-404-0.
- [6] SYNEK, Svatopluk a SKORKOVSKÁ, Šárka. *Fyziologie oka a vidění*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0786-1.
- [7] PLEYEROVÁ, Iveta. *Oko a vidění*. Online. Optika Pleyerová. Dostupné z: <http://www.ocnioptik.eu/oko-a-videni/oko/>. [cit. 2023-10-24].
- [8] *Rohovka*. Online. Wikipedia.org. 2001. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Rohovka>. [cit. 2024-02-11].
- [9] KUCHYNKA, Pavel. *Oční lékařství*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2016. ISBN 978-80-247-5079-8.
- [10] SYNEK, Svatopluk a SKORKOVSKÁ, Šárka. *Fyziologie oka a vidění*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-3992-2.
- [11] ANTON, Milan. *Refrakční vady a jejich vyšetřovací metody*. Vyd. 3., přeprac. Brno: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2004. ISBN 80-7013-402-x.
- [12] LI, Qisong; SHI, Haosong; XI, Shanming; JIANG, Jincheng; ZHANG, Long et al. Stimulated-responsive refractive-diffractive biological hydrogel micro-optical element enabling achromatism via femtosecond laser lithography. Online. *Optics Express*. 2023, roč. 31, č. 18. ISSN 1094-4087. Dostupné z: <https://doi.org/10.1364/OE.500484>. [cit. 2023-10-24].
- [13] STEIN, Joshua D.; KHAWAJA, Anthony P. a WEIZER, Jennifer S. Glaucoma in Adults—Screening, Diagnosis, and Management. Online. *JAMA*. 2021, roč. 325, č. 2. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21899>. [cit. 2023-10-24].
- [14] WA KAIMBO, Dieudonne Kaimbo. Astigmatism – Definition, Etiology, Classification, Diagnosis and Non-Surgical Treatment. Online. In: GOGGIN, Michael (ed.). *Astigmatism - Optics, Physiology and Management*. InTech, 2012. ISBN 978-953-51-0230-4. Dostupné z: <https://doi.org/10.5772/18132>. [cit. 2023-10-24].

- [15] HARB, Elise. Hyperopia ☆. Online. In: *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier, 2017. ISBN 9780128093245. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.01384-5>. [cit. 2023-10-24].
- [16] *Refrakční vady*. Online. Dostupné z: <https://www.bryle.cz/dioptricke-bryle/brylove-cocky/trocha-historie-nikoho-nezabije.html>. [cit. 2023-11-20].
- [17] *Historie brýlí*. Online. Historie brýlí. 2017. Dostupné z: <https://www.zeiss.cz/vision-care/lepsi-videni/pochopeni-zraku/historie-bryli.html>. [cit. 2024-03-22].
- [18] MCDERMOTT, Mark L. a CHANDLER, John W. Therapeutic uses of contact lenses. Online. *Survey of Ophthalmology*. 1989, roč. 33, č. 5, s. 381-394. ISSN 00396257. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(89\)90015-5](https://doi.org/10.1016/0039-6257(89)90015-5). [cit. 2023-11-19].
- [19] MANNIS, Mark J.; ZADNIK, Karla; CORAL-GHANEM, Cleusa a KARA-JOSÉ, Newton. *Contact Lenses in Ophthalmic Practice*. Online. New York, NY: Springer New York, 2004. ISBN 978-0-387-40400-4. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/b97494>. [cit. 2023-11-19].
- [20] EFRON, Nathan (ed.). *Contact lens practice*. Third edition. Edinburgh: Elsevier, 2018. ISBN 978-0-7020-6660-3.
- [21] PETROVÁ, Sylvie; MAŠKOVÁ, Zdeňka a JUREČKA, Tomáš. *Základy aplikace kontaktních čoček*. Vyd. 2., přeprac. a dopl. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně, 2008. ISBN 978-807-0134-702.
- [22] HEITZ, Robert F. *The History of Contact Lenses*. Strasbourg: Wayenborgh Publishing, 2003. ISBN 9789062993000.
- [23] WICHTERLE, O. a LÍM, D. Hydrophilic Gels for Biological Use. Online. *Nature*. 1960, roč. 185, č. 4706, s. 117-118. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/185117a0>. [cit. 2024-04-14].
- [24] BENNETT, Edward S. a WEISSMAN, Ph.D. *Clinical Contact Lens Practice*. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. ISBN 978-0781737050.
- [25] EFRON, Nathan. Rigid Lens Materials. Online. In: *Contact Lens Practice*. 3. Elsevier, 2018, 115-122.e1. ISBN 9780702066603. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6660-3.00011-3>. [cit. 2024-04-14].
- [26] AHAMAD SAID, Muhammad Naziff; HASBULLAH, Nurul Anis; ROSDI, Muhammad Ridhwan Hafiz; MUSA, Muhamad Sharan; RUSLI, Arjulizan et al. Polymerization and Applications of Poly(methyl methacrylate)–Graphene Oxide Nanocomposites: A Review. Online. *ACS Omega*. 2022, roč. 7, č. 51, s. 47490-47503. ISSN 2470-1343. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04483>. [cit. 2024-04-14].
- [27] KUCHYNKA, Pavel. *Oční lékařství*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8.
- [28] MUSGRAVE, Christopher Stephen Andrew a FANG, Fengzhou. Contact Lens Materials: A Materials Science Perspective. Online. *Materials*. 2019, roč. 12, č. 2, s. 2-6. ISSN 1996-1944. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ma12020261>. [cit. 2024-04-19].
- [29] PHILLIPS, Anthony J. Rigid Gas Permeable Corneal and Corneoscleral Lens Fitting. Online. In: *Contact Lenses*. 6. Elsevier, 2019, s. 175-206. ISBN 9780702071683. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7168-3.00009-X>. [cit. 2024-04-19].
- [30] PETROVÁ, Sylvie; MAŠKOVÁ, Zdeňka a JUREČKA, Tomáš. *Základy aplikace kontaktních čoček*. Vyd. 2., přeprac. a dopl. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně, 2008. ISBN 978-807-0134-702.

- [31] CHEN, Yihang; ZHANG, Shiming; CUI, Qingyu; NI, Jiahua; WANG, Xiaochen et al. Microengineered poly(HEMA) hydrogels for wearable contact lens biosensing. Online. *Lab on a Chip*. 2020, roč. 20, č. 22, s. 4205-4214. ISSN 1473-0197. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/D0LC00446D>. [cit. 2024-04-19].
- [32] EFRON, Nathan (ed.). *Contact lens practice*. Third edition. Edinburgh: Elsevier, 2018. ISBN 978-0-7020-6660-.
- [33] MARDIN, Christian Y.; TORNOW, Ralf P. a KRUSE, Friedrich E. Lasers in ophthalmology. Online. *Physics Procedia*. 2010, roč. 5, s. 631-636. ISSN 18753892. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2010.08.091>. [cit. 2023-10-24].
- [34] NAYAK, MadhurimaK. Evolution of refractive surgeries. Online. *Muller Journal of Medical Sciences and Research*. 2017, roč. 8, č. 2. ISSN 0975-9727. Dostupné z: [https://doi.org/10.4103/mjmsr.MJMSR\\_5\\_17](https://doi.org/10.4103/mjmsr.MJMSR_5_17). [cit. 2024-03-22].
- [35] AMBRÓSIO, Renato a WILSON, Steven E. LASIK vs LASEK vs PRK: Advantages and indications. Online. *Seminars in Ophthalmology*. 2009, roč. 18, č. 1, s. 2-10. ISSN 0882-0538. Dostupné z: <https://doi.org/10.1076/soph.18.1.2.14074>. [cit. 2024-03-22].
- [36] BOWER, KS; WEICHEL, ED a KIM, TJ. Overview of refractive surgery. *Am Fam Physician*. 2001, roč. 10, č. 1, s. 1183-1191.
- [37] AMBRÓSIO, Renato a WILSON, Steven E. LASIK vs LASEK vs PRK: Advantages and indications. Online. *Seminars in Ophthalmology*. 2009, roč. 18, č. 1, s. 2-10. ISSN 0882-0538. Dostupné z: <https://doi.org/10.1076/soph.18.1.2.14074>. [cit. 2024-03-18].
- [38] MÜLLER, Linda J.; MARFURT, Carl F.; KRUSE, Friedrich a TERVO, Timo M.T. Corneal nerves: structure, contents and function. Online. *Experimental Eye Research*. 2003, roč. 76, č. 5, s. 521-542. ISSN 00144835. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(03\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(03)00050-2). [cit. 2024-03-22].
- [39] URTTI, Arto. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. Online. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006, roč. 58, č. 11, s. 1131-1135. ISSN 0169409X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.07.027>. [cit. 2024-03-22].
- [40] PEYNSHAERT, Karen; DEVOLDERE, Joke; DE SMEDT, Stefaan C. a REMAUT, Katrien. In vitro and ex vivo models to study drug delivery barriers in the posterior segment of the eye. Online. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018, roč. 126, s. 44-57. ISSN 0169409X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.007>. [cit. 2024-03-22].
- [41] WORAKUL, Nimit a ROBINSON, Joseph R. Ocular pharmacokinetics/pharmacodynamics. Online. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1997, roč. 44, č. 1, s. 71-83. ISSN 09396411. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(97\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(97)00064-7). [cit. 2024-04-20].
- [42] STARKEY, E S a SAMMONS, H M. Practical pharmacokinetics: what do you really need to know? Online. *Archives of disease in childhood - Education & practice edition*. 2015, roč. 100, č. 1, s. 37-43. ISSN 1743-0585. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304555>. [cit. 2024-04-20].
- [43] NANCARROW, C. a MATHER, L. E. Pharmacokinetics in Renal Failure. Online. *Anaesthesia and Intensive Care*. 1983, roč. 11, č. 4, s. 350-360. ISSN 0310-057X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/0310057X8301100407>. [cit. 2024-04-20].
- [44] GRAY, Keith; ADHIKARY, SanjibD a JANICKI, Piotr. Pharmacogenomics of analgesics in anesthesia practice: A current update of literature. Online. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2018, roč. 34, č. 2. ISSN 0970-9185. Dostupné z: [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_319\\_17](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_319_17). [cit. 2024-04-20].

- [45] CIRILLO, Plinio; TAGLIALATELA, Vittorio; PELLEGRINO, Grazia; MORELLO, Andrea; CONTE, Stefano et al. Effects of colchicine on platelet aggregation in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. Online. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020, roč. 50, č. 2, s. 468-472. ISSN 0929-5305. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02121-8>. [cit. 2024-04-20].
- [46] RANG, H P. The receptor concept: pharmacology's big idea. Online. *British Journal of Pharmacology*. 2006, roč. 147, č. S1. ISSN 0007-1188. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706457>. [cit. 2024-04-20].
- [47] WAGNER, J.G. Kinetics of pharmacologic response I. Proposed relationships between response and drug concentration in the intact animal and man. Online. *Journal of Theoretical Biology*. 1968, roč. 20, č. 2, s. 173-201. ISSN 00225193. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(68\)90188-4](https://doi.org/10.1016/0022-5193(68)90188-4). [cit. 2024-04-20].
- [48] KVAPILÍKOVÁ, Květa. *Farmakologie v očním lékařství*. Brno: Masarykova univerzita, 1995. ISBN 80-210-1187-4.
- [49] KEARNS, Victoria R a WILLIAMS, Rachel L. Drug delivery systems for the eye. Online. *Expert Review of Medical Devices*. 2014, roč. 6, č. 3, s. 277-290. ISSN 1743-4440. Dostupné z: <https://doi.org/10.1586/erd.09.4>. [cit. 2024-04-20].
- [50] LÖSCHER, Marina; SEIZ, Chiara; HURST, José a SCHNICHEL, Sven. Topical Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye. Online. *Pharmaceutics*. 2022, roč. 14, č. 1. ISSN 1999-4923. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010134>. [cit. 2024-04-20].
- [51] LÁZNIČKA, Lukáš a ŠKLUBALOVÁ, Zdeňka. Přehled očních lékových forem. Online. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2019, roč. 33, č. 1, s. 1-3. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2019/01/05.pdf>. [cit. 2024-04-20].
- [52] ROSENFELD, M.; LOGAN, N. a EDWARDS, K. *Optometry: science techniques and clinical management*. 2nd. New York: Butterworth Heinemann Elsevier, 2009. ISBN 978-075-0687-782.
- [53] VAN ROOIJ, Jeroen; WUBBELS, René J. a DE KRUIJF, Wilbur P.J. A New Spray Device to Deliver Topical Ocular Medication: Penetration of Fluorescein to the Anterior Segment. Online. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2015, roč. 31, č. 9, s. 531-535. ISSN 1080-7683. Dostupné z: <https://doi.org/10.1089/jop.2015.0022>. [cit. 2024-04-20].
- [54] TROMBINO, Sonia a CASSANO, Roberta. Special Issue on Designing Hydrogels for Controlled Drug Delivery: Guest Editors' Introduction. Online. *Pharmaceutics*. 2020, roč. 12, č. 1, s. 12-57. ISSN 1999-4923. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010057>. [cit. 2024-04-21].
- [55] CASSANO, Roberta; DI GIOIA, Maria Luisa a TROMBINO, Sonia. Gel-Based Materials for Ophthalmic Drug Delivery. Online. *Gels*. 2021, roč. 7, č. 3. ISSN 2310-2861. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/gels7030130>. [cit. 2024-04-21].
- [56] PAL KAUR, Indu a KANWAR, Meenakshi. Ocular Preparations: The Formulation Approach. Online. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2002, roč. 28, č. 5, s. 473-493. ISSN 0363-9045. Dostupné z: <https://doi.org/10.1081/DDC-120003445>. [cit. 2024-04-21].
- [57] SHESHALA, Ravi; KOK, Yong; NG, Jun; THAKUR, Raghu a DUA, Kamal. In Situ Gelling Ophthalmic Drug Delivery System: An Overview and Its Applications. Online. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2015, roč. 9, č. 3, s. 242-253. ISSN

18722113. Dostupné z: <https://doi.org/10.2174/1872211309666150724101227>. [cit. 2024-04-21].
- [58] DUBALD, Marion; BOURGEOIS, Sandrine; ANDRIEU, Véronique a FESSI, Hatem. Ophthalmic Drug Delivery Systems for Antibiotherapy—A Review. Online. *Pharmaceutics*. 2018, roč. 10, č. 1. ISSN 1999-4923. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010010>. [cit. 2024-04-21].
- [59] MAULVI, Furqan A.; RANCH, Ketan M.; DESAI, Ankita R.; DESAI, Ditixa T. a SHUKLA, Manish R. Ophthalmic preparations. Online. In: *Remington*. 23. Elsevier, 2021, s. 565-575. ISBN 9780128200070. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820007-0.00028-3>. [cit. 2024-04-21].
- [60] *ATC: Structure and principles*. Online. Norwegian Institute of Public Health. 2013. Dostupné z: [https://atcddd.fhi.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://atcddd.fhi.no/atc/structure_and_principles/). [cit. 2024-04-22].
- [61] DEL AMO, Eva M. Topical ophthalmic administration: Can a drug instilled onto the ocular surface exert an effect at the back of the eye? Online. *Frontiers in Drug Delivery*. 2022, roč. 2, s. 3-5. ISSN 2674-0850. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fddev.2022.954771>. [cit. 2024-04-22].
- [62] HOPKINS, G. Ophthalmic dosage forms. Online. In: *Ophthalmic Drugs*. 5th. Elsevier, 2007, s. 67-81. ISBN 9780750688642. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-8864-2.50006-4>. [cit. 2024-04-22].
- [63] LIRK, Philipp; PICARDI, Susanne a HOLLMANN, Markus W. Local anaesthetics. Online. *European Journal of Anaesthesiology*. 2014, roč. 31, č. 11, s. 575-585. ISSN 0265-0215. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000137>. [cit. 2024-04-22].
- [64] ZHANG, Jingzhong; HADLOCK, Theresa; GENT, Alison a STRICHARTZ, Gary R. Tetracaine-Membrane Interactions: Effects of Lipid Composition and Phase on Drug Partitioning, Location, and Ionization. Online. *Biophysical Journal*. 2007, roč. 92, č. 11, s. 3988-4001. ISSN 00063495. Dostupné z: <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.102434>. [cit. 2024-04-22].
- [65] DEUPREE, Jean. Tetracaine. Online. In: *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier, 2007, s. 1-5. ISBN 9780080552323. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62735-7>. [cit. 2024-04-22].
- [66] CALATAYUD, Jesús a GONZÁLEZ, Ángel. History of the Development and Evolution of Local Anesthesia Since the Coca Leaf. Online. *Anesthesiology*. 2003, roč. 98, č. 6, s. 1503-1508. ISSN 0003-3022. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/00000542-200306000-00031>. [cit. 2024-04-22].
- [67] Bupivacaine. Online. In: *Meyler's Side Effects of Drugs*. 16th. Elsevier, 2016, s. 1073-1078. ISBN 9780444537164. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.00421-2>. [cit. 2024-04-22].
- [68] GAYLORD, A.M.; WARTHESEN, J.J. a SMITH, D.E. Influence of Milk Fat, Milk Solids, and Light Intensity on the Light Stability of Vitamin A and Riboflavin in Lowfat Milk. Online. *Journal of Dairy Science*. 1986, roč. 69, č. 11, s. 2779-2784. ISSN 00220302. Dostupné z: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(86\)80729-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(86)80729-9). [cit. 2024-04-22].
- [69] PINTO, John T a ZEMPLÉNI, Janos. Riboflavin. Online. *Advances in Nutrition*. 2016, roč. 7, č. 5, s. 973-975. ISSN 21618313. Dostupné z: <https://doi.org/10.3945/an.116.012716>. [cit. 2024-04-22].

- [70] SORKIN, Nir a VARSSANO, David. Corneal Collagen Crosslinking: A Systematic Review. Online. *Ophthalmologica*. 2014, roč. 232, č. 1, s. 10-27. ISSN 0030-3755. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/000357979>. [cit. 2024-04-22].
- [71] O'BRART, D.P.S. Riboflavin for corneal cross-linking. Online. *Drugs of Today*. 2016, roč. 52, č. 6. ISSN 16994019. Dostupné z: <https://doi.org/10.1358/dot.2016.52.6.2494140>. [cit. 2024-04-22].
- [72] BATES, C.J. Vitamin A. Online. *The Lancet*. 1995, roč. 345, č. 8941, s. 31-35. ISSN 01406736. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91157-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91157-X). [cit. 2024-04-22].
- [73] SAARI, John C. Vitamin A and Vision. Online. In: ASSON-BATRES, Mary Ann a ROCHETTE-EGLY, Cecile (ed.). *The Biochemistry of Retinoid Signaling II. Subcellular Biochemistry*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2016, s. 231-259. ISBN 978-94-024-0943-7. Dostupné z: [https://doi.org/10.1007/978-94-024-0945-1\\_9](https://doi.org/10.1007/978-94-024-0945-1_9). [cit. 2024-04-22].
- [74] BRANDÃO, Luana Paula Nogueira de Araújo; VILAR, Lucio; CAVALCANTI, Bernardo Menelau; BRANDÃO, Pedro Henrique Amorim; ARANTES, Tiago Eugênio Faria e et al. Serum levels of vitamin A, visual function and ocular surface after bariatric surgery. Online. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2017, roč. 54, č. 1, s. 65-69. ISSN 0004-2803. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.2017v54n1-13>. [cit. 2024-04-22].
- [75] GARLAND, DL. Ascorbic acid and the eye. Online. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1991, roč. 54, č. 6, s. 1198S-1202S. ISSN 00029165. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.6.1198s>. [cit. 2024-04-23].
- [76] LIM, Julie C; CABALLERO ARREDONDO, Mariana; BRAAKHUIS, Andrea J. a DONALDSON, Paul J. Vitamin C and the Lens: New Insights into Delaying the Onset of Cataract. Online. *Nutrients*. 2020, roč. 12, č. 10, s. 5-7. ISSN 2072-6643. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/nu12103142>. [cit. 2024-04-23].
- [77] GARLAND, DL. Ascorbic acid and the eye. Online. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1991, roč. 54, č. 6, s. 1198S-1202S. ISSN 00029165. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.6.1198s>. [cit. 2024-04-23].
- [78] LIAO, Sijia; OMAGE, Sylvia Oghogho; BÖRMEL, Lisa; KLUGE, Stefan; SCHUBERT, Martin et al. Vitamin E and Metabolic Health: Relevance of Interactions with Other Micronutrients. Online. *Antioxidants*. 2022, roč. 11, č. 9, s. 157-165. ISSN 2076-3921. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antiox11091785>. [cit. 2024-04-23].
- [79] DIXON, Phillip; SHAFOR, Chancellor; GAUSE, Samuel; HSU, Kuan-Hui; POWELL, Kristin Conrad et al. Therapeutic contact lenses: a patent review. Online. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2015, roč. 25, č. 10, s. 1117-1129. ISSN 1354-3776. Dostupné z: <https://doi.org/10.1517/13543776.2015.1057501>. [cit. 2024-04-23].
- [80] GUZMAN-ARANGUEZ, Ana; COLLIGRIS, Basilio a PINTOR, Jesús. Contact Lenses: Promising Devices for Ocular Drug Delivery. Online. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2013, roč. 29, č. 2, s. 189-199. ISSN 1080-7683. Dostupné z: <https://doi.org/10.1089/jop.2012.0212>. [cit. 2024-04-23].
- [81] HOLGADO, M.A.; ANGUIANO-DOMÍNGUEZ, A. a MARTÍN-BANDERAS, L. Contact lenses as drug-delivery systems: a promising therapeutic tool. Online. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2020, roč. 95, č. 1, s. 24-33. ISSN 21735794. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.oftale.2019.07.007>. [cit. 2024-04-23].



- [82] MUNTINGH, GL. Drug and Contact Lens Interactions. Online. *South African Family Practice*. 2014, roč. 47, č. 8, s. 24-28. ISSN 2078-6190. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/20786204.2005.10873271>. [cit. 2024-04-23].
- [83] MORRISON, Peter WJ a KHUTORYANSKIY, Vitaliy V. Advances in ophthalmic drug delivery. Online. *Therapeutic Delivery*. 2014, roč. 5, č. 12, s. 1297-1315. ISSN 2041-5990. Dostupné z: <https://doi.org/10.4155/tde.14.75>. [cit. 2024-04-23].
- [84] HUI, Alex. Contact lenses for ophthalmic drug delivery. Online. *Clinical and Experimental Optometry*. 2017, roč. 100, č. 5, s. 494-512. ISSN 0816-4622. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/cxo.12592>. [cit. 2024-04-23].
- [85] FRANCO, Paola a DE MARCO, Iolanda. Contact Lenses as Ophthalmic Drug Delivery Systems: A Review. Online. *Polymers*. 2021, roč. 13, č. 7. ISSN 2073-4360. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/polym13071102>. [cit. 2024-04-23].
- [86] HSU, Kuan-Hui; CARBIA, Blanca E.; PLUMMER, Caryn a CHAUHAN, Anuj. Dual drug delivery from vitamin E loaded contact lenses for glaucoma therapy. Online. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015, roč. 94, s. 312-321. ISSN 09396411. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.06.001>. [cit. 2024-04-23].
- [87] PENG, Cheng-Chun; KIM, Jinah a CHAUHAN, Anuj. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing Vitamin E diffusion barriers. Online. *Biomaterials*. 2010, roč. 31, č. 14, s. 4032-4047. ISSN 01429612. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.113>. [cit. 2024-04-23].
- [88] MAULVI, Furqan A.; SONI, Tejal G. a SHAH, Dinesh O. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. Online. *Drug Delivery*. 2016, roč. 23, č. 8, s. 3017-3026. ISSN 1071-7544. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/10717544.2016.1138342>. [cit. 2024-04-23].
- [89] TOFFOLETTO, Nadia; SARAMAGO, Benilde a SERRO, Ana Paula. Therapeutic Ophthalmic Lenses: A Review. Online. *Pharmaceutics*. 2021, roč. 13, č. 1. ISSN 1999-4923. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010036>. [cit. 2024-04-23].
- [90] URBÁNEK, Pavel; ŠŮLY, Pavol; ŠEVČÍK, Jakub; HANULÍKOVÁ, Barbora; KUŘITKA, Ivo et al. Controlled Drug Delivery Device for Cornea Treatment and Novel Method for Its Testing. Online. *Pharmaceutics*. 2023, roč. 16, č. 4, s. 12. ISSN 1424-8247. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ph16040505>. [cit. 2024-04-24].
- [91] BOULEDJOUIDJA, A.; MASMOUDI, Y.; SERGENT, M. a BADENS, E. Effect of operational conditions on the supercritical carbon dioxide impregnation of anti-inflammatory and antibiotic drugs in rigid commercial intraocular lenses. Online. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017, roč. 130, s. 63-75. ISSN 08968446. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.07.015>. [cit. 2024-04-23].
- [92] PICOLLO, Marcello; ACETO, Maurizio a VITORINO, Tatiana. UV-Vis spectroscopy. Online. *Physical Sciences Reviews*. 2019, roč. 4, č. 4, s. 2-5. ISSN 2365-659X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1515/psr-2018-0008>. [cit. 2024-05-01].
- [93] KAFLE, Bhim Prasad. Application of UV-VIS spectrophotometry for chemical analysis. Online. In: *Chemical Analysis and Material Characterization by Spectrophotometry*. Elsevier, 2020, s. 79-145. ISBN 9780128148662. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814866-2.00005-1>. [cit. 2024-05-01].
- [94] UV-Vis Spectroscopy: Principle, Strengths and Limitations and Applications. Online. *Technology Networks*. 2021, s. 4. Dostupné z:

- <https://www.technologynetworks.com/analysis/articles/uv-vis-spectroscopy-principle-strengths-and-limitations-and-applications-349865>. [cit. 2024-04-24].
- [95] National Center for Biotechnology Information (2024). *PubChem Compound Summary for CID 8695, Tetracaine Hydrochloride*. Online. 2004. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetracaine-Hydrochloride>. [cit. 2024-05-06].
- [96] National Center for Biotechnology Information (2024). *PubChem Compound Summary for CID 23666409, Riboflavin sodium phosphate*. Online. 2004. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Riboflavin-sodium-phosphate>. [cit. 2024-05-06].
- [97] SUNDARESAN, S. a HALL, C.K. Mathematical modelling of diffusion and reaction in blocked zeolite catalysts. Online. *Chemical Engineering Science*. 1986, roč. 41, č. 6, s. 1631-1645. ISSN 00092509. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(86\)85242-3](https://doi.org/10.1016/0009-2509(86)85242-3). [cit. 2024-04-28].
- [98] KORSMEYER, R.W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P. a PEPPAS, N.A. Mechanisms of Potassium Chloride Release from Compressed, Hydrophilic, Polymeric Matrices: Effect of Entrapped Air. Online. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1983, roč. 72, č. 10, s. 1189-1191. ISSN 00223549. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/jps.2600721021>. [cit. 2024-04-28].
- [99] SILVA, Diana; DE SOUSA, Hermínio C.; GIL, Maria Helena; SANTOS, Luís F.; OOM, Madalena Salema et al. Moxifloxacin-imprinted silicone-based hydrogels as contact lens materials for extended drug release. Online. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021, roč. 156. ISSN 09280987. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105591>. [cit. 2024-04-28].

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

PRK	Fotorefraktivní keratektomie
LASIK	Laser-Assisted in situ Keratomileusis
LASEK	Laser-Assisted Subepithelial Keratectomy
CCL	Zesíťování kolagenu rohovky
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
WHO	Světová zdravotnická organizace
PMMA	Polymethylmethakrylát
RGP	Tvrdé plynopropustné čočky
HEMA	Hydroxyethylmethakrylát
ACE	Angiotenzní konvertující enzym
FAD	Flavinadenindinukleotid
FMN	Flavinmononukleotid
CPE	Chlorovaný polyethylen
mm	Milimetr
nm	Nanometr
μm	Mikrometr
mg	Miligram
ml	Mililitr
h	Hodina
D	Dioptrie
eV	Elektronvolt

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek 1 Průřez lidského oka. Překresleno dle [7].....	13
Obrázek 2 Vertikální řez lidskou rohovkou. Překresleno dle [8]. .....	14
Obrázek 3 Astigmatismus .....	16
Obrázek 4 Hypermetropie.....	16
Obrázek 5 Myopie .....	17
Obrázek 6 Dvouohniskové brýle vynalezené Benjaminem Franklinem [17].....	19
Obrázek 7 Polymerace methyl-methakrylátu za vzniku polymethylmethakrylátu.....	21
Obrázek 8 Odstranění tenké vrstvy rohovky pomocí mikrokeratomu. Obrázek použit podle CC-BY licence (Autor. K S Bower a kol.) [36].....	26
Obrázek 9 Schématické znázornění struktury oka s různými typy permeace léčiva. Překresleno dle [39]. .....	30
Obrázek 10 Schéma absorpce a eliminace léčiva pro topický typ aplikace. Překresleno dle [50].....	35
Obrázek 11 Struktura hydrogelu. Překresleno dle [55]. .....	36
Obrázek 12 In situ gel. Překresleno dle [55]. .....	37
Obrázek 13 Rozložení slz v přítomnosti kontaktní čočky. Překresleno dle [81].....	43
Obrázek 14 Metoda soaking. ....	44
Obrázek 15 Molekulární imprinting. ....	45
Obrázek 16 Začlenění funkčních molekul. ....	46
Obrázek 17 Metoda povlakování. ....	46
Obrázek 18 Impregnace superkritickým CO <sub>2</sub> . ....	47
Obrázek 19 Zjednodušené schéma hlavních částí UV-Vis spektrofotometru. Překresleno dle [94].....	48
Obrázek 20 Strukturní vzorec tetrakain hydrochloridu, převzato z [95]. ....	51
Obrázek 21 Strukturní vzorec riboflavin fosfátu, převzato z [96]. ....	52
Obrázek 22 Použité kontaktní čočky .....	52
Obrázek 23 Schéma modelového zařízení představující oko. Obrázek použit podle CC-BY licence (Autor. P. Urbánek a kol.) [90].....	53
Obrázek 24 3D model umělého oka. ....	54
Obrázek 25 Grafy závislosti absorpance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu tetrakain hydrochloridu v daných časech.....	57
Obrázek 26 Grafy závislosti absorpance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu tetrakain hydrochloridu v daných časech.....	58
Obrázek 27 Grafy závislosti absorpance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu tetrakain hydrochloridu v daných časech.....	59

Obrázek 28 Grafy závislosti absorpance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu riboflavin fosfátu v daných časech.....	60
Obrázek 29 Grafy závislosti absorpance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu riboflavin fosfátu v daných časech.....	61
Obrázek 30 Grafy závislosti absorpance na vlnové délce pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu riboflavin fosfátu v daných časech.....	62
Obrázek 31 Grafy závislosti průměrného přírůstku hmotnosti uvolněné látky na čase pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu tetrakain hydrochloridu .....	65
Obrázek 32 Grafy závislosti průměrného přírůstku hmotnosti uvolněné látky na čase pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu riboflavin fosfátu .....	66
Obrázek 33 Grafy závislosti hmotnosti uvolněné látky v čase pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu tetrakain hydrochloridu .....	68
Obrázek 34 Grafy závislosti hmotnosti uvolněné látky v čase pro vzorky získané během uvolňovacího experimentu riboflavin fosfátu .....	69

**SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1 Přehled typů refrakčních operací [34]. .....	24
Tabulka 2 Objem roztoku pro daný čas odběru .....	63
Tabulka 3 Hodnoty průměrných hmotností pro tetrakain hydrochlorid .....	64
Tabulka 4 Hodnoty průměrných hmotností pro riboflavin fosfát.....	64